



ARTÍCULO DE REVISIÓN

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES Y COVID-19

Santa Cruz A, Flores E, Paucar LA, Abal MS, Cutire ER, Molero TE

PALABRAS CLAVE:

COVID-19
SARS-CoV-2
Biomarcadores
Miocarditis
Arritmias
Infarto agudo del
miocardio

RESUMEN:

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) ha tenido mucho impacto en la salud mundial durante los últimos dos años. Y las complicaciones cardiovasculares tienen una alta prevalencia en los pacientes con COVID-19 y son motivo frecuente de hospitalización, mortalidad y secuelas.

Precisamente en esta revisión se describen los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de estas complicaciones, así como las manifestaciones cardíacas de esta enfermedad, que incluyen el infarto de miocardio, miocarditis viral y arritmias.

KEY WORDS:

COVID-19;
SARS-CoV-2
Biomarkers
Myocarditis
Arrhythmias
Acute myocardial
myocardial infarction

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19) has had a major impact on global health over the past two years. Cardiovascular complications are highly prevalent in patients with COVID-19 and are a frequent cause of hospitalization, mortality and sequelae.

This review describes the main pathophysiological mechanisms involved in the appearance of these complications, as well as the cardiac manifestations of this disease, which include myocardial infarction, viral myocarditis and arrhythmias.

INTRODUCCIÓN:

En etapas iniciales de la pandemia y debido a los pocos estudios realizados respecto a esta enfermedad, se creía que el coronavirus causaba síntomas netamente respiratorios; sin embargo, a medida que el número de pacientes iba aumentando, se observó que la enfermedad cardiovascular tenía un papel fundamental en el desarrollo y pronóstico de la infección ⁽¹⁾.

Los pacientes que presentaban antecedentes cardiovasculares conforman el grupo de mayor riesgo de morbilidad y mortalidad; es decir son motivo frecuente de hospitalizaciones, reingresos y morbimortalidad y pueden originar secuelas que requerirán seguimiento a largo plazo; sin embargo, los individuos sanos que cursaban con infección grave también podían tener compromiso cardiovascular agudo ⁽²⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR:

Existen distintos mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares del COVID-19. Dentro de estos se abordará especialmente: La inflamación y daño miocárdico, el Estado protrombótico e Isquemia.

INFLAMACIÓN Y DAÑO MIOCÁRDICO:

El daño miocárdico en los pacientes con COVID-19 tiene una elevada prevalencia y se ha relacionado con la gravedad de esta enfermedad ⁽¹⁾.

Entre un 7 y un 28% de los pacientes tienen elevación de troponina y valores

aumentados al ingreso, los cuales se mantienen durante la hospitalización y que se han asociado con riesgo de eventos adversos hospitalarios que requieren de ventilación mecánica, aparición de arritmias y muerte. Asimismo, se ha objetivado una importante proporción de pacientes con péptidos natriuréticos aumentados, y la combinación de ambos marcadores es pronóstica de necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte ⁽¹⁾.

Se debe tener en cuenta que el daño miocárdico se da en cualquiera de las tres etapas de la enfermedad y su fisiopatología es diversa e incierta ⁽¹⁾.

Los mecanismos por los que el SARS-CoV-2 podría ocasionar daño miocárdico son:

Daño miocárdico directo por la infección viral:

Múltiples casos indican que la miocarditis fulminante es uno de los potenciales eventos adversos de la COVID-19; sin embargo, este mecanismo no está claramente establecido y podría ser multifactorial.

La infección por el SARS-CoV-2 podría ser directa de cardiomiocitos mediada por los receptores de la ECA2, con lisis celular y activación de la respuesta inmunitaria innata con liberación de citocinas 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

citólisis y además, se produciría una migración de macrófagos, causa de la inflamación crónica con disfunción ventricular.

La invasión del virus a través de los receptores de la ECA-2 no daría al virus solo la entrada en la célula, sino también una disminución de la expresión de estos receptores con disminución de la conversión de la angiotensina II en angiotensina 1-7 y disminución de los efectos protectores cardiovasculares derivados ⁽¹⁾.

