

LA INFECCIÓN POR SARS-COV- 2 /COVID-19 Y SU RELACIÓN CON LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

SARS-COV-2 / COVID-19 INFECTION AND ITS RELATIONSHIP WITH CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

Anabell Urbina-Salazar^{1,2*}, Alberto Renato Inca-Torres^{1,2},
Bryan Anthony Urbina- Salazar², Valeria Fernanda Inca-Torres³.

¹Universidad Técnica de Manabí, Instituto de Ciencias Básicas, Portoviejo-Ecuador. Email: dra.anabellurbina@hotmail.com

²Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Ambato -Ecuador. Email: dr.renatoinca@hotmail.com

³Hospital Básico Baños, Baños –Ecuador. Email: valery1591@hotmail.com

*Autor de correspondencia: dra.anabellurbina@hotmail.com

RESUMEN

A finales de 2019 en China en la ciudad de Wuhan se registró un brote causado por un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2. El virus SARS-CoV-2 afecta potencialmente a pacientes con enfermedades preexistentes como asma, diabetes y enfermedades cardiovasculares debido a que aumenta el riesgo de complicaciones produciendo un mayor índice de mortalidad. En esta revisión se describe los mecanismos y alteraciones causadas por la infección de SARS-CoV-2, las afecciones y trastornos producidos a nivel del sistema cardiovascular, y el efecto de los fármacos utilizados para el tratamiento que también podrían provocar un efecto secundario grave, como el caso de la cloroquina e hidroxiclороquina. Los problemas cardiovasculares identificados por la infección de este virus están relacionados con desequilibrios del sistema renina angiotensina aldosterona, ocasionado hipertensión arterial, miocarditis, isquemias que conllevan a una insuficiencia cardíaca y por ende a un agravamiento de la salud del paciente.

Palabras claves: Complicaciones cardiovasculares, COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, Enfermedades cardiovasculares.

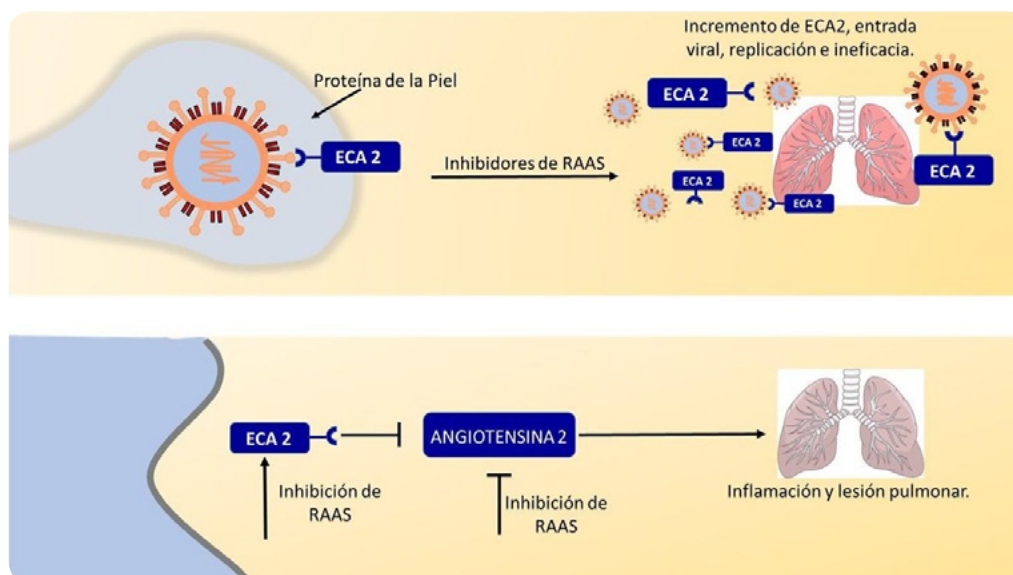
ABSTRACT

At the end of 2019 in China, an outbreak caused by a new coronavirus called SARS-CoV-2 was registered in the city of Wuhan. The SARS-CoV-2 virus potentially affects patients with pre-existing diseases such as asthma, diabetes, and cardiovascular diseases because it increases the risk of complications producing a higher mortality rate. This review describes the mechanisms and alterations caused by SARS-CoV-2 infection, the conditions and disorders produced at the level of the cardiovascular system, and the effect of drugs used for treatment that could also cause a serious side effect, as in the case of chloroquine and hydroxychloroquine. The cardiovascular problems identified by the infection of this virus are related to imbalances of the renin angiotensin aldosterone system, causing arterial hypertension, myocarditis, ischemia's that led to heart failure and complications in the patient's health.

