

Journal Pre-proof

Valor pronóstico de biomarcadores cardíacos en la enfermedad por COVID-19

Carolina Ocampo-Salgado Jorge Palacio-Uribe Mauricio
Duque-Ramírez María José Orrego-Garay



PII: S0120-5633(20)30091-7

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.rccar.2020.05.002>

Reference: RCCAR 800

To appear in: *Revista Colombiana de Cardiología*

Received Date: 14 May 2020

Accepted Date: 14 May 2020

Please cite this article as: Ocampo-Salgado C, Palacio-Uribe J, Duque-Ramírez M, Orrego-Garay MJ, Valor pronóstico de biomarcadores cardíacos en la enfermedad por COVID-19, *Revista Colombiana de Cardiología* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2020.05.002>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

Carolina Ocampo-Salgado^a, Jorge Palacio-Uribe^b, Mauricio Duque-Ramírez^c y María José Orrego-Garay^d

^aServicios en Salud IPS Suramericana, Medellín, Colombia

^bClínica Las Américas, Medellín, Colombia

^cCES Cardiología, Universidad CES, Medellín, Colombia

^dEnlace de Cardiología. CES Cardiología. Medellín, Colombia

Autor para correspondencia

Correo electrónico: mauricioduquemd@gmail.com (M. Duque Ramírez).

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Valor pronóstico de biomarcadores cardíacos en la enfermedad por COVID-19

Resumen

Introducción: en la enfermedad por COVID-19 se ha establecido que los pacientes con enfermedad cardiometabólica de base, tienen mayor riesgo de presentar desenlaces adversos. Esto ha incrementado el interés en estudiar variables cardiovasculares relevantes, para plantear su correlación con los desenlaces clínicos en esta población.

Objetivo: describir el valor pronóstico de los biomarcadores cardíacos en la enfermedad por COVID-19.

Métodos: revisión no sistemática de la literatura en bases de datos como PubMed, Google Scholar, Clinical Key, SciELO, entre otras, utilizando palabras clave, términos planos y términos MeSh.

Resultados: se eligieron 22 bibliografías, entre ellas artículos de revisión de tema, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios observacionales y artículos originales publicados hasta la fecha (mayo 13 de 2020), que en la mayoría describen la alteración de biomarcadores cardíacos y su relación con la evolución clínica de los pacientes con COVID-19.

Discusión: se encontró que la troponina y el péptido natriurético se comportan como factores de riesgo independientes para compromiso clínico severo, requerimiento de soporte ventilatorio o hemodinámico, estancia en la UCI, y aumento de la mortalidad.

Conclusiones: es razonable plantear el uso de estos biomarcadores en la estratificación del riesgo en pacientes con COVID-19 y enfermedad cardiovascular establecida.

Palabras clave

Infecciones por Coronavirus;

COVID-19;

Biomarcadores cardíacos;

Troponina.

Prognostic value of cardiac biomarkers in COVID-19 disease

Abstract

Introduction: It has been established that patients with an underlying cardiometabolic disease and COVID-19 infections, have a higher risk of an adverse outcome. This has led to an increase in the interest of studying relevant cardiovascular variables, in order to establish their association with clinical outcomes in this population.

Objective: To describe the prognostic value of cardiac biomarkers in disease caused by COVID-19.

Methods: A non-systematic review of the literature was carried out in data bases that included PubMed, Google Scholar, Clinical Key, SciELO, using the keywords, plain terms, and MeSH terms.

Results: A total of 22 articles were chosen. They consisted of review articles on the subject, systematic reviews, meta-analyses, observational studies, and original articles published up until 13 May 2020. The majority of them described the changes in cardiac biomarkers and their relationship with the clinical outcome of patients COVID-19.

Discussion: It was found that Troponin and Natriuretic Peptide behaved as independent risk factors for severe clinical compromise, requiring ventilatory or haemodynamic support, admission to ICU, and an increase in mortality.

