

Mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el daño cardiovascular en pacientes portadores de la COVID-19

Physical mechanisms involved in cardiovascular damage of the COVID-19 carriers

Alejandro Jarol Pavón Rojas¹, Sergio Orlando Escalona González¹, Lisvan Cisnero Reyes¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas, Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta". Las Tunas, Cuba.

Recibido: 7 de mayo de 2020

Aceptado: 31 de agosto de 2020

Publicado: 13 de octubre de 2020

Citar como: Pavón-Rojas AJ, Escalona-González SO, Cisnero-Reyes L. Mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el daño cardiovascular en pacientes portadores de COVID-19. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2020 [Citado: Fecha de Acceso]; 24(5): e4482. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/4482>

RESUMEN

Introducción: la COVID-19 es una enfermedad nueva con repercusión directa sobre el sistema cardiovascular.

Objetivo: describir los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el daño cardiovascular en pacientes portadores de COVID-19.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica, mediante artículos recuperados en PubMed, SciELO, Ebsco y ClinicalKey. Se emplearon 27 referencias.

Desarrollo: diferentes mecanismos fisiopatológicos se asocian al daño cardiovascular en pacientes con COVID-19, entre ellos la injuria miocárdica directa, invasión viral de los cardiomiocitos, alteración del índice suministro-demanda del miocardio, ruptura de la placa de ateroma y trombosis coronaria, inflamación sistémica, desequilibrios hidroelectrolíticos.

Conclusiones: determinar los mecanismos involucrados en el daño cardiovascular es un pilar fundamental como estrategia preventiva y de tamizaje en estos pacientes. La respuesta inflamatoria, los cambios hemodinámicos secundarios al proceso viral, así como la hipoxemia, constituyen mecanismos de repercusión negativa sobre la salud cardiovascular, llevando al desarrollo de lesión cardíaca aguda.

Palabras clave: Enfermedades Cardiovasculares; Infecciones Por Coronavirus/Fisiopatología.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 is a new disease which provokes damage to human health, with direct impact on the cardiovascular system.

Objective: to describe the pathophysiogenic mechanisms involved in the cardiovascular damage in COVID-19 patients.

Method: a literature review was carried out, through articles retrieved in PubMed, SciELO, EBSCO and ClinicalKey, using 27 references.

Development: different pathophysiogenic mechanisms are associated with cardiovascular damage in COVID-19 patients; among them direct myocardial injury, viral invasion of cardiomyocytes, alteration of myocardial supply-demand index, atheroma-plaque rupture and coronary thrombosis, systemic inflammation and electrolyte imbalances.

Conclusions: determining the mechanisms involved in cardiovascular damage is a fundamental pillar as a preventive and screening strategy in COVID-19 patients. Inflammatory response, secondary hemodynamic changes to the viral process, as well as hypoxemia, are mechanisms of negative impact on cardiovascular health, leading to the development of acute cardiac injury.

Keywords: Cardiovascular Diseases; Coronavirus Infections/Physiopathology

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus (CoVs) son ARN virus de cadena positiva no segmentada con un genoma rodeado por una capa proteica. La mayoría de los CoVs causan enfermedades en sus especies hospederas particulares; aquellos que pueden infectar a los humanos a través de la transmisión de especies cruzadas se han convertido en una amenaza importante para la salud pública.⁽¹⁾

Después del SARS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo) de 2003 y el MERS-CoV (coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio) de 2009, la humanidad ha sido atacada por otro coronavirus en 2020. El SARS-CoV-2, que en febrero del presente año la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó la enfermedad producida por este agente, con el nombre de COVID-19 (coronavirus disease-2019). Fue detectado por primera vez en China, en diciembre de 2019, en Wuhan, capital de la provincia de Hubei.⁽²⁾

Se ha informado que este nuevo virus se propaga por vía aérea, a través de las microgotas de Flügge emitidas por las personas infectadas y mediante el contacto de una persona a otra o con algún material contaminado. Los pacientes más graves presentan síntomas de neumonía viral que incluyen fiebre, dificultades respiratorias y una impregnación bilateral de los pulmones.⁽¹⁾

