

Mortalidad asociada a daño miocárdico mediante troponina I en pacientes con COVID-19

Mortality associated with myocardial damage by troponin I in patients with COVID-19

Donovan Fernando Espriu-Romero^{1a}, Martha Alicia Hernández-González^{2b}, Sergio Eduardo Solorio Meza^{3c}

Resumen

Introducción: la enfermedad por coronavirus del 2019 (COVID-19) puede causar lesión cardíaca, probablemente asociada con miocarditis e isquemias inducidas por la infección. El daño miocárdico conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias y a la activación de mecanismos adaptativos de tipo autoinmune por medio de la limitación molecular.

Objetivo: evaluar la mortalidad asociada a daño miocárdico en pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado mediante la medición de troponina I.

Material y métodos: estudio de casos y controles anidado en una cohorte de los pacientes de un hospital de tercer nivel. Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población. Las variables cualitativas se expresaron como proporciones y rangos, las cuantitativas como medias y desviación estándar. Para comparar la mortalidad entre pacientes con y sin daño miocárdico se utilizó la prueba exacta de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron significativos.

Resultados: de junio del 2020 a agosto del 2020 se enrolaron 28 pacientes que cumplieron los criterios de selección, de los cuales 15 no tuvieron daño miocárdico y 13 tuvieron daño miocárdico evaluado con la medición de troponina sérica. Se encontró fuerte asociación entre la mortalidad y la presencia de daño miocárdico, ya que se registró mortalidad del 20% (3/15) entre los pacientes sin daño miocárdico y de 92.3% (12/13) entre los que tuvieron daño miocárdico (prueba exacta de Fisher: $p < 0.005$).

Conclusiones: la mortalidad en pacientes con COVID-19 se asocia a daño miocárdico evaluado a través de la medición de troponina I.

Abstract

Background: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can cause cardiac injury, probably associated with myocarditis and ischemia induced by the infection. Myocardial damage leads to the liberation of proinflammatory cytokines and to the activation of autoimmune adaptive mechanisms through molecular limitation.

Objective: To assess mortality associated with myocardial damage in hospitalized patients with COVID-19 confirmed by troponin I measurement.

Material and methods: Case-control study nested in a cohort of patients of a third-level hospital. Descriptive statistics were used to characterize the population. Qualitative variables were expressed as proportions and ranges, quantitative variables as means and standard deviation. Fisher's exact test was used to compare mortality between patients with and without myocardial damage. A p value < 0.05 was considered significant.

Results: From June 2020 to August 2020, 28 patients who met the selection criteria were enrolled, out of which 15 had no myocardial damage and 13 had myocardial damage assessed by serum troponin measurement. A strong association was found between mortality and the presence of myocardial damage, since mortality was 20% (3/15) among patients without myocardial damage and 92.3% (12/13) among those with myocardial damage (Fisher's exact test, $p < 0.005$).

Conclusion: Mortality in patients with COVID-19 is associated with myocardial damage assessed by troponin I measurement.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No.1, Servicio de Cardiología. León, Guanajuato, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional del Bajío, Hospital de Especialidades No. 1, División de Investigación. León, Guanajuato, México

³Universidad Tecnológica de México, Campus León, División de Ciencias de la Salud. León, Guanajuato, México

ORCID: [0000-0003-2109-5160](https://orcid.org/0000-0003-2109-5160)^a, [0000-0002-6903-2233](https://orcid.org/0000-0002-6903-2233)^b, [0000-0002-7501-6088](https://orcid.org/0000-0002-7501-6088)^c

Palabras clave

Miocardio
Infecciones por Coronavirus
Mortalidad
Troponina I
Estudios de Casos y Controles

Keywords

Myocardium
Coronavirus Infections
Mortality
Troponin I
Case-Control Studies

Fecha de recibido: 19/12/2022

Fecha de aceptado: 09/01/2023

Comunicación con:

Sergio Eduardo Solorio

 s.solorio64@gmail.com.

