

Compromiso cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19: ¿realidad o fantasía?

Cardiovascular Involvement in Patients Recovered from COVID-19: Reality or Fantasy?

MARTIN RUANO¹⁻³, JULIETA DENES¹, MARÍA C. CARRERO^{MTSAC, 1}, GERARDO MASSON^{MTSAC, 1, 2}, IVÁN CONSTANTIN^{MTSAC, 1}, CARLA PESSIO¹⁻³, LUCIANO DE STEFANO^{MTSAC, 1}, PABLO G. STUTZBACH^{MTSAC, 1}

RESUMEN

Introducción: Se ha descrito que la infección por COVID-19 se asocia a complicaciones cardiovasculares en pacientes hospitalizados en 7-28% de los casos, con diagnóstico basado en elevación de biomarcadores. La afección cardíaca subclínica post COVID-19 en pacientes ambulatorios representa una preocupación creciente, así como las secuelas cardiovasculares a mediano y largo plazo. El objetivo del presente trabajo fue determinar la utilidad de la detección de compromiso cardiovascular en pacientes post COVID-19 ambulatorios, y su asociación con síntomas y factores de riesgo.

Material y métodos: Se incluyeron 668 pacientes de manera prospectiva, >18 años entre septiembre de 2020 y marzo de 2021. Debían tener polimerasa de transcriptasa inversa (PCR) positiva en una muestra del tracto respiratorio positiva para COVID-19, y se les realizó evaluación con examen físico, electrocardiograma (ECG) y eco Doppler cardíaco. A quienes presentaban síntomas de riesgo o anomalías en el ECG o el eco Doppler, se les solicitó resonancia cardíaca (RMC) con contraste endovenoso.

Resultados: La edad media fue de 42,9 ± 14,9 años; el 56,9% fueron mujeres. El 12,9% eran hipertensos, el 4,3% diabéticos y el 6,9% obesos. El 57,6% no tenía factores de riesgo cardiovascular y solo el 4,2% contaba con antecedentes cardiovasculares. El 73,2% presentó enfermedad leve, un 16,3% requirió internación y el 1,05% asistencia ventilatoria mecánica. Solo 5 pacientes tuvieron diagnóstico por RMC de miocarditis, y tanto el derrame pericárdico como la presencia de trastornos de la repolarización se asociaron significativamente con la misma (p < 0,0001).

Conclusiones: La presencia de alteraciones en el ECG o el eco Doppler cardíaco en nuestra cohorte fue infrecuente. Se diagnosticaron 5 casos de miocarditis viral con clínica compatible y confirmación por RMC.

Palabra clave: Infecciones por Coronavirus/Complicaciones - Enfermedades cardiovasculares / Factores de riesgo

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 infection has been associated with cardiovascular complications in 7-28% of hospitalized patients, with the diagnosis based on biomarkers elevation. Subclinical cardiac involvement in outpatients recovered from COVID-19 represents a growing concern, as well as mid- or long-term cardiovascular effects.

Objective: The aim of the present study was to determine the usefulness of detecting cardiovascular involvement in outpatients recovered from COVID-19, and its association with symptoms and risk factors.

Methods: Between September 2020 and March 2021, 668 patients >18 years were prospectively included. All the patients had to have COVID-19 confirmed diagnosis by a positive reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test in a respiratory tract sample COVID-19. They were evaluated with physical examination, electrocardiogram (ECG) and Doppler echocardiography. Patients with symptoms suggestive of risk or abnormal findings on ECG or echocardiogram underwent cardiac magnetic resonance imaging (CMRI) with gadolinium-based contrast agent.

Results: Mean age was 42.9 ± 14.9 years and 56.9% were women; 12.9% were hypertensive, 4.3% were diabetic and 6.9% obese. Overall, 57.6% had no cardiovascular risk factors and only 4.2% had a history of cardiovascular disease. The disease was mild in 73.2%; 16.3% required hospitalization and 1.05% needed mechanical ventilation. Only 5 patients had myocarditis diagnosed by CMRI, and both pericardial effusion and abnormal repolarization were significantly associated with myocarditis (p < 0.0001).