El SARS-CoV-2 pertenece a la subfamilia *Orthocoronavirinae*, género *Coronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus), dentro de ellos al linaje 2. El genoma del SARS-CoV-2 está formado por un ARN de una sola cadena de unos 30 000 nucleótidos y seis ORF (*open readingframes*), idénticos al resto de coronavirus, y varios genes adicionales. La mayoría de estos genes solo presentan una homología del 80 % con el antiguo virus SARS-CoV; sin embargo, los genes implicados en la replicación presentan una homología del 94 % con este virus.⁽³⁾ El 11 de marzo de 2020, debido a la gran propagación del SARS-CoV-2 por el mundo, la COVID-19 fue declarada como pandemia.⁽⁴⁾

Desde el inicio del actual brote de coronavirus, ha habido una gran preocupación delante de una enfermedad que se ha propagado rápidamente en varias regiones del mundo, con diferentes impactos. El 18 de marzo de 2020, los casos confirmados de COVID-19 ya habían superado 214 mil en todo el mundo.⁽⁵⁾

A finales de marzo el número de pacientes confirmados excedía los 775 000 en más de 160 países, y el número de personas infectadas probablemente era mayor. Hasta ese entonces, más de 360 00 personas habían fallecido por causa de esta enfermedad.⁽⁶⁾

Según datos oficiales de la OMS, hasta el día 12 de abril de 2020 se habían confirmado en el mundo más de 1 700 000 casos de COVID-19, y las muertes superaban la cifra de 110 000. En las Américas el número de casos confirmados era de 644 986, y se reportaban más de 25 000 muertes. En Cuba, hasta esa fecha, habían sido confirmados 726 casos, de los cuales fallecieron 21 (2,89 %), y 121 (16,6 %) recibieron alta médica.⁽⁷⁾

En la patogénesis de la infección por SARS-CoV-2 se ha sugerido el reconocimiento de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2) por la proteína S del virus. Dicha unión es cebada por la proteasa celular transmembrana serín 2 (TMPRSS 2), que facilita la entrada y propagación en las células receptoras. La ACE 2 está ampliamente expresada en las células alveolares pulmonares de tipo II y en las células del endotelio capilar. Además, las células alveolares expresan a TMPRSS2. Ello explica que la COVID-19 se presente como una enfermedad respiratoria severa.⁽⁸⁾

La infección del pulmón por este virus conduce a una tormenta de citoquinas con niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, lo cual da lugar a edema, disfunción del intercambio de aire, distress respiratorio agudo e infección secundaria, lo cual puede resultar en la muerte. La expresión de ACE 2 es también vista en otros tejidos extrapulmonares, como es el caso del corazón. Tal patrón de expresión explica por qué los pacientes infectados que se encuentran en cuidados intensivos sufren no solo síndrome de distress respiratorio agudo, sino también de otras complicaciones cardiovasculares.⁽⁸⁾

A pesar de que la COVID-19 se presenta típicamente con síntomas de una infección respiratoria del tracto inferior, una proporción significativa de pacientes experimentan síntomas cardiovasculares en la presentación inicial de la enfermedad.⁽⁹⁾

Debido a la gran amenaza que representa esta pandemia, unido a la existencia de una amplia dispersión de contenidos en la literatura científica; la presente investigación tiene como objetivo describir los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el daño cardiovascular en pacientes portadores de COVID-19.

DESARROLLO

Entre los pacientes confirmados de infección por SARS-CoV-2 por la Comisión Nacional de China (NHC); muchos demandaron atención médica por presentar síntomas cardiovasculares como palpitations y dolor en el pecho. Entre las personas que murieron, el 11,8 % de los pacientes sin enfermedades cardiovasculares subyacentes presentaron daño cardíaco importante, con niveles elevados de troponinas de alta sensibilidad cardíaca o paro cardíaco durante su estadía hospitalaria.⁽¹⁰⁾

Aunque el tracto respiratorio es el blanco primario para el SARS-CoV-2, el sistema cardiovascular se afecta de diferentes formas. Existen disímiles mecanismos involucrados en el desarrollo de daño cardiovascular en la COVID-19.⁽¹¹⁾

Injuria miocárdica directa

El SARS-CoV-2 entra en las células humanas al fijarse a la ACE 2, la cual está altamente expresada en el corazón y los pulmones. La ACE 2 juega un papel importante en la regulación neurohumoral del sistema cardiovascular en la salud normal, como también en diversas entidades nosológicas. La fijación del SARS-CoV-2 a la ACE 2 puede dar como resultado alteración de las vías de señalización de la ACE 2, lo que conduce a injuria aguda miocárdica y pulmonar.⁽¹²⁾

Invasión viral de los cardiomiocitos

El SARS-CoV-2 puede invadir los miocitos y causar daño directo.⁽¹³⁾ Según Bansal⁽¹⁴⁾ esto está soportado por estudios previos de autopsias en pacientes que habían fallecido por SARS durante su estallido en Toronto. En este estudio, el ARN viral fue detectado en autopsias en 35 % de los corazones muestreados, lo que evidencia lesión miocárdica directa por el virus.

