

Complicaciones extrapulmonares de la enfermedad por COVID-19

Extrapulmonary complications of COVID-19 disease

Samuel Pecho-Silva^{1,2,*}, Kovy Arteaga-Livias^{2,3,#}, Brayan E. Bazan-Concha^{4,%}, Ana C. Navarro-Solsol^{5,&}

Resumen

La infección por SARS-CoV-2 es la enfermedad emergente más importante del presente siglo. Desde su aparición hasta la actualidad ha ocasionado casi un millón de muertes en todo el mundo, convirtiéndose en una verdadera amenaza para la salud pública. Por tal motivo las nuevas revisiones y estudios científicos al respecto resultan sumamente importantes. De igual manera se sabe que la afección principal por este virus está confinado al sistema respiratorio. Sin embargo, aún existen aspectos desconocidos de la enfermedad y dentro de ellas se encuentran las complicaciones extrapulmonares. La presente revisión intenta resumir todo lo conocido al momento respecto a la enfermedad y sus complicaciones neurológicas, hematológicas, cardiológicas, renales y hepáticas.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, complicaciones, manifestaciones neurológicas.

Abstract

SARS-CoV-2 infection is the most important emerging disease of this century. Since its inception to the present, it has caused almost a million deaths worldwide, becoming a real threat to public health. For this reason, new reviews and scientific studies in this regard are extremely important. In the same way, it is known that the main disease caused by this virus is confined to the respiratory system. However, there are still unknown aspects of the disease and within them are extrapulmonary complications. This review attempts to summarize all that is known at the time regarding the disease and its neurological, hematological, cardiological, kidney and liver complications.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, complications, neurologic manifestations.

¹Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

²Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

³Facultad de Medicina, Universidad Nacional Hermilio Valdizán, Huánuco, Perú.

⁴Universidad Privada San Juan Bautista

⁵Universidad Nacional de Ucayali, Pucallpa, Perú

ORCID:

^{*}<https://orcid.org/0000-0002-7477-9841>

[#]<https://orcid.org/0000-0002-0182-703X>

[%]<https://orcid.org/0000-0001-8289-5765>

[&]<https://orcid.org/0000-0001-8983-4324>

Correspondencia a:

Samuel Pecho Silva

Dirección Postal: Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Jirón Moore 228 Departamento 201, Magdalena del Mar, Lima-Perú.

Email: samuelpechosilva@gmail.com

Fecha de recepción: 22 de agosto de 2020

Fecha de aprobación: 25 de setiembre de 2020

Citar como: Pecho-Silva S, Arteaga-Livias K, Bazan-Concha B, Navarro-Solsol AC. Complicaciones extrapulmonares de la enfermedad por COVID-19. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 4(4): 183-189. Available from:

<http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/775>

2616-6097/©2020. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.



Introducción

Complicaciones Extrapulmonares de la enfermedad por COVID-19

La infección por SARS-CoV-2 es la enfermedad emergente más importante del presente siglo, al momento existen aproximadamente un millón de fallecidos en todo el mundo. El aparato respiratorio se encuentra principalmente afectado por esta enfermedad; sin embargo, también es importante conocer las complicaciones fuera de él, ya que poseen un impacto estadístico y clínico muy significativo (1).

Dentro de la siguiente revisión se utilizaron los buscadores: PUBMED, COCHRANE y UPTO-DATE. Se tomó como referente la guía NICE para las complicaciones cardiacas, asimismo todo el resto del contenido fue extraído de revisiones sistemáticas junto a sus artículos desglosados para poder brindar el mayor acercamiento a la evidencia científica que se tiene hasta la fecha (2,3).

Entre estas complicaciones se observaron: Complicaciones Cardiovasculares, Hepáticas, Neurológicas, Hematológicas, renales y

síndromes de respuesta inflamatoria en adultos y niños (1-5).

Complicaciones neurológicas

La sintomatología neurológica se divide en 3 categorías: Centrales, periféricas y musculoesqueléticas (6-12). En un estudio en 43 pacientes en el Reino Unido se dividieron los síntomas neurológicos en 4 subgrupos: Accidente cerebrovasculares (8), encefalopatía (10), sistema nervioso periférico (12) y Síndromes Inflamatorios (7,9).