Daño miocárdico secundario a hipoxemia por insuficiencia respiratoria:

En etapas tempranas de la enfermedad, el virus infiltra el parénquima pulmonar y comienza a proliferar. En esos momentos la enfermedad cursa con síntomas constitucionales leves, dados por la activación de la inmunidad innata, fundamentalmente monocitos y macrófagos, lo cual lleva a un daño tisular y procesos inflamatorios secundarios con vasodilatación, permeabilidad endotelial y reclutamiento leucocitario, todo ello seguido de mayor daño pulmonar, hipoxemia y estrés cardiovascular, que pueden ser causa de elevación de marcadores de daño miocárdico como traducción de un daño miocárdico subyacente ⁽¹⁾.

Respuesta inmunitaria e inflamación secundaria a infección (tormenta de citocinas):

La invasión celular por el SARS-CoV-2 provoca una reacción inmunitaria ineficaz pero amplificada, con una liberación de

citocinas inflamatorias que puede resultar en reacción inflamatoria sistémica, sepsis y daño multiorgánico. La existencia de miocarditis en la COVID-19 sin infiltración viral puede ser la manifestación de la afección cardíaca por esta inflamación sistémica.

Por otro lado, la IL-6 hace un papel fundamental, y es un importante predictor de mortalidad, además, es un biomarcador que se ha relacionado con morbilidad cardiovascular en relación con aterosclerosis.

A su vez la tormenta de citocinas con aumento de IL-6 que se observa en algunos pacientes, podría tener consecuencias cardiovasculares importantes al causar taquicardia, hipotensión y disfunción ventricular ⁽¹⁾.

ESTADO PROTROMBÓTICO

Las complicaciones trombóticas están emergiendo secuelas importantes que contribuyen a morbilidad significativa. Se han documentado criterios diagnósticos de CID hasta en un 71% de los pacientes fallecidos, lo que se explicaría por el estado crítico de estos pacientes.

Por otro lado, no solo las formas graves de CID se han relacionado con la COVID-19, sino también otros fenómenos trombóticos como la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda, el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto agudo de miocardio (IAM).

varios estudios que informan de que el comportamiento de las variables de coagulación y el recuento de plaquetas en estos pacientes indica un estado protrombótico de hipercoagulación ⁽³⁾. Se desconoce si estos cambios son un efecto específico del SARS-CoV-2 o son una consecuencia de la tormenta de citocinas asociada con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ⁽¹⁾.

Algunos de estos cambios son:

Cifras de dímero D aumentadas. La proporción de pacientes con dímero D aumentado oscila entre el 14 y el 46%⁴³. Metaanálisis recientes coinciden en una relación directa entre el dímero D y la gravedad de la COVID19 considerada como la necesidad de ventilación mecánica, ingreso en unidad de cuidados intensivos o muerte.

Trombocitopenia leve. Se ha detectado en un 5-18% de estos pacientes, normalmente leve (media, 100.000 plaquetas/pl) y relacionada con la gravedad

Prolongación del tiempo de protrombina. Solo un 2-11% de la población estudiada presenta prolongación del tiempo de protrombina durante la hospitalización. Se asocia con la gravedad de la enfermedad.

Tiempo de tromboplastina parcial activado. Se trata de una alteración controvertida. Existen variaciones en los tiempos de tromboplastina parcial activados en un 6-26% de estos pacientes, pero pueden tanto aumentar como reducirse ⁽³⁾.

Los mecanismos fisiopatológicos

Regulación negativa de la expresión de ECA2

La ECA2 participa en el sistema renina-angiotensina-aldosterona catalizando la conversión de la angiotensina II a angiotensina 1-7. Esta, mediante su unión a los receptores AT1, se opone a las acciones vasoconstrictoras, proinflamatorias, prooxidantes, proliferativas y profibróticas ejercidas por la angiotensina II⁴⁹. La regulación negativa de la expresión de ECA2 produce un estado proinflamatorio y prooxidativo que contribuye de manera directa al estado protrombótico ⁽⁴⁾.

Daño directo por infección viral a nivel vascular

El músculo liso vascular y el endotelio presentan en su membrana el receptor de ECA-2, por lo que es un tejido con invasión y proliferación viral demostrada⁵¹. La proliferación viral y el daño celular a este nivel produciría la activación de macrófagos que liberan citocinas (principalmente IL-1 β e IL-6), que promueve la expresión de moléculas de adhesión para la activación endotelial, la infiltración de células inflamatorias y la inflamación vascular que da lugar a una vasculitis aguda ⁽⁴⁾.