Conclusions: Abnormal ECG or echocardiographic findings were uncommon in our cohort. The diagnosis of viral myocarditis was made in 5 cases with clinical signs and symptoms, and was confirmed by CMRI.

Key words: Coronavirus Infections/complications - Cardiovascular Diseases - Risk Factors

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:287-293. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i4.20540>

Recibido: 23/03/2022 Aceptado: 14/06/2022

Dirección para separatas: Julieta Denes, julietadenes@gmail.com, von Wernicke 3031 - B1609JRA - San Isidro, Buenos Aires, Argentina. ICSI, Sanatorio Las Lomas. +54-11- 4129-5500

¹ Instituto Cardiovascular San Isidro (ICSI), Sanatorio Las Lomas, Buenos Aires, Argentina

² Instituto Cardiovascular San Isidro (ICSI). Sede Nordelta, Buenos Aires, Argentina

³ Instituto Cardiovascular San Isidro (ICSI). Sede Pilar, Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus SARS-CoV-2 ha afectado a millones de personas desde su aparición a finales de 2019. La COVID-19 se ha asociado con múltiples complicaciones cardiovasculares directas e indirectas y algunos estudios han reportado que entre el 7-28% de los pacientes hospitalizados presentaron injuria miocárdica aguda. (1-3)

La etiología de este daño miocárdico no está del todo clara, pero podría estar relacionada con procesos de daño microvascular, miocarditis, hipoxemia, daño mediado por citocinas o incluso por miocardiopatía de estrés. (3,4) El diagnóstico de daño miocárdico se basó la mayor parte de las veces en la elevación de biomarcadores, sin pruebas de imagen cardíaca. (1, 3)

Las arritmias y la enfermedad del sistema de conducción, a su vez, han sido informadas en pacientes con COVID-19. Las arritmias no son una manifestación infrecuente de las infecciones y podrían relacionarse con afección viral del sistema de conducción cardíaca. (5,6)

La ecocardiografía transtorácica es una herramienta útil en la evaluación de estos pacientes, dado que aporta información estructural cardíaca completa en poco tiempo y puede ser realizada tanto en pacientes internados como en ambulatorios. Asimismo, el electrocardiograma (ECG) puede aportar información relevante en pacientes en los que se sospechen arritmias, miocarditis o injuria miocárdica, que han sido reportados asociados a COVID-19. (4,5-7)

A medida que evoluciona nuestra comprensión de las complicaciones del COVID-19, la patología cardíaca subclínica, como la miocarditis, la pericarditis y la disfunción ventricular derecha en ausencia de síntomas clínicos significativos, representa una preocupación creciente (8). Existe escasa información acerca del compromiso cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 ambulatorios y la posibilidad de presentar secuelas cardiovasculares a mediano o largo plazo. A su vez, la prevalencia de complicaciones cardiovasculares luego de la infección aguda es desconocida. Dada la gran cantidad de pacientes afectados por dicha infección, resulta relevante conocer la relación entre COVID-19 y las alteraciones cardiovasculares post infección. Si bien las implicancias potenciales de estos hallazgos en la generalidad de los pacientes resultan importantes, son especialmente relevantes en deportistas, debido a que el ejercicio, durante la fase aguda de la miocarditis viral, puede exacerbar la lesión miocárdica y precipitar arritmias ventriculares malignas. (5, 9) El rol de las imágenes multimodales en la detección y evaluación clínica de pacientes recuperados de COVID-19 ha sido escasamente evaluado.

El presente trabajo se realizó con el objetivo de determinar la utilidad de una evaluación integral cardiovascular en la detección de compromiso cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19. Se buscó determinar la prevalencia de hallazgos patológicos en

el electrocardiograma, ecocardiograma y resonancia cardíaca (RMC) en pacientes post-COVID-19, y su asociación con la sintomatología y factores de riesgo descritos para una evolución adversa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron de manera prospectiva 668 pacientes consecutivos ≥ 18 años que concurren de manera voluntaria al consultorio post COVID-19 de cardiología de nuestra institución, entre los meses de septiembre de 2020 y marzo de 2021.

