

# Efectos cardioptrópicos directo del sars-cov-2 y su correlación clínica

Direct cardiotropic effects of SARS-CoV-2 and its clinical correlation

 Alicia Morocho Zambrano, MD<sup>1,2,3\*</sup>,  Julio Arboleda Demera, MD<sup>1,2</sup>,  María Quilumba Maldonado, MD<sup>1,2</sup>,  Cristian Ausay Romero, MD<sup>1,2</sup>,  Marlon Cárdenas Ruano, MD<sup>1,2</sup>,  María Herrera Herrera, MD<sup>1,2</sup>,  Juan Rojas Ronda, MD<sup>1,2</sup>,  Lizeth Mosquera Meza, MD<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina

<sup>2</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré".

Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV -2 y Covid-19.

<sup>3</sup>Unidad Regional de Terapia Nutricional y Metabolismo Humano. Subregión Andina

\*Autor de correspondencia: Alicia Morocho Zambrano, Médico General. Técnico Académico Titular. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré".

Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV -2 y Covid -19. República del Ecuador. Teléfono: +593 993431000 Correo electrónico:

[aly\\_531@hotmail.com](mailto:aly_531@hotmail.com)

Recibido: 09/10/2020

Aceptado: 10/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4531442>

## RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019(COVID-19) es una entidad clínica causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que se ha convertido en una pandemia en la primera mitad del año 2020, dominando el panorama epidemiológico global. A pesar de que el principal foco de afección es el árbol respiratorio, no es infrecuente que el paciente presente afectación de otros órganos, como los riñones, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular. En particular, la relación que existe entre las condiciones cardiovasculares y la COVID-19 es bidireccional ya que la preexistencia de enfermedades cardiovasculares aumenta tanto el riesgo de ser infectado como de desarrollar complicaciones. Por otro lado, la infección también ha mostrado ser capaz de generar daño al sistema cardiovascular por diferentes mecanismos. Se ha documentado un incremento en el riesgo de desarrollar distintos eventos cardiovasculares en los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, se recomienda tomar en consideración la esfera cardiovascular para el correcto manejo del paciente con COVID-19, principalmente en los pacientes con más comorbilidades. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos fisiopatológicos e hipótesis que explican los efectos cardiovasculares de la infección por SARS-CoV-2, y señalar las implicaciones clínicas de las mismas.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, enfermedad cardiovascular, complicaciones, fisiopatología.

## ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (CO-VID-19) is a clinical entity caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) which has become a pandemic in the first half of 2020, dominating the global epidemiological panorama. Although the main affected focus is the respiratory tract, injury of other organs is not infrequent, including the kidneys, the gastrointestinal tract, and the cardiovascular system. In particular, the relationship between cardiovascular disorders and COVID-19 is bidirectional, as the preexistence of cardiovascular disease increases de risk of infection and complications. On the other hand, the infection has also been shown to generate cardiovascular injury via various mechanisms. The increased risk of various cardiovascular events has been documented in patients with COVID-19. Thus, considering cardiovascular function has been recommended in the management of patients with COVID-19, chiefly those with comorbidities. The objective of this review is to evaluate the mechanisms and theories explaining the cardiovascular effects of the SARS-CoV-2 infection, and to recognize its clinical implications.

Keywords: COVID-19, coronavirus, cardiovascular disease, complications, pathophysiology.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una entidad clínica causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) cuyas principales repercusiones yacen sobre el sistema respiratorio<sup>1</sup>. En los primeros meses del 2020, esta enfermedad fue declarada una emergencia de interés internacional por la Organización Mundial de la Salud, dada su alta contagiosidad, el número de países afectados y su alta mortalidad. Esta infección parece tener especial afinidad por los individuos de edad avanzada y los individuos con comorbilidades cardiometabólicas<sup>2</sup>. A pesar de que el principal foco de afección es el árbol respiratorio, no es infrecuente que el paciente presente afectación de otros órganos, como los riñones, el tracto gastrointestinal y el sistema cardiovascular. Este compromiso tan diversificado puede deberse tanto a la respuesta inflamatoria sistémica como a la afectación directa del virus en cada uno de estos tejidos<sup>3</sup>.