De igual manera, en Brescia hasta el 5 de abril se documentaron 9340 casos compatibles con Covid-19 y muchos de ellos presentaron hiposmia, anosmia, disgeusia, disartria, alodinia o acroparestesias. Se reportó un debut atípico en pocos pacientes donde el delirio antecede a la patología respiratoria. Dentro de una cohorte con 2660 pacientes hospitalizados por Covid-19, 6 pacientes reportaron encefalitis como único síntoma, 2 de ellos fallecieron y 4 tuvieron convulsiones no febriles. Todos los pacientes del estudio tuvieron un cuadro respiratorio después (5).

La incidencia de accidente cerebrovascular isquémico asociado con COVID-19 en

pacientes hospitalizados ha variado del 0,4 al 2,7 por ciento, mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal ha variado del 0,3 al 0,9 por ciento (8,10-17). Las lesiones cerebrales isquémicas fueron más frecuentes en el 20% de fallecidos por un cuadro grave de covid-19, evidenciándose signos de encefalopatía hipóxica (18).

La neuroimagen evidencia microhemorragias y trombosis en ubicaciones atípicas como el cuerpo caloso o yuxtacotical además de trombosis venosa cerebral (19-24).

Se informó que un 22% de pacientes fallecidos por Covid-19 experimentaron delirio (25), la resonancia magnética cerebral posterior al contraste, mostro un signo de inflamación leptomenígea y en otro estudio francés 27% presentaron electroencefalograma y resonancia magnética sugerentes de encefalopatía (23). Reportes de casos también han notificado encefalopatía necrotizante aguda o síndrome de encefalopatía posterior reversible (26,27).

Dentro de los trastornos neuropsiquiátricos en el Reino Unido se han destacado psicosis de nueva aparición, síndrome neurocognitivo y trastornos afectivos en una muestra de 23 pacientes (28).

En la enfermedad de Parkinson 51 pacientes diagnosticados con covid-19 experimentaron un empeoramiento clínico, principalmente los que ya tenían el primer diagnóstico de larga data. Estos fueron: Síntomas motores nuevos o que empeoraron (63%) y no motores (75%) (27). En Wuhan se encontró 10,7% mialgias y lesiones musculares y un reporte de caso de rhabdomiólisis (8,16).

Finalmente se están presentando manifestaciones de Guillian Barre, incluso sin acabar la infección por covid-19 siendo el Guillian barre un cuadro post infeccioso clásicamente (17). Otros síndromes inflamatorios encontrados fueron: La encefalomielitis aguda diseminada (ADEM), Miller Fisher y parálisis del nervio facial (9,19,24).

Complicaciones Hematológicas

Los exámenes de laboratorio son un punto fundamental en la toma de decisiones en medicina y la evidencia actual nos sugiere los siguientes hallazgos: linfopenia como un resultado cardinal para el pronóstico, un valor de menos de $1,5 \times 10^9$ L puede predecir

resultados clínicos de gravedad (4,29). La proporción neutrófilos/linfocitos y plaquetas/linfocitos puede darnos pronóstico para casos graves (4).

Los adultos mayores y personas con comorbilidades poseen mayor riesgo de mortalidad, pero las personas jóvenes sin factores de riesgo pueden presentar complicaciones letales como miocarditis fulminante y coagulación intravascular diseminada (30,31).

Tómese en cuenta que en el periodo de incubación de 1-14 días y el inicio de síntomas, los niveles de linfopenia aún son normales o ligeramente disminuido. Es en los 7 a 14 días del debut de síntomas donde surgen manifestaciones clínicas por el aumento de mediadores inflamatorio y es ahí donde se hace evidente esta linfopenia periférica. Recordemos también que los linfocitos poseen receptores ACE2 que median la entrada del virus, causando así la lisis y la alteración en el hemograma (4,33).

En un estudio con 1099 pacientes en China los pacientes presentaron 83,2% de linfopenia, 36,2% trombocitopenia y 33,7% leucopenia (34). Se ha demostrado la asociación entre la linfopenia y el desarrollo del SDRA (35). Además de ello en china se realizaron 2 estudios los cuales mencionaron una asociación entre linfopenia y necesidad de ingreso a UCI (36,37). En Washington, también fue notoria la linfopenia en pacientes críticos (38,39).