Para ser incluidos, todos los pacientes debían aprobar el consentimiento informado y presentar un diagnóstico de infección por COVID-19 confirmado por una polimerasa de transcriptasa inversa (PCR) positiva en una muestra del tracto respiratorio (10). Durante la fase aguda al 72% de los pacientes se les realizó tomografía de tórax sin contraste.

Luego de la aprobación del consentimiento informado, a los fines de este estudio se les realizó la evaluación cardiológica en forma sistemática, que incluyó interrogatorio, examen físico, ECG de 12 derivaciones y ecocardiograma Doppler completo.

Se analizaron los datos demográficos, comorbilidades, medicación habitual, examen físico y los hallazgos de laboratorio (incluidos los niveles de troponina-I). Se definió hipertensión arterial como la presencia de tratamiento antihipertensivo o presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg; diabetes fue definida por el diagnóstico previo de los pacientes, así como la utilización de insulina o algún hipoglucemiante oral; tabaquismo se definió por el hecho de haber fumado en los últimos 30 días; y dislipidemia se definió por la utilización de hipolipemiantes orales sin antecedentes de enfermedad cardiovascular conocida o por el diagnóstico previo. Los síntomas analizados fueron disnea (según clasificación de New York Heart Association), palpitaciones, angor y/o síncope. Se calculó la superficie corporal (SC) con la fórmula de DuBois (m^2) = $0,007184 \times \text{altura (cm)}^{0,725} \times \text{peso (kg)}^{0,425}$. (11)

A los pacientes que relataron síntomas de riesgo o presentaban anomalías en el ecocardiograma y/o ECG, se les realizó un estudio con gadolinio endovenoso.

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles ante solicitud razonable.

Ecocardiograma

A todos los pacientes se les realizó ecocardiograma Doppler color convencional y completo (ETT) con transductor de 2 a 4 Mhz (Vivid S5 (GE® Vingmed Ultrasound, Israel) y Vivid T8, GE® Medical Systems, China), a cargo de un equipo de 5 cardiólogos universitarios especializados en ecocardiografía (Nivel III).

En todos los pacientes se realizaron las mediciones de variables ecocardiográficas de rutina (diámetros de ventrículo izquierdo, fracción de eyección de ventrículo izquierdo, FEVI, volumen de aurícula izquierda, velocidad transvalvular aórtica y del tracto de salida del ventrículo izquierdo, y estimación de presión sistólica pulmonar). Se realizó cálculo de: masa ventricular izquierda indexada por SC, espesor parietal relativo, volumen de aurícula izquierda indexado por SC y relación E/A. También se evaluó la presencia de anomalías de la contractilidad segmentaria, su distribución coronaria o no coronaria y la presencia de derrame pericárdico.

Las imágenes se grabaron en formato DICOM para auditoría *off-line* por 2 cardiólogos experimentados (MCC y PS), con enmascaramiento de mediciones previas y datos del paciente.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar o mediana y rango intercuartilo (RIC) según correspondiera, y las categóricas como porcentaje. Las variables continuas se compararon con el test de t de Student (2 colas) o con la prueba de la U de Mann-Whitney, según la distribución de los datos. Las variables categóricas se analizaron con el test de chi-cuadrado con corrección de Yates o el test exacto de Fisher.

Se realizó un análisis univariado de parámetros clínicos y de riesgo para predecir el desarrollo de anomalías electrocardiográficas y ecocardiográficas en el seguimiento. Luego se realizó un análisis multivariado y los criterios para introducir variables fueron la relevancia clínica y la significación estadística en el análisis univariado. Se consideró como significativa una $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de ética de la Institución. La investigación fue conducida en concordancia con la declaración de Helsinki. Todos los participantes del estudio otorgaron su consentimiento informado para participar del mismo.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 668 pacientes. La edad media fue de $42,9 \pm 14,9$ años, 380 (56,9%) pacientes fueron mujeres. El 12,9% ($n = 86$) de los pacientes eran hipertensos, el 4,3% ($n = 29$) tenían diabetes y el 6,9% ($n = 46$) presentaban obesidad. Las características de la población pueden observarse en la Tabla 1.