 477 760 5400

Cómo citar este artículo: Espriu-Romero DF, Hernández-González MA, Solorio Meza SE. Mortalidad asociada a daño miocárdico mediante troponina I en pacientes con COVID-19. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61 Supl 2:S155-60.

Introducción

Desde diciembre de 2019, debido a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha visto aumento en la mortalidad en más de 30 países del mundo. Para el 10 de marzo del 2020, 4926 personas en todo el mundo habían muerto por COVID-19. Un mes después, el 10 de abril, 1.6 millones habían dado positivo y más de 100,000 personas habían muerto. Los estudios en China en pacientes con COVID-19 mostraron que 5-25% tenían elevaciones en la troponina T/I cardíaca asociadas a daño miocárdico entre los que tuvieron mayor mortalidad.^{1,2}

El SARS-CoV-2 puede causar lesión cardíaca en el contexto de COVID-19, probablemente asociado con miocarditis e isquemias inducidas por la infección. El daño miocárdico conduce a la liberación de citocinas proinflamatorias, así como a la activación de mecanismos adaptativos de tipo autoinmune por medio de la limitación molecular.²

El daño miocárdico está asociado con un mal pronóstico, por lo que este marcador se podría utilizar para estratificar a los pacientes de alto riesgo.¹ Por lo tanto, hicimos este estudio con la finalidad de evaluar la mortalidad asociada a daño miocárdico en pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado mediante la medición de troponina I.

Material y métodos

Se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de los pacientes del Servicio de Medicina Interna de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades No.1 del Bajío, que fue centro de convergencia COVID-19; se examinaron parámetros de laboratorio, clínicos y eventos relacionados.

El *daño miocárdico* se define por la cuarta definición universal como un valor de troponina sérica de alta sensibilidad (troponina I) por encima del límite superior del percentil 99. Un *caso confirmado de COVID-19* se define como sintomatología de caso sospechoso más prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de toma de muestra nasofaríngea.

El tamaño de la muestra se calculó con base en el estudio de Zhang *et al.*,³ que reportaron una mortalidad asociada al daño miocárdico del 76.9% contra el 20% en pacientes sin daño miocárdico en pacientes con COVID-19 confirmado. Se calculó un tamaño de muestra de 26 pacientes en total 13 controles y 13 casos.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar a la población. Para comparar la mortalidad entre pacientes con

daño miocárdico y sin daño miocárdico se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se empleó un valor de $p < 0.05$. Los datos de los pacientes se obtuvieron en una hoja de cálculo y se procesaron con el programa SPSS 23.0. El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Local de Investigación número 1001 con el número de registro R-2020-1001-091.

Resultados

De junio a agosto del 2020 se enrolaron 28 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, de los cuales 15 no tuvieron daño miocárdico y 13 tuvieron daño miocárdico que se constató con el uso de la troponina I. De estos pacientes, 12 fueron mujeres (42.9%) y 16 fueron hombres (57.1%). La edad fue de 57.39 ± 15 años. La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 29.1 kg/m^2 con rango desde 22.9 hasta 44.6. La media de linfocitos fue de $1111 \pm 605 \text{ mm}^3$ (cuadro I).

Se comparó la mortalidad entre los pacientes con daño y sin daño miocárdico y fue de 20% (3/15) entre los pacientes sin daño miocárdico y de 92.3% (12/13) entre los que tuvieron daño miocárdico; esta fue una fuerte asociación (prueba exacta de Fisher, $p < 0.005$).

Se comparó la necesidad de ventilación mecánica en pacientes con daño miocárdico en el 100% (13/13) y sin daño miocárdico solo en 40% (6/15): $p = 0.001$.

Asimismo, se compararon los días de estancia intrahospitalaria entre los pacientes con y sin daño miocárdico: 10.46 ± 5.7 días frente a 9.40 ± 5.9 días, $p = 0.638$.