Conclusions: It is reasonable to recommend the use of these biomarkers in the stratification of risk in patients with COVID-19 and an established cardiovascular disease.

Key words: Coronavirus infections;

COVID-19;

Cardiac biomarkers;

Troponin.

Introducción

En la actualidad se vive, en el mundo, un estado de emergencia para la salud pública ocasionado por la pandemia por enfermedad debido al coronavirus 2019 (COVID-19). Esta condición clínica, cuyo espectro clínico varía desde el paciente asintomático hasta la muerte, se caracteriza por compromiso respiratorio en grado variable, con evolución a neumonía de predominio intersticial, síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), disfunción multiorgánica, tormenta de citoquinas, compromiso cardiovascular, hipercoagulabilidad y choque, lo cual produce elevada mortalidad^{1,2}. La miocarditis y la lesión miocárdica aguda se han considerado importantes determinantes de la mortalidad por COVID-19^{3,4}, y algunos autores han descrito el “síndrome cardiovascular por Coronavirus” como una entidad clínica que amerita discusión especial⁵. Ya en los brotes anteriores por MERS y SARS se había descrito la asociación entre infección por coronavirus y miocarditis, con reportes con confirmación diagnóstica por resonancia magnética nuclear^{5,6}. Así mismo, se ha establecido que los pacientes con enfermedad cardiometabólica de base tienen mayor riesgo de presentar desenlaces adversos en comparación con la población sana. Son condiciones como la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, así como el compromiso cardiovascular establecido previamente, como los pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular conocida^{2,7}. Esto ha despertado el interés de valorar a partir de estudios observacionales, variables cardiovasculares relevantes, incluidos biomarcadores cardíacos, para plantear su correlación con desenlaces clínicos en esta población³. El objetivo de esta revisión es describir el valor pronóstico de los biomarcadores cardíacos en la enfermedad por COVID-19.

Metodología

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura en diferentes bases de datos como: PubMed, Google Scholar, Clinical Key, SciELO, entre otros, utilizando palabras clave, términos planos y términos MeSh.

Resultados

A criterio de los autores, para la presente revisión se eligieron 22 referencias bibliográficas, entre ellas artículos de revisión de tema, revisiones sistemáticas, metaanálisis, así como estudios observacionales y artículos originales publicados hasta la fecha (mayo 13 de 2020). De los estudios revisados, 4 describen la alteración de las troponinas como marcador de lesión miocárdica, las posibles causas de esta alteración y la relación con el desenlace en estos pacientes; 3 analizan la elevación de péptido natriurético cerebral (BNP) y troponinas y su relación con casos críticos de la enfermedad, necesidad de UCI y mortalidad; 3 estudiaron en conjunto varios marcadores de lesión miocárdica, como CK-MB, lactato deshidrogenasa (LDH), mioglobina, dímero D, troponina I y NT-proBNP en pacientes con COVID-19 y su asociación con la severidad de la enfermedad y los desenlaces clínicos; 3 describen el valor del NT-proBNP como un predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad; 2 exponen el valor pronóstico de la elevación en los niveles de NT-ProBNP en pacientes con COVID-19 severo; y el resto de estudios explican los distintos mecanismos moleculares, inmunológicos y fisiopatológicos del SARS-CoV-2 en relación con las complicaciones cardiovasculares, el compromiso cardiometabólico previo y los posibles blancos terapéuticos.