Múltiples estudios clínicos han evidenciado cifras preocupantes en este sentido, aseverando un vínculo entre esta enfermedad y la aparición o empeoramiento de disfunción micro y macrovascular. Asimismo, se han reportado casos de miocarditis fulminante, daño miocárdico, infarto agudo al miocardio (IAM) y otras formas de enfermedad coronaria, arritmias e insuficiencia cardíaca (IC)<sup>4</sup>. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos e hipótesis que explican los efectos cardiovasculares de la infección por SARS-CoV-2, y señalar las implicaciones clínicas de las mismas.

### **Enfermedad cardiovascular y covid-19: mecanismos involucrados**

Es reconocido que los pacientes ancianos y con comorbilidades son los grupos de mayor riesgo en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. Las comorbilidades más reportadas en relación a la COVID-19 en orden decreciente son la hipertensión arterial (HTA), las enfermedades cardiovasculares (ECV) y la diabetes mellitus (DM)<sup>2</sup>. A la vez, todas las anteriores están relacionadas con mayor tasa de ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI), mayor requerimiento de ventilación mecánica y menor tasa de supervivencia en comparación con los pacientes sin comorbilidades, con particular énfasis en los pacientes con DM<sup>5</sup>.

La relación entre la COVID-19 y el sistema cardiovascular se fundamenta en la necesidad del SARS-CoV-2 de utilizar la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como puerta de entrada a las células humanas<sup>6</sup>. Esta enzima está presente en un sinnúmero de órganos, entre ellos los pulmones, el tracto digestivo, el corazón, los riñones y algunas arterias, lo cual explica la ubicuidad del virus en el organismo humano<sup>7</sup>. La ECA2 forma parte del conocido sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), cuya función gira en torno a regular la producción de angiotensina II (Ang II), al transformar dicha molécula en Angiotensina 1-7 (Ang 1-7). Esta molécula posee funciones antiinflamatorias y antifibróticas, y disminuye el remodelado ventricular cardíaco. Por ende, alteraciones significativas en la función de la ECA2 pueden impactar negativamente tanto en la funcionalidad del siste-

ma cardiovascular como en la regulación de la respuesta inflamatoria, delineando la importancia de esta arquitectura fisiológica en el paciente con COVID-19<sup>8</sup>.

Concretamente, al unirse al receptor Mas, la Ang 1-7 regula en baja varias citocinas proinflamatorias como la IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y CCL2<sup>9</sup>. En relación a la infección por SARS-CoV-2, se ha demostrado que posterior a la internalización del virus por medio de la ECA2 se desencadenan mecanismos virales que conllevan a una significativa regulación en baja de la ECA2, suprimiendo así su capacidad antiinflamatoria y agravando el curso de la enfermedad<sup>10</sup>. Este fenómeno podría encontrarse reforzado en los individuos con HTA o DM. La patogénesis y el desarrollo de la primera guarda una estrecha relación con la desregulación del SRAA, incluido el papel antihipertensivo de la ECA2<sup>11</sup>. Se ha descrito que la ECA2 ofrece un rol protector a la lesión pulmonar y cardíaca inducida por procesos inflamatorios, lo cual podría participar en la progresión de la COVID-19. No obstante, la concentración de ECA2 en los pulmones de pacientes con HTA está considerablemente disminuida; al igual que en tejidos como el riñón y endotelio<sup>12</sup>.

Esto podría explicar la propensión de los pacientes hipertensos a desarrollar complicaciones y cuadros más severos. Un estudio realizado en Nueva York en pacientes con COVID-19 reportó que el 50% de la muestra presentaba HTA, y estos individuos correspondieron a 53% de los pacientes que recibieron ventilación mecánica invasiva<sup>13</sup>. De manera similar, un estudio realizado en Wuhan reportó que el 23% de los pacientes que desarrollaron un cuadro severo eran hipertensos<sup>5</sup>. Adicionalmente, se ha reportado que los casos más severos de COVID-19 suelen tener una presión arterial sistólica significativamente mayor en comparación con los casos no severos<sup>14</sup>.