También se encontró como dato relevante en los niveles de laboratorio (cuadro I): un dímero D elevado en los pacientes con daño miocárdico (2.2 ± 2.2), comparado con los pacientes sin daño miocárdico (0.6 ± 0.4), $p < 0.001$.

Los niveles de troponina I en los pacientes con daño miocárdico fueron de 1.27 ± 2.1 , comparados con los de los pacientes sin daño miocárdico 0.02 ± 0.02 , $p < 0.005$.

En los niveles de creatinina de 2.4 ± 1.7 en pacientes con daño y en los pacientes sin daño de 1.4 ± 2.6 , no hubo relevancia en cuanto a los valores ($p < 0.004$). Esto hace más fiable nuestro estudio, ya que una de las etiologías del daño miocárdico es la insuficiencia renal crónica.

En cuanto a las comorbilidades asociadas, encontramos el 61.5% de los pacientes con daño miocárdico con diabetes mellitus y sin daño miocárdico el 53.3% ($p = 0.460$); la hipertensión arterial sistémica fue del 30.8% con daño miocárdico y del 46.7% sin daño miocárdico ($p = 0.460$); la insu-

Cuadro I Valores de laboratorio en pacientes con COVID-19 hospitalizados con daño miocárdico y sin daño miocárdico

Variable	Con daño miocárdico (n = 13)	Sin daño miocárdico (n = 15)	p
	Media ± DE	Media ± DE	
Edad (años)	62.9 ± 15.7	52.6 ± 13	0.069
IMC (kg/m ²)	27.8 ± 3.1	31.8 ± 5.7	0.069
Dímero D (g/mL)	2.2 ± 2.2	0.6 ± 0.4	0.001
Creatinina (mg/dL)	2.4 ± 1.7	1.4 ± 2.6	0.004
Troponina I (ng/mL)	1.27 ± 2.1	0.02 ± 0.02	< 0.005
Linfocitos (miles/mL)	881 ± 487	1323 ± 638	0.052
Leucocitos (miles/mL)	11514 ± 4460	7510 ± 3409	0.012
Glucosa (mg/dL)	151.7 ± 90.4	159.6 ± 88.2	0.678

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal p: < 0.005

ficiencia renal crónica con daño miocárdico del 15.4% frente a 6.7% sin daño miocárdico ($p = 0.444$); la obesidad fue del 30.8% con daño miocárdico y 46.7% sin daño miocárdico ($p = 0.460$). Realmente no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las comorbilidades, los valores de laboratorio y los resultados de antecedentes patológicos (cuadro II).

En los electrocardiogramas de 12 derivaciones se logró tomar a seis pacientes con daño miocárdico; no encontramos datos asociados a isquemia, lesión o necrosis que nos hicieran pensar en un síndrome coronario agudo, solo se encontraron bloqueos de fascículo posterior, bloqueos de primer grado y bloqueos incompletos de rama derecha sin tener relevancia clínica para nuestros pacientes.

Discusión

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular que incluyen sexo masculino, edad avanzada, diabetes, hipertensión y obesidad, así como los pacientes con enfermedad cardiovascular establecida han sido identificados como las poblaciones particularmente vulnerables con mayor morbi-

lidad y mortalidad cuando sufren de COVID-19.¹ Además, una proporción considerable de pacientes pueden desarrollar una lesión cardíaca debido a esta enfermedad.²

Las autopsias de pacientes con COVID-19 revelaron infiltración del miocardio por células inflamatorias mononucleares intersticiales.⁴ Las infecciones por COVID-19 se asocian con niveles aumentados de biomarcadores cardíacos debido a lesión miocárdica.^{4,5} Es probable que la lesión miocárdica y los niveles elevados de biomarcadores estén asociados con miocarditis e isquemia inducidas por infección.⁶

El estudio realizado por Shi *et al.*¹ demostró que en 416 pacientes, de los cuales 57 murieron, el daño miocárdico fue un hallazgo común (19.7%). Esto se asoció con la mortalidad. De manera similar, en el estudio de Guo *et al.*⁵ los niveles elevados de troponina T derivados del daño miocárdico se asociaron con una mayor mortalidad.