El 57,6% ($n = 385$) no presentaba factores de riesgo cardiovascular, el 31% ($n = 209$) presentaba al menos uno. La presentación clínica durante la enfermedad puede verse en la Figura 1. Del total, solo 4,2% ($n = 28$) presentaban antecedentes de enfermedad cardiovascular, la más frecuente enfermedad coronaria significativa (1,8%).

La gravedad del cuadro clínico fue en su mayoría leve (73,2%, 489 pacientes). Un 25,1% ($n = 168$) de los pacientes presentó neumonía constatada por tomografía computada y clínica. Requirieron internación el 16,3% ($n = 109$) de los pacientes, con una mediana de 6 días (RIC 1-75). El 1,05% (7) requirió cuidados intensivos con asistencia respiratoria mecánica durante su internación. Los pacientes que presentaron neumonía fueron más añosos (51,4 vs 40,8 años, $p < 0,0001$), al igual que los que requirieron internación (52,1 vs 41,2 años, $p < 0,0001$) y cuidados intensivos/asistencia respiratoria, ARM, (53,2 vs 42,8 años, $p < 0,00001$). En la Figura 2 puede verse la evolución clínica según rangos etarios. Los hombres presentaron más frecuentemente neumonía (OR 1,81, IC95% 1,27-2,58, $p = 0,0008$), requirieron internación más frecuentemente (OR 1,7, IC95% 1,2-2,4, $p = 0,004$) y presentaron 8 veces más riesgo de requerir cuidados intensivos/ARM (OR 8,06, IC 95% 1,43-45,4, $p = 0,02$), luego del ajuste por edad. Los pacientes obesos requirieron más internación, aunque dicha asociación se perdió al considerar la edad (OR 1,6, IC95% 0,86-3,13, $p = 0,7$).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con COVID-19 ($n = 668$)

Características	n (%)
Mujeres	380 (56,8%)
Edad, media (DE)	42,9 (14,9)
Factores de riesgo	
Hipertensión	86 (12,9%)
Diabetes	29 (4,3%)
Dislipidemia	130 (19,5%)
Tabaquismo	64 (9,6%)
Obesidad	46 (6,9%)
Enfermedad cardiovascular previa	
Cardiopatía congénita	5 (0,75%)
Enfermedad coronaria significativa	12 (1,8%)
Arritmia	7 (1,05%)
Signos y síntomas	
Fiebre	383 (57%)
Tos	326 (48,8%)
Astenia	522 (78%)
Cefalea	302 (45%)
Anosmia/ageusia	357 (53,4%)
Diarrea	63 (9,4%)
Dolor pleurítico	17 (2,5%)
Gravedad de la enfermedad	
Síntomas leves	489 (73,2%)
Neumonía	168 (25,1%)
Internación	109 (16,3%)
Días de internación, media (RIC)	6 (1-75)
ARM	7 (1,05%)

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartilo; ARM: asistencia respiratoria mecánica

Durante la convalecencia de COVID-19, el 5,9% ($n = 40$) de los pacientes presentaron persistencia de palpaciones y 27,9% ($n = 187$) persistencia de disnea, como puede verse en la Tabla 2.

El 92,8% ($n = 620$) de los pacientes presentó ECG normal, 3,6% ($n = 24$) presentaron trastornos de conducción conocidos, 1,8% ($n = 12$) presentaron arritmias, y 1,8% ($n = 12$) trastornos de la repolarización. El 85% ($n = 567$) presentó ecocardiograma normal. Hubo 5 pacientes que presentaron trastornos de motilidad no descritos previamente y 3 pacientes presentaron derrame pericárdico; en 93 se encontraron otros hallazgos no relacionados con miocarditis. Dichos hallazgos pueden verse en la Figura 3 y 4.