Por otro lado, la expresión de ECA2 es excepcionalmente alta en el corazón, incrementando su vulnerabilidad al acceso y los efectos citotóxicos directos del SARS-CoV-2<sup>15</sup>. Más allá de esto, los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) poseen una concentración 2-3 veces mayor de ECA2<sup>16</sup>. La fracción soluble en plasma de ECA2 también se encuentra significativamente elevada en los pacientes con HTA e IC. Si bien existe una correlación positiva entre el aumento de la fracción soluble de la ECA2 y el empeoramiento de la IC<sup>17</sup>, no se ha determinado el rol de esta variable en la fisiopatología de la COVID-19.

En lo concerniente a la DM, recientemente se ha demostrado que la DM tipo 2 (DM2) está directamente relacionada con la expresión de ECA2 en diferentes tejidos, principalmente pulmón y corazón; posiblemente aumentando el riesgo de infección y de complicaciones cardiovasculares<sup>18</sup>. Asimismo, los estados hiperglicémicos crónicos pueden potenciar los procesos de glicación no enzimática. Esto podría facilitar las interacciones intermoleculares entre la ECA2 y el SARS-CoV-2 debido a cambios estructurales y funcionales en dominios proteicos clave de ambos elementos<sup>19</sup>. Adicionalmente, se ha reportado que los pacientes diabéticos con complicaciones o un mal control glucémico tienden a presen-

tar un desequilibrio entre la actividad de la ECA y la ECA2, con predominio de la actividad proinflamatoria mediada por la ECA<sup>20</sup>.

### **Covid-19 y efectos cardiovasculares: correlación clínica**

Evidencia reciente sugiere que la relación entre la ECV y la COVID-19 no es unidireccional, ya que dentro de la lista de complicaciones de la COVID-19 figuran entidades como las arritmias, IC, IAM y miocarditis<sup>21</sup>. Las infecciones virales, incluyendo la COVID-19, se asocian frecuentemente a disfunción metabólica y activación del sistema nervioso simpático, que además de tener participación en la exacerbación de la respuesta inflamatoria también son factores arritmógenos conocidos<sup>22</sup>. En un reporte de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19, 16,7% desarrolló arritmias, lo cual solo fue superado en porcentaje por el síndrome de distrés respiratorio agudo. Se ha descrito que esta proporción asciende hasta 44% en los pacientes que son ingresados a UCI<sup>23</sup>.

Por otro lado, la miocarditis y la lesión miocárdica también son complicaciones altamente prevalentes en el paciente con COVID-19. Esto se ha confirmado a través de distintos reportes de casos de miocarditis fulminante, con hallazgos anatomopatológicos de necrosis miocárdica e infiltrados mononucleares en el miocardio; aunque los mecanismos subyacentes aún no han sido dilucidados<sup>24</sup>. En el contexto clínico, la miocarditis de la COVID-19 tiende a presentarse como una ligera molestia torácica y palpitaciones, lo que la hace virtualmente indistinguible de otras causas de dolor torácico en la mayoría de los pacientes<sup>25</sup>. Por tal motivo, la miocarditis se debe sospechar cuando existen indicadores positivos de lesión miocárdica en ausencia de síndrome coronario agudo (SCA). El diagnóstico se puede realizar a través de estudios de resonancia magnética (RM) los cuales detectan signos sugestivos de lesión miocárdica; aunque la prueba definitiva para determinar miocarditis es sin duda la biopsia endomiocárdica (BEM)<sup>26</sup>. No obstante, en el contexto de la pandemia por COVID-19, la utilización de la RM y la BEM puede ser inapropiada como elección diagnóstica por el costo y las dificultades logísticas que desalientan su uso protocolizado. En consideración de esto, en caso de sospecha de miocarditis se recomienda utilizar periódicamente electrocardiogramas de 12 derivaciones, en conjunto con la evaluación ecocardiográfica, que son más accesibles<sup>4</sup>.