Discusión

Son múltiples los posibles mecanismos subyacentes al compromiso cardiovascular en la enfermedad por COVID-19. Se ha documentado la presencia del ARN viral en tejido miocárdico, por lo que, con base en la expresión de receptores ACE 2 en este tejido, deberá considerarse el potencial cardiolesivo intrínseco del virus⁸. En especímenes de autopsia de pacientes fallecidos por COVID-19 se evidenció, además, infiltración intersticial con respuesta inflamatoria de predominio mononuclear⁹. Se conoce que hay disregulación de la respuesta inflamatoria (respuestas TH1 vs. TH2), superproducción de citoquinas y mediadores inflamatorios, así como alteración de la coagulación que podría producir compromiso microangiopático; ambos factores pueden contribuir al compromiso cardiovascular de acuerdo con lo encontrado en la literatura mundial¹⁰⁻¹². Se han postulado, así mismo, algunos factores, como el aumento de la demanda metabólica inducido por la infección, el cual eleva el riesgo de infarto agudo de miocardio tipo 2, así como la reserva cardíaca disminuida, lo que aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio tipo 1, y se puede anticipar que sea menor en el paciente con compromiso cardiometabólico conocido^{5,13}. También se han descrito casos de miocardiopatía por estrés como mecanismo del compromiso cardiovascular agudo en estos pacientes¹⁴. Este compromiso multimodal genera absoluta preocupación en pacientes que ya tienen daño endotelial, compromiso de la microvasculatura y la macrovasculatura, alteraciones hemodinámicas y remodelamiento cardíaco, como sucede en pacientes con enfermedad cardiometabólica de base.

Desde el punto de vista clínico, se ha observado un cuadro similar a una miocarditis viral aguda, la cual se asocia con un deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en ausencia de enfermedad coronaria, complicada con arritmias e inestabilidad hemodinámica⁵. Llama la atención que se reporta una alta prevalencia de falla cardíaca en

pacientes con compromiso severo por COVID-19, aproximadamente 12% en los sobrevivientes, y una prevalencia de hasta un 52% de los pacientes que fallecen por la enfermedad. Así mismo, se han descrito taquiarritmias y bradiarritmias con una incidencia mayor en los pacientes que presentan cursos clínicos más severos².

Múltiples estudios observacionales han descrito que factores, como sexo masculino, edad avanzada, antecedentes cardiovasculares, alteraciones del recuento de leucocitos y tanto de la LDH, el dímero D y de los biomarcadores cardíacos como la troponina y el péptido natriurético, fueron más frecuentes en los pacientes fallecidos por la enfermedad por COVID-19 que en los sobrevivientes¹⁵. De lo anterior puede deducirse la importancia de anticipar el compromiso cardiovascular, y esta inquietud se ha intentado resolver desde la observación del comportamiento de biomarcadores cardíacos y la evolución clínica de los pacientes en múltiples cohortes en el mundo.

Qing Deng *et al.* realizaron un estudio retrospectivo en 112 pacientes con neumonía multilobar documentada por TAC y con pruebas moleculares positivas para COVID en Wuhan, donde el 58% de los casos tenían comorbilidades, principalmente hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad coronaria; el 59.8% de los pacientes presentó compromiso clínico grave (falla ventilatoria inminente, soporte ventilatorio o hemodinámico, manejo en cuidado crítico) y en ellos se presentó mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad (41.8 vs. 28.9%). En el 37.5% de los pacientes ascendieron los valores de troponina durante el manejo hospitalario (0.00 ng/L [IQR: 0.00-0.01] vs. 0.10ng/L [IQR: 0.01-0.77], $p < 0.01$) y en el 28.6% hubo elevación de la troponina tres veces por encima del límite superior de normalidad (>0.12 ng/L). La elevación de la troponina fue más común en pacientes que murieron que en los sobrevivientes. Los valores de troponina fueron especialmente altos en

la semana previa al deceso. También los valores de proBNP fueron significativamente mayores en pacientes con compromiso clínico grave (101.9 ng/L [IQR: 34.0-363.8] vs. 1142.0 ng/L [IQR: 388.3-5956.5], $p < 0.01$), especialmente en aquellos que fallecieron. El cociente de riesgo para mortalidad fue 8.9 (95% IC: 1.9-40.6, $p < 0.01$) para la troponina I, y 1.2 (95% IC: 1.1-1.3, $p < 0.01$) para el proBNP. La LDH y la creatinina kinasa también se encontraron elevadas. En 12.5% de los casos se documentó miocarditis aguda y en 13.4% signos de hipertensión pulmonar. 23.2% de los pacientes requirió manejo en cuidado crítico, 25% soporte ventilatorio invasivo y 2.7% ECMO. 12.5% de los pacientes murieron durante la hospitalización. En su análisis consideran que la elevación de biomarcadores cardíacos está estrechamente correlacionada con el compromiso sistémico en estos pacientes y que deben, por lo tanto, considerarse como un signo de alarma para desenlaces clínicos adversos en estos pacientes³.