Keywords: Cardiovascular complications, COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, Cardiovascular diseases.

INTRODUCCIÓN

En enero de 2020 la OMS declaró una emergencia de salud pública internacional por el brote de SARS-CoV-2 (Coronavirus tipo 2 del síndrome agudo respiratorio grave), debido al rápido aumento de su propagación y al mayor número de casos confirmados, hasta la fecha se han reportado un total de 13'824.739 casos de COVID-19, asociadas con 591.666 muertes (OMS, 2020), las manifestaciones clínicas provocadas por esta infección están asociadas principalmente a síntomas respiratorios, daño cardiovascular severo y pacientes que presentan comorbilidades aumentan el riesgo de morir (Wang et al., 2020b). El SARS-CoV-2, al igual que otros miembros de la familia Coronaviridae, es un virus envuelto con genoma de ácido ribonucleico (ARN) de sentido positivo, monocatenario (Huang et al., 2020). La ECA2 (enzima convertidora de angiotensina II) está altamente expresada en células alveolares pulmonares proporcionando el sitio de entrada principal para el virus en huéspedes humanos (Zhou et al., 2020a). Después de la unión del ligando, el SARS-CoV-2 ingresa a las células mediante endocitosis (Wang et al., 2008). La ECA 2 es la encargada de la protección pulmonar, pero cuando se une al receptor este desregula la vía de protección contribuyendo a la patogenicidad viral. La presencia de estos receptores en algunos órganos, permite que el virus se disemine causando inflamación, fibrosis, vasoconstricción, permeabilidad vascular y lesión pulmonar como se observa en la Figura 1 (Chen et al., 2020; She et al., 2020).



*Fuente: Elaboración propia a partir de Driggin et al., 2020.
 Figura 1. Relación postulada entre SARS-CoV-2 y ECA2.*

La infección por SARS-CoV-2 puede presentarse con síntomas parecidos a los de la gripe común, aunque también se ha observado pacientes asintomáticos. Se contagia a través de microgotículas salivales, secreciones y contacto directo. El virus ingresa al organismo y se replica enfermado a su portador, debido a una reducción de linfocitos B (Yang et al., 2020).

Se ha encontrado que la presencia del virus provoca tropismo en el corazón provocando un daño directo en el miocardio, y niveles elevados de Troponina T y Proteína C reactiva, indicando que la lesión de las células cardíacas está relacionada con la patogénesis de la inflamación. En un estudio de 187 pacientes, el 10 % tenían un aumento de troponina T ocasionando un mayor riesgo de arritmias, identificándose que estos parámetros clínicos podrían ser un marcador de lesión miocárdica aguda. Aunque no ha sido determinada con exactitud la fisiopatología del daño cardiovascular, algunos factores permiten determinar el mecanismo que produjo el daño cardíaco agudo, tales como: disfunción y/o lesión endotelial, lesión miocárdica por hipoxia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, daño vascular y miocárdico y trombogenicidad (Moreno et al., 2020; Hong et al., 2020; Skok et al., 2021).

Infección de SARS-CoV-2 y su correlación con la insuficiencia cardíaca

La lesión miocárdica y el aumento en el nivel de troponina T, puede ser causada por isquemia miocárdica o procesos miocárdicos no isquémicos, incluida la miocarditis, con la infección respiratoria severa y la hipoxia, especialmente en el Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) debido a la infección por SARS-CoV-2, condiciona a que varios pacientes desarrollen este tipo de lesión. Comprobándose mediante un metaanálisis en pacientes con elevación de troponina, este aumento se da durante el transcurso de la infección, y aumenta mucho más en el deterioro del cuadro clínico, específicamente en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca preexistente. Los cambios fisiológicos que se presentan serían indicadores de una infección severa como el síndrome de distrés respiratorio, la disminución de oxígeno en sangre y la activación exagerada de los mediadores de la inflamación por un agotamiento funcional de linfocitos periféricos sobre todos los Linfocitos T CD4 y CD8, provocando que dichas alteraciones conlleven a un alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca aguda e incluso crónica (Bhatla et al., 2020 ; Zhou et al., 2020).