Simultáneamente, el SCA es bastante frecuente en el paciente con COVID-19. En brotes anteriores de síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS), se reportó que 2 de cada 5 pacientes fallecidos presentaron hallazgos sugestivos de IAM<sup>27</sup>. Existen múltiples vías asociadas a las enfermedades virales que contribuyen con la desestabilización de las placas ateroscleróticas, incluyendo la tormenta de citocinas y cambios específicos en la polarización de los fenotipos de varias líneas de células inmunes hacia perfiles proinflamatorios. Sin embargo, no se conocen mecanismos específicos para el SARS-CoV-2 en este sentido<sup>28</sup>. Recientemente se ha determinado que los pericitos en el corazón humano presentan una concentración particularmente elevada de ECA2. Esto podría facilitar procesos de inflamación microvascular

durante la infección por SARS-CoV-2, conllevando a disfunción endotelial<sup>29</sup>.

Finalmente, la IC ha sido reportada en hasta el 23% de los casos con COVID-19 de un estudio chino, donde el 52% de los no sobrevivientes tenían dicha condición comparado con el 12% que sobrevivió, indicando que la presencia de IC en el contexto de esta infección contribuye enormemente al índice de mortalidad<sup>30</sup>. Los distintos estados de compromiso miocárdico observados en la COVID-19 pueden conllevar a fallo circulatorio, condición que representa hasta un 40% de la mortalidad en los pacientes con COVID-19<sup>31</sup>.

Recientemente, se ha descrito que la elevación de los niveles circulantes péptidos natriuréticos pueden ser indicadores de inflamación y disfunción cardíaca, por lo que suponen un marcador tentativo para evaluar el grado de severidad de la IC en el paciente con COVID-19<sup>32</sup>. Un análisis de 120 pacientes con COVID-19 reportó que el 27,5% de los casos presentó una elevación significativa de los niveles de la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP)<sup>4</sup>. Asimismo, otro estudio evaluó el valor pronóstico del uso de NT-proBNP en pacientes con COVID-19 y determinó un punto de corte de 88,64 pg/mL para predecir muerte intrahospitalaria, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 66,67%; aquellos individuos con valores de NT-proBNP por encima del punto de corte presentaron un incremento importante en el riesgo de muerte. Además, se concluyó que el NT-proBNP era un factor de riesgo independiente para predecir mortalidad<sup>33</sup>.

Adicionalmente, en los estadios más avanzados de la COVID-19 se suele desencadenar una respuesta hiperinflamatoria caracterizada por el aumento de las proteínas reactivas de fase aguda y citocinas proinflamatorias como la IL-6<sup>34</sup>. La evidencia sugiere que la frecuencia de los eventos cardiovasculares, como las arritmias cardíacas y la IC, tiende a aumentar una vez que estos marcadores alcanzan cierto nivel; sin embargo, se necesitan investigaciones que permitan corroborar esta hipótesis<sup>35</sup>. En este escenario el compromiso miocárdico por COVID-19 tiende a mimetizar la disfunción miocárdica inducida por citocinas<sup>36</sup>. Durante esta fase, hipotéticamente se podrían utilizar drogas anticitocinas como el bloqueador de IL-6 tocilizumab para intentar disminuir el grado de compromiso cardíaco<sup>37</sup>; por lo tanto, la efectividad de lo anterior necesitaría ser avalada por ensayos clínicos.

## **CONCLUSIONES**

Los primeros enfoques en relación al COVID-19 se concentraron en la problemática respiratoria como eje principal. Actualmente se reconoce que la COVID-19 genera un compromiso de múltiples sistemas, entre ellos el cardiovascular. La relación que existe entre las condiciones cardiovasculares y la COVID-19 es bidireccional, ya que la preexistencia de condiciones cardiovasculares aumenta tanto el riesgo de ser infectado como

de desarrollar complicaciones. Por otro lado, la infección también ha mostrado ser capaz de generar daño al sistema cardiovascular por diferentes mecanismos. Por lo tanto, se recomienda tomar en consideración la esfera cardiovascular para el correcto manejo del paciente con COVID-19, principalmente en los pacientes con más comorbilidades.