Hubo 12 pacientes que refirieron dolor precordial durante la evaluación; en 4 se constataron alteraciones de la repolarización ventricular, 1 presentó derrame pericárdico, y en 4 la RMC mostró hallazgos compatibles

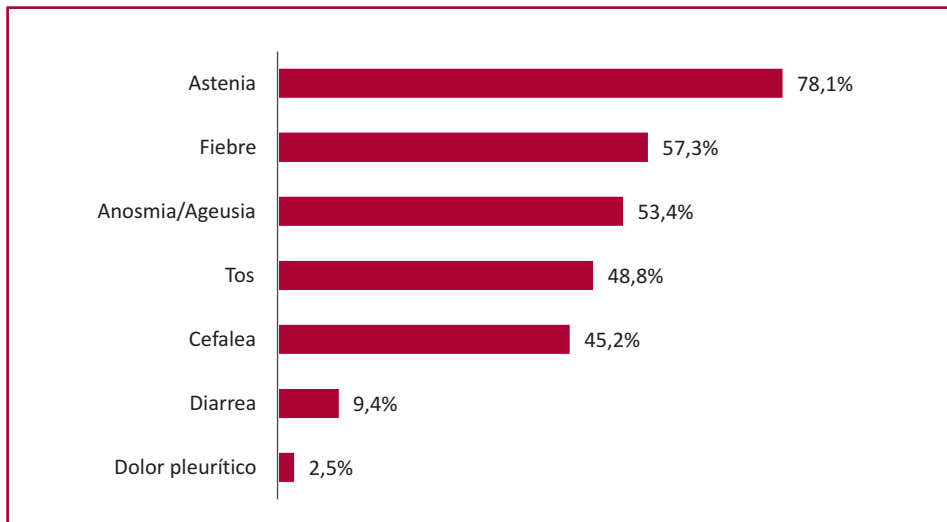


Fig. 1. Signos y síntomas

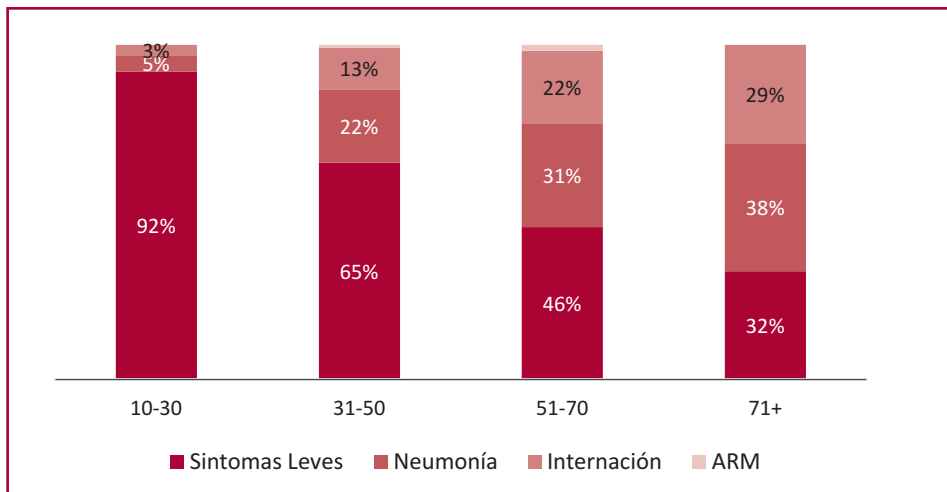


Fig. 2. Evolución del cuadro clínico por rango etario

Tabla 2. Síntomas durante la convalecencia

Resultados (n = 668)	n (%)
Síntomas	
Palpitaciones	40 (5,9%)
Disnea	187 (27,9%)
Dolor precordial	12 (1,8%)
Hallazgos en el ECG	
Normal	617 (92,4%)
Trastornos de conducción conocidos	24 (3,6%)
Trastornos de la repolarización	12 (1,8%)
Hallazgos en el ETT	
Normal	567 (84,9%)
Trastornos de motilidad nuevos	5 (0,75%)
Derrame pericárdico	3 (0,45%)

