

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE POSGRADO



## **MIOCARDITIS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID-19**

Presentado por:

Dra. Yanira Elizabeth Cortez Hernández

Dra. María Alejandra Lechuga Lacayo

Para optar al grado de: Especialista en Medicina Interna

Asesor de la Revisión: Dr. Luis Ramón Colato

Fecha de presentación: 31 de Agosto 2021

## Contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>OBJETIVOS</b> .....	3
<b>GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS</b> .....	4
<b>DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD O DE LA SITUACIÓN DE SALUD POR TRATAR</b> .....	5
<b>FISIOPATOLOGIA</b> .....	6
El papel de ACE 2.....	6
El papel de las reacciones proinflamatorias .....	8
<b>DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES Y LAS ACTIVIDADES.</b> .....	10
<b>Detección.</b> .....	11
<b>Diagnostico</b> .....	11
<b>Elevación de troponinas</b> .....	13
<b>Electrocardiograma</b> .....	13
<b>Ecocardiografía</b> .....	14
<b>Resonancia magnética</b> .....	14
<b>Biopsia endomiocárdica (BEM)</b> .....	14
<b>Miocarditis post inmunización covid</b> .....	15
<b>Diagnostico diferencial</b> .....	17
<b>Tratamiento o Plan de Intervención</b> .....	19
<b>CONCLUSIONES</b> .....	22
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	24
<b>ANEXOS</b> .....	25
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	27

## INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre de 2019 se identificó un nuevo coronavirus, posteriormente denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) como el patógeno que causó la enfermedad respiratoria grave, también conocida como enfermedad por coronavirus 2019 o COVID-19.

El SARS-CoV-2 se une con alta afinidad al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina humana (ECA 2). La ECA-2 se expresa ampliamente en todo el cuerpo, incluidos los pulmones y el corazón. Aunque escasas, se han informado infecciones sistémicas graves como la miocarditis en relación con COVID-19.

La miocarditis, una afección inflamatoria que afecta al miocardio, es el resultado de un amplio espectro de causas tanto infecciosas como no infecciosas. La miocarditis se sospecha sobre la base de troponinas elevadas en la sangre del paciente, arritmias cardíacas o elevación difusa del ST en el electrocardiograma (ECG) y anomalías del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo (hipocinesia regional o global) en el ecocardiograma.

Además, ante la emergencia mundial del nuevo coronavirus se fabricaron vacunas para prevenir la infección por covid-19 y son consideradas la estrategia más prometedora para frenar la pandemia. Éstas se están aplicando enérgicamente en todos los países. A fines de 2020, varias vacunas estaban disponibles para su uso en diferentes partes del mundo, más de 40 vacunas candidatas estaban en ensayos en humanos y más de 150 en ensayos preclínicos. La Organización Mundial de la Salud mantiene una lista actualizada de vacunas candidatas en evaluación para su uso.

A fines de diciembre de 2020, comenzó la vacunación COVID-19 en los EE. UU, en esa fecha se informaron hallazgos en resonancia magnética cardíaca en 4 pacientes compatibles con miocarditis aguda; los 4 se habían vacunado recientemente contra

COVID-19. Todos presentaron dolor torácico severo asociado con evidencia de biomarcadores de lesión miocárdica y fueron hospitalizados. (1)

Se ha evidenciado que miocarditis puede ocurrir en el 1% al 5% de todos los pacientes con infecciones virales agudas. Las características del paciente, el curso clínico, el grado de gravedad, las características de imagen y electrocardiografía, el manejo y los resultados de la miocarditis son solo algunos de los datos relevantes a los que los médicos deben tener acceso cuando tratan a pacientes con miocarditis COVID-19. Por lo tanto, realizamos una revisión sistemática de la miocarditis en pacientes con COVID-19 para identificar los factores de asociación en los pacientes con infección por Sars Cov 2 y los que presentan miocarditis, además determinar la morbimortalidad en dichos pacientes que presentaron dicha complicación.

### **Estrategia de búsqueda**

La fuente de estudios a consultar fue la Biblioteca Nacional de Medicina del Centro Nacional de Información Biotecnológica a través de su plataforma de PUBMED, con las palabras claves de “Miocarditis y COVID”, “Miocarditis y vacuna”, “arritmias y covid” se utilizaron filtros de idioma español e inglés, con menos de 1 año de publicación, que el tipo de artículo sea guías o artículos de revistas médicas, con lo que se encontraron alrededor de 822 publicaciones de miocarditis por COVID y alrededor de 63 resultados de miocarditis inducida por vacuna de las cual se seleccionaron las publicaciones de abordaje global que generen recomendaciones para el manejo terapéutico y que no generen conflicto de interés.

## **OBJETIVOS**

### **1.1. Objetivos generales**

Determinar aspectos clínicos, fisiopatológicos, y diagnósticos de Miocarditis en pacientes con infección por SARS-CoV2 de acuerdo a la literatura científica calificada.

### **1.2. Objetivos específicos**

1. Investigar los mecanismos implicados en la fisiopatología de Miocarditis en pacientes con infección por COVID.
2. Conocer la incidencia de miocarditis en los pacientes que han contraído la infección COVID-19.
3. Determinar la morbimortalidad en los pacientes con infección por SARS-CoV2 que presentaron miocarditis.
4. Indagar sobre la prevalencia de miocarditis relacionada a la inmunización contra el virus SARS-COV-2 con los distintos tipos de vacuna que están autorizadas por la FDA
5. Describir las pautas terapéuticas en los pacientes con miocarditis por Covid-19.

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS Y ABREVIATURAS UTILIZADAS**

SARS-CoV-2: síndrome respiratorio agudo severo por el nuevo patógeno coronavirus 2,

MERS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio

SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda

ECA 2: Receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina humana.

CVD: Enfermedad Cardiovascular.

MERS -CoV: síndrome respiratorio de Oriente Medio

UCI: Unidad de cuidados Intensivos

CS: soporte cardiovascular

FM: miocarditis fulminante

## **DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD O DE LA SITUACIÓN DE SALUD POR TRATAR**

El síndrome respiratorio agudo severo es causado por SARS-COV2, responsable de la enfermedad pandémica, también llamada la enfermedad de Coronavirus 2019 o COVID-19. Fue reportado por primera vez en Wuhan, China en Diciembre de 2019 y se declaró como pandemia hasta finales de Marzo de 2020. (2) Las manifestaciones por la infección de la enfermedad son variables y va desde la infección asintomática hasta la falla de múltiples órganos e incluso la muerte, por lo tanto conlleva a una importante morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Se ha demostrado que el riesgo de muertes oscila hasta en un 15% en pacientes con un historial previo de enfermedad cardiovascular (CVD) y / o con factores de riesgo de CVD. Además, un aumento en la troponina por encima del límite de referencia superior del percentil 99º porcentual durante el curso de COVID. (3)

Las manifestaciones cardiovasculares no son exclusivas de la enfermedad por Coronavirus. En 2016, un informe de caso documentó a un paciente infectado con MERS-CoV, que se encontró que tenía una insuficiencia cardíaca aguda secundaria a la miocarditis confirmada por resonancia magnética cardíaca. Antes de ese momento, en 2009, un estudio sugirió que la interacción entre la subfamilia de SARS-COV y el daño miocárdico mediado por ACE-2 conducen a la disfunción sistólica y arritmias. Aún no está claro acerca de esta nueva infección de Coronavirus, SARS-COV-2, los informes de casos similares a los de los brotes pasados sugieren la participación cardíaca han comenzado a emerger. (4)

Los informes sugieren que el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio del Medio Oriente (Mers-COV) puede causar miocarditis aguda y una insuficiencia cardíaca.(5) SARS- COV-2 y MERS- COV tienen una patogenicidad similar, y el daño miocárdico causado por la infección con estos virus, aumenta la dificultad y la complejidad del tratamiento del paciente.

