

Artículo original

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



Alicia Calvo-Fernández^{a,b}, Andrea Izquierdo^{a,b}, Isaac Subirana^{c,d,e}, Nuria Farré^{a,b,e,f}, Joan Vila^d, Xavier Durán^e, Marcos García-Guimaraes^{a,f}, Sandra Valdivielso^a, Paula Cabero^{e,f}, Cristina Soler^{e,f}, Cora García-Ribas^a, Clara Rodríguez^a, Marc Llagostera^a, Diana Mojón^a, Miren Vicente^a, Eduard Solé-González^a, Andrea Sánchez-Carpintero^{a,e}, Cristina Tevar^a, Jaume Marrugat^{b,c,d,e,◇} y Beatriz Vaquerizo^{a,b,e,f,◇,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Centro de Investigaciones Biomédicas en Red Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^d Epidemiología y Genética Cardiovascular, Grupo REGICOR, Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Barcelona, España

^e Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), Hospital del Mar, Barcelona, España

^f 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

On-line el 27 de noviembre de 2020

Palabras clave:

COVID-19
Daño miocárdico
Coronavirus
Troponina 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 propéptido 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

Keywords:

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

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.01.010>

* 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.

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), 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

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 se observaron los primeros casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, China. Un nuevo coronavirus —llamado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) por su semejanza con el virus del anterior SARS— causó lo que hoy día se conoce como la enfermedad COVID-19¹. España es uno de los países con el mayor número de infecciones, además del mayor número de defunciones comunicadas por millón de habitantes².

Se sabe que los coronavirus dañan el sistema cardiovascular³ y las primeras publicaciones muestran que la tasa de complicaciones y la mortalidad en la COVID-19 son mayores en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular o con una enfermedad cardiovascular^{4,5} preexistentes. Además, en 2 estudios llevados a cabo con 2 cohortes chinas, se observó que el daño miocárdico y los factores de riesgo cardiovascular se relacionaban con un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19^{6,7}. Se ha hipotetizado que el virus causa daño cardíaco⁸, pero los datos sobre esta cuestión son escasos y siguen sin confirmarse las consecuencias clínicas y pronósticas.

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

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

MÉTODOS

Diseño del estudio y fuente de los datos

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

Las características demográficas (edad y sexo), la comorbilidad, los datos analíticos (incluidos los biomarcadores cardíacos), la radiografía de tórax, los datos electrocardiográficos, los tratamientos, 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 Salud⁹.

Las pruebas analíticas fueron: hemograma, pruebas de coagulación, análisis de las funciones hepática y renal, electrolitos, proteína C reactiva, procalcitonina, lactato deshidrogenasa, creatinina, 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 (Elecys 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^{10,11} 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/ml¹². 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 volumen¹³.

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 enfermedad infecciosa⁵. Además, se analizó la capacidad de los biomarcadores para predecir la mortalidad.

Análisis estadístico

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

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

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

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

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

RESULTADOS

El diagrama de la [figura 1](#) muestra el proceso de inclusión de los pacientes. De los 923 pacientes con un diagnóstico de COVID-19, se tuvo que excluir del estudio a menos del 6%. De los 872 restantes, 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](#)).

