



Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19

Cardiological manifestations in patients with COVID-19.

Adriana Clemente-Herrera, Eduardo J Sánchez-De la Torre, J Mauricio Enríquez-Contreras

Resumen

En diciembre de 2019 se reportaron varios casos de neumonía, cuyo agente causal sería denominado SARS-CoV-2 provocando la enfermedad por coronavirus (COVID-19). A pesar de que el cuadro sintomático principal es respiratorio, se han reportado afectaciones en otros sistemas, el cardiovascular es uno de los principales. Las afectaciones cardiovasculares, que son menos comunes y condicionadas por un proceso fisiopatológico de inflamación sistémica, están representadas principalmente por daño miocárdico agudo, seguido de arritmias, mismas que no son especificadas por los autores. También se han descrito choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo venoso o sistémico y síndrome coronario agudo; todo esto en poblaciones en las que predomina el sexo masculino, mayor edad y su asociación con peor pronóstico. Es necesario comprender las manifestaciones cardiológicas por medio de investigaciones que nos permitan conocer también su relación con otros factores de riesgo y las repercusiones a mediano y largo plazo, con el fin de no solo tener la sospecha clínica oportuna en estos pacientes, sino de ofrecer atención y manejo apropiados e integrales.

PALABRAS CLAVE: SARS-CoV-2; coronavirus; síndrome coronario agudo; arritmias; choque cardiogénico; cardiotoxicidad.

Abstract

In December 2019, several cases of pneumonia were reported, whose etiological agent would be named SARS-CoV-2 causing coronavirus disease (COVID-19). Even though the main symptomatic characteristic is respiratory, affectations have been reported in other systems, cardiovascular being one of the main ones. Cardiovascular disorders, which are less common, and conditioned by a pathophysiological process of systemic inflammation, are mainly represented by acute myocardial damage, followed by arrhythmias, with no specified classification by the authors. Cardiogenic shock, heart failure, venous or systemic thromboembolism, and acute coronary syndrome have also been described; all this in male sex predominant populations, in older ages, and with poor prognosis. An understanding of cardiological manifestations is necessary, through research that allows us to also know their relationship with other risk factors and the middle and long-term repercussions, in order to not only have the appropriate clinical suspicion in these patients but offering also timely and comprehensive care and management.

KEYWORDS: SARS-CoV-2; Coronavirus; COVID-19; Acute coronary syndrome; Arrhythmias; Cardiogenic shock; Cardiotoxicity.

División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana unidad Xochimilco, Ciudad de México.

Recibido: 2 de mayo 2020

Aceptado: 4 de mayo 2020

Correspondencia

Adriana Clemente Herrera
adyherrer36@gmail.com
adrianclemente2000@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Clemente-Herrera A, Sánchez-De la Torre EJ, Enríquez-Contreras JM. Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19. Med Int Méx. 2020 mayo-junio;36(3):357-364. <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.4229>

ANTECEDENTES

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, las autoridades sanitarias notificaron varios casos de neumonía de causa desconocida, especificando, tiempo después, que el patógeno causante era un nuevo tipo de coronavirus, que se nombraría SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), responsable de la enfermedad COVID-19 (*coronavirus disease 2019*).

Esta enfermedad tuvo un esparcimiento rápido en el mundo, debido a su eficiente capacidad de transmisión que resultó en pandemia. Se han registrado 2,397,216 casos confirmados, con 162,956 defunciones en todo el mundo, de acuerdo con los datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 21 de abril de 2020.¹

A pesar de que las manifestaciones del COVID-19 son principalmente respiratorias, se han estudiado con mayor frecuencia otras afectaciones, como las cardiológicas. Por tanto, es importante conocer sus características, no solo para su sospecha clínica o diagnóstico oportuno, sino también para su manejo médico integral e interdisciplinario, con el fin de reducir las posibles complicaciones y, a su vez, la mortalidad de esta enfermedad.

COVID-19

El COVID-19 es una enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2, que es un agente infeccioso perteneciente a la familia *Coronaviridae*. Los coronavirus se describieron por primera vez en 1965, denominados así por las proyecciones visibles en sus superficies.² Hasta el momento se han identificado siete especies que pueden infectar a los humanos, cuatro de ellas son las responsables de cuadros sintomáticos leves, a saber, HKU1, NL63, OC43 y 229E. Los tres

restantes son: MERS-CoV, SARS-CoV, que causó miles de muertes en 2002,³ y el reciente SARS-CoV-2, llamados de esa forma por el síndrome respiratorio agudo grave que pueden causar.⁴