La miocarditis aparece en pacientes con COVID-19 varios días después del inicio de la fiebre. Esto indica daño miocárdico causado por infección viral.⁷ La insuficiencia respiratoria, la hipoxia y los mecanismos inmunes de la inflamación miocárdica en el COVID-19 pueden causar daño

Cuadro II Factores de riesgo en pacientes hospitalizados por COVID-19 con daño miocárdico y sin daño miocárdico

Aspecto	Con daño miocárdico	Sin daño miocárdico	Estadístico	p
	% (n)	% (n)		
IRC	15.4% (2/13)	6.7% (1/15)	Fisher	0.444
HTA	30.8% (4/13)	46.7% (7/15)	Fisher	0.460
Tabaquismo	38.5% (5/13)	13.3% (2/15)	Fisher	0.198
DM2	61.5% (8/13)	53.3% (8/15)	Chi cuadrada de Pearson	0.662
Obesidad	30.8% (4/13)	46.7% (7/15)	Fisher	0.460
Asma	0 (0/13)	6.7% (1/15)	Fisher	1
Dislipidemia	0 (0/13)	13.3% (2/15)	Fisher	0.484

IRC: insuficiencia renal crónica; HTA: hipertensión arterial sistémica; DM2: diabetes mellitus tipo 2

miocárdico, el cual conduce a la activación de la respuesta inmune innata con la liberación de citocinas proinflamatorias, así como a la activación de mecanismos adaptativos de tipo autoinmune por medio de la imitación molecular.⁷ La troponina I/T cardíaca es un marcador cuantitativo de la lesión por miocardiocitos y se incrementa en el daño miocárdico relacionados con COVID-19.^{4,8}

Estudios en pacientes hospitalizados con COVID-19 en China mostraron que entre 5 y 25% de los pacientes tenían elevaciones en la troponina T/I cardíaca, lo cual es más frecuente en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y entre los que tuvieron mayor mortalidad.⁹ Mientras que, concentraciones de troponina I se mantuvieron en el rango normal en la mayoría de los sobrevivientes.¹⁰

La elevación marcada en las concentraciones de troponina T/I cardíaca (mayor 5 veces de su valor normal) indican la presencia de choque como parte de la COVID-19, insuficiencia respiratoria grave, taquicardia, hipoxemia, miocarditis, síndrome de Takotsubo o infarto tipo 1.¹¹

En un informe reciente de pacientes con COVID-19 se encontró que el 7.2% de los pacientes desarrolló daño miocárdico y los pacientes que ingresaron a la UCI tenían más probabilidades de tener ese tipo de daño (22.2%).¹²

Las enfermedades cardiovasculares preexistentes también pueden incidir en que haya más susceptibilidad al daño miocárdico inducido por COVID-19, ya que aproximadamente 30 y 60% de los pacientes con daño miocárdico tenían antecedentes de enfermedad coronaria e hipertensión arterial sistémica, y fueron más prevalentes en aquellos con daño miocárdico.

En el estudio realizado por Zhang *et al.*³ en pacientes con COVID-19 demostró que el 27.1% se encontraban con prueba de troponina I positiva a las primeras 48 horas de su ingreso, y hubo una mortalidad del 76.9% en los pacientes con troponina elevada en comparación con el 20% de los pacientes con troponina en rangos normales.