Infección de SARS-CoV-2 y su correlación con la hipertensión arterial

Los pacientes hipertensos presentan un desequilibrio entre el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) y ECA2. Estudios realizados en ratones permitieron observar que la ECA2 interviene en la lesión pulmonar aguda, producida por virus como el de la influenza y el virus sincitial respiratorio (VSR) (Choi et al., 2020). Estos modelos experimentales han permitido encontrar la posible función protectora que presentan los antagonistas de los receptores de angiotensina 2 (ARA2), sin embargo, no hay estudios que evidencien que los IECA y los ARA2 contribuyan en la regulación de ECA2 en tejidos de humanos. Los pacientes hipertensos presentan un curso evolutivo menos favorable de la afección por SARS-CoV-2, y no se recomienda la suspensión del tratamiento con inhibidores de la ECA 2 o ARA2 en pacientes hipertensos afectados debido a que provocaría un agravamiento en el curso de la enfermedad (Giralt et al., 2020).

Infección de SARS-CoV-2 y su correlación con la Miocarditis

Se ha observado miocarditis relacionada con MERS-CoV evidenciado mediante resonancia magnética cardíaca (Alhobgani, 2016). En un estudio de 150 pacientes con SARS-CoV-2, alrededor de 68 muertes fueron asociadas con inflamación y daño miocárdico, de estos el 7% presentaba miocarditis con insuficiencia circulatoria y en un 33% la miocarditis pudo haber aportado a la muerte del paciente (Ruan et al., 2020). Varios autores mencionan que tras el inicio de los síntomas una elevada carga viral (entre 104 y 108 copias) produciría una miocarditis fulminante. El daño miocárdico se produciría debido a la infección viral y al ingreso del virus a las células por medio del conjunto de diferenciación (CD209) como receptor, permitiendo de esta forma que el virus invada tejidos cardíacos y vasculares. Mientras que en miocarditis aguda se ha visto la incidencia de polimorfismo genético del CD45. Demostrando así que SARS-CoV-2 provocaría miocarditis debido a la existencia de arritmias ventriculares, observándose diferencias significativas en el QRS en resultados después de un ECG.

Infección de SARS-CoV-2 y su correlación con los trastornos de la coagulación.

En el músculo liso vascular la existencia de los receptores ECA 2 y TMPRSS2 la (proteasa transmembrana, serina 2), permiten el ingreso y replicación del SARS-CoV2, disminuyendo el efecto del eje Ang II/Ang-(1-7) (MSP, 2020), y por lo tanto inflamación microvascular y la formación de trombos microvasculares de origen arterial y venoso, causados por el antígeno IL1 y TNF. Además, se presenta un aumento significativo de las citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β entre las más importantes). Debido a la amenaza de infecciones de origen viral, los agentes más frecuentes en el fenómeno de coinfección es el VRS, de esta manera el complemento es activado favoreciendo así la respuesta innata inmune, la activación prolongada de dicho complemento sería la responsable de microangiopatía trombótica y la disfunción multiorgánica. Los pacientes infectados con SARS-CoV-2 tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, y las tasas de complicaciones trombóticas pueden ser tan altas en pacientes críticos, debido a la desmedida respuesta del sistema inmunitario en la lucha

contra el virus que genera sustancias coagulantes como el fibrinógeno (Klok et al., 2020). Además de la coagulación intravascular diseminada por causa de la infección, los pacientes críticos al estar inmovilizados tienen un mayor riesgo de tromboembolismo venoso. En un estudio de 97 pacientes con SARS-CoV-2 grave, recibieron dosis profilácticas de heparina de bajo peso molecular en coagulopatía inducida por la sepsis, permitiendo mejorar la coagulación (Eiras et al., 2020; Rivera-Izquierdo et al., 2020; Siemieniuk et al., 2020; Tang et al., 2020). Dadas las interacciones farmacológicas que existen entre ciertos tratamientos antivirales y anticoagulantes orales directos, es probable que las heparinas de bajo peso molecular sean las más adecuadas en pacientes hospitalizados con enfermedades agudas (Witt et al., 2018).