En un estudio en Wuhan, se evidenciaron lesiones miocárdicas secundarias a la infección por el SARS-COV-2 en 5 de los primeros 41 pacientes diagnosticados

con COVID-19, que se manifestaron en primera instancia con un aumento en los niveles de la troponina I cardíacos de alta sensibilidad.(5) En este estudio, cuatro de los cinco pacientes con lesiones miocárdicas fueron admitidas en la Unidad de Atención Intensiva, lo que indica la naturaleza grave de la lesión del miocardio en pacientes con COVID-19. Los niveles de presión de la sangre fueron significativamente más altos en pacientes tratados en la UCI que en aquellos que no se trataron en la UCI (presión arterial sistólica media 145 mmHg versus 122 mmHg;  $p < 0.001$ ). En otro informe de 138 pacientes con COVID-19 en Wuhan, se trataron 36 pacientes con síntomas graves en la UCI. Los niveles de biomarcadores de lesión de miocardio fueron significativamente más altos en pacientes tratados en la UCI que en aquellos que no se tratan en la UCI. (6)

## **FISIOPATOLOGIA**

### **El papel de ACE 2**

La miocarditis es una enfermedad inflamatoria del miocardio, el diagnóstico se hace histológico, inmunológico y también con criterios inmunohistoquímicos. Muchos virus son cardiotrópicos lo que significa que se unen directamente a los objetivos moleculares en el miocardio. El daño miocárdico puede deberse a diferentes mecanismos. En la fase inicial de la miocarditis viral, se produce una lisis directa de cardiomiocitos mediada por virus. El proceso suele ir seguido de una respuesta robusta de las células T, que puede conducir a una mayor lesión cardíaca y disfunción ventricular, en COVID-19, se ha prestado especial atención dado al papel de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el receptor de unión para el SARS-CoV-2 celular entrada (7)

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es una aminopeptidasa unida a la membrana que tiene un papel vital en los sistemas cardiovascular e inmunológico, participa en la función cardíaca y en el desarrollo de hipertensión y diabetes mellitus. (8) Además, el ACE2 se ha identificado como un receptor funcional para los coronavirus, incluidos el SARS-CoV y el SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-

2 se desencadena por la unión de la proteína de pico del virus a ACE2, que se expresa en gran medida en el corazón (8), además se encuentra en la superficie de las células epiteliales alveolares del pulmón y los enterocitos del intestino delgado, que se ha propuesto como el sitio de entrada del SARS-CoV-2. (9) El SARS-CoV-2 invade principalmente las células epiteliales alveolares y produce síntomas respiratorios. Estos síntomas son más graves en pacientes con ECV, lo que podría estar asociado con una mayor secreción de ACE2 en estos pacientes en comparación con individuos sanos.

La ACE2 degrada la angiotensina II, un factor proinflamatorio en el pulmón. (9) La inhibición de la ECA2 puede ser otro factor en la lesión pulmonar, así como la causa de la inflamación sistémica con liberación de citocinas que puede resultar en síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y disfunción multiorgánica. (9) La alteración en la regulación del sistema inmunológico, el aumento de la demanda metabólica y la actividad procoagulante probablemente explican parte del mayor riesgo de resultados adversos en aquellos con enfermedad cardiovascular (ECV) relacionada con COVID-19. (9) La inflamación sistémica puede desestabilizar las placas vasculares, mientras que la enfermedad viral aumenta la actividad de las citocinas, aumentando la demanda cardíaca, similar a la influenza. (9) Sin embargo, investigaciones recientes han sugerido que el virus también puede causar daño directo al corazón utilizando los receptores ACE2 ubicados dentro del tejido cardíaco (9)

El virus penetra en los miocitos a través de estos receptores ACE2 presentes en aproximadamente el 7,5% de los miocitos.(10) Internalización del virus con el receptor ACE2 provoca entonces una disminución en la expresión de ACE2 con la consecuencia de una reducción en la conversión de angiotensina II en angiotensina 1-7 molécula cardioprotector que se opone a los efectos proinflamatorios, pro-oxidativo y profibrótico ejercido por la angiotensina II a través del receptor AT1. Las partículas virales fueron que se encuentran en los alvéolos pulmonares, así como células inflamatorias, fibrosis y necrosis. Sin embargo, faltan datos histológicos del miocardio que confirmen esta hipótesis.(11)

Los análisis histológicos llevados a cabo por Varga et al. han hecho Emerge otra hipótesis fisiopatológica basada en receptores ACE2. Estos no solo se expresan en miocitos sino también en nivel de células endoteliales que luego se convierten en un objetivo del virus ya sea por toxicidad directa o indirecta inmune. Luego hay inflamación endotelial. asociado a un fenómeno de apoptosis y disfunción endotelial.(12) Esta disfunción endotelial se acompaña de vasoconstricción, isquemia, edema y alteración del coagulación. (13)

Los niveles de ACE2 pueden aumentarse mediante el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Debido que ACE2 es un receptor clave e importante para la unión del SARS-CoV-2, se deben considerar cuidadosamente la seguridad y los efectos potenciales de la terapia antihipertensiva con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina en pacientes con enfermedad por COVID-19. Sigue siendo controvertido si los pacientes con COVID-19 e hipertensión que están tomando un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un bloqueador de los receptores de angiotensina deben cambiar a otro fármaco antihipertensivo, y según la literatura se requieren más pruebas y ensayos clínicos. (8)

### **El papel de las reacciones proinflamatorias**

Al igual que con la infección de SARS-Cov y MERS-Cov, el SARSCov2 puede inducir una intensa respuesta inmunitaria con la liberación de una gran cantidad de citocinas proinflamatorias llamadas tormenta de citocinas lo cual puede provocar disfunción ventricular. (14) Existe una relación lineal entre una elevación de las troponinas y los niveles de PCR, lo que sugiere un vínculo entre la inflamación y el daño miocárdico. En la población de no supervivientes, el aumento de troponinas coincide con el aumento de marcadores de inflamación como IL-6 y LDH. (12)

Los síndromes coronarios agudos (SCA) clásicos y otras afecciones comunes como la miocarditis, la miocardiopatía de Takotsubo y la arritmia cardíaca, se han propuesto cuatro mecanismos putativos y directos de lesión cardíaca aguda debida a COVID-19:

- angiotensina viral: conversión del daño directo mediado por la enzima 2 (ACE-2).
- lesión miocárdica inducida por hipoxia.
- daño microvascular cardíaco debido a defectos de perfusión, hiperpermeabilidad de los vasos o angioespasmo.
- síndrome de respuesta inflamatoria sistémica que incluye tormenta de citocinas, inmunocitos desregulados e inflamación incontrolada. (3)

La lesión miocárdica puede ser multifactorial y puede ocurrir en diferentes fases de la enfermedad COVID-19, incluso más tarde después del inicio de los síntomas. En la mayoría de las series, la lesión miocárdica ocurre aproximadamente 7 días después del inicio de los síntomas. Dependiendo del contexto clínico, los mecanismos sospechosos, el momento y las posibles implicaciones del manejo, se debe seleccionar la modalidad de imagen más eficiente. (3)

La prevalencia de ECV en pacientes con COVID-19 no está clara, pero las ECV preexistentes pueden estar asociadas con una infección por COVID-19 más grave. Miscunnii y col, evidenciaron que de 1527 pacientes con COVID-19 encontró que la prevalencia de hipertensión era del 17,1% y la enfermedad cardíaca del 16,4%, y que estos pacientes tenían más probabilidades de requerir cuidados intensivos. Otro estudio de 44 672 pacientes con COVID-19 encontró que un historial de ECV se asoció con un aumento de casi cinco veces en la tasa de letalidad en comparación con pacientes sin ECV (10,5% frente a 2,3%). (36) Otros estudios sugieren hallazgos similares con mayor riesgo de mortalidad en pacientes con ECV previa. (9)

Un alto nivel de citocinas IL-2R, IL-6, IL-10 y Se ha encontrado TNF alfa en cohortes de pacientes con formas moderadas a graves de COVID-19 (14). Las citocinas no solo tienen un efecto perjudicial sobre los miocitos pero también sobre la función endotelial.(15) La respuesta a La enfermedad inflamatoria también puede ser la causa de la coagulación intravascular y el daño de la microcirculación. Por lo tanto, las citocinas pueden provocar disfunción ventricular más o menos reversible sin

atribuirse a miocarditis aguda. La hipótesis de toxicidad directa por replicación viral en el cardiomiocito es teórico pero no probado.

Tampoco es seguro que el virus SARS-CoV-2 pueda inducir la producción de autoanticuerpos a través de un mimetismo molecular como el virus Coxsackie B, el virus predominante en miocarditis aguda. Se presta especial atención al receptor ACE2 y su papel en la citotoxicidad del virus.

Los mecanismos fisiopatológicos aún no están aclarados y la interpretación de las troponinas incierta. El aumento de las troponinas parece reflejar más una señal empeoramiento de la alerta del paciente infectado de que la prueba de un lesión cardíaca isquémica o no (tipo miocarditis).(16) Por lo tanto, en un deseo de un enfoque pragmático, un "síndrome cardíaco agudo" se ha definido en el contexto de Infección por COVID-19 confirmada como cualquier miocardiopatía con deterioro de la función ventricular en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias y / o complicada por arritmia ventricular. (12) Por tanto, hay varias etapas de gravedad, que permite estratificar el riesgo de complicación de los pacientes infectados y para determinar la relevancia de realizar exámenes adicionales, así como la introducción de fármacos cardiotrópicos.

## **DESCRIPCIÓN DE LAS INTERVENCIONES Y LAS ACTIVIDADES.**

Pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente (ECV) tienen un mayor riesgo de desarrollar una lesión cardíaca. En un solo estudio retrospectivo del centro de Wuhan que incluyó a 187 pacientes, la tasa de mortalidad fue mayor en pacientes con ECV subyacente en comparación con pacientes sin ECV (54,5% vs 13,2%). También mostró que el 37,5% de los pacientes que murieron tenían una lesión cardíaca con aumento troponina y la mortalidad fue del 69,4% en aquellos con antecedentes de ECV. Estudios posteriores han encontrado que la lesión del miocardio con un nivel elevado de troponina puede ocurrir en el 7 al 17% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 y en el 22 al 31% de los ingresados en la unidad de cuidados intensivos. (17)

En la mayoría de los estudios, la lesión cardíaca fue evidente por la elevación de la troponina y pro-BNP. Los niveles de estos marcadores fueron más altos en pacientes enfermos ingresados en la UCI. Dado que el mecanismo exacto de afectación cardíaca no se comprende bien, la gestión de esta entidad es más desafiante. Como otros casos de enfermedades virales , se ha informado que la miocarditis aguda se asocia con Contagio de COVID-19.(18)

Los ECG en serie pueden ser una herramienta para proporcionar un medios relativamente rápidos, rentables y no invasivos en intervenir en las primeras etapas del proceso de la enfermedad. De manera que será necesario promover como protocolo en todo paciente con alteraciones cardiovasculares de reciente aparición.

### **Detección.**

La presentación clínica de la miocarditis por SARS-CoV-2 varía según los casos. Algunos pacientes pueden presentar síntomas relativamente leves, como fatiga y disnea. (10) Muchos pacientes se deterioran y muestran síntomas de taquicardia e insuficiencia cardíaca de inicio agudo con shock cardiogénico. En estos casos graves, los pacientes también pueden presentar signos de insuficiencia cardíaca del lado derecho, que incluyen aumento de la presión venosa yugular, edema periférico y dolor en el cuadrante superior derecho. (19)

La presentación más emergente es la miocarditis fulminante, definida por disfunción ventricular e insuficiencia cardíaca dentro de las 2-3 semanas posteriores a la contracción del virus. Los primeros signos de la miocarditis fulminante suelen parecerse a los de la sepsis; es decir, un paciente a menudo presenta fiebre con presión de pulso baja, periferia fría o moteada y taquicardia sinusal. (19)

### **Diagnostico**

La miocarditis se define por un infiltrado inflamatorio dentro del miocardio asociado a áreas de necrosis de origen no isquémico. El diagnóstico definitivo se basa en criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos (criterios de Dallas ver anexo 1) encontrados en la biopsia de miocardio.(12) El daño celular se encuentra en la primera fase de la enfermedad relacionada con la lisis celular mediada por la

toxicidad viral y la respuesta inmune inflamatoria innata del huésped. (12) Luego, la fase de activación del sistema inmunológico puede continuar con la participación de la inmunidad celular específica, una fase autoinmune cuyo objetivo es eliminar el virus. (12) A veces, la sobreactivación del sistema inmunológico puede conducir a una destrucción extensa de miocitos y provocar disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. Así, se identifican cuatro formas de miocarditis: fulminante; agudo; activo crónico; crónico persistente. (12)