Wu demostró que 31 de 62 pacientes tenían mortalidad mayor y más temprana del 50% con troponina en valores elevados y los principales factores de riesgo asociados fueron edad avanzada, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo activo.¹³

Actualmente se define como *caso sospechoso de COVID-19* a la persona de cualquier edad que en los últimos siete días haya presentado al menos dos de los siguientes síntomas: tos, fiebre o dolor de cabeza, acompañado de al menos alguno de los siguientes signos y síntomas: disnea, mialgias,

conjuntivitis, odinofagia, dolor torácico y caso confirmado que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública, reconocidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE).¹⁴

Detectar un valor de troponina cardíaca I y T (cTnI) y (cTnT) por encima del límite superior (LSR) del percentil 99 se define como daño miocárdico.^{15,16} El daño puede ser agudo (cuando se produce un aumento dinámico o un patrón de descenso de los valores de cTn por encima del percentil 99 del LSR en determinaciones consecutivas) o crónico (cuando los valores de cTn están persistentemente elevados).

Se han propuesto diversas causas de la liberación de proteínas estructurales desde el miocardio que condicionan la elevación de cTn, como el recambio normal de las células miocárdicas, apoptosis, liberación celular de productos de degradación de la cTn, aumento de la permeabilidad de la membrana celular, formación y liberación de vesículas membranosas y necrosis de los miocitos.^{17,18} Puede haber evidencia histológica de daño miocárdico con muerte de miocitos en ciertas condiciones clínicas relacionadas con mecanismos no isquémicos de daño miocárdico.¹⁹ Se considera que el daño es agudo si hay aumento o reducción de los valores de troponina. Las cTnI y cTnT son componentes del aparato contráctil de las células miocárdicas y se expresan casi exclusivamente en el corazón. También son, asimismo, biomarcadores de daño miocárdico. Otros biomarcadores, como la fracción MB de la creatina cinasa (CK-MB), son menos sensibles y específicos.²⁰

Algunos mecanismos propuestos de lesión miocárdica incluyen una tormenta de citocinas desencadenada por una respuesta desequilibrada por las células T auxiliares tipo 1, tipo 2 y disfunción respiratoria e hipoxemia causadas por COVID-19, lo cual resulta en el daño de las células miocárdicas.²¹

Algunos tratamientos utilizados en COVID-19, como la hidroxiquina, pueden ser proarrítmicos en pacientes con síndrome de QT congénito largo, pacientes con insuficiencia renal grave con filtrado glomerular < 10 mL/min, pacientes que tomen medicamentos que prolongan el QT y en desequilibrios electrolíticos.^{22,23}

La hipoxia y las anomalías electrolíticas son comunes en la fase aguda de la enfermedad grave y pueden potenciar las arritmias cardíacas.^{24,25} En un estudio reciente en China, 16.7% de pacientes hospitalizados y 44.4% de pacientes en la UCI con COVID-19 presentaron arritmias.¹¹

El daño miocárdico se asocia con un mal pronóstico en pacientes con COVID-19, por lo que este marcador podría usarse en la estratificación de pacientes de alto riesgo.^{26,27}

La lesión miocárdica aguda, definida como *troponina elevada*, es común en COVID-19 y ocurre entre 20 y 30% de los pacientes hospitalizados; se asocia con un aumento significativo en el riesgo de muerte por todas las causas. Por el momento, el tratamiento puede manejarse de manera conservadora si es posible hasta la resolución de la enfermedad.²⁸

La mayor parte de la troponina cardíaca es intracelular, con más del 90% de sus isoformas situadas en el sarcómero y el resto libre en el citoplasma. Los mecanismos de liberación de la troponina cardíaca en la circulación son la necrosis y la apoptosis de los miocitos.¹⁷

Los pacientes que no sufren enfermedad coronaria obstructiva tienen lesión miocárdica aguda como consecuencia de su enfermedad actual. Por lo tanto, en pacientes sin cardiopatía estructural o una enfermedad conocida que cause lesión del miocardio, se debe considerar la necesidad de

otro estudio por imágenes, como la ecocardiografía o la resonancia magnética para evaluar la contractilidad la fracción de expulsión.²⁹

Las principales limitaciones del estudio fueron la toma de muestras de troponina I en diferentes horarios y tiempos de estancia hospitalaria de los pacientes. También lo fue la disponibilidad para la toma del electrocardiograma, así como el traslado fuera del área de hospitalización de COVID-19 por el riesgo de contaminación y contagio.