En el caso del SARS-CoV-2, se trata de un betacoronavirus, con proteínas S (spike) en su membrana. Esta característica se relaciona con su capacidad infectante, pues su unión con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) permite su entrada a ciertas células del organismo humano con particular afinidad, al igual que en otras especies.³

El virus interactúa con los receptores ECA2 de los neumocitos tipo 2, creando un cuadro neumónico bilateral difuso como signo principal. Sin embargo, esta enfermedad también puede causar algunas otras alteraciones, como gastrointestinales, hepáticas, renales y manifestaciones cardíacas, porque los receptores asociados se encuentran en esos tejidos, condicionando aumento en la mortalidad de los pacientes.⁵

Fisiopatología cardíaca

La fisiopatología en las alteraciones del sistema cardiovascular aún no está bien definida, porque existen muchos factores que pueden alterarlo, como que el paciente tenga alguna afección cardíaca previa, comorbilidades (hipertensión, diabetes, algún grado de obesidad, cáncer)⁶ o consumo de medicamentos, como IECAS, ARAS o antivirales. Sin embargo, se ha descrito que, al inicio de la interacción del virus con las células a infectar, la proteasa transmembranal serina 2 (TMPRSS2) escinde la proteína S del virus, provocando su internalización por medio de la ECA2, inducida por la subunidad S2.⁷ Este primer punto podría explicar algunas manifestaciones, porque al ser dañada la ECA2, se pierde su función regulatoria con la angiotensina II, promoviendo el incremento en la presión arterial y un estado proinflamatorio, afectando principalmente el



pulmón.⁷ Además de la disfunción endotelial, existe activación del sistema inmunitario innato que causa tormentas de citocinas, lo que desencadena una respuesta desequilibrada por parte de las células T auxiliares tipos 1 y 2⁸ ocasionando daño del sistema microvascular, hipoxemia y activación del sistema de coagulación con inhibición de la fibrinólisis.⁹ Todas estas alteraciones conducen a coagulación intravascular diseminada que conlleva a un trastorno general de la microcirculación contribuyendo a daño celular miocárdico¹⁰ y, posteriormente, a un efecto sinérgico con otras alteraciones orgánicas en insuficiencia sistémica. Se ha observado que las concentraciones de antitrombina son menores en casos de COVID-19, mientras que las concentraciones de dímero D están elevadas, junto con el fibrinógeno.¹¹

La activación del IL-6 es otro factor que desempeña un papel importante en la red de los mediadores inflamatorios que se desencadenan como efecto inmunitario y que contribuyen a un trastorno de la coagulación a través de las diversas vías, como la estimulación hepática para la síntesis de trombotocina y fibrinógeno, aumento de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular, expresión de los factores tisulares de los monocitos y la activación del sistema de coagulación extrínseco.¹² Otra alteración que se ha observado actualmente en los pacientes está relacionada con los valores plaquetarios; esto podría explicarse con daño indirecto mediante invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea o daño directo mediante la activación del complemento,¹³ creando microtrombos que, con la inflamación sistémica que existe y la alteración pulmonar hipóxica, causan la agregación plaquetaria y trombosis pulmonar, con aumento de consumo de las plaquetas.¹⁰ Todos estos factores contribuyen a desencadenar un estado de hipercoagulabilidad y daño miocárdico que se ha observado en los casos sintomáticos de COVID-19 (**Figura 1**).

Manifestaciones cardiológicas

Se ha descrito que algunos pacientes en China manifestaron inicialmente síntomas cardiacos, como palpitaciones y sensación de opresión torácica, además de que un porcentaje considerable de los pacientes fallecidos y reportados a la Comisión Nacional de Salud de China tuvieron daño cardiaco sustancial, mientras que aún no se reporta afección del pericardio.¹⁴

Como ya se describió, la expresión de la ECA2 en tejidos como el pulmón, los intestinos y el corazón se asoció con la entrada del virus a las células y la consecuente infección y daño a esos órganos, lo que condiciona el estado del organismo. Esto explicaría la incidencia alta de manifestaciones en el sistema cardiovascular por COVID-19.

Se ha descrito mayor incidencia de COVID-19 y de manifestaciones cardiacas concomitantes en pacientes del sexo masculino, incluso una tasa de letalidad mayor.⁵ Sin embargo, se ha tratado de dar alguna explicación a esta diferencia, ya sea por información faltante, mayor cantidad de hombres que son fumadores,⁵ mayor cantidad de hombres infectados debido a que eran trabajadores expuestos en el Huanan Seafood Wholesale Market,¹⁵ e incluso menor susceptibilidad en las mujeres a padecer infecciones virales por la protección brindada por el cromosoma X y hormonas sexuales;¹⁶ sin embargo, las razones deben estudiarse con mayor profundidad.