Infección SARS-CoV-2 y su correlación con los trastornos de conducción y arritmias.

Las arritmias cardíacas son otra manifestación descrita en pacientes con infección por SARS-CoV-2, la relación directa de arritmias y severidad de infección por SARS-CoV-2, fueron descritas al evaluarse las palpitations cardíacas que fueron parte de la sintomatología observada en pacientes en una cohorte de 138 pacientes ingresados (Liu et al., 2020), de los cuales 23 pacientes presentaban eventos arrítmicos y con mayor prevalencia en aquellos que requerían UCI, la alta prevalencia de arritmia podría atribuirse a un desorden metabólico, hipoxia o inflamatorio. Las enfermedades de prevalencia como diabetes mellitus tipo 2 sumado a enfermedad cardiovascular provocaría un aumento significativo de alteraciones cardíacas como: bradiarritmias y taquicardias, debido a que los altos niveles de glucosa en sangre dañan los nervios y vasos sanguíneos provocando así el daño cardiovascular (Wang et al., 2020a; Sánchez et al., 2020; Yang & Jin, 2020).

La inflamación del miocardio (miocarditis) está asociada a infecciones víricas o trastornos inmunitarios, observándose en pacientes contagiados que la más habitual es la arritmia supraventricular siendo esta un marcador de muerte súbita, especialmente en hombres jóvenes. Las arritmias ventriculares presentan un alto índice de mortalidad debido a una inestabilidad hemodinámica en su tasa de desarrollo, dentro de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad tenemos las taquiarritmias y bradiarritmias (Yang et al., 2020). Además, se ha determinado que existe un gran porcentaje de arritmias ventriculares irregulares en pacientes con miocarditis previa.

Otro de los trastornos de conducción es el bloqueo auriculoventricular (AV), hasta el momento no existe información que evidencie que SARS-CoV-2 produzca bloqueo auriculoventricular, a pesar de ello existe el reporte de un paciente que se encontraba en UCI con tratamiento antiviral y presentaba bloqueo AV de tercer grado. Aún no se ha detallado si el bloqueo AV fue antes de la infección por SARS-CoV-2 o se debió al uso de medicamentos como la hidroxiquina en su tratamiento. Ya que se ha visto que estos medicamentos aumentan la amplitud del QT (Chen et al., 2020).

El trastorno del ritmo cardíaco o síndrome de QT largo está asociada a una mutación genética, en el que intervienen los canales iónicos principalmente de potasio. Existen pacientes asintomáticos que presentan el síndrome QT y pacientes que fueron administrados fármacos para prolongar el QT presentaron arritmias malignas. El uso de medicamentos para prolongar el QT sería el elemento fundamental de riesgo, como la cloroquina/hidroxiquina (CQ/HCQ), medicamentos antivirales y macrólidos, aunque uno de los problemas del uso de este medicamento es determinar que la dosis sea efectiva pero segura, particularmente en pacientes con riesgo de síndrome de QT largo. En un ensayo clínico con 81 pacientes se probó 2 dosis diferentes de CQ, pero se detuvo el tratamiento debido a que varios pacientes del grupo de dosis alta desarrollaron LQTS y experimentaron arritmias malignas, incluida la taquicardia ventricular (TV), dentro de los primeros 3 días; 11 pacientes fallecieron después de 6 días de la administración (Borba et al., 2020). Aunque los mecanismos precisos por los cuales CQ/HCQ inicia la arritmia siguen siendo desconocidos (Capel et al., 2015; Uzelac et al., 2020), lo mismo sucede con otros medicamentos como Lopinavir, la azitromicina y medicamentos antiinflamatorios que son inhibidores más débiles de CYP3A4 y posee actividad prolongada de QT (Gérard et al., 2020; Russell et al., 2020).