Los síntomas de insuficiencia cardíaca grave rápidamente progresivos (p. Ej., Disnea, edema periférico, malestar torácico y empeoramiento de la fatiga) que provocan compromiso hemodinámico y shock cardiogénico y requieren tratamiento con inótrupos o soporte cardiovascular representan la presentación clínica más común. (20) Los pacientes a menudo son capaces de recordar un momento definido del inicio de los síntomas, por lo general dentro de las 2 a 4 semanas anteriores. (20) La arritmia potencialmente mortal y la muerte cardíaca súbita abortada representan las presentaciones clínicas más dramáticas. Se pueden encontrar síntomas prodrómicos virales (p. Ej., Síntomas respiratorios o gastrointestinales), que a menudo sugieren una etiología posviral, aunque también pueden estar presentes en la miocarditis eosinofílica. (20) El marcador inflamatorio sérico, incluido el recuento de leucocitos, la velocidad de sedimentación globular y el nivel de proteína C reactiva, pueden estar elevados. pero carecen de especificidad y sensibilidad. (20) Los hallazgos de laboratorio compatibles con insuficiencia multiorgánica debido al síndrome de bajo gasto cardíaco (p. Ej., Niveles elevados de creatinina y transaminasas hepáticas) pueden variar según la gravedad de la presentación. En una serie de estudios por Veronese y colaboradores la disnea y el síncope, el sexo femenino, el bloqueo de rama izquierda y la arritmia potencialmente mortal en el momento de la presentación fueron más frecuentes en FM que en no FM. (20) Las anomalías del ECG y el aumento de los niveles de marcadores inflamatorios y de daño cardíaco fueron comunes en ambos grupos.

En insuficiencia cardíaca de novo se debe de sospechar miocarditis. Además presencia de arritmias ventriculares malignas y ascenso de troponina sugieren miocarditis (20)

### **Elevación de troponinas**

Las troponinas y los péptidos natriuréticos se centran en diferentes aspectos de la afección cardiovascular en la COVID-19. Las troponinas son los biomarcadores de lesión miocárdica, que puede deberse a daño viral directo por SARS-CoV-2 y miocarditis inflamatoria en el contexto de una tormenta de citocinas o a isquemia/infarto de miocardio como consecuencia de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno o el estado protrombótico con síndromes coronarios agudos o embolias pulmonares (21)

Se ha observado una elevación significativa de la troponina sérica entre varios casos de COVID-19 grave, lo que podría indicar una afectación cardíaca. (22) De acuerdo al estudio realizado por Zhou y colaboradores se mostró que los niveles de troponina I de alta sensibilidad eran significativamente mayores el día 4 en los no sobrevivientes de COVID-19 frente a los sobrevivientes (8,8 pg / ml frente a 2,5 pg / ml). La lesión miocárdica es un predictor de mortalidad y enfermedad más grave en pacientes confirmados por COVID-19. Sin embargo, la troponina aislada no es diagnóstica de miocarditis y requiere otros hallazgos e investigaciones adicionales (22)

### **Electrocardiograma**

Los electrocardiogramas (ECG) suelen ser anormales en pacientes con miocarditis, sin embargo, anomalías específicas no tienen ni sensibilidad ni especificidad. Se han documentado cambios dinámicos del ECG en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos. En un caso de miocarditis descrita por Doyen y colaboradores se evidenció signos de hipertrofia ventricular izquierda y un patrón de ondas T invertidas solo en las derivaciones precordiales en un paciente de 67 años con COVID-19 grave (ver anexo 2) (22)

Los signos de Miocarditis en ECG no son específicos ni sensibles. Las anomalías incluyen cambios inespecíficos del segmento ST y elevación del ST-T que imitan síndromes coronarios agudos y alteraciones de la conducción. (20) Los niveles

séricos de biomarcadores cardíacos, específicamente para la troponina I o T, suelen estar elevados en la miocarditis. (23)

### **Ecocardiografía**

La ecocardiografía es una importante prueba no invasiva de primera línea en el diagnóstico de miocarditis en general. La ecocardiografía transtorácica nos puede ayudar a descartar otras causas de insuficiencia cardíaca, como podrían ser infarto de miocardio y valvulopatía cardíaca. Algunos de los hallazgos que se pueden encontrar en la ecocardiografía transtorácica pueden incluir entre hipocinesia global del ventrículo izquierdo hasta anomalías regionales del movimiento de la pared y ventrículos dilatados o hipertróficos. (23)

### **Resonancia magnética**

La resonancia magnética permite evaluar características de las miocarditis tales como la disfunción contráctil, el edema inflamatorio y la necrosis, y se ha convertido en el estándar de referencia para la evaluación no invasiva para diagnosticar miocarditis por COVID-19. La piedra angular del diagnóstico son las imágenes de secuencias convencionales, las secuencias potenciadas en T2, los mapas paramétricos T1 y T2 (ver anexo 3) y las imágenes de realce tardío de gadolinio. además, el grado de necrosis miocárdica determinado por el realce tardío de gadolinio es un buen predictor pronóstico. (24)

En el contexto de la pandemia COVID-19, hay que adaptar el uso de la resonancia magnética para permitir prácticas seguras en los estudios urgentes y semisurgentes. Muchos pacientes con COVID-19 activa confirmada acuden con sospecha clínica de episodios cardíacos inflamatorios o isquémicos y la resonancia magnética puede ser una opción eficaz de diagnóstico por imagen para información importante para la toma de decisiones clínicas. (24)

### **Biopsia endomiocárdica (BEM)**

La biopsia endomiocárdica sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de miocarditis, pero es necesario tener en cuenta las limitaciones de la técnica para los casos que no están comprobados por biopsia. El tipo de histopatología más común es el miocarditis linfocítica, la cual se caracteriza por infiltrados de linfocitos T y macrófagos, con escasos linfocitos B. La primera miocarditis por COVID-19

comprobada por biopsia fue compatible con miocarditis linfocítica, con evidencia de linfocitos T inflamatorios y edema intersticial significativo. (18)

La BEM se realiza con el paciente en decúbito supino, con anestesia local de lidocaína al 2%. El paciente debe estar monitorizado con un electrocardiograma de tres derivaciones, monitorización no invasiva de la presión arterial y determinación de la saturación de oxígeno. Es necesario que la razón internacional normalizada sea  $< 1,5$  antes de realizar la BEM, y se debe interrumpir el tratamiento de anticoagulación 16 h antes y hasta 12 h después de la intervención. La vía de acceso vascular para la BEM del ventrículo derecho (VD) es generalmente la vena femoral o la yugular interna derecha. Para la BEM del VI o biventricular, se prefiere la vía de acceso de la vena femoral derecha y la arteria femoral para acceder al VD y el VI. (25)

Por lo que respecta al número de muestras obtenidas en la intervención, se recomienda un mínimo de 5 y un máximo de 10 para garantizar la obtención de unos resultados fiables. En la miocarditis es frecuente la afección tisular focal, por lo que se deberá tomar muestras en diferentes partes del tabique del VD o el VI. (25)

En todos los casos de sospecha de miocarditis, se debe analizar las muestras de tejido de VI o VD mediante histología, inmunohistoquímica y evaluación de genomas virales (PCR viral en BEM y en sangre). Todas estas características ayudan a diagnosticar la inflamación y la presencia de genoma viral, lo cual tiene implicaciones pronósticas y hace necesario el uso de tratamientos concretos. (25)