La linfopenia también fue sometida a revisiones sistemáticas donde se mencionó el riesgo casi 3 veces mayor de resultados desfavorables en comparación con mejores resultados (OR combinado: 3,33), la trombocitopenia también probabilidad significativamente más alta de malos resultados (OR combinado :2,36) (40).

El índice plaquetas/linfocitos y neutrófilo/linfocitos mostraron un mayor incremento en pacientes graves que no graves (41,42). El recuento de plaquetas ($<150,000$) se asoció a malos resultados (40).

El hallazgo de PCR elevado ($>10\text{mg/l}$) en un metaanálisis que incluyó a 4843 pacientes con covid-19 mostro que existe 4 veces más riesgo de malos resultados (OR combinado: 3,97%) (40). El PCR se ha asociado a la aparición de SDRA (35).

En una revisión sistemática se encontró una diferencia significativa en los niveles medios de ferritina de 606,37 ng / ml (IC del 95%: 461,86; 750,88) entre los supervivientes y los no supervivientes (43). El dímero D y el tiempo de protrombina son más altos al ingreso en pacientes que requiere apoyo en uci (37,44-46).

Pacientes con una lesión cardíaca por covid-19 son más propensos a un trastorno de coagulación, siendo los que tienen niveles de troponina-T con mayor frecuencia en la alteración del TP, TTPa y dímero D (47,48). En 201 pacientes con neumonía por covid-19 el aumento del TP se asoció a mayor riesgo de SDRA y el dímero D se asoció a un mayor riesgo de SDRA y muerte. Las complicaciones por CID pueden presentarse en un subconjunto de pacientes que mueren independientemente del SDRA (4,35).

Complicaciones Cardiológicas

En Italia en el 11% de los fallecidos por covid-19 se encontró lesión miocárdica independiente de la etapa de la enfermedad hasta el 4 de julio de 2020 (49). En la guía NICE en el espectro de lesiones agudas del miocardio por pacientes covid-19 se encontraron: Síndromes coronarios agudos, arritmias, paro cardíaco, shock cardiogénico, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis y derrame pericárdico. Además de ello, la guía hace hincapié en tomar en cuenta los siguientes signos y síntomas: angina, palpitación, fatiga severa, disnea.

La troponina es el examen auxiliar fundamental en las complicaciones cardíacas, reflejando la injuria inflamatoria cardíaca más que un síndrome coronario agudo. En los pacientes con lesión miocárdica aguda sospechada o confirmada se debe tomar en cuenta: Derivar a un ambiente donde se pueda registrar el deterioro cardíaco o respiratorio. Monitorizar continuamente el EEG. Controlar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el equilibrio de líquidos. En pacientes con un diagnóstico evidenciado de lesión de miocardio se debe considerar la evaluación y manejo por el servicio de cardiología.

En pacientes con alta sospecha clínica de lesión miocárdica, pero sin diagnóstico claro, se recomienda: a) Repetir troponina de alta sensibilidad (hs-cTnI o hs-cTnT) y EKG, b) Evaluación por ecocardiografía transtorácica por servicio de cardiología, c) Cuando mejore

el estado clínico, reevalúe los objetivos del tratamiento y ajuste, d) Detener el tratamiento en cuidados intensivos cuando no sea capaz de lograr los objetivos generales deseados.

Como se ha estudiado, existe un vínculo entre enfermedad cerebrovascular y covid-19. Recordemos que uno de los sitios predilectos de la expresión de ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) es el corazón. El coronavirus altera la vía de señalización de ACE2, dando como resultado el desequilibrio neurohumoral e injuria (50). Bioquímicamente es el ACE2 quien frena la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona porque convierte la angiotensina II en angiotensina I, un vasodilatador. Entonces el covid-19 provoca su regulación negativa aumentando los niveles de angiotensina II y número de receptores ACE2 aumentara la carga viral (51).

Sin embargo, en una revisión sistemática no se encontró prueba convincente que justifique el inicio o la interrupción de medicamentos recetados actualmente para influir en resultados de enfermedad por covid-19 (52). El AHA (American Heart Association) también menciona esta sugerencia (53).