La elevación del NT-proBNP, inducida por el estrés transmural en el miocardio y en la que influyen factores como la inflamación y la función renal, ha sido validado como factor predictor de mortalidad previamente en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad¹⁶⁻¹⁸. De acuerdo con lo descrito en múltiples estudios observacionales respecto al comportamiento de biomarcadores cardíacos en COVID-19, el péptido natriurético se encuentra alterado en pacientes con un compromiso clínico mayor. Un ensayo clínico doble ciego, que excluyó pacientes con ataque cerebrovascular e infarto agudo de miocardio, evaluó por grupos a los pacientes según el resultado de NT-proBNP en valores bajos (≤ 88.64 pg/ml) o elevados (> 88.64 pg/ml). El desenlace primario evaluado fue la mortalidad hospitalaria. Los pacientes con NT-proBNP elevado presentaron diferencias significativas en edad, presencia de comorbilidades, como hipertensión, enfermedad coronaria previa,

mayores valores de presión arterial diastólica, alteración de troponina I, miohemoglobina, CKMB, BUN, creatinina, recuento de leucocitos, linfopenia y elevación de la proteína C reactiva, comparado con los pacientes en el grupo de valores bajos. Con este valor de corte para la predicción de mortalidad hospitalaria se estimó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 66.67% para los pacientes con NT-proBNP elevado. En análisis univariado se encontró que el cociente de riesgo para una elevación de 100 pg/mL en el NT-proBNP para mortalidad intrahospitalaria fue de 1.369 (95% IC 1.217 – 1.541, $p < 0.001$), con lo que, además, se evidencia que el seguimiento en el tiempo cobra un mayor impacto en la valoración pronóstica en pacientes de alto riesgo. En análisis de regresión multivariado ajustado para género, edad y comorbilidades, alteración de otros parámetros de laboratorio (función renal y leucograma), se encontró un resultado consistente (HR 1.323 (95% IC 1.119–1.563, $p < 0.001$)) lo que valida incluso el valor del NT-proBNP como un factor de riesgo independiente para mortalidad por COVID-19. En los análisis de regresión multivariada ajustada para otros biomarcadores cardíacos, como la mioglobina, la CKMB y la troponina I, se demostró que el valor de NT-proBNP se mantuvo como un factor de riesgo independiente para mortalidad intrahospitalaria con un cociente de riesgo de 1.360 (95% IC 1.177– 1.572, $p < 0.001$)¹. Con base en lo anterior, en pacientes con COVID-19 los valores de corte para predecir mortalidad son incluso mucho menores que los estimados históricamente en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, e incluso menores que los valores vigentes con los que se apoya el diagnóstico de falla cardíaca aguda, lo cual incrementa el valor de esta ayuda diagnóstica en la detección temprana para pacientes en quienes se anticipa una evolución clínica desfavorable.