La histología de la inflamación miocárdica se definió inicialmente con los criterios cualitativos de Dallas (presencia de infiltrados inflamatorios en el miocardio asociados a degeneración miocitaria y necrosis de causa no isquémica). Posteriormente, la adición de criterios inmunohistoquímicos con diferentes anticuerpos monoclonales aumentó la sensibilidad de la BEM en el diagnóstico de miocarditis y la inflamación se estableció de manera cuantitativa tomando como umbral un valor  $14$  leucocitos/mm<sup>2</sup>. (ver anexo 5) (25)

### **Miocarditis post inmunización covid**

Se han notificado casos de miocarditis y pericarditis, principalmente en varones adolescentes y adultos jóvenes, con más frecuencia de lo esperado tras recibir las vacunas de ARNm, BNTb162b (vacuna Pfizer) y ARNm-1273 (vacuna Moderna). No se ha informado

de un patrón similar de casos después de recibir Ad26.COV2.S (vacuna de Janssen / Johnson & Johnson). Ya que la prevalencia de miocarditis inducida por vacuna contra SARS-COV-2 es por mucho menor a la gravedad de los síntomas de la infección por dicho virus los beneficios de la vacunación superan a los riesgos de la misma. (26) Para aquellos que desarrollan miocarditis o pericarditis después de una primera dosis de una vacuna de ARNm, Edwards y colaboradores sugieren que la segunda dosis se difiera en la mayoría de los casos; Es razonable que estas personas elijan recibir una segunda dosis una vez que el episodio se haya resuelto por completo si el riesgo de COVID-19 grave es alto. Las personas con antecedentes de miocarditis o pericarditis resueltas no relacionadas con la vacuna COVID-19 pueden recibir una vacuna de ARNm. (1)

Los efectos adversos de BNT162b2 informados por los fabricantes fueron comunes pero en su mayoría leves. La primera vacuna anti-COVID-19 aprobada por la FDA fue la vacuna BNT162b2 basada en ARN m de Pfizer y BionTech. (27)

En los estudios se observa que la mayoría de síntomas comenzaron dentro de las 12 a 96 horas posteriores a la inmunización con una vacuna de ARNm COVID-19. (28) El síntoma de presentación fue la aparición aguda de dolor torácico severo e interescapular intermitente, que persistió varias horas sin que la analgesia convencional lo aliviara, y la lesión miocárdica se detectó por niveles elevados de troponina en todos los pacientes. (26) (27)

Según los resultados realizados a estos pacientes de las pruebas de COVID-19 y de reacción en cadena de la polimerasa del virus respiratorio fueron negativos en la mayoría de los sujetos estudiados. Ninguno tenía enfermedad pulmonar aguda en la radiografía de tórax. (26)

El curso de la enfermedad fue leve en casi todos los pacientes. Fueron tratados con un antiinflamatorio no esteroideo y colchicina y fueron dados de alta 4-8 días después del ingreso para seguimiento ambulatorio. (28)

En sus electrocardiogramas fueron anormales en el 83% de los pacientes, se observaron elevaciones difusas de ST, inversiones de la onda T y cambios ST inespecíficos. Las pruebas de laboratorio mostraron elevación de marcadores inflamatorios y enzimas miocárdicas. La ecocardiografía en 17% de los pacientes demostró una reducción de las fracciones de eyección del ventrículo izquierdo (40% a 50%). El edema miocárdico y el

realce del miocardio con gadolinio fueron evidentes en la resonancia magnética cardíaca, lo que confirmó el diagnóstico de miocarditis. (27) (28)

Los síntomas cardíacos se resolvieron dentro de la semana siguiente al inicio en la mayoría de los casos. En algunos pacientes seguían teniendo molestias en el pecho persistían. (28)

La infección viral se ha descrito como una de las causas más comunes de miocarditis, especialmente asociada con la influenza y la infección por parvovirus B19. Se ha informado de miocarditis después de muchas vacunas diferentes, siendo la vacuna contra la viruela la que tiene la asociación más fuerte (relacionada a los adyuvantes). (27)

Sin embargo, BNT162b2 es una nueva vacuna de ARNm y no contiene adyuvantes. Por lo tanto, otros componentes de BNT162b2 pueden estar relacionados con esta reacción adversa. (27)

Hasta ahora, las vacunas de ARNm-COVID-19 han demostrado ser relativamente seguras y efectivas. Los beneficios de la administración de la vacuna superarán abrumadoramente el riesgo de desarrollar miocarditis, si se establece tal asociación; sin embargo, tanto los médicos como los radiólogos deben ser conscientes de esta posible relación. (29)

Las inquietudes acerca de los eventos adversos raros posteriores a la vacunación no deberían disminuir la confianza general en el valor de la vacunación. (28)

### **Diagnostico diferencial**

La miocarditis es una imitación bien reconocida del SCA y sigue siendo un diagnóstico diferencial importante en la pandemia de COVID-19. También se han descrito otras manifestaciones clínicas que van desde presentaciones asintomáticas hasta shock cardiogénico en pacientes con COVID-19 con sospecha de miocarditis. Hasta el momento, solo se han notificado unos pocos pacientes con COVID-19 con un diagnóstico definitivo de miocarditis. En algunos de ellos se ha descrito la presencia de SARS-CoV-2 en biopsias de miocardio. (3)

La pericarditis también puede presentarse en pacientes con COVID-19. El diagnóstico debe basarse en los criterios clásicos de pericarditis aguda, la exclusión de EAC, y debe tratarse como tal si se confirma el diagnóstico.

- **Síndrome coronario agudo**

En el contexto de niveles elevados de troponina cardíaca, el síndrome coronario agudo es muy sospechoso, pero la enfermedad epicárdica puede descartarse mediante angiografía coronaria. Sin embargo, se informó que muchos pacientes con COVID-19 tenían un nivel detectable de troponina I, incluso cuando no tenían síntomas cardíacos evidentes y el hallazgo generalmente no representa un infarto de miocardio tipo 1. Es posible que el nivel de troponina elevado sea el resultado de una exacerbación de la enfermedad coronaria subclínica del paciente por sepsis, lo que aumenta la demanda cardíaca de oxígeno. Esto empeora el desajuste entre el suministro y la demanda de oxígeno, lo que podría precipitar una isquemia que da lugar a un infarto de miocardio tipo 2. Los biomarcadores cardíacos en serie pueden ayudar a detectar la lesión del miocardio, especialmente en el caso de una tendencia creciente de biomarcadores.

- **Miocardopatía relacionada con sepsis**

Un estudio de una serie de casos mostró que el 67% de los pacientes críticos con COVID19 requirieron vasopresor y que el 33% desarrolló miocardopatía. Esto hace sospechar de miocardopatía relacionada con sepsis, una enfermedad caracterizada por disfunción miocárdica reversible. Se cree que la lesión miocárdica se debe al aumento de la producción de óxido nítrico, que suprime la respuesta del cardiomiocito al calcio y regula a la baja los receptores adrenérgicos b1 del corazón. Los 3 signos cardinales de la miocardopatía relacionada con la sepsis son (1) dilatación del ventrículo izquierdo; (2) fracción de eyección alterada; y (3) recuperación en 7 a 10 días.

