



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

1 **Artículo original**

3 **Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto**  
4 **plazo de los pacientes con COVID-19**

6 **Q1** Alicia Calvo-Fernández<sup>a,b</sup>, Andrea Izquierdo<sup>a,b</sup>, Isaac Subirana<sup>c,d,e</sup>, Nuria Farré<sup>a,b,e,f</sup>, Joan Vila<sup>d</sup>,  
7 Xavier Durán<sup>e</sup>, Marcos García-Guimaraes<sup>a,f</sup>, Sandra Valdivielso<sup>a</sup>, Paula Cabero<sup>e,f</sup>, Cristina Soler<sup>e,f</sup>,  
8 Cora García-Ribas<sup>a</sup>, Clara Rodríguez<sup>a</sup>, Marc Llagostera<sup>a</sup>, Diana Mojón<sup>a</sup>, Miren Vicente<sup>a</sup>,  
9 Eduard Solé-González<sup>a</sup>, Andrea Sánchez-Carpintero<sup>a,e</sup>, Cristina Tevar<sup>a</sup>,  
10 Jaume Marrugat<sup>b,c,d,e,◇</sup> y Beatriz Vaquerizo<sup>a,b,e,f,◇,\*</sup>

11 <sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

12 <sup>b</sup>Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

13 <sup>c</sup>Centro de Investigaciones Biomédicas en Red Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

14 <sup>d</sup>Epidemiología y Genética Cardiovascular, Grupo REGICOR, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

15 <sup>e</sup>Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Hospital del Mar, Barcelona, España

16 <sup>f</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades del Corazón (GREC), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

**Historia del artículo:**

Recibido el 29 de junio de 2020

Aceptado el 14 de septiembre de 2020

**Palabras clave:**

COVID-19  
Daño miocárdico  
Coronavirus  
Troponina T  
NT-proBNP  
SARS-CoV-2

**Keywords:**

COVID-19  
Myocardial injury  
Coronavirus  
Troponin T  
NT-proBNP  
SARS-CoV-2

**RESUMEN**

**Introducción y objetivos:** La información sobre el daño miocárdico en la población con COVID-19 es muy escasa. Nuestro objetivo fue evaluar el daño cardíaco en pacientes con COVID-19 y determinar la correlación entre las concentraciones de troponina T ultrasensible (TnT-us) y fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) con la gravedad del COVID-19.

**Métodos:** Se incluyó a 872 pacientes consecutivos con COVID-19 confirmada desde febrero a abril de 2020. Se determinó al ingreso la TnT-us a 651 pacientes y la NT-proBNP a 506. El daño miocárdico se definió como una TnT-us > 14 ng/l, > percentil 99. La cifras de NT-proBNP > 300 pg/ml se consideraron relacionadas con daño miocárdico. El objetivo primario es muerte o ventilación mecánica (VM) a 30 días.

**Resultados:** Se observó daño miocárdico según la TnT-us en el 34,6%. Las tasas del evento muerte o VM fue superior en los pacientes con daño miocárdico (el 39,1 frente al 9,1%). Los valores de TnT-us y NT-proBNP fueron predictores independientes de muerte o VM (HR = 2,18; IC95%, 1,23-3,83, y HR = 1,87; IC95%, 1,05-3,36), y de mortalidad total (HR = 2,91; IC95%, 1,211-7,04, y HR = 5,47; IC95%, 2,10-14,26). Se observó que la NT-proBNP mejoró de manera significativa el modelo predictivo de la troponina para muerte o VM (estadístico C, 0,83-0,84) y mortalidad total (estadístico C, 0,85-0,87).

**Conclusiones:** El daño miocárdico analizado al ingreso se observó con frecuencia entre los pacientes con COVID-19 y es un potente predictor de muerte y necesidad de VM. La NT-proBNP mejoró la precisión pronóstica de la determinación de troponina.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis**

**ABSTRACT**

**Introduction and objectives:** COVID-19 is currently causing high mortality and morbidity worldwide. Information on cardiac injury is scarce. We aimed to evaluate cardiovascular damage in patients with COVID-19 and determine the correlation of high-sensitivity cardiac-specific troponin T (hs-cTnT) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) with the severity of COVID-19.

**Methods:** We included 872 consecutive patients with confirmed COVID-19 from February to April 2020. We tested 651 patients for high-sensitivity troponin T (hs-TnT) and 506 for NT-proBNP on admission. Cardiac injury was defined as hs-TnT > 14 ng/L, the upper 99th percentile. Levels of NT-proBNP > 300 pg/mL were considered related to some extent of cardiac injury. The primary composite endpoint was 30-day mortality or mechanical ventilation (MV).

**Results:** Cardiac injury by hs-TnT was observed in 34.6% of our COVID-19 patients. Mortality or MV were higher in cardiac injury than noncardiac injury patients (39.1% vs 9.1%). Hs-TnT and NT-proBNP levels were independent predictors of death or MV (HR, 2.18; 95%CI, 1.23-3.83 and 1.87 (95%CI, 1.05-3.36),

\* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Hospital del Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona, España.  
Correo electrónico: beavaquerizo@yahoo.es (B. Vaquerizo).

◇ Ambos autores han contribuido por igual en la redacción de este artículo como autores principales.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.017>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

respectively) and of mortality alone (HR, 2.91; 95%CI, 1.211–7.04 and 5.47; 95%CI, 2.10–14.26, respectively). NT-ProBNP significantly improved the troponin model discrimination of mortality or MV (C-index 0.83 to 0.84), and of mortality alone (C-index 0.85 to 0.87).

**Conclusions:** Myocardial injury measured at admission was a common finding in patients with COVID-19. It reliably predicted the occurrence of mortality and need of MV, the most severe complications of the disease. NT-proBNP improved the prognostic accuracy of hs-TnT.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

hs-cTnT: troponina T cardiaca de alta sensibilidad  
 NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral  
 SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave

## 17 INTRODUCCIÓN

18Q2 En diciembre de 2019 se observaron los primeros casos de  
 19 neumonía de origen desconocido en Wuhan, China. Un nuevo  
 20 coronavirus —llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio  
 21 agudo grave (SARS-CoV-2) por su semejanza con el virus del  
 22 anterior SARS— causó lo que hoy día se conoce como la enfermedad  
 23 COVID-19<sup>1</sup>. España es uno de los países con el mayor número de  
 24 infecciones, además del mayor número de defunciones comuni-  
 25 cadas por millón de habitantes<sup>2</sup>.