Inflamación sistémica y tormenta de citocinas

Es uno de los mecanismos más aceptados para explicar la asociación de la COVID-19 con los eventos trombóticos y está presente

en el 80-100% de los casos complicados de COVID-19. Diversos trabajos de investigación en el seno de neumonías graves con inflamación sistémica objetivan alteraciones en los 3 niveles de la hemostasia (sistema de coagulación, actividad plaquetaria y función vascular).

Estrés oxidativo

Las neumonías, principalmente en situaciones de inflamación sistémica, hiperactiva las cascadas de producción de radicales libres de oxígeno a través de la vía de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa 2 (NOX2). Estos radicales libres de oxígeno están implicados tanto en la coagulación como en la activación plaquetaria y actúan como señal para promover la generación de trombina o la agregación plaquetaria o inhibir la dilatación arterial⁽³⁾.

ISQUEMIA MIOCÁRDICA

Es una complicación en pacientes COVID-19, sobre todo en aquellos que poseen enfermedad coronaria previa o que posean factores de riesgos cardiovasculares. La generación de un estado inflamatorio y de un estado protrombótico favorecen a la isquemia miocárdica, existen 3 condiciones que van a favorecer la generación de la isquemia miocárdica, tenemos:

-En primer lugar el aumento de la demanda de oxígeno que se da debido a la taquicardia, fiebre, aumento de la fuerza de contracción (secundario al aumento de la actividad simpática en estos pacientes) y que junto a

la disminución en el aporte de oxígeno (debido a la insuficiencia respiratoria resultado al estado inflamatorio pulmonar que es común en pacientes con COVID-19), favorecen a un estado de isquemia cardíaca y a su principal complicación que es un infarto agudo de miocárdico al favorecer el desbalance entre el aporte y la demanda de oxígeno⁽²⁾.

-Rotura de placa aterosclerótica que se favorece por el estado protrombótico el cual genera a que el endotelio pierda su capacidad de regular la coagulación produciendo un estado de desequilibrio en la que se ve favorecido el estado protrombótico, producto de la liberación de citosinas que favorece a la activación fibrinolítica, la destrucción del endotelio también favorece la liberación de factores de coagulación como el factor de Von Willebrand, todo esto lleva a que el ateroma debido a la labilidad del endotelio dañado se libere hacia la luz del endotelio y debido al estado protrombótico se dé más fácilmente la formación de un coágulo y así desencadenar un IAM. Otra condición es que el COVID-19 favorece la acción de la angiotensina 2 lo cual se sabe que favorece a la vasoconstricción y a un estado profibrótico del corazón lo cual suma para generar daño por isquemia miocárdica⁽⁵⁾.

Afección microvascular, se da por el daño directo que ocasiona el virus del COVID-19 que tiene afinidad por los receptores de ECA 2 la cual se encuentra en células endoteliales y células miocárdicas, esta afinidad permite

al virus COVID-19 entrar dentro de la célula y causar la lisis. Otro mecanismo es el daño indirecto que se da por la liberación de citosinas los cuales favorecen al estado protrombótico y también favorecen la proliferación del estado inflamatorio a otros vasos, toda estas complicaciones en conjunto favorecen a la formación de microangiopatías y microtrombosis lo cual favorece a la isquemia y todas sus complicaciones⁽⁶⁾.

RELACIÓN CON EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) se encuentra a nivel pulmonar y en el endotelio vascular, dicha enzima permite la conversión de angiotensina I a angiotensina II para ejercer sus funciones vasoconstrictoras, proliferativas y retención de Na⁺ y H₂O⁽²⁾. En pacientes infectados con SARS-CoV-2 se encontraron niveles elevados de angiotensina II asociados con la carga viral, por lo que se indica que la proteína espiga de SARS-CoV reduce la expresión de ECA2, enzima que se tratará a continuación, elevando así los niveles de angiotensina II plasmáticos, teniendo como efecto el aumento del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares⁽⁷⁾.

Según estudios experimentales, los pacientes que son tratados con inhibidores de la ECA (IECA's) o bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARAII) tenían una mayor expresión de ECA y ECA2, este último también se expresa en pulmón, corazón, células endoteliales y de músculo liso,

intestino, riñón, cerebro y testículo, esto hace que permita que haya un mecanismo de disfunción de múltiples órganos considerándose como el sitio de entrada de SARS-CoV-2 a la célula⁽⁸⁾. La ECA2 tiene como función convertir angiotensina II en angiotensina 1-7 y angiotensina I en angiotensina 1-9, estos con sus efectos vasodilatadores, antiproliferativos y natriuréticos opuestos a la acción de angiotensina II. En este sentido, se plantean hipótesis de que el uso de los fármacos mencionados podría aumentar la mortalidad en los pacientes cardiopatas, pero también se han hecho experimentos con SARS-CoV-1 en modelos animales donde se demostró una mejora de los síntomas con el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Aún no hay evidencia contundente que recomiende la suspensión de dichos fármacos en pacientes con COVID-19⁽²⁾.