Otro de los hallazgos en la alteración de la vía del ACE2 es disminución del fibrinógeno y alteración redox, causando una rotura de placa asociada con stent. Este concepto nos presenta un origen fisiopatológico en IMA por covid-19 y a la vez nos responde a: ¿Por qué en pacientes con diagnóstico de covid-19 se produce una enfermedad cerebrovascular? (54).

Otro mecanismo fisiopatológico observado en IMA por covid-19 es el de los pacientes que no poseían alguna placa, presentando un IMA tipo 2 según la clasificación Killip; Recordemos que en toda fiebre o inflamación nuestra demanda metabólica aumenta y el stress oxidativo del pulmón también altera el intercambio de gases (55-58). La miocarditis fulminante también se puede presentar en covid-19 por el gran compromiso de inflamación en el corazón (58). Dentro de los exámenes laboratoriales la troponina I es un predictor importante aun en pacientes sin ECV. La mortalidad más alta se da en aquellos pacientes con ECV y troponinas elevadas, luego de pacientes sin ECV con troponinas elevadas; Dentro de los de menor mortalidad tenemos a pacientes con ECV sin troponinas elevadas y por último sin ECV ni troponinas elevadas (59,60).

En 393 pacientes hospitalizados en UCI con covid-19 en New York, se encontraron arritmias supraventriculares (61). La arritmia más común es la taquicardia sinusal y las más patológicas son: Fibrilación auricular, aleteo auricular, TV monomórfica o polimórfica. Otro hallazgo en una cohorte china fue 11 pacientes con taquiarritmias ventriculares en hospitalizados (59).

Complicaciones renales

Como se observó en la revisión por complicaciones cardíacas, el aumento de angiotensina II genera vasoconstricción, no siendo el corazón el único órgano afectado por este.

En un metaanálisis se encontró asociación de Lesión renal aguda (AKI) con la enfermedad grave por covid-19 y un aumento de mortalidad. Siendo la incidencia de AKI por Covid-19 en un 10%, revelados por niveles de aumento de BUN y creatinina sérica; La tasa de letalidad de 20,3% (62).

Complicaciones hepáticas

En un estudio que investigaba las características y los factores de pronóstico en 339 pacientes ancianos con COVID-19, se observó que el 28,7% de los pacientes habían desarrollado anomalías en las enzimas hepáticas (63).

En un metaanálisis se encontró un OR combinado de ALT elevado (OR = 2,5), AST (OR = 3,4 hiperbilirrubinemia (OR = 1,7) y la hipoalbuminemia (OR = 7,1) fueron sujetos más altos en el COVID-19 crítico. La lesión hepática asociada al COVID-19 es más común en el COVID-19 grave que en el COVID-19 no grave (64).

Conclusión

La enfermedad del COVID-19 es nueva, y aunque ha afectado a todo el mundo, aun hay muchos mecanismos de su fisiopatología y las complicaciones externas al aparato respiratorio que nos faltan por conocer, por lo que seguir acumulando conocimiento y sistematizándolo de manera correcta nos ayudara a cerrar esta brecha del conocimiento de esta enfermedad que se ha convertido en la más importante pandemia del presente siglo.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en todo el

proceso de la investigación.

Conflicto de Interés

KAL es editor de la REPIS. No ha participado en el proceso editorial del presente manuscrito.

Fuentes de financiamiento

El estudio fue de carácter autofinanciado

Bibliografía

- 1-Soumya, R.S., Unni, T.G. & Raghu, K.G. Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports. *Cardiovasc Drugs Ther* (2020). <https://doi.org/10.1007/s10557-020-07073-y>
- 2-Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834-847. doi: 10.1002/ajh.25829
- 3-Shao M, Li X, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. Acute kidney injury is associated with severe infection and fatality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 40 studies and 24,527 patients [published online ahead of print, 2020 Jul 31]. *Pharmacol Res*. 2020;161:105107. doi:10.1016/j.phrs.2020.105107
- 4-Kunutsor SK, Laukkanen JA. Hepatic manifestations and complications of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Sep;81(3):e72-e74. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.043. Epub 2020 Jun 21. PMID: 32579984; PMCID: PMC7306105.
- 5-Leonardi, M., Padovani, A. & McArthur, J.C. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *J Neurol* 267, 1573–1576 (2020). <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09896-z>
- 6-Wang D, Hu B, Hu C et al (2020) Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323 (11): 1061–1069.
- 7-Huang C, Wang Y, Li X et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395(10223):497–5068.