- **Cardiomiopatía inducida por el estrés (Cardiomiopatía TakotSubo)**

La miocardopatía Takotsubo es una miocardopatía no estable caracterizada por el debilitamiento transitorio de los cardiomiocitos. Sus manifestaciones clínicas imitan a las del síndrome coronario agudo (por ejemplo, dolor en el pecho, anomalías de ECG y elevaciones de biomarcadores cardíacos); Sin embargo, la cardiomiopatía de Takotsubo generalmente está precedida por un estresor emocional o físico. Un informe de caso describió un paciente COVID-19 que inicialmente se presentó como que tiene

cardiomiopatía de Takotsubo inversa, una forma variante de Cardiomiopatía de Takotsubo. (19)

### **Limitaciones en el diagnóstico de miocarditis aguda relacionadas con COVID-19**

Las infecciones virales agudas son uno de los factores etiológicos más comunes de la miocarditis aguda. Tras la pandemia COVID-19, se informaron varios casos de miocarditis aguda en todo el mundo, que se les diagnosticó con diferentes modalidades distintas a la biopsia.

Dado que la troponina se ha definido como un factor pronóstico, la causa de la elevación de troponina gana importancia clínica para regular los medicamentos adecuados. En pacientes COVID-19 que presentan niveles elevados de troponina, podría ser difícil alcanzar un diagnóstico definitivo de síndrome coronario agudo o miocarditis aguda ya que existen similitudes entre ellas con respecto a la elevación de los niveles de troponina y los cambios de ECG. Además, en pacientes graves, tanto el síndrome coronario agudo como miocarditis aguda pueden presentarse juntos debido a la naturaleza procoagulante e inflamatoria de la infección COVID-19.(30)

### **Tratamiento o Plan de Intervención**

De los enfermos con COVID-19 y ECV alrededor del 7% sufren miocarditis (22% de los críticos) En la mente de los médicos tratantes siempre debe de haber un alto índice de sospecha de lesión miocárdica en pacientes de UCI con probable COVID-19 (17)

Parece prudente en los casos de miocarditis fulminante, iniciar tratamiento con glucocorticoides y terapia con inmunoglobulinas, de manera temprana. cuando se requiera y se disponga del recurso, proporcionar soporte ventricular inotrópico y mecánico (31)

No existe un tratamiento eficaz comprobado para el virus. Los datos sobre el tratamiento de las enfermedades cardíacas se basan en series de casos. Según las sociedades científicas, los inhibidores del sistema renina-angiotensina deben

mantenerse porque los datos sobre sus posibles interacciones con el virus son controvertidos

El tratamiento de la miocarditis no tiene mucha evidencia, ya que hasta ahora solo se realizaron ensayos clínicos limitados. El tratamiento debe basarse fundamentalmente en el diagnóstico de disfunción ventricular y la definición de la etiología de la miocarditis. En particular, la etiología no viral puede beneficiarse de la terapia inmunosupresora con una mejora espectacular del pronóstico. En la miocarditis viral, el tratamiento se relaciona con el aislamiento viral en la biopsia de miocardio, ya que algunos virus tienen una terapia antiviral específica y algunas miocarditis virales pueden mejorar con la terapia inmunosupresora.(32)

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos generalmente no se recomiendan en pacientes con miocarditis porque pueden causar insuficiencia renal y retención de sodio, lo que podría deteriorar aún más la disfunción ventricular aguda. En pacientes con miocarditis fulminante, una declaración de la American Heart Association recomienda implementar el protocolo de manejo inicial para el shock cardiogénico, incluida la administración de inotrópicos y / o vasopresores y ventilación mecánica. (32) El tratamiento a largo plazo puede requerir soporte circulatorio mecánico.

En el caso específico de la miocarditis asociada a COVID-19, algunos autores sugirieron el uso de esteroides en dosis altas e inmunoglobulinas intravenosas (IGIV), impulsados por la idea de que en la etapa tardía del COVID-19 existe un efecto difuso inespecífico. Sin embargo, el uso de esteroides en dosis altas en pacientes con COVID-19 ha dado resultados contradictorios. (33) En un estudio retrospectivo, hubo una mejora de la supervivencia, pero otra investigación mostró una reducción en el aclaramiento viral, un mayor riesgo de sobreinfección y un aumento de la mortalidad por todas las causas. (34) Con respecto a la IgIV purificada, existen pruebas que apoyan su uso en la miocarditis aguda. En un estudio de 5 pacientes críticamente enfermos por COVID-19 se evidenciaron resultados alentadores. (35) Los efectos inmunomoduladores de la IgIV son

multifactoriales, porque mostraron no solo efectos antivirales, sino también efectos antiinflamatorios al suprimir las citocinas inflamatorias.

Se tenía grandes esperanzas que diferentes agentes antivirales fueran efectivos en pacientes hospitalizados con COVID-19: remdesivir, hidroxiclороquina, lopinavir / ritonavir e interferón beta-1a. Desafortunadamente, todos estos fármacos tuvieron poco o ningún efecto sobre la mortalidad global, el inicio de la ventilación y la duración de la estancia hospitalaria. Por lo tanto, faltan datos sobre la eficacia de los agentes antivirales en el contexto de la miocarditis por COVID-19. (34)

La hipótesis de la endotelitis por SARS-CoV-2 como causa de la función microcirculatoria alterada sistémica proporciona una justificación para las terapias para estabilizar el endotelio mientras abordan la replicación viral, en particular con fármacos antiinflamatorios anti-citocinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas. En teoría, esta estrategia podría ser particularmente relevante para pacientes con disfunción endotelial preexistente, que se asocia con varios factores de riesgo cardiovascular y enfermedad cardiovascular establecida. (32)

## CONCLUSIONES

- El espectro de manifestaciones de la enfermedad por SARS-COV-2 es variada y hasta la fecha se continúan observando distintas presentaciones clínicas desde algo tan simple como anosmia, disgeusia hasta una miocarditis inducida por el virus, por lo tanto creemos que el conocimiento del espectro de manifestaciones en COVID-19 debe de ser conocido en el personal de salud para que las atenciones sean oportunas y específicas.
- Hasta el momento no hay una terapia 100% eficaz para controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad, las terapias que han sido utilizadas son hasta cierto punto anecdóticas y los grupos y controles son reducidos lo cual ha sido difícil para lograr patentar una terapia eficaz.
- La miocarditis inducida por COVID-19 es una de las complicaciones cardíacas más graves, debido a su presentación clínica variable la incidencia de esta complicación es hasta el momento desconocida, tiene un curso clínico potencialmente mortal por lo que las poblaciones en alto riesgo deben de ser estrictamente seguidas para establecer el diagnóstico de manera oportuna.
- El examen físico, la evaluación de laboratorio y la ecocardiografía cardíaca (si se encuentra disponible) son indispensables para despertar sospechas y promover una evaluación adicional. Si bien no hay pautas específicas de detección y manejo de miocarditis secundaria a COVID se debe de dar apoyo agresivo como soporte vasopresor, así como también dispositivos mecánicos de apoyo circulatorio.