26 Se sabe que los coronavirus dañan el sistema cardiovascular<sup>3</sup> y  
 27 las primeras publicaciones muestran que la tasa de complicaciones  
 28 y la mortalidad en la COVID-19 son mayores en los pacientes con  
 29 factores de riesgo cardiovascular o con una enfermedad cardio-  
 30 vascular<sup>4,5</sup> preexistentes. Además, en 2 estudios llevados a cabo  
 31 con 2 cohortes chinas, se observó que el daño miocárdico y los  
 32 factores de riesgo cardiovascular se relacionaban con un peor  
 33 pronóstico en los pacientes con COVID-19<sup>6,7</sup>. Se ha hipotetizado  
 34 que el virus causa daño cardíaco<sup>8</sup>, pero los datos sobre esta  
 35 cuestión son escasos y siguen sin confirmarse las consecuencias  
 36 clínicas y pronósticas.

37 Para determinar la extensión del daño cardíaco se ha utilizado la  
 38 troponina, pero determinar la concentración de la fracción  
 39 aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP)  
 40 al ingreso de los pacientes con COVID-19 también podría servir  
 41 para estratificar mejor los riesgos de mortalidad hospitalaria o  
 42 ventilación mecánica (VM).

43 El objetivo de este estudio es determinar la precisión en la  
 44 predicción de la mortalidad o la VM a corto plazo combinando la  
 45 información sobre el daño cardíaco obtenida de la troponina T  
 46 cardiaca de alta sensibilidad (hs-cTnT) y la NT-proBNP determi-  
 47 nadas al ingreso de los pacientes con COVID-19.

## 48 MÉTODOS

### 49 Diseño del estudio y fuente de los datos

50 Se diseñó un estudio de cohortes con pacientes consecutivos  
 51 con COVID-19 diagnosticados mediante reacción en cadena de la  
 52 polimerasa con transcriptasa inversa, en el Hospital del Mar,  
 53 Barcelona, España, entre el 27 de febrero y el 7 de abril de 2020. El  
 54 seguimiento de los pacientes se prolongó hasta el 1 de mayo de  
 55 2020.

Las características demográficas (edad y sexo), la comorbilidad,  
 los datos analíticos (incluidos los biomarcadores cardíacos), la  
 radiografía de tórax, los datos electrocardiográficos, los trata-  
 mientos, las complicaciones y los resultados se obtuvieron por  
 medio de un sistema electrónico de captura de datos.

## Pruebas analíticas

Para confirmar que se trataba de un caso de COVID-19, era  
 necesario un resultado positivo en la prueba de la reacción en  
 cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa de una muestra  
 de frotis nasofaríngeo. Solo se incluyeron los casos confirmados  
 con pruebas analíticas. Las pruebas de la reacción en cadena de la  
 polimerasa con transcriptasa inversa se hicieron de acuerdo con las  
 recomendaciones provisionales de la Organización Mundial de la  
 Salud<sup>9</sup>.

Las pruebas analíticas fueron: hemograma, pruebas de coagu-  
 lación, análisis de las funciones hepática y renal, electrolitos,  
 proteína C reactiva, procalcitonina, lactato deshidrogenasa, crea-  
 tincinasa, dímero D y los 2 marcadores cardíacos analizados (hs-  
 cTnT y NT-proBNP), que se cuantificaron las primeras 48 h del  
 ingreso. Para determinar las concentraciones plasmáticas de NT-  
 proBNP y hs-cTnT, se utilizó un sistema inmunoanalítico basado en  
 electroquimioluminiscencia (Elecsys 2010, Roche Diagnostics Ltd.,  
 Alemania).

## Definiciones de los marcadores cardíacos y resultados del estudio

Según la cuarta definición universal del infarto de miocardio  
 (2018), se diagnosticó daño cardíaco si la concentración sérica de  
 los biomarcadores cardíacos (p. ej., hs-cTnT) se hallaba por encima  
 del límite superior de referencia, el percentil 99 (> 14,0 ng/l), tal  
 como recomendó el fabricante<sup>10,11</sup> e independientemente de la  
 aparición de nuevas alteraciones en la electrocardiografía y la  
 ecocardiografía. En el caso de la NT-proBNP, se consideró positivo  
 si la concentración sérica estaba por encima del límite que  
 descartaba la insuficiencia cardíaca en el contexto de pacientes  
 agudos, que es < 300 pg/ml<sup>12</sup>. Así pues, el límite se estableció en ≥  
 300 pg/ml.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se  
 diagnosticó, según los criterios de Berlín, como una hipoxemia  
 de inicio repentino (proporción entre la presión parcial de oxígeno  
 arterial y la fracción de oxígeno inspirado expresada como una  
 fracción < 300) junto con opacidades pulmonares bilaterales en las  
 imágenes torácicas que no explican la insuficiencia cardíaca  
 congestiva ni otras formas de sobrecarga de volumen<sup>13</sup>.

El objetivo primario fue la combinación de muerte o necesidad  
 de VM a los 30 días del diagnóstico de COVID-19, tal como se hizo  
 en estudios anteriores para evaluar la gravedad de esta enferme-  
 dad infecciosa<sup>5</sup>. Además, se analizó la capacidad de los biomar-  
 cadores para predecir la mortalidad.

## 104 Análisis estadístico

105 Las variables categóricas se expresaron en valores absolutos y  
106 porcentajes y las variables continuas, como el número de  
107 observaciones no ausentes, la media  $\pm$  desviación estándar o la  
108 mediana [intervalo intercuartílico], según la distribución de la  
109 variable. La normalidad de las distribuciones se comprobó mediante  
110 gráficos Q-Q normales. Se compararon las características de los  
111 pacientes según la hs-cTnT (valor discriminatorio,  $> 14$  ng/l), la NT-  
112 proBNP (valor discriminatorio,  $> 300$  pg/ml) y las distintas categorías  
113 del criterio de valoración (criterio compuesto de muerte o VM) con la  
114 prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney en el  
115 caso de las variables continuas, y con la prueba de la  $\chi^2$  en las  
116 variables categóricas.

117 Se representaron los gráficos de las curvas de supervivencia de  
118 Kaplan-Meier para la mortalidad o el criterio compuesto de  
119 mortalidad o VM, y se calculó la prueba de rangos logarítmicos para  
120 evaluar las diferencias entre el grupo de hs-cTnT y el de NT-  
121 proBNP.