Conclusión

Los resultados de nuestro estudio demuestran que la mortalidad en pacientes con COVID-19 se asocia a daño miocárdico evaluado mediante la medición de la troponina I.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
- Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1033-58. doi: 10.1093/eurheartj/ehab696
- Zhang F, Yang D, Li J, Gao P, Chen T, Cheng Z, et al. Myocardial injury is associated with in-hospital mortality of confirmed or suspected COVID-19 in Wuhan China: A single center retrospective cohort study. *MedRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.21.20040121
- 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. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- 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.* 2020;5(7):811-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7): 831-40. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz.* 2020; 45(3):230-2. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z
- Flores D, Walter J, Wussler D, Kozhuharov N, Nowak A, Dinort J, et al. Direct comparison of high-sensitivity cardiac troponin t and i for prediction of mortality in patients with pneumonia. *J Clin Chem Lab Med.* 2019;2(2):1000131.
- 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.* 2020. 395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- 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. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x
- Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020;323(16):1612-4. doi: 10.1001/jama.2020.4326
- 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.* 2020;323(11):1061-9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
- Chaomin Wu, Xianglin Hu. Heart Injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *medRxiv.* 2020;03.21.20040121. doi: https://doi.org/10.1101/2020.03.21.20040121
- Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Aviso epidemiológico /CONAVE/04/2020/COVID-19. México: Secretaría de Salud; 20 de febrero de 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/537574/AvisoEpidemiologico_COVID19_27022020_FINAL.pdf
- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care: Recommenda-

- tions for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2197-204. doi: 10.1093/eurheartj/ehq251
16. Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al.; Study Group on Biomarkers in Cardiology of ESC Working Group on Acute Cardiac Care: How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J.* 2012;33(18):2252-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs154
 17. White HD. Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(24):2406-8. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.029
 18. Mair J, Lindahl B, Hammarsten O, Müller C, Giannitsis E, Huber K, et al. How is cardiac troponin released from injured myocardium? *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2018;7(6):553-60. doi: 10.1177/2048872617748553
 19. Giannitsis E, Katus HA. Cardiac troponin level elevations not related to acute coronary syndromes. *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(11):623-34. doi: 10.1038/nrcardio.2013.129
 20. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al.; Grupo ejecutivo en representación del grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) para la definición universal del infarto de miocardio. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardio.* 2019;72(1):e1-27.
 21. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(5):259-60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
 22. Haeusler IL, Chan XHS, Guérin PJ, White NJ. The arrhythmogenic cardiotoxicity of the quinoline and structurally related antimalarial drugs: a systematic review. *BMC Med.* 2018;16(1):200. doi: 10.1186/s12916-018-1188-2
 23. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, Ackerman MJ. Urgent Guidance for Navigating and Circumventing the QTc-Prolonging and Torsadogenic Potential of Possible Pharmacotherapies for Coronavirus Disease 19 (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(6):1213-21. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.024
 24. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J.* 2021;42(2):206. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190
 25. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-71. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031
 26. 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.* 2021;44:352-7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.04.052
 27. Lakkireddy DR, Chung MK, Gopinathannair R, Patton KK, Gluckman TJ, Turagam M, et al. Guidance for cardiac electrophysiology during the COVID-19 pandemic from the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):e233-41. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.028
 28. Hayek S. Proposed management of Acute COVID-19 cardiovascular syndrome. American College of Cardiology; April 27, 2020. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/ten-points-to-remember/2020/04/27/13/36/description-and-proposed-management-of-the-acute>
 29. Chapman AR, Adamson PD, Mills NL. Assessment and classification of patients with myocardial injury and infarction in clinical practice. *Heart.* 2017;103(1):10-8. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309530.