Daño miocárdico agudo

Se ha descrito como la complicación cardiológica más común en pacientes con COVID-19.¹⁷ Esta manifestación se halló entre los primeros casos de Wuhan, China. De los 41 casos reportados en un estudio, en su mayoría pacientes masculinos, 5 de ellos (12%) fueron diagnosticados con daño miocárdico relacionado con la infección viral.¹⁸



Los mismos autores establecieron la definición de daño miocárdico agudo como la alteración de las concentraciones séricas de biomarcadores cardiacos, especialmente la troponina I (TNI) por arriba de la percentila 99, además de anomalías *de novo* en estudios electrocardiográficos (como la prolongación del intervalo QT) y ecocardiográficos (incluida la disminución de fracción de eyección a menos de 50%).¹⁹ Esta definición y especialmente las especificaciones de los biomarcadores son usadas por otros autores,²⁰ agregando también que la aparición de taquiarritmias, en un contexto de elevación de la troponina, nos debe hacer sospechar el establecimiento de miocarditis subyacente.²¹

En otro estudio de 138 pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2, y en el que 54.3% eran hombres, con edad media de 56 años, se detalla que 7.2% mostró daño miocárdico agudo, éste es un indicador de mal pronóstico al estar asociado con la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI).¹⁵

Zhou y su grupo²² reportaron que, de 191 pacientes hospitalizados, 33 (17%) tuvieron esta alteración, que se manifestó 10 a 17 días después del inicio del cuadro, resaltando, además, que esta manifestación estuvo presente en 59% de los pacientes fallecidos, a comparación de 1% en los supervivientes.

Arritmias

En el mismo estudio de Wang y su grupo,¹⁵ las arritmias estuvieron presentes en 16.7% de los pacientes estudiados y son una de las complicaciones principales durante el periodo de hospitalización. A pesar de que no se especificó el tipo de arritmia o definición, se menciona su relación (al igual que el daño miocárdico agudo) con la admisión a la UCI y con mayor edad del paciente. Asimismo, Liu y su grupo²³ encontraron que, de 137 pacientes con COVID-19, 7.3%

manifestaron palpitaciones, sin especificar su definición operacional.

Su aparición se ha señalado no como una manifestación aislada, sino como la posible consecuencia de toxicidad sobre el tejido miocárdico de causa no descrita aún, por lo que el riesgo de alteraciones del ritmo cardiaco aumenta. Incluso, el riesgo puede prevalecer aun después de la recuperación hospitalaria del paciente, cuando es enviado a casa, porque el daño miocárdico puede generar fibrosis atrial o ventricular, lo que aumenta el riesgo de arritmias, las arritmias ventriculares son una de las posibles primeras manifestaciones cardiacas de COVID-19.²⁴

Esta manifestación también puede ser el resultado de las alteraciones producidas por la hipoxia, estrés neurohormonal y la liberación de citocinas,¹⁴ además de que las posibles alteraciones hidroelectrolíticas pueden desencadenar efectos adversos en este mismo tema. Este resultado multifactorial nos obliga a tomar en cuenta las comorbilidades preexistentes (como las enfermedades metabólicas) de los pacientes hospitalizados y su posible explicación como origen de esta alteración o descompensación.

Otras manifestaciones cardiacas

Diversos autores han mencionado otras alteraciones dentro del proceso patológico, con sus consecuentes manifestaciones; entre ellas encontramos: choque cardiogénico, insuficiencia cardiaca, tromboembolismo venoso o sistémico y síndrome coronario agudo.

Se reportó choque en 8.7% de 138 pacientes en el estudio de cohorte mencionado,¹⁵ mientras que de las demás complicaciones no se dispone de alguna cifra específica en algún ensayo clínico publicado hasta el momento. Sin embargo, el análisis de su posible aparición radica en lo observado en otras enfermedades virales que siguen

un curso similar al SARS-CoV-2, específicamente MERS-CoV, SARS-CoV e influenza, en las que se produce un proceso inflamatorio, mediado principalmente por citocinas. Este proceso trombofílico está aunado a una placa coronaria preexistente, que puede llegar a precipitarse, provocando una lesión endotelial y, por tanto, la ruptura de tejido fibroso, ocasionando así la oclusión del vaso afectado; esta hipótesis es conocida en procesos coronarios y en las infecciones respiratorias virales tiene alto riesgo de presentarse.¹⁴