122 El cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) ajustado de la  
123 mortalidad y el criterio compuesto de valoración con la hs-cTnT y  
124 la NT-proBNP se analizaron con los modelos de riesgos propor-  
125 cionales de Cox. Los modelos se ajustaron a posibles factores de  
126 confusión, seleccionados por eliminación retrógrada gradual,  
127 presentes en las características de los pacientes asociadas de  
128 manera significativa con un resultado positivo por hs-cTnT o NT-  
129 proBNP ( $p < 0,10$ ), así como según el criterio compuesto. Se  
130 excluyó la edad de la lista de posibles factores de confusión porque  
131 era uno de los criterios utilizados para permitir el acceso de los  
132 pacientes a una unidad de cuidados intensivos y a VM, que es parte  
133 de los resultados del criterio compuesto.

134 Se comprobó la hipótesis de la proporcionalidad de riesgos de  
135 los modelos de Cox. La *hazard ratio* para las determinaciones  
136 analíticas se calculó mediante variación de 10 o 100 unidades de  
137 medida. La precisión de la prueba diagnóstica según la hs-cTnT y  
138 la NT-proBNP y la mortalidad y según muerte o VM se ilustra en la  
139 [tabla 1 del material adicional](#). Los modelos de Kaplan-Meier y de  
140 Cox tuvieron en cuenta el retraso entre el inicio de los síntomas y  
141 el ingreso por el enfoque de truncamiento a la izquierda. Se  
142 calculó el estadístico C para analizar la capacidad discriminadora  
143 de los modelos ajustados. Se utilizó la prueba de Hosmer-  
144 Lemeshow que tiene en cuenta la censura por el lado derecho para  
145 evaluar el modelo de calibración. Se calcularon los índices  
146 continuos, categóricos (en 3 grupos de riesgo definidos por  
147 terciles) y de reclasificación clínica netos para evaluar si la  
148 inclusión de la NT-proBNP en un modelo con hs-cTnT y factores  
149 de confusión mejoraba la clasificación de cada uno de los  
150 resultados. Todos los valores de  $p < 0,05$  se consideraron  
151 estadísticamente significativos. Todas las pruebas se hicieron  
152 con el paquete estadístico R (versión 3.5.3) (R: A language and  
153 environment for statistical computing; R Foundation for Statis-  
154 tical Computing, Austria)<sup>14</sup>.

155 Este estudio se hizo de acuerdo con las provisiones de la  
156 Declaración de Helsinki, la ISO 14155 y el protocolo asistencial. El  
157 comité de ética institucional y la comisión de investigaciones del  
158 hospital aprobaron el protocolo del estudio. Se prescindió de la  
159 necesidad de un consentimiento informado escrito, dada la  
160 urgencia en la recopilación de datos y el riesgo de infección.

## 161 RESULTADOS

162 El diagrama de la [figura 1](#) muestra el proceso de inclusión de los  
163 pacientes. De los 923 pacientes con un diagnóstico de COVID-19, se  
164 tuvo que excluir del estudio a menos del 6%. De los 872 restantes,  
165 pudo determinarse al ingreso la hs-cTnT del 75% de los pacientes y

la NT-proBNP del 58%. Se constató que en el 34,6 y el 36,2%,  
respectivamente, las concentraciones de estos biomarcadores  
estaban elevadas. La mortalidad o la VM fueron mayores en los  
pacientes con hs-cTnT  $> 14$  ng/l que en el resto de pacientes (el  
39,1 frente al 9,1%), así como en los pacientes con NT-proBNP  $>$   
300 pg/ml que en los demás (el 42,6 frente al 6,8%) ([tabla 1 del  
material adicional](#)).

## 173 Características basales y demográficas y datos analíticos

174 En la [tabla 1](#) se recopilan las características basales de la  
175 población según las concentraciones de hs-TnT y NT-proBNP al  
176 ingreso. Los pacientes con daño cardiaco determinado por la  
177 concentración de hs-TnT eran de mayor edad, con un índice de  
178 prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular más alto y con  
179 antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los pacientes con  
180 daño cardiaco definido según la concentración basal del NT-  
181 proBNP tenían un perfil clínico parecido al de la población  
182 correspondiente definida según la hs-cTnT.

183 En la [tabla 1](#) se recopilan los datos analíticos según las  
184 concentraciones de hs-TnT y NT-proBNP al ingreso. Los pacientes  
185 con concentraciones de hs-cTnT y NT-proBNP positivas mostraban  
186 una respuesta inflamatoria más intensa.

## 187 Tratamiento y resultados

188 En la [tabla 2](#) se recogen los detalles del tratamiento y los  
189 resultados hospitalarios según las concentraciones de hs-TnT y NT-  
190 proBNP al ingreso. Tuvo que administrarse oxigenoterapia a casi  
191 2 tercios de los pacientes (62%), y 55 de estos (7%) requirieron VM.  
192 Los pacientes con daño cardiaco recibieron más hidroxilcloroquina,  
193 azitromicina, glucocorticoides sistémicos y heparina de bajo peso  
194 molecular. Además, requirieron más asistencia ventilatoria, bien  
195 con una cánula nasal de alto flujo de oxígeno o con VM invasiva, así  
196 como vasopresores. La mediana de estancia hospitalaria fue de  
197 9 [3-19] días y 104 pacientes (12%) fallecieron en el hospital  
198 ([figura 1](#)).

## 199 Daño cardiaco y gravedad de la COVID-19

200 Los pacientes con daño cardiaco permanecieron ingresados más  
201 tiempo. La mortalidad y la frecuencia de manifestación del criterio  
202 compuesto de muerte o necesidad de VM fueron sensiblemente  
203 mayores en los pacientes con daño cardiaco que sin él, tal como  
204 muestran la [tabla 2](#) y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier  
205 de la [figura 2](#).

206 Como ilustra la [tabla 2 del material adicional](#), las concentra-  
207 ciones de hs-cTnT se asociaban de un modo significativo a la  
208 gravedad de la COVID-19. Los pacientes con síntomas leves y los  
209 que fueron dados de alta del programa de hospitalización a  
210 domicilio no presentaban daño cardiaco. Una cuarta parte de los  
211 pacientes que requirieron hospitalización, pero no asistencia  
212 respiratoria, presentaban daño cardiaco. Los pacientes con  
213 asistencia respiratoria pero sin VM constituyeron una tercera  
214 parte de los casos y casi la mitad de los pacientes con VM sufrieron  
215 daño cardiaco. En más del 80% de los pacientes que fallecieron, la  
216 concentración de hs-cTnT al ingreso se consideró positiva ( $> 14$  ng/  
217 l). Los resultados fueron parecidos en las concentraciones de NT-  
218 proBNP.