El síndrome de Brugada es considerado un trastorno del ritmo cardíaco mortal causado por alteraciones en los canales de sodio (Na⁺), calcio (Ca⁺) o potasio (K⁺), provocando que el corazón no funcione de manera normal, cada latido

del corazón desencadena un impulso eléctrico generado por células especiales en el epicardio derecho ventricular que permiten su buen funcionamiento, una modificación en los canales de Na⁺ pueden causar muerte instantánea. Pacientes con SARS-CoV-2 presentaron un síncope junto al cuadro febril sospechándose de la presencia del síndrome de Brugada. Los tratamientos utilizados para SARS-CoV-2 no presentan contraindicaciones frente al síndrome de Brugada por lo que no se le ha asociado con este trastorno (Driggin et al., 2020).

Medicamentos relacionados con las complicaciones cardiovasculares en pacientes con SARS-COV-2

En este apartado se describen algunos medicamentos utilizados como posibles tratamientos frente a la infección por SARS-CoV-2.

Hidroxicloroquina/Cloroquina

La HCQ (Hidroxicloroquina) y CQ (Cloroquina) fueron postulados como posibles tratamientos frente a la infección por SARS-CoV-2, su utilidad basada en efectos *in vitro* es alcalinizar el pH endosomal por lo que se produce una menor glicosilación de los receptores ECA2, requeridos para que el virus ingrese a la célula. Existen registros de pacientes tratados con este medicamento, pero ninguno con resultados alentadores, además un 23% de pacientes prolongaron el QT, un estudio que evaluó altas dosis de cloroquina (600 mg c/12 horas durante 10 días), fue suspendido debido al aumento de mortalidad, por incremento del QT. En un estudio de 201 pacientes tratados con HCQ (95%) /CQ (5%) y azitromicina (59,2%), se observó una prolongación del QTc más frecuente en los pacientes con tratamiento combinado (HCQ/CQ + Azitromicina). En todos los casos de estudio donde trataban a los pacientes con esta combinación se observaba un incremento del QT y un mayor riesgo de arritmias ventriculares asociadas con una alta mortalidad (García-Fernández et al., 2021; Pabón, 2020; Pimentel & Andersson, 2020; Lasheras & Santabárbara, 2020; Zaidel, et al., 2020).

Azitromicina

Ha demostrado tener efectos antivirales, en casos de infecciones por rinovirus, virus sincitial respiratorio e influenza, también tiene efecto *in vitro* en el zika y frente al ébola. Para el caso de SARS-CoV-2 no está bien definido su uso, se ha evidenciado en ciertos pacientes la disminución de la carga viral con PCR negativos en muestras nasofaríngeas. Y en otros pacientes se ha observado efectos de prolongación QTc, inducción de taquicardia y muerte súbita (Şimşek, 2020; García-Fernández et al., 2021).

Lopinavir/Ritonavir

Son antivirales utilizados para el tratamiento del VIH, aunque se ha demostrado actividad *in vitro* contra el SARS-CoV y MERS. Su uso frente a SARS-CoV-2 ha evidenciado casos de prolongación del QT del PR, Taquicardias, bloqueo AV. (Şimşek, 2020)

Remdesivir

Al igual que el Lopinavir/Ritonavir este ha demostrado actividad *in vitro* frente a SARS-CoV y MERS así como SARS-CoV-2. Se mostró una mejoría clínica en un 68% (60 pacientes) con problemas respiratorios severos, sin embargo, en otro estudio no mostró ningún efecto beneficioso.

Se han propuesto otros tratamientos como tocilizumab, interferón alfa y otros antivirales, sin embargo, aún no se han demostrado evidencia científica sobre el uso de estos (Şimşek, 2020).