Esto podría estar vinculado con el aumento en los valores de productos de degradación de fibrina y dímero D encontrado en pacientes con peor pronóstico. Por ejemplo, en un estudio comparativo de supervivientes y no supervivientes, se midió en estos últimos número mayor de productos de degradación de fibrina, así como de dímero D, agregando que 71.4.% tuvo coagulación intravascular diseminada.²⁵ De igual forma, la misma fisiopatología de las infecciones virales respiratorias (específicamente hablando de influenza y especies de coronavirus) se ha relacionado con riesgo elevado de infarto agudo de miocardio, por lo que representa un campo de estudio en cuanto a las implicaciones a corto, mediano y largo plazo de la infección por SARS-CoV-2,²⁶ incluso por la relación existente con el daño a la ECA2 y sus implicaciones futuras en pacientes con enfermedades subyacentes.²⁷

Las comorbilidades preexistentes en los pacientes y los tratamientos que se han prescrito contra SARS-CoV-2 pueden estar relacionados con las alteraciones cardiológicas en algunos casos^{28,29} porque se conoce el riesgo de cardiotoxicidad de la hidroxiclороquina, manifestado por la prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes* y arritmia ventricular,³⁰ incluso al combinarse con azitromicina.³¹ Otro ejemplo es la administración de dos fármacos que aún se encuentran en investigación para su prescripción específica en pacientes con COVID-19, como es el caso

de lopinavir y ritonavir,³² de los que se conoce el incremento en el riesgo de prolongación de los intervalos QT y PR.

DISCUSIÓN

Debido a la naturaleza del brote pandémico actual de SARS-CoV-2 y la actualización diaria de estudios científicos, aunados con la escasez de información concluyente y falta de estudios en poblaciones más numerosas, es un desafío establecer conclusiones precisas o contundentes en todos los aspectos del COVID-19.

Sin embargo, se ha hecho un esfuerzo por entender su proceso fisiopatológico, explicándolo con modelos infecciosos virales ya desarrollados, como es el caso de la influenza, SARS-CoV y MERS-CoV, que comparten, en el caso de los dos últimos, una estrecha relación genética con SARS-CoV-2. A pesar del conocimiento de las implicaciones cardíacas en infecciones virales, se les ha prestado poca atención dentro de la investigación científica.³³

Se han agregado más datos de acuerdo con lo encontrado en ciertos estudios y los cuadros clínicos manifestados durante el transcurso de este año. Sin embargo, existe la necesidad de estudios con poblaciones más grandes, además de especificar, con definiciones también establecidas, las clasificaciones adecuadas de cada manifestación que llegue a ocurrir (como es el caso de las arritmias).

Algo a recalcar es que, en los estudios de cohorte citados, las poblaciones adultas tenían edad media superior a 45 años. A pesar de que diversos autores mencionaron las comorbilidades preexistentes en las poblaciones, es necesaria cierta especificación de los cuadros y su asociación con las manifestaciones descritas, porque podrían sobrevenir como descompensaciones, diferenciando su relación con los cuadros clíni-



cos emergentes. Incluso, se propone diferenciar las afectaciones cardiacas por el cuadro pulmonar característico, además de un análisis similar de la incidencia de COVID-19 por sexo.

COVID-19 debe verse como una oportunidad para darle la importancia al estudio de la cardiología clínica, dirigiéndose principalmente a su relación con la ECA2 y sus consecuencias. Si bien el daño miocárdico agudo fue la principal manifestación detallada por diversos autores (incluidos los hallazgos anormales en la coagulación), las arritmias podrían ser complicaciones esperadas después del alivio del cuadro clínico, no solo por los cambios estructurales o histológicos, sino por los tratamientos de la misma enfermedad que en la actualidad se prescriben.

El campo de estudio de las repercusiones fisiopatológicas, manifestaciones cardiológicas y factores de riesgo es amplio, lo que hace necesario realizar estudios con poblaciones representativas y definiciones estandarizadas de los resultados obtenidos; asimismo, los estudios de las complicaciones a mediano y corto plazo nos permitirán conocer de forma amplia las repercusiones de esta enfermedad y su prevención. El conocimiento de estas características en infecciones por SARS-CoV-2 permitirá no solo la sospecha clínica oportuna en estos pacientes, sino también su atención y manejo oportuno e integral.

CONCLUSIONES

A pesar de que el cuadro clínico principal de COVID-19 sea descrito como respiratorio, deben reconocerse las demás características y posibles manifestaciones relacionadas con otros aparatos y sistemas, de los que ya existe evidencia actual y antecedentes basados en otras infecciones virales de características similares.