219 Se observó una correlación razonable entre la NT-proBNP y la  
220 hs-cTnT cuando se consideró que se trataba de datos continuos  
221 (coeficiente de correlación de Spearman,  $\rho = 0,64$ ;  $p < 0,001$ )  
222 ([figura 1 del material adicional](#)).

**Tabla 1**  
Características clínicas y analíticas de todos los pacientes al ingreso y según hs-cTnT > 14 ng/l y NT-proBNP > 300 pg/ml al ingreso

	Todos (n=872)	TnT ≤ 14 (n=426)	TnT > 14 (n=225)	p	BNP ≤ 300 (n=323)	BNP > 300 (n=183)	p
<i>Características clínicas de los pacientes</i>							
Edad (años)	62,3 ± 18,1	56,1 ± 15,0	78,3 ± 10,3	<0,001	56,9 ± 15,8	76,8 ± 11,4	<0,001
Mujeres	386 (44,5)	200 (47,2)	91 (40,6)	0,131	144 (44,9)	96 (52,7)	0,108
Índice de masa muscular	29,1 ± 5,80	29,0 ± 5,89	29,8 ± 5,62	0,193	29,4 ± 6,02	29,8 ± 6,16	0,669
Hipertensión	383 (44,0)	135 (31,8)	168 (74,7)	<0,001	114 (35,4)	135 (73,8)	<0,001
Dislipemia	281 (32,3)	111 (26,1)	105 (46,9)	<0,001	102 (31,7)	72 (39,6)	0,091
Fumador empedernido	208 (24,5)	96 (23,0)	56 (25,6)	0,526	78 (24,6)	44 (24,7)	1,000
Diabetes mellitus	172 (19,8)	57 (13,4)	73 (32,4)	<0,001	49 (15,3)	54 (29,5)	<0,001
Enfermedad renal crónica	72 (8,64)	7 (1,65)	48 (21,3)	<0,001	8 (2,49)	40 (21,9)	<0,001
Insuficiencia cardíaca crónica	41 (4,73)	4 (0,94)	27 (12,1)	<0,001	4 (1,25)	22 (12,1)	<0,001
Enfermedad coronaria	59 (6,83)	11 (2,60)	34 (15,1)	<0,001	11 (3,43)	25 (13,7)	<0,001
Fibrilación auricular	70 (8,06)	8 (1,88)	42 (18,8)	<0,001	5 (1,55)	33 (18,0)	<0,001
EPOC	66 (7,60)	18 (4,24)	27 (12,1)	<0,001	13 (4,04)	26 (14,3)	<0,001
Enfermedad cerebrovascular	50 (5,76)	8 (1,88)	29 (12,9)	<0,001	17 (5,28)	15 (8,20)	0,270
Enfermedad vascular periférica	34 (3,95)	6 (1,43)	17 (7,66)	<0,001	7 (2,20)	8 (4,42)	0,262
Cáncer	110 (12,7)	40 (9,48)	47 (21,0)	<0,001	32 (9,97)	36 (19,9)	0,003
<i>Características analíticas</i>							
Leucocitos (×10 <sup>3</sup> /μl)	6,16 [4,86-8,21]	5,90 [4,82-7,86]	7,10 [5,15-9,45]	<0,001	6,28 [4,83-7,83]	7,27 [5,21-10,0]	<0,001
Linfocitos (×10 <sup>3</sup> /μl)	1,08 [0,76-1,52]	1,17 [0,85-1,60]	0,83 [0,60-1,19]	<0,001	1,17 [0,86-1,68]	0,83 [0,60-1,20]	<0,001
Hemoglobina (g/dl)	13,5 ± 1,72	13,8 ± 1,51	12,8 ± 1,92	<0,001	13,8 ± 1,48	12,7 ± 1,94	<0,001
Tiempo de protrombina (s)	11,0 [10,5-12,0]	10,9 [10,4-11,6]	11,3 [10,7-13,0]	0,001	10,9 [10,5-11,6]	11,1 [10,7-13,0]	0,014
Glucosa (mg/dl)	111 [98,0-131]	109 [98,0-126]	120 [101-147]	<0,001	109 [98,0-124]	120 [101-156]	<0,001
Urea (mg/dl)	33,0 [24,0-47,0]	28,0 [21,0-35,0]	54,0 [39,0-77,0]	<0,001	28,0 [22,0-36,5]	50,0 [34,0-77,0]	<0,001
Creatinina (mg/dl)	0,91 [0,72-1,12]	0,82 [0,68-1,00]	1,15 [0,87-1,54]	<0,001	0,82 [0,68-1,03]	1,06 [0,81-1,40]	<0,001
TFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	82,6 ± 31,0	92,8 ± 26,7	62,6 ± 30,8	<0,001	92,5 ± 27,4	65,5 ± 32,8	<0,001
CK (ng/ml)	92,0 [56,0-170]	87,0 [55,0-143]	124 [55,5-234]	0,003	95,0 [57,0-156]	104 [52,2-226]	0,593
PCR (mg/dl)	6,40 [2,60-13,0]	5,50 [2,20-10,7]	10,7 [5,20-19,1]	<0,001	5,90 [2,40-11,0]	10,7 [5,40-19,3]	<0,001
ALT (U/l)	28,0 [19,0-44,0]	30,0 [21,0-46,0]	26,0 [16,8-44,2]	0,020	30,0 [20,5-47,0]	26,0 [17,0-43,0]	0,056
AST (U/l)	30,0 [22,0-45,5]	32,0 [23,0-45,5]	30,0 [21,0-47,0]	0,532	31,0 [23,0-44,5]	30,0 [22,0-47,5]	0,885
Bilirrubina (mg/dl)	0,40 [0,30-0,60]	0,40 [0,30-0,60]	0,40 [0,30-0,60]	0,075	0,40 [0,30-0,60]	0,40 [0,30-0,60]	0,260
FA (U/l)	64,0 [51,0-82,0]	64,0 [53,0-80,2]	62,0 [49,0-81,0]	0,394	64,0 [50,5-81,5]	62,0 [51,0-79,5]	0,757
LDH (U/l)	280 [222-366]	268 [217-337]	348 [267-446]	<0,001	268 [225-337]	345 [254-432]	<0,001
Dímero D (ng/ml)	670 [420-1.108]	540 [370-910]	980 [665-1.905]	<0,001	570 [390-950]	940 [660-1.840]	<0,001
Procalcitonina (ng/ml)	0,11 [0,07-0,23]	0,09 [0,06-0,15]	0,18 [0,10-0,51]	<0,001	0,09 [0,06-0,15]	0,17 [0,10-0,52]	<0,001

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; CK: creatinina; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fosfatasa alcalina; hs-cTnT: troponina T cardíaca de alta sensibilidad; LDH: lactato deshidrogenasa; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propeptido natriurético cerebral; PCR: proteína C reactiva; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

En los modelos de riesgos proporcionales de Cox (tabla 3), se observó que las concentraciones séricas de hs-cTnT > 14 ng/l y NT-proBNP > 300 pg/ml eran predictores independientes e importantes de la mortalidad y del objetivo combinado de muerte o necesidad de VM. Otros factores que contribuyeron de manera independiente a la mortalidad son: los antecedentes de enfermedad coronaria, la concentración de creatinina, la proteína C reactiva y el dímero D. La glucemia y la proteína C reactiva se asociaron de manera significativa con el criterio compuesto, además de la hs-TnT y la NT-proBNP.