CONCLUSIONES

Actualmente el virus del SARS-CoV-2 ha infectado a millones de personas a nivel mundial y su tasa de mortalidad es alta en comparación con la gripe H1N1. Su nivel de patogenicidad depende de la susceptibilidad de la persona y la alta virulencia, ataca preferentemente a órganos como pulmones, hígado, corazón, riñón, se disemina por todo el organismo a través del torrente sanguíneo causando múltiples daños en varios órganos. Como ya se ha mencionado antes, las personas cuya edad es avanzada y además presentan enfermedades crónicas son los más propensos a posibles complicaciones. Provocando consecuencias en el miocardio, sistema de conducción cardíaco, sistema renina angiotensina aldosterona y en el sistema microvascular, dichas complicaciones provocarían el fallo cardíaco y con ello la muerte. Muchas de estas alteraciones cardiovasculares están asociadas a la respuesta del organismo ante la inflamación producida por el virus, al igual que la alteración de ECA2 y la hipoxia que conlleva el daño pulmonar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alhogbani, T. (2016). Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Annals of Saudi medicine*, 36(1), 78-80.
- Bhatla, A., Mayer, M. M., Adusumalli, S., Hyman, M. C., Oh, E., Tierney, A., & Deo, R. (2020). COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm*, 17(9), 1439-1444. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016.
- Borba, M., de Almeida Val, F., Sampaio, V. S., Alexandre, M. A., Melo, G. C., Brito, M., y Pinto, R. C. (2020). Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blinded, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *MedRxiv*. doi: 10.1101/2020.04.07.20056424
- Capel, R. A., Herring, N., Kalla, M., Yavari, A., Mirams, G. R., Douglas, G., ... y Burton, R. A. B. (2015). Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current If: Novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart rhythm*, 12(10), 2186-2194.
- Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., ... y Yu, T. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*, 395(10223), 507-513, doi: 10.1016/S0140- 6736(20)30211-7
- Choi, M., Aiello, E.A., Ennis, I.L., y Villa-Abrille, M.C. (2020). El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. doi: 10.1016/j.hipert.2020.05.005
- Driggin, E., Madhavan, M. V., Bikdeli, B., Chuich, T., Laracy, J., Biondi-Zoccai, G., ... y Brodie, D. (2020). Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(18), 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
- Eiras, S., Álvarez, E., Brión, M., & González-Juanatey, J. R. (2020). COVID-19 and treatment guided by biochemical and molecular diagnostic tests to reduce myocardial damage and cardiotoxicity. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 73(8), 691- 693. doi: 10.1016/j.recesp.2020.04.025.
- García-Fernández, A., Ramos-Ruiz, P., Ibáñez-Criado, A., Moreno-Pérez, Ó., Cambra-Poveda, C., & Martínez-Martínez, J. G. (2021). Usefulness and safety of self- electrocardiographic monitoring during treatment with hydroxychloroquine and azithromycin in COVID-19 patients. *Revista Espanola De Cardiologia (English Ed.)*, 74(1), 108. doi: 10.1016/j.recesp.2020.08.012.
- Gérard, A., Romani, S., Fresse, A., Viard, D., Parassol, N., Granvullemin, A., ... y Drici, M.D. (2020). "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: a survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies*.

- Giralt-Herrera, A., Rojas-Velázquez, J. M., y Leiva-Enríquez, J. (2020). Relación entre COVID-19 e hipertensión arterial. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 19(2), 3246.
- Hong, N., Yu, W., Xia, J., Shen, Y., Yap, M., & Han, W. (2020). Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta ophthalmologica*, 98(5), e649-e655. doi: 10.1111/aos.14445.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... y Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- Klok, F. A., Kruip, M.J.H.A., Van der Meer, N.J.M., Arbous, M.S., Gommers, D. A. M. P. J., Kant, K.M., ... y Endeman, H., (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*.
- Lasheras, I., & Santabárbara, J. (2020). Uso de antipalúdicos en el tratamiento del COVID- 19:¿una ventana de oportunidad?. *Medicina Clínica*, 155(1), 23-25.
- Liu, K., Fang, Y.Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M.F., Ma, J.P., ... y Li, G.C., (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal*.
- Ministerio de Salud Pública, (2020). Consenso interino de cardiología informado en la evidencia sobre complicaciones cardiovasculares de SARS-CoV-2/COVID-19. Ecuador; p. 1-144.
- Moreno-Martínez, F.L., Moreno-López, F.L., y Moreno, R.O. (2020). Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *CorSalud*, 12(1), 3-17.
- Organización Mundial de la Salud, (2019). Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Informe de situación 46. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200306-sitrep-46-covid-19.pdf?sfvrsn=96b04adf_2
- Pabón, G.M. (2020). COVID-19 y arritmias, relación y riesgo. *Revista Colombiana de Cardiología*. 27(3), 153-159. doi.org/10.1016/j.rccar.2020.05.004
- Pimentel, J., & Andersson, N. (2020). Cloroquina y sus derivados en el manejo de la COVID- 19: una revisión sistemática exploratoria. *Biomédica*, 40(Suppl 2), 80.
- Rivera-Izquierdo, M., del Carmen Valero-Ubierna, M., R-del Amo, J.L., Fernández-García, M.Á., Martínez-Diz, S., Tahery-Mahmoud, A., ... & Jiménez-Mejías, E. (2020). Therapeutic agents tested in 238 COVID-19 hospitalized patients and their relationship with mortality. *Medicina Clínica (English Edition)*, 155(9), 375-381. doi: 10.1016/j.medcli.2020.06.025
- Ruan, Q., Yang, K., Wang, W., Jiang, L., y Song, J. (2020). Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive care medicine*, 46(5), 846-848.
- Russell, C.D., Millar, J.E., y Baillie, J.K. (2020). Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *The Lancet*, 395(10223), 473-475, doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2
- Sánchez-Recalde, Á., Solano-López, J., Miguelena-Hycka, J., Martín-Pinacho, J.J., Sanmartín, M., y Zamorano, J.L. (2020). COVID-19 y shock cardiogénico: diferentes formas de presentación cardiovascular con alta mortalidad. *Revista Española de Cardiología*.
- She, J., Jiang, J., Ye, L., Hu, L., Bai, C., y Song, Y. (2020). 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. *Clinical and translational medicine*, 9(1), 1-7.
- Skok, K., Stelzl, E., Trauner, M., Kessler, H.H., & Lax, S. F. (2021). Post-mortem viral dynamics and tropism in COVID-19 patients in correlation with organ damage. *Virchows Archiv*, 478(2), 343-353. doi: 10.1007/s00428-020-02903-8.