Características basales y demográficas y datos analíticos

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

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

Tratamiento y resultados

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

Daño cardíaco y gravedad de la COVID-19

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

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

Se observó una correlación razonable entre la NT-proBNP y la hs-cTnT cuando se consideró que se trataba de datos continuos (coeficiente de correlación de Spearman, $\rho = 0,64$; $p < 0,001$) ([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 cardiaca 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 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	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 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	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 ²)	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 cardiaca 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 cardiacos para analizar el daño cardiaco. En segundo lugar, se observó una prevalencia alta de daño cardiaco (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 cardiaco 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 cardiaco 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 cardiaco 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
Antibióticos							
Ceftriaxona	491 (56,3)	245 (57,5)	168 (74,7)	< 0,001	189 (58,5)	136 (74,3)	0,001
Hidroxicloroquina	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
Tratamiento antivírico							
Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)	109 (12,5)	43 (10,1)	27 (12,0)	0,539	23 (7,12)	19 (10,4)	0,267
Glucocorticoides sistémicos							
	276 (32,7)	128 (30,9)	103 (47,2)	< 0,001	94 (29,8)	85 (48,0)	< 0,001
Tratamiento con inmunosupresores							
Tocilizumab	119 (13,6)	68 (16,0)	33 (14,7)	0,749	46 (14,2)	32 (17,5)	0,399
Tratamiento con heparina de bajo peso molecular							
	92 (11,6)	43 (10,9)	40 (20,1)	0,003	28 (9,56)	34 (21,0)	0,001
Tratamiento respiratorio y hemodinámico							
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
Complicaciones y resultados clínicos							
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].

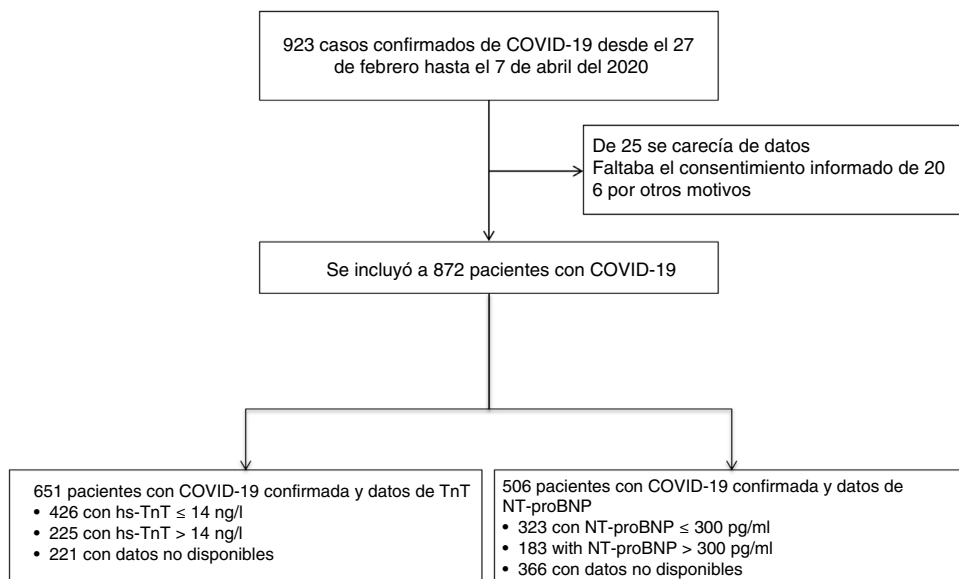


Figura 1. Diagrama de selección de los pacientes. hs-TnT: troponina T de alta sensibilidad; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

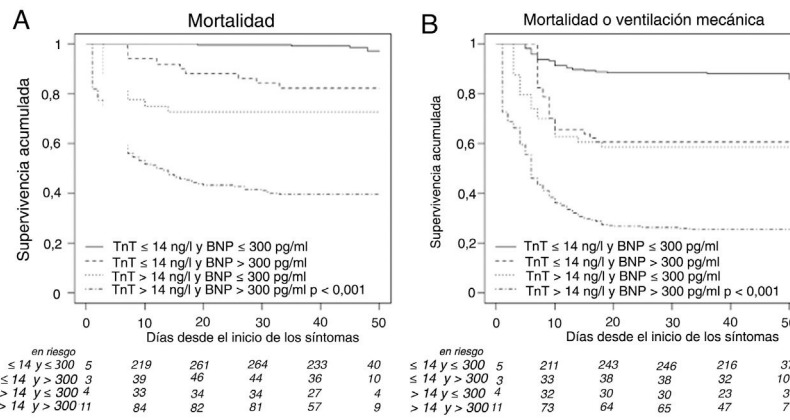


Figura 2. Curvas de supervivencia a 50 días de Kaplan-Meier para la mortalidad durante el tiempo desde el inicio de los síntomas según 4 combinaciones de las concentraciones de troponina T de alta sensibilidad (hs-TnT) y fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (A), y para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