### Capacidad predictiva de los biomarcadores

En los modelos de riesgos proporcionales de Cox de la tabla 3, la inclusión de la NT-proBNP (valor límite, 300 pg/ml) mejoró considerablemente el índice de discriminación (índice C) y el índice neto de reclasificación continua, tanto para la mortalidad sola como para el criterio compuesto (tabla 3).

### DISCUSIÓN

Deberían destacarse algunos aspectos de interés de este gran registro prospectivo. En primer lugar, se trata de la mayor población con COVID-19 en la que se hayan evaluado marcadores cardíacos para analizar el daño cardíaco. En segundo lugar, se observó una prevalencia alta de daño cardíaco (34,6%) según la hs-cTnT en los pacientes con COVID-19. En tercer lugar, se confirmó una relación sólida e independiente entre la hs-cTnT > 14 ng/l y la gravedad de la COVID-19. En cuarto lugar, por primera vez se observó que la NT-proBNP mejora la precisión pronóstica de la hs-cTnT de los resultados analizados. Estos resultados indican que determinar los biomarcadores de daño cardíaco al ingreso por infección de SARS-CoV-2 puede ser útil para estratificar el riesgo mediante la identificación de un subgrupo de pacientes con daño cardíaco y con un riesgo elevado de mal pronóstico de la COVID-19.

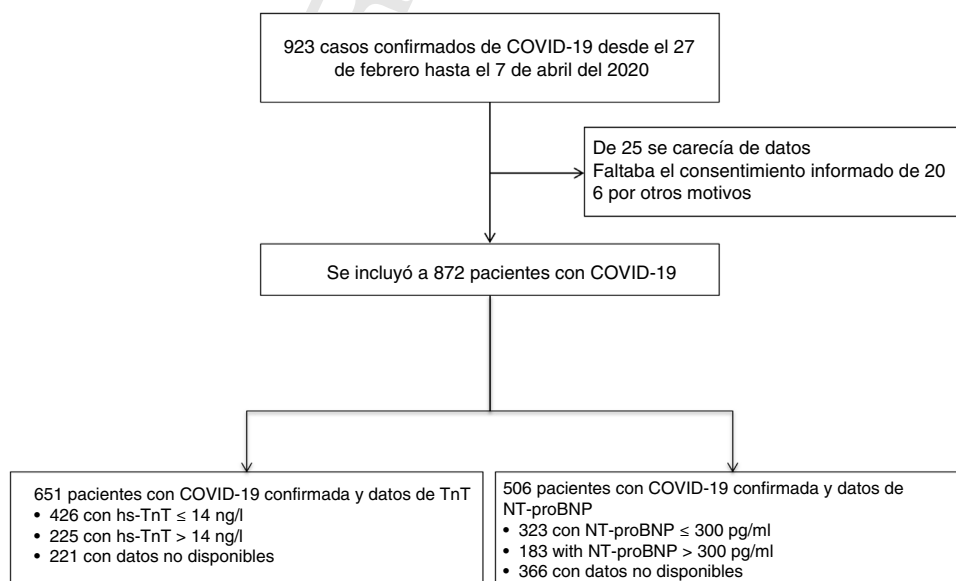
Los datos iniciales de los pacientes hospitalizados con neumonía causada por la COVID-19 en Wuhan, China, mostraron que el 12% de los pacientes (5 de 41) sufrían daño cardíaco agudo y

**Tabla 2**

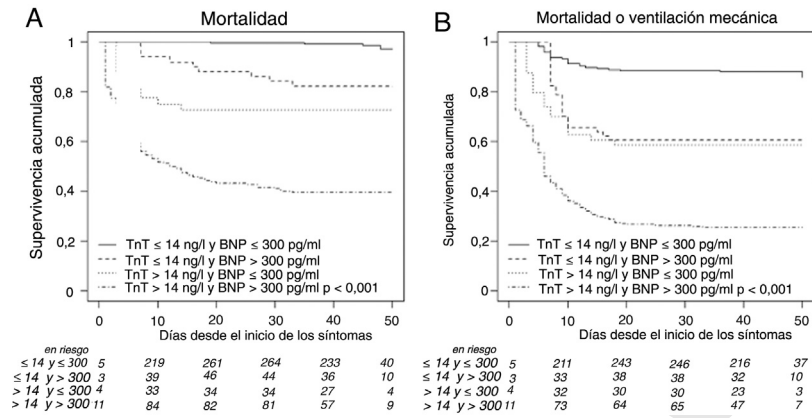
Características del tratamiento del paciente, de las complicaciones y el resultado según hs-cTnT > 14 ng/l y NT-proBNP > 300 pg/ml al ingreso