Huan Han *et al.* a su vez, evaluaron marcadores de lesión miocárdica en 273 pacientes en un hospital de Wuhan, incluyendo CK-MB, mioglobina, troponina I ultrasensible y NT-proBNP, y correlacionaron estos biomarcadores con la gravedad del compromiso clínico y la mortalidad por COVID. Encontraron que el ascenso en la curva de los mismos fue significativo en pacientes con compromiso clínico mayor para la mioglobina, la troponina I y el NT-proBNP, pero no para la CK-MB, con diferencia estadísticamente significativa comparado con los pacientes con compromiso clínico no severo ($p < 0.05$). Adicionalmente, la tasa de fatalidad por casos (TFC) en los pacientes con parámetros anormales fue de 22.81%, sustancialmente mayor al 5.09% encontrado en los pacientes con parámetros dentro de la normalidad. En pacientes con cuadro clínico severo y crítico la TFC fue de 42.31% y 33.33%, respectivamente, en pacientes con troponina I y proBNP alterados. Así mismo, los cuatro parámetros se encontraron significativamente más elevados en pacientes que murieron que en sobrevivientes ($p > 0.001$)¹³.

Un metaanálisis realizado con información de cuatro bases de datos y más de 3.000 pacientes valoró el peso de los factores de riesgo para criticidad y mortalidad en los pacientes con infección por COVID, encontrando un OR de 43.24 (95% IC 9.92-188.49, $p < 0.00001$) para troponina ultrasensible alterada en pacientes con cuadros críticos y mortalidad¹⁹. Otra revisión sistemática y metaanálisis publicados por un grupo en Indonesia, recogió información de 2.389 pacientes en 13 estudios publicados, evidenciando que hay una relación clara entre el compromiso cardíaco (valorado con troponina elevada) y desenlaces como requerimiento de UCI (RR 7.94 [1.51, 41.78], p 0.01; I2: 79%), compromiso severo por coronavirus (RR 13.81 [5.52, 34.52], p 0.001; I2: 0%) y muerte (RR 7.95 [5.12, 12.34], p 0.001; I2: 65%). Los valores de troponina fueron especialmente altos en pacientes que

fallecieron. Los autores proponen que la troponina puede usarse como marcador potencial en pacientes de alto riesgo²⁰.

Una inquietud que vale la pena resolver, es cuál es el comportamiento de estos biomarcadores en pacientes con y sin riesgo cardiovascular de base. Guo *et al.* realizan un estudio observacional retrospectivo en una cohorte de 187 pacientes en un centro de Wuhan, en donde 35.3% de los pacientes presentaba enfermedad cardiovascular de base, definida por ellos como hipertensión, enfermedad coronaria y miocardiopatía. 27.8% de los pacientes presentó daño miocárdico (definido como elevación de la troponina T). La mortalidad intrahospitalaria en pacientes sin enfermedad cardiovascular fue significativamente mayor en pacientes con elevación de la troponina que en pacientes con troponina con valores normales (37.5% vs. 7.62%); en los pacientes con enfermedad cardiovascular la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con elevación de la troponina que en aquellos con troponina dentro de valores normales (69.44% vs. 13.33%). De lo anterior, donde se incluyeron ambas poblaciones (pacientes con y sin enfermedad cardiovascular de base) la troponina se correlaciona con incremento de la mortalidad, exaltando, sin embargo, el riesgo extremo de muerte en la población de pacientes con antecedentes cardiovasculares y elevación de este biomarcador que, además, presentó una correlación linear positiva con valores de proteína C reactiva y NT-proBNP ($p < 0.001$). La elevación de la troponina T se asoció con la presencia de arritmias malignas²¹. Tener enfermedad cardiovascular de base aumenta la probabilidad de lesión miocárdica y ensombrece el pronóstico en los pacientes con infección por coronavirus. Por consiguiente, los biomarcadores cardíacos son una herramienta útil para identificar de manera temprana aquellos que presentan mayor riesgo de deterioro y muerte.

Lippi *et al.* presentan, además, una carta editorial, basados en un metaanálisis realizado por su grupo de estudio, donde además de validar nuevamente la relación de la elevación de la troponina con enfermedad grave y mortalidad, sugieren que en el grupo de pacientes con este marcador alterado, deberán considerarse otras ayudas diagnósticas, como ecocardiografía, y terapias cardioprotectoras, como esteroides, AINE, inmunosupresores, inmunoglobulinas, entre otros²². Lo anterior demarca un cambio en el pensamiento pues, además de lo que la literatura ha señalado en cuanto al valor pronóstico de estos marcadores en la población de pacientes enfermos con COVID, al tener evidencia de compromiso miocárdico deberá plantearse si es necesario ampliar el arsenal terapéutico a ofrecer. De esta manera, aumenta exponencialmente el valor de estas ayudas diagnósticas en la toma de decisiones clínicas.