ECG: electrocardiograma; ETT: ecocardiograma transtorácico

con miocarditis post COVID-19. Hubo otro paciente con diagnóstico de miocarditis confirmado por RMC, en quien el estudio se solicitó por arritmia frecuente y enzimas cardíacas positivas. La presencia de trastorno de repolarización en el ECG y derrame pericárdico en el ecocardiograma se asociaron significativamente con miocarditis ($p < 0,0001$).

En conclusión, en pacientes ambulatorios en período de convalecencia post COVID-19 se diagnosticaron 5 miocarditis asociadas a COVID-19, todas ellas sospechadas por clínica, ECG, ecocardiograma y/o enzimas, y confirmadas por RMC. La evolución clínica de todas fue leve, sin complicaciones.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio presenta una de las primeras y más numerosas cohortes con análisis del riesgo de compromiso cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19.

Fig. 3. Hallazgos en ECG

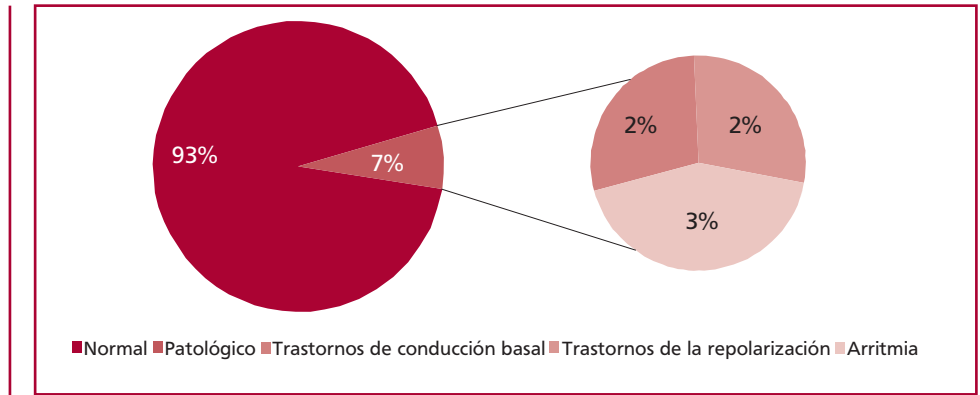
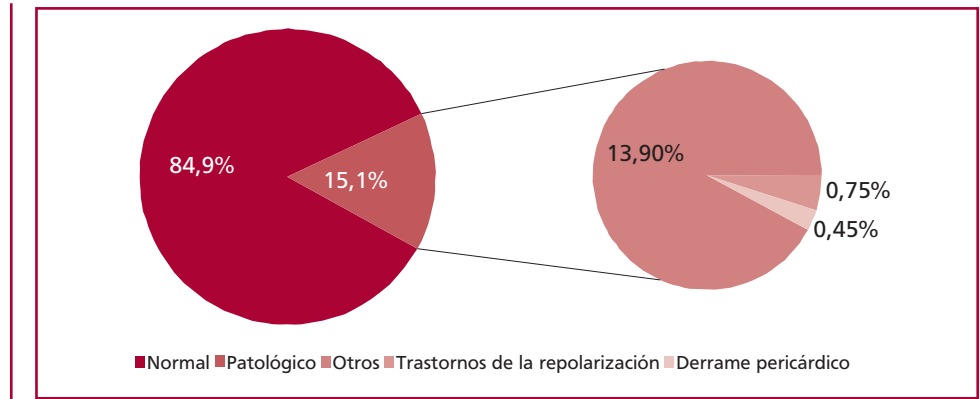


Fig. 4. Hallazgos en ecocardiograma



Está establecida la relación de infección aguda por COVID-19 con complicaciones cardiovasculares, directas e indirectas. (1,7,8,12) En un estudio retrospectivo de 138 pacientes hospitalizados en Wuhan, casi 17% de los pacientes presentaron arritmias, y cerca del 7% tuvieron daño miocárdico agudo. (12) Sin embargo, la prevalencia de complicaciones cardiovasculares luego de la infección no está establecida.