	Todos (n=872)	TnT ≤ 14 (n=426)	TnT > 14 (n=225)	p	BNP ≤ 300 (n=323)	BNP > 300 (n=183)	p
<i>Antibióticos</i>							
Ceftriaxona	491 (56,3)	245 (57,5)	168 (74,7)	<0,001	189 (58,5)	136 (74,3)	0,001
Hidroxiclороquina	775 (88,9)	416 (97,7)	203 (90,2)	<0,001	314 (97,2)	167 (91,3)	0,006
Azitromicina	769 (88,2)	413 (96,9)	204 (90,7)	0,001	312 (96,6)	171 (93,4)	0,158
<i>Tratamiento antivírico</i>							
Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)	109 (12,5)	43 (10,1)	27 (12,0)	0,539	23 (7,12)	19 (10,4)	0,267
<i>Glucocorticoides sistémicos</i>							
	276 (32,7)	128 (30,9)	103 (47,2)	<0,001	94 (29,8)	85 (48,0)	<0,001
<i>Tratamiento con inmunosupresores</i>							
Tocilizumab	119 (13,6)	68 (16,0)	33 (14,7)	0,749	46 (14,2)	32 (17,5)	0,399
<i>Tratamiento con heparina de bajo peso molecular</i>							
	92 (11,6)	43 (10,9)	40 (20,1)	0,003	28 (9,56)	34 (21,0)	0,001
<i>Tratamiento respiratorio y hemodinámico</i>							
Cánula nasal de alto flujo	443 (52,1)	201 (48,9)	154 (69,1)	<0,001	158 (50,6)	110 (61,1)	
CPAP o presión positiva no invasiva	31 (3,65)	13 (3,16)	14 (6,28)	0,099	10 (3,21)	13 (7,22)	0,070
Ventilación mecánica	69 (7,91)	31 (7,28)	28 (12,4)	0,041	25 (7,74)	31 (16,9)	0,003
Decúbito prono	143 (17,7)	77 (19,4)	52 (24,6)	0,165	54 (18,2)	44 (25,7)	0,072
Vasopresores	50 (5,90)	21 (5,04)	22 (10,1)	0,025	18 (5,70)	24 (13,6)	0,005
Uso de la oxigenación de membrana extracorpórea	1 (0,12)	0	1 (0,45)	0,352	0	1 (0,56)	0,367
<i>Complicaciones y resultados clínicos</i>							
Estancia hospitalaria (días)	9,00 [3,00-19,0]	9,00 [5,00-17,0]	14,0 [4,00-25,0]	<0,001	9,00 [5,00-17,0]	13,00 [5,00-24,0]	0,005
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la última fecha del seguimiento (días)	17,0 [10,0-26,0]	17,0 [11,0-24,0]	20,0 [10,0-32,0]	0,023	18,0 [11,0-24,0]	20,0 [11,5-31,5]	0,057
Arritmia de nueva aparición	16 (1,99)	6 (1,47)	7 (3,70)	0,127	3 (0,99)	8 (4,91)	0,020
Evento tromboembólico	24 (3,29)	16 (4,22)	7 (4,09)	1,000	13 (4,61)	8 (5,41)	0,898
Traslado a la UCI de pacientes ingresados	58 (7,20)	28 (6,86)	23 (12,0)	0,052	21 (6,89)	25 (15,2)	0,007
Fallecidos	104 (11,9)	14 (3,29)	66 (29,3)	<0,001	9 (2,79)	58 (31,7)	<0,001
Necesidad de ventilación mecánica	69 (7,91)	31 (7,28)	28 (12,4)	0,041	25 (7,74)	31 (16,9)	0,003
SDRA	245 (43,1)	100 (36,8)	100 (60,6)	<0,001	78 (39,0)	82 (59,9)	<0,001

CPAP: presión positiva continua en las vías respiratorias; hs-cTnT: troponina T cardiaca de alta sensibilidad; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos. Los valores expresan n (%), BNP < 300 o mediana [intervalo intercuartílico].



**Figura 1.** Diagrama de selección de los pacientes. hs-TnT: troponina T de alta sensibilidad; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.



**Figura 2.** Curvas de supervivencia a 50 días de Kaplan-Meier para la mortalidad durante el tiempo desde el inicio de los síntomas según 4 combinaciones de las concentraciones de troponina T de alta sensibilidad (hs-TnT) y fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (A), y para la combinación de mortalidad o ventilación mecánica con 4 combinaciones de las concentraciones de hs-cTnT y NT-proBNP (B).

257 que era más probable que sufrieran daño cardíaco los pacientes  
 258 ingresados en una unidad de cuidados intensivos (31%) que los  
 259 ingresados en planta (4%)<sup>1</sup>. Más recientemente, Shi et al.<sup>6,15</sup>  
 260 observaron una prevalencia del daño cardíaco de casi el 20% en los  
 261 416 pacientes hospitalizados por COVID-19, que se caracteriza por  
 262 una concentración sanguínea de hs-cTnT por encima del percentil  
 263 99. El presente estudio, llevado a cabo con 651 pacientes, indica  
 264 que la proporción de pacientes con daño cardíaco es más alta (35%)  
 265 que la observada por Shi et al. con el mismo umbral de hs-cTnT.  
 266 Además, en este registro, se analizó un segundo marcador cardíaco,  
 267 las concentraciones de NT-proBNP > 300 pg/ml. El uso de este  
 268 umbral proporcionó un porcentaje de pacientes con daño cardíaco  
 269 (36%) parecido al del análisis con hs-cTnT. Se observó que los  
 270 brotes de infecciones víricas anteriores, como la SARS, la MERS  
 271 (*Middle East Respiratory Syndrome*) y la gripe, eran más graves y con

una mayor mortalidad de pacientes con antecedentes de enfer-  
 medad cardiovascular. No obstante, se desconoce la contribución  
 exacta de estos virus al daño cardíaco y los informes sobre  
 miocarditis de la literatura médica son escasos<sup>16-21</sup>.  
 Coincidiendo con los datos publicados anteriormente, los  
 pacientes con daño cardíaco eran de mayor edad, con más factores  
 de riesgo cardiovascular y con mayor prevalencia de enfermedad  
 cardiovascular. En sus análisis de sangre se observaron concen-  
 traciones más altas de parámetros inflamatorios como los  
 leucocitos y la proteína C reactiva. También se observó una mayor  
 frecuencia de enfermedad renal crónica, así como de cáncer previo y  
 de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1-5</sup>. Compa-  
 rados con los resultados de otras series, fue más probable que los  
 pacientes con daño miocárdico requirieran hospitalización, a  
 menudo en una unidad de cuidados intensivos<sup>1</sup>, con una infección