Alteración del índice suministro-demanda del miocardio

El incremento de la demanda cardiometabólica asociada con la infección sistémica acoplada con la hipoxia causada por la enfermedad respiratoria aguda, pueden deteriorar la relación suministro y demanda de oxígeno del miocardio. Este suceso puede conducir a la lesión aguda del mismo, secundaria a esa hipoxia.⁽¹⁴⁾

Ruptura de la placa de ateroma y trombosis coronaria

La inflamación sistémica, así como el estrés debido al aumento del flujo sanguíneo coronario, puede precipitar la ruptura de la placa de ateroma. Esto, unido a la alteración del índice suministro-demanda del miocardio, conlleva a la ocurrencia de eventos isquémicos, principalmente infarto agudo de miocardio. El ambiente protrombótico creado por la inflamación sistémica también incrementa el riesgo de infarto.⁽¹⁴⁾

En un metaanálisis⁽¹⁵⁾ se reportó que, entre los pacientes que requirieron cuidados intensivos (20,3 %), el 13 % presentó eventos isquémicos, de los cuales el 13,9 % fallecieron.

En un estudio en Italia,⁽¹⁶⁾ más de dos tercios de los pacientes que fallecieron por COVID-19 tenían diabetes o antecedente de enfermedad isquémica cardíaca. El infarto agudo del miocardio ha sido reconocido como un factor importante en el pronóstico de la enfermedad viral, haber sufrido un infarto incrementa la posibilidad del desarrollo de complicaciones.

Inflamación sistémica

Las formas más severas de COVID-19 se caracterizan por respuesta inflamatoria sistémica aguda y tormenta de citoquinas, lo cual puede dar como resultado lesión en órganos múltiples, esto provoca fracaso multiorgánico. Los estudios han mostrado niveles circulatorios altos de citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 en estado grave/crítico.^(17,18)

Desequilibrios electrolíticos

Los desequilibrios electrolíticos pueden ocurrir en cualquier enfermedad sistémica crítica y pueden precipitar arritmias, especialmente en pacientes con antecedentes de afecciones cardíacas. Hay interés particular acerca de la hipocalcemia en la COVID-19, debido a la interacción del SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La hipocalcemia aumenta la vulnerabilidad para diversas taquiarritmias.⁽¹⁹⁾

Es difícil de esbozar el espectro de presentaciones cardiovasculares de la COVID-19. Sin embargo, en base a la evidencia disponible, parece que las secuelas cardiovasculares pueden extenderse desde arritmias cardíacas, injuria miocárdica aguda, miocarditis y síndrome coronario agudo, hasta colapso cardíaco y shock cardiogénico.⁽²⁰⁾

Varios informes^(10,15,16) han denotado la incidencia y los tipos de eventos cardiovasculares adversos asociados con COVID-19. En un estudio⁽²¹⁾ realizado en China, las arritmias estuvieron presentes en 16,7 % de los pacientes hospitalizados; y el 7,2 % experimentó injuria cardíaca aguda.

La injuria cardíaca, definida como una detección superior al 99 percentil de niveles sanguíneos de troponina I de alta sensibilidad cardíaca o presencia de nuevas anomalías electrocardiográficas o ecocardiográficas, ocurrió en el 19,7 % de los pacientes. Estos eventos presentaron mayor incidencia entre pacientes de mayor edad y en aquellos con comorbilidades asociadas.⁽²¹⁾

Según Ferrari y col.,⁽²²⁾ el 26 % de los pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario Zhongnan de Wuhan, requirieron cuidados intensivos cardiovasculares. De estos, el 16,7 % desarrolló arritmias y el 7,2 % un síndrome coronario agudo. Según Foo y col.,⁽²³⁾ las observaciones clínicas sugieren que las complicaciones cardiovasculares son una importante causa, así como un factor de riesgo significativo de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Ena y col.,⁽²⁴⁾ en un análisis de 41 pacientes con COVID-19, reportaron complicaciones que incluyeron fracaso respiratorio agudo en 29 %, lesión cardíaca aguda 12 % e infecciones secundarias 12 %.