La miocarditis responde a numerosas etiologías, como diversos agentes infecciosos, drogas, enfermedades sistémicas y diversos tóxicos. (4,5) Su incidencia se estima en 22 cada 100.000. (13,14) Entre estas, las infecciones virales son la causa más importante. (4,5,15).

En una revisión de Castiello et al., publicada en marzo de 2021, se hace mención a la dificultad de establecer la incidencia de miocarditis por COVID-19, dado que a pesar del análisis realizado de los 38 casos reportados a la fecha del estudio, se estima que la verdadera incidencia debe ser mayor. En primer lugar, se postula la escasez de reporte de casos y en segundo lugar la dificultad al acceso a métodos diagnósticos específicos como biomarcadores y RMC, para alcanzar un diagnóstico final certero. (14,16)

Si bien la mayor parte de las veces el curso de la enfermedad es oligo/asintomático, la miocarditis es una causa frecuente de arritmias y muerte súbita en la población joven (5, 9).

En nuestra cohorte de pacientes sobrevivientes de COVID-19 fue infrecuente el hallazgo de parámetros compatibles con miocarditis, se llegó al diagnóstico en menos del 1% de los casos. En todos los casos el cuadro se sospechó por las características clínicas de los pacientes, y los hallazgos en el ECG, ecocardiograma y/o los biomarcadores, y se confirmó por RMC. Tanto la presencia de trastornos de la repolarización nuevos en el ECG, como el hallazgo en el ecocardiograma de derrame pericárdico, se asociaron significativamente con la presencia de miocarditis.

En una publicación de 2021, Parodi y col. exponen que, dada la incidencia de la infección por COVID-19, es necesario establecer una sistemática en la evaluación de los pacientes recuperados y proponen al ETT como herramienta principal para la detección temprana de complicaciones cardiovasculares post infección (17).

El presente estudio demuestra la importancia de realizar una evaluación integral del paciente, sumando

una anamnesis completa, examen físico, ECG, ETT y laboratorio en todos los pacientes. Según lo requiera el caso, se debería profundizar la valoración con biomarcadores cardíacos, a fin de descartar la presencia de hallazgos predictores de miocarditis, casos en los cuales sería prudente realizar una RMC para confirmar el diagnóstico, basado en los criterios de Lake Louise. (18)

Si bien existen estudios en donde se realizó RMC en forma sistemática a pacientes recuperados de COVID-19, con tasas cercanas al 30% de injuria miocárdica, no se pudo establecer el valor pronóstico de la misma. (19) Estos resultados podrían explicarse por la frecuente detección de procesos fibróticos leves sin relación con la disfunción ventricular ni con trastornos de la motilidad, así como la presencia de hallazgos inespecíficos. (17,20)

El registro RACCOVID-19 demostró una incidencia de complicaciones cardiovasculares elevada (15,3%), en pacientes internados por COVID-19. Las complicaciones más comunes fueron la insuficiencia cardíaca, la lesión miocárdica, determinada por el aumento de las troponinas en sangre, y la fibrilación auricular. Los pacientes con enfermedades preexistentes o factores de riesgo cardiovascular fueron los más propensos a presentar complicaciones; con inflamación sistémica más grave y niveles más altos de marcadores inflamatorios. (21) Sin embargo, es una población diferente a la de nuestro estudio, con casos de infección por COVID-19 que requirió internación, más añosos (57 ± 18 años) y mayor prevalencia de comorbilidades.

Desde el punto de vista de costo-efectividad de los recursos de salud, en pacientes ambulatorios convalecientes de COVID-19, nos parece importante guiarnos por la sospecha clínica, a fin de optimizar la indicación de estudios más complejos y costosos en pacientes seleccionados.