**Tabla 3**  
Modelos de riesgos proporcionales de Cox

	Mortalidad		Muerte o ventilación mecánica	
	HR (IC95%) (n = 421) Modelo 1	HR (IC95%) (n = 421) Modelo 2	HR (IC95%) (n = 451) Modelo 3	HR (IC95%) (n = 451) Modelo 4
<i>Modelos de riesgos proporcionales de Cox</i>				
hs-cTnT > 14	6,38 (2,84-14,31)	2,91 (1,21-7,04)	3,02 (1,87-4,88)	1,18 (1,23-3,83)
NT-proBNP > 300		5,47 (2,10-14,26)		1,87 (1,05-3,36)
Leucocitos			1,07 (1,03-1,12)	1,07 (1,02-1,11)
Glucemia/10 unidades			1,08 (1,03-1,11)	1,08 (1,04-1,11)
Enfermedad coronaria	2,58 (1,23-5,39)	2,38 (1,13-5,03)		
CK/10 unidades	1,009 (1,003-1,016)	1,008 (1,002-1,015)		
Proteína C reactiva	1,48 (1,15-1,91)	1,37 (1,06-1,77)	1,82 (1,49-2,23)	1,74 (1,42-2,14)
Dímero D	1,004 (1,000-1,008)	1,005 (1,000-1,010)		
Alanina <sup>a</sup> /10 unidades			1,014 (1,001-1,027)	1,013 (1,000-1,027)
<i>Estadístico C: capacidad discriminadora del modelo ajustado</i>				
Índice C	0,85 (0,80-0,90)	0,87 (0,84-0,91) <sup>a</sup>	0,83 (0,79-0,86)	0,84 (0,80-0,87) <sup>b</sup>
Hosmer-Lemeshow <sup>2</sup> , $\chi^2$	9,86 <sup>b</sup>	6,75	15,50 <sup>a</sup>	14,37 <sup>a</sup>
IRN continuo		1,06 (0,79-1,30) <sup>c</sup>		0,82 (0,59-1,03) <sup>c</sup>
IRN clínico		0,30 (-0,26-0,86)		0,17 (0,002-0,33)

HR de mortalidad ajustada por hs-cTnT > 14 (modelo 1) y adición de NT-proBNP > 300 (modelo 2) mediante análisis de regresión de Cox multivariante en pacientes con COVID-19. HR del criterio compuesto de muerte y ventilación mecánica ajustada por hs-cTnT > 14 (modelo 3) y adición de NT-proBNP > 300 (modelo 4) mediante análisis de regresión de Cox multivariante en pacientes con COVID-19. Todas las medidas se tomaron al ingreso. Estadístico C: calculado para analizar la capacidad discriminadora del modelo ajustado.

CK: creatininasas; HR: *hazard ratio*; hs-cTnT: troponina cardíaca T de alta sensibilidad; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRN: índices de reclasificación netos; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

<sup>a</sup> p < 0,05.

<sup>b</sup> p < 0,10.

<sup>c</sup> p < 0,001.

más grave. Casi la mitad de los pacientes que requirieron VM sufrían daño cardiaco y en más del 80% de los pacientes que fallecieron la concentración al ingreso era positiva. En cambio, los pacientes con síntomas leves no sufrieron daño cardiaco y, por lo tanto, se concluyó que los marcadores cardiacos aumentaban en función de la gravedad de la infección.

En otras circunstancias<sup>22-24</sup>, como en la infección sistémica, puede observarse daño miocárdico en los pacientes críticos. Se sostiene que el aumento de los marcadores cardiacos en los pacientes con COVID-19 se debería a múltiples factores<sup>8</sup>. Pocos pacientes sufren miocarditis fulminante como resultado de la infección miocárdica directa del virus<sup>25-27</sup>. No obstante, la mayor parte de los pacientes se verían afectados por la inflamación y el estrés oxidativo a través de una tormenta de citocinas que causa coagulopatía y microangiopatía y origina anomalías en el riego sanguíneo y daño miocárdico<sup>28,29</sup>. Otra explicación fisiopatológica posible es el desequilibrio entre la alta demanda de oxígeno (por la taquicardia y la fiebre) y el poco aporte de oxígeno (debido a la hipoxemia y la insuficiencia respiratoria) que tienen lugar durante la infección, que originarían un infarto de miocardio de tipo 2<sup>11,28,30</sup>. Esto explicaría por qué se observó daño cardiaco en los pacientes con una infección más agresiva, probablemente entre los de más edad y que habían padecido con anterioridad una enfermedad cardiaca o presentaban factores de riesgo cardiovascular y mayor comorbilidad.

Tal como se informó en otros estudios, la concentración de hs-cTnT fue un buen predictor de la muerte hospitalaria<sup>30</sup>. Además, este registro es el primero que muestra que las concentraciones de hs-cTnT y NT-proBNP al ingreso son predictores independientes y complementarios de la mortalidad o la necesidad de VM. Una de las observaciones fue la correlación razonable existente entre la NT-proBNP y la hs-cTnT (coeficiente de correlación de Spearman,  $\rho = 0,64$ ). Además, se observó que la NT-proBNP mejoraba la precisión pronóstica de la hs-cTnT para los resultados analizados. Se ha reportado que la elevación del NT-proBNP no es necesariamente algo específico de la enfermedad, sino más bien un reflejo del deterioro hemodinámico, la tensión en la pared del miocardio, la isquemia miocárdica, las alteraciones en la situación de carga de volumen y la función renal<sup>31</sup>. Así pues, la elevación de NT-proBNP reflejaría un daño cardiovascular más extenso en la COVID-19.

Independientemente de la etiología, la presencia de daño cardiaco, cuantificado por la hs-cTnT y la NT-proBNP al ingreso, es un factor pronóstico de complicaciones graves en la COVID-19 y debería motivar una mayor vigilancia para anticipar la necesidad de tratamientos avanzados. Deng et al.<sup>32</sup> observaron un aumento de los biomarcadores cardiacos que precedía al fallecimiento de los pacientes con COVID-19 graves. Aunque estos autores analizaron la troponina en algún momento durante el ingreso de los pacientes, no analizaron en concreto la concentración de biomarcadores cardiacos al ingreso. En todas las investigaciones publicadas se constató un porcentaje elevado de pacientes aún hospitalizados en el momento de su publicación, mientras que en el presente estudio solo faltaba dar el alta al 2%, lo que garantiza un seguimiento completo. Además, el presente estudio incluyó a pacientes con una enfermedad entre leve y grave.

### Limitaciones

Este estudio tiene algunas limitaciones. Primero, no se incluyó en este registro a los pacientes asintomáticos, lo que confiere un sesgo de selección. No obstante, se centró la atención en los pacientes diagnosticados en el hospital, a algunos de los cuales se había dado de alta y remitido a asistencia domiciliaria. Segundo, dado que se trata de un estudio observacional, no puede extraerse ninguna inferencia causal de la relación entre el daño cardiaco y la gravedad

de la COVID-19. Se requieren ensayos clínicos para demostrar si esta asociación es útil para orientar los tratamientos y comprender la importancia de estos resultados. Tercero, se trata de un estudio unicéntrico con un número de pacientes pequeño en relación con la magnitud de esta pandemia. Estos resultados deberían complementarse en los próximos meses con estudios a mayor escala.