Otro estudio⁽²⁵⁾ publicado a partir del análisis retrospectivo del banco de datos de dos hospitales de Wuhan (Jin Yin-tan y Tongji), evaluó 150 casos confirmados de SARS-CoV-2, de los cuales 68 (45 %) fallecieron. De los pacientes que fallecieron, el 63 % presentaron enfermedad de base, con predominio de enfermedades cardiovasculares. En los pacientes con enfermedades cardiovasculares asociada se incrementó el riesgo de muerte.

Palacios-Cruz y col.,⁽²⁶⁾ refieren mayor mortalidad en pacientes pasada la quinta década de vida, donde la presencia de comorbilidades (cardíacas, accidente cerebrovascular y diabetes) incrementó este riesgo, así como la susceptibilidad a enfermar.

Manejo del paciente con enfermedad cardiovascular y COVID-19

Resulta importante, ante la presencia de síntomas cardiovasculares, tratar al paciente como de riesgo, con posible infección de COVID-19 hasta que se descarte mediante diagnóstico molecular. Se ha reportado por varios estudios^(10,15,16,27) la asistencia a consulta por síntomas cardiovasculares, sin presencia de síntomas respiratorios, que posteriormente fueron diagnosticados con COVID-19.

En el proceso de manejo de la COVID-19, debe prestarse rigurosa atención al daño tanto pulmonar como cardiovascular. La identificación temprana, los tratamientos efectivos y oportunos, el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica y electrofisiológica, son de gran significado en el tratamiento efectivo y el pronóstico a largo plazo de estos pacientes.⁽²⁷⁾

Las generalidades en el tratamiento de pacientes con COVID-19 que desarrollan complicaciones cardiovasculares o con enfermedades cardiovasculares establecidas, no difiere del manejo estándar de un paciente sin COVID-19, según lo establecido en los protocolos médicos.^(28,29)

Un aspecto a tener en cuenta, es evitar el empleo innecesario de pruebas diagnósticas (troponinas cardíacas y ecocardiografía) si no son necesarios, de igual manera, se desalienta a la medición aleatoria de troponinas y péptidos natriuréticos.^(27,29,30)

De igual manera, la literatura se manifiesta en contra de suspender la terapia con inhibidores de la encima convertidora de angiotensina (IECA) y de antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA).^(31,32,33)

El Sistema Nacional de Salud de Cuba, tiene como base la atención individualizada, bajo el precepto de que no existen enfermedades sino enfermos. Los protocolos e informaciones sobre el manejo del paciente con afecciones cardiovasculares con COVID-19 o daño cardiovascular secundario a esta enfermedad, se encuentran en constante revisión y perfeccionamiento.

CONCLUSIONES

Diferentes mecanismos fisiopatológicos se asocian al daño cardiovascular en pacientes con COVID-19, entre ellos la injuria miocárdica directa, invasión viral de los cardiomiocitos, alteración del índice suministro-demanda del miocardio, ruptura de la placa de ateroma y trombosis coronaria, inflamación sistémica, desequilibrios hidroelectrolíticos. La respuesta inflamatoria, los cambios hemodinámicos secundarios al proceso viral, así como la hipoxemia; constituyen mecanismos de repercusión negativa sobre la salud cardiovascular, que llevan al desarrollo de lesión cardíaca aguda. El diagnóstico precoz de la enfermedad cardiovascular, basado en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos constituye una herramienta esencial en el pronóstico de los pacientes portadores de COVID-19.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Declaración de autoría

AJPR, SOEG y LCR participaron en la concepción y diseño del artículo, la redacción, revisión y aprobación del artículo y su versión final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Qiu H, Wu J, Hong L, Luo Y, Song Q, Chen D. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 20(6): 689-696. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30198-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30198-5/fulltext)
2. Zhao G. Tomar medidas preventivas inmediatamente: evidencia de China sobre el COVID-19. *GacSanit* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 34(3): 217-219. Disponible en: <https://www.gacetasanitaria.org/es-tomar-medidas-preventivas-inmediatamente-evidencia-articulo-S0213911120300777>
3. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 21(1): 17-22. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-vacunas-72-articulo-el-sars-cov-2-una-nueva-zoonosis-S1576988720300042>
4. Ferreira MJ, Irigoyen MC, Consolim-Colombo F, Kerr-Saraiva JF, De Angelis K. Vida físicamente activa como medida de enfrentamiento a COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 114(4): 601-602. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340524970_Vida_Fisicamente_Ativa_como_Medida_de_Enfrentamiento_ao_COVID-19_Atividade_fisica_COVID-19
5. Ribas-Freitas AR, Napimoga M, Donalísio M. Análise da gravidade da pandemia de Covid-19. *Epidemiol. Serv. Saude, Brasília* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 29(2): e2020119. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2237-96222020000200900
6. Wynants L, Calster BV, Bonten MM, Collins G. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 369: 1328. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1328>
7. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Datos del Minsap sobre COVID 19 (12 de marzo de 2020). [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19>
8. Shetty AK. Mesenchymal Stem Cell Infusion Shows Promise for Combating Coronavirus (COVID-19) Induced Pneumonia. *Aging and Disease* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 11(2): 462-464. Disponible en: <http://www.aginganddisease.org/EN/10.14336/AD.2020.0301>
9. Hulot JS. COVID-19 in patients with cardiovascular diseases. *Archives of Cardiovascular Disease* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 113(4): 225-226. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875213620300802?via%3Dihub>
10. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 17: 259-260. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5>

11. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 41(19): 1798–1800. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/19/1798/5809453>
12. Li B, Yang J, Zhao F. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 109(5): 531-538. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161990/>
13. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 309: 70-77. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S016752732031593X?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS016752732031593X%3Fshowall%3Dtrue&referrer=>
14. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 14(3): 247-250. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402120300539?via%3Dihub>
15. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo, Villamizar-Peña R. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1477893920300910>
16. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* [Internet]. Marzo 2020 [citado 15/04/2020]; 395(10231): 1225-1228. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(20\)30627-9/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(20)30627-9/fulltext)
17. Zhou F, Yu T, Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 395(10229):1054-1062. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620305663?via%3Dihub>
18. Huang C, Wang Y, Li X. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020 [citado 15 de abril 2020]; 395(10223): 497-506. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301835?via%3Dihub>
19. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.27.20028530v1.full.pdf+html>
20. Gupta MD, Girish MP, Yadav G, Shanker A, Yadav R. Coronavirus Disease 2019 and Cardiovascular System: Impacts and Implications. *Indian Heart Journal* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 72(1): 1-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0019483220300481?via%3Dihub>
21. Percy E, Luc JGY, Vervoort D, Hirji S, Ruel M, Coutinho T. Post-Discharge Cardiac Care in the Era of Coronavirus 2019: How Should We Prepare? *Canadian Journal of Cardiology* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 36(6): 956-960. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0828282X20303883?via%3Dihub>

22. Ferrari R, Di Pasquale G, Rapezzi C. Commentary: What is the relationship between Covid-19 and cardiovascular disease? *International Journal of Cardiology* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 310: 167-168. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167527320313875?via%3Dihub>
23. R Foo, Y Wang, W-H Zimmermann. Cardiovascular molecular mechanisms of disease with COVID-19. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* [Internet]. 2020 [citado 15 de abril 2020]; 141: 107. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151487/>
24. Ena J, Wenzel RP. Un nuevo coronavirus emerge. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 220(2):115-116. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.01.001>
25. Varejão-Strabelli TM, Everson-Uip D. COVID-19 e o Coração. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]. Disponible en: http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2020/AOP_2020-0209.pdf
26. Palacios-Cruz M, Santos E, Velázquez-Cervantes MA, León-Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256520300928>
27. Li G, Hu R, Gu X. A close-up on COVID-19 and cardiovascular diseases. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* [Internet]. 2020 [citado 15/04/2020]; 30(7): 1057-1060. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0939475320301083?via%3Dihub>
28. Guo T, Fan Y, Chen M. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019(COVID-19). *JAMA Cardiol.* [Internet]. 2020 [citado 24/4/2020]; 5(7):811-818. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>
29. Gómez-Tejeda JJ, Hernández-Pérez C, Aguilera-Velázquez Y. Afectación del sistema cardiovascular en la infección por SARS-CoV-2. *Univ Méd Pinareña* [Internet]. 2020 [citado 20/05/2020]; 16(3):e521. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/521>
30. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* [Internet]. 2020 [citado 24/4/2020]; 5(7): 819-824. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763843>
31. Sellén Crombet J, Sellén Sánchén E, Sellén Fundora L, Pena Pérez EE. Relación entre sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 25/4/220]; 19(2): 3302. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3302/2500>
32. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *Journal of Autoimmunity* [Internet]. 2020 [citado 25/04/2020]; 109. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
33. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 24/4/2020]; 5(7):831-840. Disponible desde: <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>