En nuestra serie, en todos los casos de miocarditis la evolución del cuadro fue leve, sin repercusión en la sobrevida ni nuevos eventos cardiovasculares en el corto plazo. *A priori*, la presencia de miocarditis post COVID-19 no representa peor pronóstico, aunque se requiere un seguimiento a largo plazo para determinarlo fehacientemente.

Limitaciones

Se trata de un estudio unicéntrico, con baja tasa de eventos y corto seguimiento.

Por otra parte, acorde a la práctica clínica habitual, no se realizó RMC en aquellos pacientes asintomáticos o que no tuvieran hallazgos patológicos en los estudios complementarios (por razones de costo-efectividad), por lo que desconocemos si pacientes asintomáticos o sin otros hallazgos podrían haber presentado signos de miocarditis en la RMC.

CONCLUSIONES

En nuestra cohorte de pacientes sobrevivientes de COVID-19 fue infrecuente el hallazgo de alteraciones

del ECG o del ecocardiograma luego de la infección viral. Las palpitaciones y la disnea fueron los síntomas cardiovasculares más frecuentes en el período de convalecencia. Se diagnosticaron 5 casos de miocarditis viral, con clínica compatible y confirmación por RMC.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflictos de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).

Fuentes de Apoyo y financiamiento

Sin fuentes de financiamiento externo.

BIBLIOGRAFÍA

- 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;5:811-8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* 2020;126:1443-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.120.317055>.
- Cheng R, Leedy D. COVID-19 and acute myocardial injury: the heart of the matter or an innocent bystander? *Heart* 2020;106:1122-24. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317025>.
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;343:1388-98. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011093431908>
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al. Current state of knowledge on a etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs210>.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831-40. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Grifin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;141:1648-55. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
- 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;5:802-10. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Halle M, Binzenhöfer L, Mahrholdt H, Johannes Schindler M, Esefeld K, Tschöpe C. Myocarditis in athletes: A clinical perspective. *Eur J Prev Cardiol* 2020;2047487320909670. <https://doi.org/10.1177/2047487320909670>.
- Coronavirus. Definición de c <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/definicion-de-caso>.
- DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916;17:863-71.
- 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* 323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Cooper LT Jr, Keren A, Sliwa K, Matsumori A, Mensah GA (2014) The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 study. *Glob Heart* 9:121-9
- Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, Claudia M, Gianatti A, Delialis D, et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev* 2022;27:251-61. <https://doi.org/10.1007/s10741-021-10087-9>.

15. Friman G, Wesslén L, Fohlman J, Karjalainen J, Rolf C. The epidemiology of infectious myocarditis, lymphocytic myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1995;16 suppl O:36-41. https://doi.org/10.1093/eurheartj/16.suppl_o.36
16. Peretto G, Sala S, Caforio ALP. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. *Eur Heart J* 2020;41:2124-5. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa396>.
17. Parodi JB, Bobadilla Jacob P, Toledo G, Micali RG, Iacino MP, Sotelo B y cols. Compromiso cardíaco y su relación con la gravedad del cuadro agudo y los síntomas persistentes en la convalecencia de infección por COVID-19. *Rev Argent Cardiol* 2021;89:332-9. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i4.20426>
18. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2019;53:1475–87. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.007>
19. Wang H, Li R, Zhou Z, Jiang H, Yan Z, Tao X, et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: Mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2020;23:14. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00710-x>
20. Matthias GFriedrich MG, Cooper LT. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. *Eur Heart J* 2021;42:1879-82. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00710-x>
21. Kazelian L, Zapata G, Pereiro Gonzalez S, Maydana M, Lescano A, Lorenzatti A y cols. RACCOVID-19: primer Registro Argentino de Complicaciones Cardiovasculares en pacientes con COVID-19. *Rev Argent Cardiol* 2021;89:285-92. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v89.i4.20408>