Los reportes publicados comentan que los hallazgos cardiovasculares asociados con más

frecuencia son daño miocárdico agudo, miocarditis, choque cardiogénico, insuficiencia cardiaca, tromboembolismo venoso o sistémico y síndrome coronario agudo, que pueden estar generados por daño estructural, por el virus, o asociarse con hipoxia, estrés neurohumoral, liberación de citocinas, alteraciones hidroelectrolíticas o en la viscosidad sanguínea por la trombosis masiva reportada.

Deben esclarecerse cuáles son las afectaciones propias de COVID-19 y cuáles pueden estar vinculadas con los medicamentos que se han prescrito como tratamiento; esto abre un área de revisión a la seguridad de administración de fármacos con capacidad arritmogénica, en pacientes con daño miocárdico inducido por el SARS-CoV-2, por lo que los estudios futuros deben ir de la mano con los ensayos clínicos, sin olvidar las implicaciones a largo plazo en los supervivientes, lo que permitirá conocer ampliamente el alcance de daño que genera el SARS-CoV-2 en términos cardiovasculares y su efecto en la salud de los pacientes.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19); Situation Report - 92 [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-19.pdf?sfvrsn=38e6b06d_4.
2. Garcia C, Maguiña C, Gutierrez R. El síndrome respiratorio agudo severo. *Rev Med Hered.* 2003;14(2):89–93.
3. Paules C, Marston H, Fauci A. Coronavirus infections—more than just the common cold. *JAMA* 2020;323(February):707-8. doi:10.1001/jama.2020.0757.
4. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020;26(April):450-5.
5. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiology* 2020;1-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286
6. Hanff T, Harhay M, Brown T, Cohen J, Mohareb A. Is there an association between COVID-19 mortality and the renin-angiotensin system—a call for epidemiologic investigations. *Clin Infect Dis* 2020;1-21. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa329>.

7. South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;1-21. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020.
8. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
9. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-91. doi: 10.1038/nature01326.
10. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;1-5. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
11. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis* [Internet]. 2020;(April):3-6. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>.
12. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy* 2016;8(8):959-70. DOI: 10.2217/imt-2016-002.
13. Mei H, Hu Y. [Characteristics, causes, diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in patients with COVID-19]. *Chinese J Hematol* 2020;41(03):185-191. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0002.
14. Vetta F, Vetta G, Marinaccio L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: A vicious circle. *J Cardiol Cardiovasc Res* 2020;1(2):1-12. DOI: JCCR-1(2)-0109.
15. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA J Am Med Assoc* 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
16. Li L Quan, Huang T, Wang Y Qing, Wang Z Ping, Liang Y, Huang T, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol* 2020;(3):12. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>.
17. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(January):247-50. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
18. 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. *Lancet* 2020;395(10223):1-10. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
19. Gao C, Wang Y, Gu X, Shen X, Zhou D, Zhou S, et al. Association between cardiac injury and mortality in hospitalized patients infected with avian influenza A (H7N9) virus. *Crit Care Med* 2020;48(4):451-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000004207.
20. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, Gerke O, Jangaard N, Hosbond S, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with myocardial infarction, myocardial injury, and non-elevated troponins. *Am J Med* [Internet] 2015;129(4):1-17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.006>.
21. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;10-2. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
22. 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. *Lancet* [Internet] 2020;6736(20):1-9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
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)* 2020;1-7. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
24. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* [Internet] 2020;(April):1-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32270559>.
25. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;(00):1-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
26. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378(4):345-53. DOI: 10.1056/NEJMc1805679.
27. Yousif MHM, Dhaunsi GS, Makki BM, Qabazard BA, Akhtar S, Benter IF. Characterization of angiotensin-(1-7) effects on the cardiovascular system in an experimental model of Type-1 diabetes. *Pharmacol Res* [Internet]. 2012;66(3):269-75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2012.05.001>.
28. Chen J, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ* 2020;3(March):3-8. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03.
29. Gautret P, Lagier J, Parola P, Hoang V, Meddeb L, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;(January). doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
30. Keshtkar-Jahromi M, Bavari S. A call for randomized controlled trials to test the efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine as therapeutics against novel coronavirus disease (COVID-19). *Am J Trop Med Hyg* 2020;00(0):1-2. doi: 10.4269/ajtmh.20-0230.
31. Bauman JL, Tisdale JE. Chloroquine and hydroxychloroquine in the era of SARS-CoV2: Caution on their cardiac toxicity. *Pharmacotherapy* 2020;0(0):1-2. <https://doi.org/10.1002/phar.2387>.
32. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020;1-13. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282.
33. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* 2020;0:1-3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>.