Conclusiones

El compromiso cardiovascular en los pacientes con enfermedad por COVID-19 es un determinante en su morbimortalidad, especialmente en los pacientes con enfermedad cardiometabólica de base, cuyo pronóstico de entrada es sombrío. Múltiples publicaciones han evidenciado que tanto la troponina como el péptido natriurético, se comportan como factores de riesgo independientes para compromiso clínico severo, falla ventilatoria, requerimiento de soporte ventilatorio o hemodinámico, estancia en la UCI e incremento en la mortalidad. Su rendimiento como ayudas diagnósticas con valor pronóstico es especialmente relevante en el seguimiento de pacientes con factores de riesgo, como hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular previamente documentada. Es razonable plantear el uso de estos biomarcadores en la estratificación del riesgo y el seguimiento de dichas variables de forma intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 y enfermedad cardiovascular establecida, pues esta información puede permitir

realizar intervenciones más tempranas, oportunas y agresivas en este subgrupo de pacientes, para anticipar y, en lo posible, evitar complicaciones con la intención de preservar su vida. Sin embargo, debe realizarse un cauteloso análisis de esta recomendación y una selección adecuada de los pacientes de alto riesgo cardiovascular y con COVID-19, pues generalizar el uso de estas ayudas diagnósticas en la población podría hacer que se incurra en aumento de los costos asociados a la atención en salud sin beneficios clínicos para los pacientes, así como en generar confusiones al momento de definir la necesidad de intervencionismo coronario, corriendo el riesgo de inducir procedimientos no pertinentes en los cuales se expone innecesariamente al equipo de salud al contagio por el virus. Se requieren más estudios para validar la utilidad de estos marcadores pronósticos en pacientes con COVID-19 y alto riesgo de morbimortalidad determinado por enfermedad cardiovascular preexistente.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. 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.* 2020;21(1):83.
2. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2020;14(3):247-50.
3. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol.* 2020;S0167527320311153.

4. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse tako-tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 2020;ehaa286.
5. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper, Jr. LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;CIRCULATIONAHA.120.047349.
6. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36(1):78-80.
7. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;CIRCULATIONAHA.120.046941.
8. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-90.
9. 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*. 2020;8(4):420-2.
10. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;S1931524420300700.

11. 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. *J Am Coll Cardiol*. 2020;S0735109720350087.
12. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451-4.
13. Han H, Xie L, Liu R, Yang J, Liu F, Wu K, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol* [Internet]. 2020 [Acceso 1 May 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/jmv.25809>
14. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;S2452302X20301571.
15. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;m1091.
16. Jeong KY, Kim K, Kim TY, Lee CC, Jo SO, Rhee JE, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Emerg Med J*. 2011;28(2):122-7.
17. Fernandez JF, Restrepo MI. Is N-terminal pro-B-type natriuretic peptide ready for 'prime time' in severe pneumonia? *Respirology*. 2013;18(6):889-90.

18. Akpınar EE, Hoşgün D, Akpınar S, Ateş C, Baha A, Gülensoy ES, et al. Do N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels determine the prognosis of community acquired pneumonia? *J Bras Pneumol*. 2019;45(4):e20180417.
19. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;S0163445320302346.
20. Santoso A, Pranata R, Wibowo A, Al-Farabi MJ, Huang I, Antariksa B. Cardiac injury is associated with mortality and critically ill pneumonia in COVID-19: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2020;S0735675720302801.
21. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. 27 de marzo de 2020 [Acceso 1 May 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>
22. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;S0033062020300554.