BIOMARCADORES CARDÍACOS EN COVID-19

Un marcador que se eleva habitualmente en las infecciones respiratorias agudas severas es la troponina, el cual se consideró como componente de la lesión cardíaca, junto con cambios electrocardiográficos o ecocardiográficos de nueva aparición según algunos estudios realizados en China, por ejemplo, en algunos pacientes en Wuhan con COVID-19 que fueron monitorizados con electrocardiograma, se encontró elevación difusa mínima del segmento ST que se observaba mejor en derivaciones inferior y lateral, también se observó depresión del segmento ST con inversión de

onda T en derivaciones V1 y aVR⁽⁹⁾. Se ha reportado aumento en el nivel de creatina quinasa, especialmente en aquellos pacientes que requirieron ingresar a UCI, por lo tanto, existe una correlación directamente proporcional entre el grado de severidad de la infección y el compromiso cardíaco. Otros marcadores a los que se debe prestar importante atención son los péptidos natriuréticos, tanto el BNP (péptido natriurético cerebral) como el NT-proBNP (pro péptido natriurético cerebral), estos indican estrés miocárdico y, al igual que los marcadores antes mencionados, se elevan durante una infección respiratoria aguda severa denotando un mal pronóstico. Según los estudios en pacientes infectados por SARS-CoV-2, valores de NT-proBNP mayores a 88,6 pg/ml estuvieron asociados con mayor mortalidad intrahospitalaria. Por último, el incremento del dímero-D en pacientes con COVID-19 señala que es posible que la coagulación intravascular diseminada es parte de los mecanismos que aumentan el riesgo de muerte en los pacientes⁽²⁾.

COVID-19 Y SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Los pacientes que presentan un mayor riesgo de desarrollar un síndrome coronario agudo (SCA) son aquellos que tienen antecedentes de cardiopatía isquémica o aquellos con probabilidad de enfermedad aterosclerótica⁽²⁾.

Existen dos mecanismos por el cual la infección causa un SCA⁽²⁾:

Incrementa los requerimientos miocárdicos de oxígeno, generalmente asociado a insuficiencia respiratoria, pudiendo desencadenar un infarto agudo de miocardio tipo II, secundario a desbalance en la oferta/demanda de oxígeno⁽²⁾.

La respuesta inflamatoria sistémica puede desestabilizar las placas ateroscleróticas coronarias provocando un infarto agudo de miocardio tipo I⁽²⁾.

Autores describieron el impacto de la COVID-19 en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) que se sometieron a intervención coronaria percutánea (ICP) en un único centro, comparando los tiempos de intervención con un grupo control del año anterior. Estos encontraron un aumento del tiempo desde el inicio de los síntomas y el contacto con el médico; también reportaron retraso en la atención y en el diagnóstico de los pacientes después de la llegada al hospital. Los principales factores fueron: el temor por parte del paciente o del personal de salud de adquirir la infección por SARS-CoV-2 y el tiempo necesario para la instauración de las medidas de protección y bioseguridad del equipo de cardiología intervencionista⁽¹⁰⁾.

La utilización de estudios complementarios, como ecocardiograma y arteriografía coronaria, en pacientes con COVID-19 y lesión miocárdica o elevación de péptidos natriuréticos debería ser reservada para

aquellos en quienes se considere que estos procedimientos modificarán significativamente la conducta clínica y el pronóstico ⁽¹⁰⁾.

Dado que el escenario clínico de pacientes con COVID-19 e infarto agudo de miocardio es altamente probable, se han desarrollado recomendaciones para su atención ⁽¹⁰⁾.

El tratamiento del síndrome coronario agudo en pacientes con COVID-19 debe ser individualizado. Un reciente protocolo sugiere como paso inicial la toma de muestras para confirmar infección por SARS-CoV-2. En términos generales, se considera que hay beneficio en mortalidad cuando se comparan pacientes sometidos a ICP primaria frente a pacientes que reciben trombólisis. Sin embargo, este beneficio se debe balancear con el riesgo de exposición del personal de salud, por lo que la implementación de pruebas rápidas en pacientes sintomáticos respiratorios es fundamental. Tanto el caso sospechoso como el confirmado se abordan de la misma manera, evaluando la presencia de neumonía severa; en este escenario se propone un manejo médico conservador ⁽¹⁰⁾.