### CONCLUSIONES

El daño miocárdico es un resultado frecuente en los pacientes ingresados por COVID-19. Predice la aparición de una enfermedad más grave, incluida la necesidad de VM invasiva y el riesgo de muerte hospitalaria. La NT-proBNP mejora la precisión pronóstica de la hs-TnT. Debería considerarse la cuantificación de hs-cTnT y NT-proBNP como marcadores del daño cardiovascular tras el ingreso para estratificar el riesgo y anticipar la necesidad de tratamientos avanzados.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores afirman no tener ningún conflicto de intereses. Q366

### AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Julio Pascual y a la Dra. Isabel Cirera del Hospital del Mar su inestimable ayuda en la identificación de pacientes con un resultado positivo para SARS-CoV-2.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Se sabe que los coronavirus afectan al sistema cardiovascular y en las primeras publicaciones se muestra que la incidencia de complicaciones y la mortalidad en los pacientes con COVID-19 son altas si ya se presentan con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular.
- En 2 estudios previos de 2 cohortes chinas, se ha observado que el daño miocárdico y los factores de riesgo cardiovascular están relacionados con un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19.
- Se ha planteado la hipótesis de que el virus puede causar daño cardiaco, pero los datos sobre esta cuestión son escasos y siguen sin conocerse las consecuencias clínicas y pronósticas.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La población de este estudio es la mayor con COVID-19 en la que se hayan evaluado marcadores cardiacos para analizar el daño cardiaco.
- Este estudio es el primero que demuestra, en Europa, una prevalencia relativamente alta del daño cardiaco según la hs-cTnT en los pacientes con COVID-19.
- Este estudio confirma una relación sólida e independiente entre la hs-cTnT > 14 ng/l y la gravedad de la COVID-19.
- En este estudio se observa por primera vez que la NT-proBNP mejora la precisión de la hs-cTnT pronóstica de mortalidad y necesidad de ventilación mecánica.



## 413 ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

414 Se puede consultar material adicional a este artículo en su  
415 versión electrónica disponible en [https://doi.org/10.1016/j.recesp.](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.017)  
416 [2020.09.017](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.017)

## 418 BIBLIOGRAFÍA

419 1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. B. Clinical features of patients infected with 2019 novel  
420 coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.  
421 2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports.  
422 Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/)  
423 [2019/situation-reports/](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/). Consultado 22 June 2020.  
424 3. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential Effects of Coronaviruses on  
425 the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020. [http://doi.org/10.1001/jamacardio-](http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286)  
426 [2020.1286](http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286).  
427 4. Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment  
428 of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24:108.  
429 5. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in  
430 China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.  
431 6. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in  
432 Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020.  
433 <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.  
434 7. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of  
435 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. [http://](http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017)  
436 [doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017](http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017).  
437 8. Libby P. The Heart in COVID19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic*  
438 *to Transl Sci*. 2020. <http://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.001>.  
439 9. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance:  
440 laboratory testing for 2019-nCoV in humans. Disponible en: [https://www.who.int/](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance)  
441 [emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance)  
442 [laboratory-guidance](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance). Consultado 22 Jun 2020.  
443 10. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction  
444 with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858-867.  
445 11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial  
446 infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237-269.  
447 12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and  
448 treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.  
449 13. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. ARDS Definition Task Force R. Acute  
450 respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526-2533.  
451 14. R Foundation for Statistical Computing. Disponible en: <https://www.R-project.org>.  
452 Consultado 22 Jun 2020.  
453 15. Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury  
454 in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:2070-2079.

16. Yu C-M, Wong RS, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute  
respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2006;82:140-144.  
17. Li SS, Cheng C, Fu C, et al. Left Ventricular Performance in Patients With Severe  
Acute Respiratory Syndrome. *Circulation*. 2003;108:1798-1803.  
18. Badawi A, Ryou SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory  
syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J*  
*Infect Dis*. 2016;49:129-133.  
19. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory  
syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36:78.  
20. Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular  
Disease Mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1:274-281.  
21. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory  
disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart  
disease death: results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *Eur Heart J*.  
2007;28:1205-1210.  
22. Alatassi A, Habbal M, Tamim H, et al. Association between troponin-I levels and  
outcome in critically ill patients admitted to non-cardiac intensive care unit with  
high prevalence of cardiovascular risk factors. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:54.  
23. Zochios V, Valchanov K. Raised cardiac troponin in intensive care patients with  
sepsis, in the absence of angiographically documented coronary artery disease: A  
systematic review. *J Intensive Care Soc*. 2015;16:52-57.  
24. Frencken JF, van Baal L, Kappen TH, et al. Myocardial Injury in Critically Ill Patients  
with Community-acquired Pneumonia. A Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc*.  
2019;16:606-612.  
25. Kim I-C, Kim JY, Kim HA, et al. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old  
female patient. *Eur Heart J*. 2020;41:1859.  
26. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With  
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. [http://doi.org/](http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096)  
483 [10.1001/jamacardio.2020.1096](http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096).  
27. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, et al. Myocarditis in a patient with COVID-19: a  
cause of raised troponin and ECG changes. *Lancet*. 2020;395:1516.  
28. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, et al. Elevated troponin in patients with  
Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms. *J Card Fail*. Published  
online April 18, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.04.009>.  
29. Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The Science Underlying COVID-19: Implications for  
the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020. [http://doi.org/10.1161/CIRCULATION-](http://doi.org/10.1161/CIRCULATION-NAHA.120.047549)  
490 [NAHA.120.047549](http://doi.org/10.1161/CIRCULATION-NAHA.120.047549).  
30. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients  
with COVID-19 – A Case Series. *N Engl J Med*. 2020. [http://doi.org/10.1056/](http://doi.org/10.1056/NEJMc2009020)  
493 [NEJMc2009020](http://doi.org/10.1056/NEJMc2009020).  
31. Yamashita T, Seino Y, Ogawa A, et al. N-terminal pro-BNP is a novel biomarker for  
integrated cardio-renal burden and early risk stratification in patients admitted for  
cardiac emergency. *J Cardiol*. 2010;55:377-383.  
32. Deng Q, Hu B, Zhang Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-  
19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan. *China Int J Cardiol*.  
2020. <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>.

455  
456  
457  
458  
459  
460  
461  
462  
463  
464  
465  
466  
467  
468  
469  
470  
471  
472  
473  
474  
475  
476  
477  
478  
479  
480  
481  
482  
483  
484  
485  
486  
487  
488  
489  
490  
491  
492  
493  
494  
495  
496  
497  
498  
499  
500

501