## REFERENCIAS

1. Gibson PG, Qin L, Puah S. COVID-19 ARDS: clinical features and differences to "usual" pre-COVID ARDS. *Med J Aust.* 24 de abril de 2020;1.
2. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 27 de febrero de 2020;00:1–12.
3. Sumbria D, Berber E, Rouse BT. Factors Affecting the Tissue Damaging Consequences of Viral Infections. *Front Microbiol.* 2019;10:2314.
4. 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.* 30 de abril de 2020;cvaa106.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
6. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci.* junio de 2004;25(6):291-4.
7. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* junio de 2004;203(2):622-30.
8. Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension.* 2014;63(6):1138-47.
9. Rodrigues Prestes T, Rocha N, Miranda A, Teixeira A, Simoes-E-Silva A. The Anti-Inflammatory Potential of ACE2/Angiotensin-(1-7)/Mas Receptor Axis: Evidence from Basic and Clinical Research. *Curr Drug Targets.* 2017;18:1301–1313.
10. Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: From basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* julio de 2020;144:47-53.
11. Manrique C, Lastra G, Gardner M, Sowers JR. The renin angiotensin aldosterone system in hypertension: roles of insulin resistance and oxidative stress. *Med Clin North Am.* mayo de 2009;93(3):569-82.
12. Mendoza-Torres E, Oyarzún A, Mondaca-Ruff D, Azocar A, Castro PF, Jalil JE, et al. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* agosto de 2015;9(4):217-37.
13. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 11 de junio de 2020;382(24):2372-4.
14. 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. *The Lancet.* febrero de 2020;395(10223):497-506.
15. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature.* junio de 2002;417(6891):822-8.
16. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart. *BMC Med.* 19 de mayo de 2004;2:19.
17. Úri K, Fagyas M, Kertész A, Borbély A, Jenei C, Bene O, et al. Circulating ACE2 activity correlates with cardiovascular disease development. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS.* octubre de 2016;17(4):1470320316668435.
18. Rao S, Lau A, So H-C. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2: A Mendelian Randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits [Internet]. *Epidemiology;* 2020 mar [citado 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.04.20031237>
19. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID 19 pandemic. *J Med Virol.* julio de 2020;92(7):770-5.
20. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler M. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci.* 5 de marzo de 2017;18(3):563.
21. Paramasivam A, Priyadharsini JV, Raghunandhakar S, Elumalai P. A novel COVID-19 and its effects on cardiovascular disease. *Hypertens Res.* julio de 2020;43(7):729-30.
22. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Arrhythmia.* 2016;32:75–81.
23. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl).* mayo de 2020;133(9):1025-31.

24. National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition) [Internet]. 2020 [citado 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html%202020>
25. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet Lond Engl*. 09 de 2020;395(10235):1516.
26. Van Linthout S, Tschöpe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. *Curr Opin Cardiol*. 2018;33(3):325-33.
27. Steven S, Dib M, Hausding M, Kashani F, Oelze M, Kröller-Schön S, et al. CD40L controls obesity-associated vascular inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in high fat diet-treated and db/db mice. *Cardiovasc Res*. 1 de febrero de 2018;114(2):312-23.
28. Cole JE, Park I, Ahern DJ, Kassiteridi C, Danso Abeam D, Goddard ME, et al. Immune cell census in murine atherosclerosis: cytometry by time of flight illuminates vascular myeloid cell diversity. *Cardiovasc Res*. 1 de agosto de 2018;114(10):1360-71.
29. Mukherjee D. Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Call for Individualized Treatment. *J Am Heart Assoc*. 16 de julio de 2019;8(14):e013361.
30. 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. *The Lancet*. marzo de 2020;395(10229):1054-62.
31. 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*. 2020;46(5):846-8.
32. Baba M, Yoshida K, Ieda M. Clinical Applications of Natriuretic Peptides in Heart Failure and Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci*. 10 de junio de 2019;20(11):2824.
33. Gao L, Jiang D, Wen X, Cheng X, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res*. diciembre de 2020;21(1):83.
34. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev MMBR*. marzo de 2012;76(1):16-32.
35. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci*. julio de 2020;253:117723.
36. Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 Illness and Heart Failure: A Missing Link? *JACC Heart Fail*. 2020;8(6):512-4.
37. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci*. 19 de mayo de 2020;117(20):10970-5.