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

una mayor mortalidad de pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. No obstante, se desconoce la contribución exacta de estos virus al daño cardíaco y los informes sobre miocarditis de la literatura médica son escasos¹⁶⁻²¹.

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 concentraciones 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)¹⁻⁵. Comparados con los resultados de otras series, fue más probable que los pacientes con daño miocárdico requirieran hospitalización, a menudo en una unidad de cuidados intensivos¹, con una

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 ^a /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) ^a	0,83 (0,79-0,86)	0,84 (0,80-0,87) ^b
Hosmer-Lemeshow ² , χ^2	9,86 ^b	6,75	15,50 ^a	14,37 ^a
IRN continuo		1,06 (0,79-1,30) ^c		0,82 (0,59-1,03) ^c
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: creatinina; 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.

^a p < 0,05.
^b p < 0,10.
^c p < 0,001.

infección más grave. Casi la mitad de los pacientes que requirieron VM sufrían daño cardíaco 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 cardíaco y, por lo tanto, se concluyó que los marcadores cardíacos aumentaban en función de la gravedad de la infección.

En otras circunstancias²²⁻²⁴, como en la infección sistémica, puede observarse daño miocárdico en los pacientes críticos. Se sostiene que el aumento de los marcadores cardíacos en los pacientes con COVID-19 se debería a múltiples factores⁸. Pocos pacientes sufren miocarditis fulminante como resultado de la infección miocárdica directa del virus²⁵⁻²⁷. 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^{28,29}. 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^{11,28,30}. Esto explicaría por qué se observó daño cardíaco en los pacientes con una infección más agresiva, probablemente entre los de más edad y que habían padecido con anterioridad una enfermedad cardíaca 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 hospitalaria³⁰. 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 renal³¹. 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 cardíaco, 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.³² observaron un aumento de los biomarcadores cardíacos 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 cardíacos 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 cardíaco 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-cTnT. 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.

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.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores afirman no tener ningún conflicto de intereses.

¿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 cardíaco, 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 cardíacos para analizar el daño cardíaco.
- Este estudio es el primero que demuestra, en Europa, una prevalencia relativamente alta del daño cardíaco 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.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.017>

BIBLIOGRAFÍA

- Huang C, Wang Y, Li X, et al. B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) situation reports. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>. Consultado 22 Jun 2020.
- Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
- Shi Y, Yu X, Zhao H, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24:108.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- Libby P. The Heart in COVID19: Primary Target or Secondary Bystander? *JACC Basic to Transl Sci*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacbs.2020.04.001>.
- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: laboratory testing for 2019-nCoV in humans. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/laboratory-guidance>. Consultado 22 Jun 2020.
- Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858–867.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40:237–269.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. ARDS Definition Task Force R, Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–2533.
- R Foundation for Statistical Computing. Disponible en: <https://www.R-project.org>. Consultado 22 Jun 2020.
- Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J*. 2020;41:2070–2079.
- Yu C-M, Wong RS, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J*. 2006;82:140–144.
- Li SS, Cheng C, Fu C, et al. Left Ventricular Performance in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome. *Circulation*. 2003;108:1798–1803.
- Badawi A, Ryoo 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.
- Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36:78.
- Nguyen JL, Yang W, Ito K, et al. Seasonal Influenza Infections and Cardiovascular Disease Mortality. *JAMA Cardiol*. 2016;1:274–281.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.
- 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.
- 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>.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, et al. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>.
- 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://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009020>.
- 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.
- 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://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>.