- Hasta el momento hay pocos casos reportados de miocarditis inducidos por vacunación contra SARS-COV-2, ambas vacunas de ARN-m han resultado ser seguras y efectivas, el riesgo de contraer miocarditis secundaria a la inmunización es minúsculo en comparación con el desarrollo de las complicaciones inducidas por el virus per se, de manera que la vacunación resultará efectiva para lograr disminuir las complicaciones de la enfermedad y se debe de instar a la población a la vacunación contra el virus.

## RECOMENDACIONES

- Debido a la amplia gama de manifestaciones clínicas de la enfermedad COVID-19 se recomienda al gremio médico la actualización continua para así lograr una pronta detección de la enfermedad y su manejo oportuno.
- A pesar de no haber una terapia definitiva contra el virus del SARS-COV-2 se debe de dar soporte según la presentación de los síntomas, se deberá siempre pensar en miocarditis al evidenciar dolor torácico, cambios en el electrocardiograma que previamente no estaban descritos en el paciente para así evitar la morbimortalidad de dicha complicación y en el caso de ser detectados el soporte vasopresor junto con el manejo sintomático será siempre la mejor terapia.
- Se recomienda el manejo multidisciplinario de la enfermedad en pacientes con alto riesgo de complicaciones por COVID-19 como las pacientes diabéticos, hipertensos, con afecciones pulmonares, pacientes en inmunosupresión para lograr disminuir las complicaciones de la enfermedad.
- Se insta a la población en general a la vacunación contra el virus, ya que la evidencia mostrada con estudios y controles sistemáticos ha puesto en evidencia que la inmunización supera los riesgos de presentar complicaciones por la misma.

## ANEXOS

### ANEXO 1 criterios de Dallas para clasificación histológica de Miocarditis

#### Criterios de diagnóstico de miocarditis (criterios de Dallas)\*

##### Definición de miocarditis

Proceso caracterizado por un infiltrado inflamatorio con necrosis y/o degeneración de miocitos adyacentes no típico del daño asociado con la isquemia de la enfermedad coronaria.

##### Primera biopsia

Miocarditis con/sin fibrosis

Miocarditis *borderline*

Ausencia de miocarditis

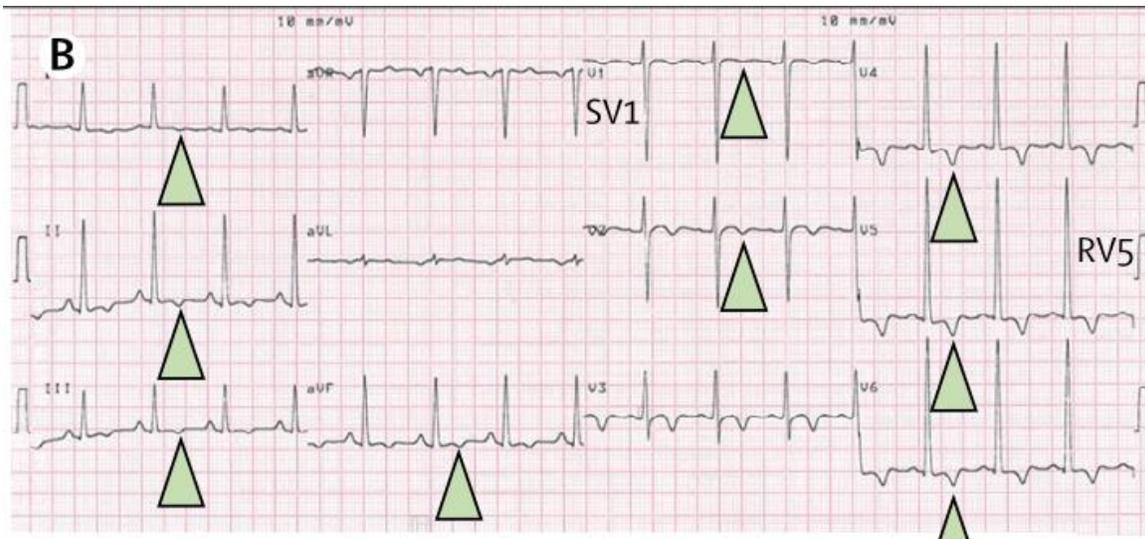
##### Biopsias siguientes

Miocarditis persistente con/sin fibrosis

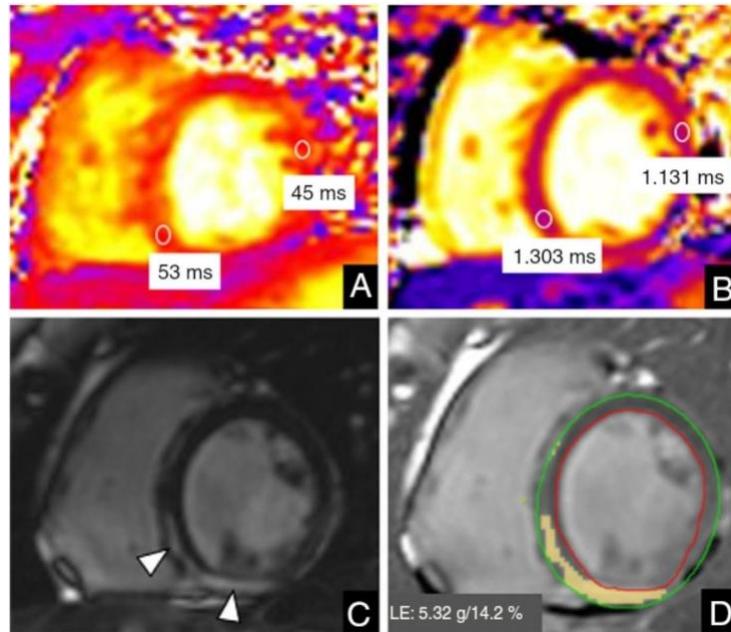
Miocarditis en resolución con/sin fibrosis