En los pacientes estables con IAMCEST y COVID-19 ⁽¹⁰⁾:

En las primeras 12 horas de inicio de los síntomas y sin contraindicaciones para trombólisis, debe realizarse esta estrategia de reperfusión ⁽¹⁰⁾.

Si hay un tiempo mayor a 12 horas o existe contraindicación para trombólisis, se debe evaluar el riesgo

y beneficio de realizar ICP de forma individualizada ⁽¹⁰⁾.

La ICP primaria debe ser considerada siempre y cuando se garantice el equipo de protección personal adecuado en la sala de cateterismo y se evalúen los riesgos de contagio. En caso se confirme un infarto tipo 1, o exista otra indicación diferente a la condición cardíaca, no hay evidencia para indicar antiagregantes o anticoagulantes en pacientes con infección por SARS-CoV2 y lesión miocárdica aguda ⁽¹⁰⁾.

MIOCARDITIS Y COVID 19

Una de las complicaciones por COVID 19 es la miocarditis aguda.

En un estudio a cargo del grupo del departamento de cardiología del Hospital West China se reportó un caso sobre un paciente masculino de 37 años que ingreso al hospital el 14 de enero del 2020 presentando dolor torácico, disnea de 3 días de evolución, asociado con deposiciones diarreicas e hipotensión. Al realizarle un examen electrocardiográfico presento una elevación del segmento ST y en la angiografía coronaria no se mostró evidencia de enfermedad epicárdica, también presento elevación de marcadores de lesión miocárdica (CK-MB, BNP). El tratamiento fue metilprednisolona de 200 mg/día durante 4 días para suprimir la inflamación, se le administro también inmunoglobulina humana 20g/día durante 4 días para regular la respuesta inmunológica. Al hacer seguimiento del paciente, este presento

mejoría en la cardiomegalia al realizarle una radiografía de tórax, también se observó una mejoría en cuanto a la función sistólica ventricular al realizarle una ecografía transtorácica, entre tanto los marcadores de lesión miocárdica también se normalizaron a la tercera semana. Por tanto, de esto se puede observar que tanto los antiinflamatorios con corticoides e inmunoglobulinas es útil en este tipo de pacientes ⁽²⁾.

El departamento de cardiología del Hospital Universitario King Khaild en Arabia Saudita en el 2016, se habló de un paciente varón de 60 años que presentaba síndrome respiratorio del oriente medio por coronavirus (MERS-CoV), también presento síntomas y signos de insuficiencia cardiaca congestiva y neumonía, también se observó elevación de troponina, proBNP y disfunción sistólica global izquierda en el electrocardiograma, con leve derrame pericárdico. En el EKG se observó una taquicardia sinusal e inversión difusa de la onda T. la resonancia nuclear magnética cardiaca mostro en las imágenes un realce tardío de gadolinio, un patrón lineal de señal incrementada en regiones subepicárdicas de la pared inferior y lateral del ventrículo izquierdo que indico miocarditis aguda, se le dio un tratamiento de antibióticos y furosemida, y al hacerle un seguimiento a los 3 meses, en el control ecocardiográfico no hubo mejoría en la función sistólica del ventrículo izquierdo ⁽²⁾.

En otros reportes se sugiere que administrar dosis altas de glucocorticoides no es

beneficioso para los pacientes que presenten una disfunción pulmonar, ya que los niveles de interleucina 6 se encuentran elevados en pacientes con neumonía por COVID 19, semejando así una tormenta de citoquinas ⁽²⁾.

En una publicación reciente del Instituto de Cardiología de la Universidad de Brescia en Italia sobre una paciente femenina de 51 años que presentaba síntomas por infección respiratoria alta, sin fiebre ni dolor torácico con deterioro de la clase funcional e hipotensión arterial, al realizarle el EKG presento una elevación difusa del segmento ST, sus biomarcadores de lesión miocárdica estaban incrementados, en la resonancia magnética también se mostró engrosamiento de la pared con hipoquinesia biventricular, especialmente en los segmentos apicales y disfunción ventricular izquierda, en cuanto a su tratamiento se le administro glucocorticoides como cloroquina, teniendo una evolución satisfactoria ⁽²⁾.