- Siemieniuk, R., Rochwerg, B., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Leo, Y.S., Macdonald, H., ... & Vandvik, P.O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *British Medical Journal*, 370, m3379. doi:10.1136/bmj.m3379
- Şimşek Yavuz, S., & Ünal, S. (2020). Antiviral treatment of COVID-19. *Turkish journal of medical sciences*, 50(SI-1), 611–619. doi.org/10.3906/sag-2004-145
- Tablero de la OMS COVID-19. Disponible en línea: <https://who.sprinklr.com/> (consultado el 18 de Julio de 2020).
- Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., y Sun, Z., (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18(5), 1094-1099.
- Uzelac, I., Iravanian, S., Ashikaga, H., Bhatia, N.K., Herndon, C., Kaboudian, A., ... y Fenton, F.H., (2020). Fatal arrhythmias: Another reason why doctors remain cautious about chloroquine/hydroxychloroquine for treating COVID-19. *Heart Rhythm*. S(20), 1547-5271. Advance online publication. doi: org/10.1016/j.hrthm.2020.05.030
- Wang, H., Yang, P., Liu, K., Guo, F., Zhang, Y., Zhang, G., y Jiang, C. (2008). SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin-and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell research*, 18(2), 290-301. doi: 10.1038/cr.2008.15
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., ... y Zhao, Y. (2020a). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, 323(11), 1061-1069 doi:10.1001/jama.2020.1585.
- Wang, Y., Zhou, Y., Yang, Z., Xia, D., y Geng, S. (2020b). Clinical characteristics of patients with severe pneumonia caused by the 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *MedRxiv*. doi: 10.1101/2020.03.02.20029306
- Witt, D.M., Nieuwlaat, R., Clark, N.P., Ansell, J., Holbrook, A., Skov, J., ... y Crowther, M.A., (2018). American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood advances*, 2(22), 3257-3291.
- Yang, C., y Jin, Z., (2020). An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic- COVID-19 and cardiovascular diseases. *JAMA cardiology*. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0934.
- Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Liu, H., Wu, Y., ... y Wang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 8(5), 475-481, doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- Zaidel, E.J., Wyss Quintana, F.S., Sosa Liprandi, Á., Mendoza, I., Márquez, M.F., Nuñez, E., ... & Baranchuk, A. (2020). Hidroxicloroquina. Mensajes desde la cardiología en tiempos de pandemia por coronavirus. *Medicina (B Aires)*, 80, 271-4.
- Zhou, P., Yang, X.L., Wang, X.G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., ... y Chen, H.D. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7