- 8-Mao L, Jin H, Wang M, et al. Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
- 9-Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain* 2020.
- 10-Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020; 191: 148-150. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041
- 11-Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System [published correction appears in *Stroke.* 2020 Aug;51(8):e179]. *Stroke.* 2020;51(7):2002-2011. doi:10.1161/STROKEAHA.120.030335
- 12-Dogra S, Jain R, Cao M, et al. Hemorrhagic stroke and anticoagulation in COVID-19. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29(8): 104984. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104984
- 13-Merkler AE, Parikh NS, Mir S, et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza [published online ahead of print, 2020 Jul 2]. *JAMA Neurol.* 2020; e202730. doi:10.1001/jamaneurol.2020.2730
- 14-Cantador E, Núñez A, Sobrino P, et al. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients [published online ahead of print, 2020 Jun 9]. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;1-5. doi:10.1007/s11239-020-02176-7
- 15-Hernández-Fernández F, Valencia HS, Barbella-Aponte RA, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *Brain.* 2020;awaa239. doi:10.1093/brain/awaa239
- 16- Jin M, Tong Q. Rabdomiólisis como posible complicación tardía asociada con COVID-19. *Emerg Infect Dis.* 2020 doi: 10.3201 / eid2607.200445.
17. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Síndrome de Guillain-Barré asociado con la infección por SARS-CoV-2: ¿causalidad o coincidencia? *Lancet Neurol.* 2020; 19 : 383–384. doi: 10.1016 / S1474-4422 (20) 30109-5
- 18-Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368:m1091.
- 19-Mahammedi A, Saba L, Vagal A, et al. Imaging in neurological disease of hospitalized COVID-19 patients: an Italian multicenter retrospective observational study. *Radiology* 2020:201933.
- 20-Chougar L, Shor N, Weiss N, et al. Retrospective observational study of brain magnetic resonance imaging findings in patients with acute SARS-CoV-2 infection and neurological manifestations. *Radiology* 2020:202422
- 21-Fitsiori A, Pugin D, Thieffry C, et al. Unusual microbleeds in brain MRI of Covid-19 patients. *J Neuroimaging* 2020. [Epub ahead of print].
- 22-Radmanesh A, Derman A, Lui YW, et al. COVID-19 -associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages. *Radiology* 2020:202040.
- 23-Kremer S, Lersy F, de Sèze J, et al. Brain MRI findings in severe COVID-19: a retrospective observational study. *Radiology* 2020; 16:202222.
- 24-Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 382: 2574–2576.
- 25-Helms J, Kremer S, Merdji H, et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* [Epub ahead of print]
- 26-Scullen T, Keen J, Mathkour M, et al. Coronavirus 2019 (COVID-19) -associated encephalopathies and cerebrovascular disease: the New Orleans experience. *World Neurosurg* 2020.
- 27-Brown EG, Chahine LM, Goldman SM, et al. The Effect of the COVID-19 Pandemic on People with Parkinson's Disease [published online ahead of print, 2020 Sep 10]. *J Parkinsons Dis.* 2020;10.3233/JPD-202249. doi: 10.3233/JPD-202249
- 28-Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas de COVID-19 en 153 pacientes: un estudio de vigilancia en todo el Reino Unido. *Lancet Psychiatry* 2020.
- 29-Qianwen Zhao, Meng Meng, Rahul Kumar, Yinlian Wu, Jiaofeng Huang, Yunlei Deng, Zhiyuan Weng, Li Yang, Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume

- 96,2020,Pages 131-135,ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086>.
- 30-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;4:844-847.
- 31-Madjid M, Safavi Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol.* 2020. 10.1001/jamacardio.2020.1286.
- 32-Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;1:687-690.
- 33-Complicaciones graves de la infección por SARS-CoV-2: mecanismos de acción patógena y opciones terapéuticas [Internet]. *cochrane iberoamerica.* 2020 [citado 17 septiembre 2020]. Disponible en: <https://es.cochrane.org/es/complicaciones-graves-de-la-infecci%C3%B3n-por-sars-cov-2-mecanismos-de-acci%C3%B3n-pat%C3%B3gena-y-opciones>
- 34-Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. 10.1056/NEJMoa2002032.
- 35-Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
- 36-Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020; 323(11): 1061-1069. 10.1001/jama.20.
- 37-Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
- 38- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, et al. Covid-19 in critically ill patients in the seattle region - case series. *N Engl J Med.* 2020. 10.1056/NEJMoa2004500.
- 39- Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 2020; 323(16):1612-1614.
- 40- Malik P, Patel U, Mehta D, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Sep 15]. *BMJ Evid Based Med.* 2020;bmjebm-2020-111536. doi:10.1136/bmjebm-2020-111536
- 41-Chan AS, Rout A. Use of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020; 12(7): 448-453. doi:10.14740/jocmr4240
- 42-Qu R, Ling Y, Zhang YH, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* 2020.
- 43- Taneri PE, Gómez-Ochoa SA, Llanaj E, et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35(8): 763-773. doi:10.1007/s10654-020-00678-5
- 44- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513.
- 45- Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020. 10.1097/CM9.0000000000000824.
- 46-Zhou F, Yu T, Du R, et al Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020. 28; 395(10229): 1054–1062.
- 47- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;e200950. 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- 48-Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;e201017. 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- 49-National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline [Ng171]. COVID-19 rapid guideline: acute myocardial injury. 2020. [Internet]. Acceso 10 de agosto 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng171/chapter/4-Managing-myocardial-injury-in-patients-with-suspected-or-confirmed-COVID-19>
- 50-Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003; 426:450–
- 51 Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: from basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;144:47–53.
- 52- Yu JN, Wu BB, Yang J, Lei XL, Shen WQ.

- Cardio-Cerebrovascular Disease is Associated With Severity and Mortality of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 27]. *Biol Res Nurs.* 2020; 1099800420951984. doi: 10.1177/1099800420951984
- 53-American Heart Association. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician. 2020. [Internet]. Acceso 10 de agosto 2020. https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician?utm_campaign=sciencenews19-20&utm_source=science-news&utm_medium=phd-link&utm_content=phd03-21-20.
- 54-Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14: 247–50.
- 55-Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. *Clin Res Cardiol.* 2020; 27:1–14.
- 56-Coll-Muñoz Y, Valladares-Carvajal F, González-Rodríguez C. Infarto agudo de miocardio. Actualización de la Guía de Práctica Clínica. *Revista Finlay* [revista en Internet]. 2016 [citado 2020 Sep 20]; 6(2):[aprox. 20 p.].
- 57-Nan J, Jin YB, Myo Y, Zhang G. Hypoxia in acute cardiac injury of coronavirus disease 2019: lesson learned from pathological studies. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(4):221–3.
- 58-Orrico J. Coronavirus and heart. 2020. <https://news.harvard.edu/gazette/story/2020/04/covid-19s-consequences-for-the-heart/>. Accessed 14 Apr 2020.
- 59-Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 1–8. 38.
- 60-Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 802–810.
- 61-Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2372-2374. doi:10.1056/NEJMc2010419.
- 62-Shao M, Li X, Liu F, Tian T, Luo J, Yang Y. La lesión renal aguda se asocia con infección grave y muerte en pacientes con COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis de 40 estudios y 24.527 pacientes [publicado en línea antes de la impresión, 31 de julio de 2020]. *Pharmacol Res.* 2020; 161: 105107. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105107.
- 63-Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020 PubMed PMID: 32240670. Pubmed Central PMCID:PMC7118526. Epub 2020/04/03.
- 64-Wong YJ, Tan M, Zheng Q, et al. A systematic review and meta-analysis of the COVID-19 associated liver injury [published online ahead of print, 2020 Aug 31]. *Ann Hepatol.* 2020;S1665-2681(20)30161-7. doi: 10.1016/j.aohep.2020.08.064