En cuanto al pronóstico de los pacientes con COVID 19 y choque no ha sido aun reportado sistemáticamente. En un estudio de 158 pacientes pertenecientes a los hospitales de Whuhan, el estado de choque fue la causa de muerte en un 40% de los casos y esto se debería principalmente a una miocarditis fulminante ⁽²⁾.

ARRITMIAS Y COVID 19

En COVID 19 hubo complicaciones mayores como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), arritmias y

choque. En un estudio de Wang et al. 46 pacientes diagnosticados con COVID 19 presentaron arritmias, de esto podemos decir que las arritmias se deben a infección por coronavirus y también estarían relacionados con los tratamientos necesarios para el manejo del choque circulatorio ⁽²⁾.

En una revisión sistémica en el 2016, publicada en Cochrane, se realizó 6 ensayos aleatorizados cuya población estaba comprendida por 1400, en los cuales se comparó la noradrenalina con la dopamina en pacientes con choque, donde se observó un mayor riesgo de arritmias por uso de dopamina. Los fármacos utilizados en el manejo de COVID 19 como: cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, lopinavir, ritonavir pueden ser responsables de producir prolongación del intervalo QT, torsión de puntas, hepatitis, pancreatitis aguda, neutropenia, anafilaxia. Los cuales a su vez pueden ser responsables de la muerte del paciente ⁽²⁾.

Se recomienda que se utilice como fármaco de primer día a la hidroxicloroquina, a su vez también se recomienda la monitorización del intervalo QT. Adicionalmente a esto se solicita electrolitos como calcio, magnesio y potasio, por otro lado, ir verificando los medicamentos administrados crónicamente, ya que como se mencionó pueden ser responsables de prolongar el intervalo QTc ⁽²⁾.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con

- COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. Revista Española de Cardiología Suplementos [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 16];20:2–8. Available from: <https://www.revespcardiol.org/es-fisiopatologia-enfermedad-cardiovascular-pacientes-con-articulo-S1131358720300285>
2. Figueroa Triana JF, Salas Márquez DA, Cabrera Silva JS, Alvarado Castro CC, Buitrago Sandoval AF. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. Revista Colombiana de Cardiología [Internet]. 2020 May [cited 2022 Jan 16];27(3):166–74. Available from: <https://www.scienceopen.com/document?vid=0dafa898-3f04-42c2-82ae-64f456c3591a>
3. Violi F., Pastor D., Cange mi R., Pignatelli P., Loffredo L. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. Thromb Haemost, 120 (2020), pp. 949-956 <http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1710317>
4. Liu P.P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying
5. COVID-19: implications for the cardiovascular system. Circulation, 142 (2020), pp. 68-78 <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
6. Fernandez A , Barisani J, Gueta J ,Bosio M, Chercoft J , Marino J, Diez M, Lescano A , Lucas L , Fairman F ,Thierer J, COVID-19. Su repercusión cardiovascular. Una revisión, 2020 . Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2020/07/v88n3a13.pdf>
7. Lopez J,Cardenas P.;Giraldo G ,Coronavirus - COVID 19: Más allá de la enfermedad pulmonar, qué es y qué sabemos del vínculo con el sistema cardiovascular;revista Colombiana de cardiología ; 2020; disponible en : <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v27n3/0120-5633-rcca-27-03-142.pdf>
8. Luo J, Zhu X, Jian J, Chen X, Yin K. Cardiovascular disease in patients with COVID-19: evidence from cardiovascular pathology to treatment. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai) [Internet]. 2021 Jan 11 [Cited Jan 14 2021]: 1-10. Disponible en: [10.1093/abbs/gmaa176](https://doi.org/10.1093/abbs/gmaa176)

9. Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Gaselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thrombosis Research* 196 [Internet]. 2020 [Cited Jan 14 2021]; 143-151. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.039>
10. Adu-Amankwaah J, Mprah R, Oluwafemi A, Ndzie M, Komla G y cols. The cardiovascular aspect of COVID-19. *Annals of medicine* [Internet]. 2021 [Cited Jan 24 2021]; 53(1), 227-236. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1861644>
11. Noria S, Bachini JP, Ramos MV. Coronavirus y sistema cardiovascular. *Rev Urug Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 2022 Ene 15]; 35(2): 193-208. Disponible en: [citado 2022 Ene 15]; 27(3): 166-174. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.29277/cardio.35.2.13>