Miocarditis resuelta (cicatrizal) con/sin fibrosis

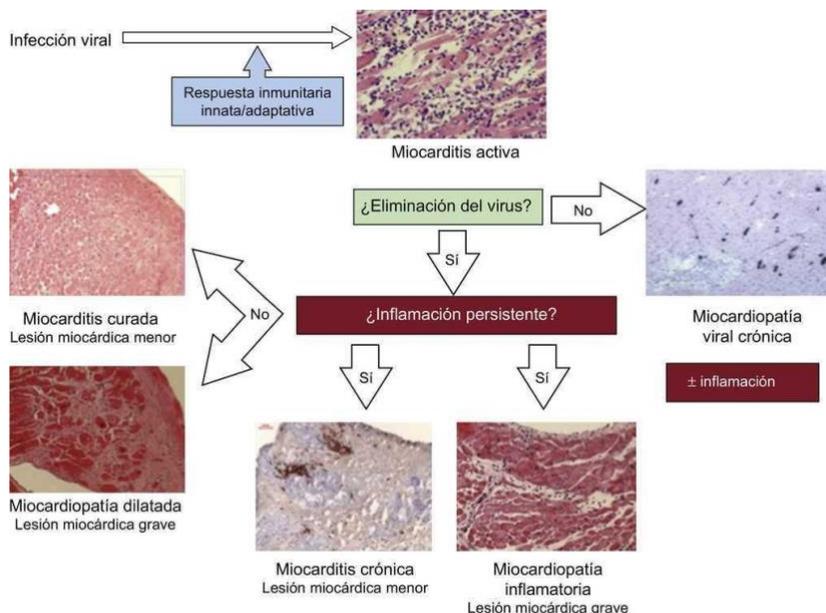
### ANEXO 2 Cambios electrocardiográficos de miocarditis en infección por COVID-19



### ANEXO 3 Resonancia magnética cardíaca en paciente con miocarditis por COVID-19



### ANEXO 4. Presentación histológica aguda y crónica de miocarditis viral



Rev Esp Cardiol. 2016;69:178-87

## BIBLIOGRAFIA

1. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, Azevedo CF, Campbell MJ, Darty SN, et al. Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2021 Jun 29 [cited 2021 Jul 27]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2781602>
2. Sawalha K, Abozenah M, Kadado AJ, Battisha A, Al-Akchar M, Salerno C, et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome. Vol. 23, *Cardiovascular Revascularization Medicine*. Elsevier Inc.; 2021. p. 107–13.
3. Cosyns B, Lochy S, Luchian ML, Gimelli A, Pontone G, Allard SD, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):709–14.
4. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci* [Internet]. 2020;253(April):117723. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
5. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med*. 2016;36(1):78–80.
6. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
7. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
8. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. [cited 2021 Jul 18]; Available from: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)
9. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in

- COVID-19. Vol. 38, American Journal of Emergency Medicine. W.B. Saunders; 2020. p. 1504–7.
10. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. Heart [Internet]. 2020;0:1–10. Available from: <http://heart.bmj.com/>
  11. Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterton D. Elevated Troponin in Patients With Coronavirus Disease 2019: Possible Mechanisms. Vol. 26, Journal of Cardiac Failure. Churchill Livingstone Inc.; 2020. p. 470–5.
  12. Filippetti L, Selton-Suty C, Huttin O, Pace N, Marie PY, Juillièrè Y. Myocarditis and COVID-19, myth or fact? Arch des Mal du Coeur des Vaiss - Prat [Internet]. 2020;2020(291):5–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amcp.2020.07.003>
  13. Varga, Z; Flammer, AJ; Steiger, P; Haberecker, M; Andermatt, R; Zinkernagel A. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-. Ann Oncol. 2020;(January).
  14. 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 [Internet]. 2020;5(7):811–8. Available from: <https://jamanetwork.com/>
  15. Mirzaei H, Ferns GA, Avan A, Mobarhan MG. Cytokines and MicroRNA in Coronary Artery Disease. In: Advances in Clinical Chemistry. Academic Press Inc.; 2017. p. 47–70.
  16. Peretto G, Sala S, Linda A, Caforio P. Acute myocardial injury, MINOCA, or myocarditis? Improving characterization of coronavirus-associated myocardial involvement. Available from:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/22/2124/5828483>

17. 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 - J Am Med Assoc.* 2020 Mar 17;323(11):1061–9.
18. Theetha Kariyanna P, Sutarjono B, Grewal E, Preet Singh K, Aurora L, Smith L, et al. A Systematic Review of COVID-19 and Myocarditis. *Am J Med Case Reports.* 2020;
19. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Hear Rhythm* [Internet]. 2020 Sep;17(9):1463–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527120304227>
20. Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, Frigerio M. (No Title). 2018; Available from: [www.anatoljcardiol.com](http://www.anatoljcardiol.com)
21. Cannata F, Bombace S, Stefanini GG. Marcadores cardiacos en pacientes con COVID-19: un instrumento práctico en tiempos difíciles. *Rev Española Cardiol.* 2021;74(7):566–8.
22. Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Clinical Picture Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes A C B D SV1 RV5. *www.thelancet.com* [Internet]. 2020;395:2020. Available from: <https://doi.org/10.1016/>
23. Pirzada A, Mokhtar AT, Moeller AD. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? *CJC Open.* 2020.
24. Caballeros Lam M, de la Fuente Villena A, Hernández Hernández A, García de Yébenes M, Bastarrika Alemañ G. Caracterización de la miocarditis por COVID-19 mediante resonancia magnética cardiaca. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Aug 6];73(10):863–4. Available from:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893220303730>

25. Dominguez F, Kühl U, Pieske B, Garcia-Pavia P, Tschöpe C. Actualización sobre miocarditis y miocardiopatía inflamatoria: el resurgir de la biopsia endomiocárdica. *Rev Española Cardiol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Aug 6];69(2):178–87. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300893215005989>
26. Kim HW, Jenista ER, Wendell DC, Azevedo CF, Campbell MJ, Darty SN, et al. Patients With Acute Myocarditis Following mRNA COVID-19 Vaccination. 2021; Available from: <https://jamanetwork.com/>
27. Nevet A. Acute myocarditis associated with anti-COVID-19 vaccination. *Clin Exp Vaccine Res*. 2021;10(2):196.
28. Montgomery J, Ryan M, Engler R, Hoffman D, Mcclenathan B, Collins L, et al. Myocarditis Following Immunization With mRNA COVID-19 Vaccines in Members of the US Military. 2021; Available from: <https://jamanetwork.com/>
29. Mansour J, Short RG, Bhalla S, Woodard PK, Verma A, Robinson X, et al. Acute myocarditis after a second dose of the mRNA COVID-19 vaccine: a report of two cases. *Clin Imaging* [Internet]. 2021;78(April):247–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2021.06.019>
30. Çınar T, Hayiroğlu Mİ, Çiçek V, Uzun M, Orhan AL. COVID-19 and acute myocarditis: Current literature review and diagnostic challenges. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;
31. Irabien-Ortiz Á, Carreras-Mora J, Sionis A, Pàmies J, Montiel J, Tauron M. Fulminant myocarditis due to COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020;
32. Mele D, Flamigni F, Rapezzi C, Ferrari R. Myocarditis in COVID-19 patients: current problems. *Internal and Emergency Medicine*. 2021.
33. 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 Supplemental content. JAMA Cardiol [Internet]. 2020;5(7):802–10. Available from: <https://jamanetwork.com/>

34. Mele D, Flamigni F, Rapezzi C, Ferrari R. Myocarditis in COVID-19 patients: current problems. 2021;16:1123–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02635-w>
35. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. 2020; Available from: <https://jamanetwork.com/>
36. Wu Z, McGoogan JM. Características y lecciones importantes del brote de enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19) en China : resumen de un informe de 72 314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades . JAMA. 2020; 323 (13): 1239–1242. doi: 10.1001 / jama.2020.2648