

# Corazón resiliente: una aproximación a la afección cardíaca en Covid prolongado

Alfredo Parra-Lucares<sup>(1)</sup>, Cristián Ávila C.<sup>(1)</sup>, Manuel Mallol S.<sup>(1)</sup>, Eduardo Villa U.<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Unidad Investigación Cardiológica, Departamento Cardiovascular, HCUCH

<sup>(2)</sup>Escuela de Postgrado, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

## SUMMARY

The post-Covid-19 pandemic period has raised several questions regarding the new conditions associated with SARS-CoV-2 infection, one of which is the so-called long Covid. Among its characteristics, cardiac involvement stands out as a central element of this new pathology. From a pathophysiological perspective, there are different mechanisms through which this condition could be triggered, either directly due to the subacute inflammation of the initial hyperinflammatory disease, or indirectly, associated with the activation of autoimmune mechanisms. Clinical manifestations encompass a spectrum of symptoms and signs associated with major cardiological syndromes, such as palpitations, dyspnea, dizziness, or angina. Each of these symptoms reflects the involvement of different cardiac structures, grouped into manifestations of the conduction system, heart failure, cardiomyopathy, pericarditis, and acute or chronic coronary heart disease, respectively. To date, the existing literature on the diagnosis, treatment, and prognosis of these different conditions is limited, based on the identification of predictors derived mainly from retrospective observational studies. Similarly, recommendations are grounded in the extrapolation of previous knowledge in the field. We pose the question of whether prolonged Covid will be considered a new clinical entity or if, like other infections, it will act as a trigger for already-known pathologies.

**Keywords:** myocarditis, Covid-19, long Covid

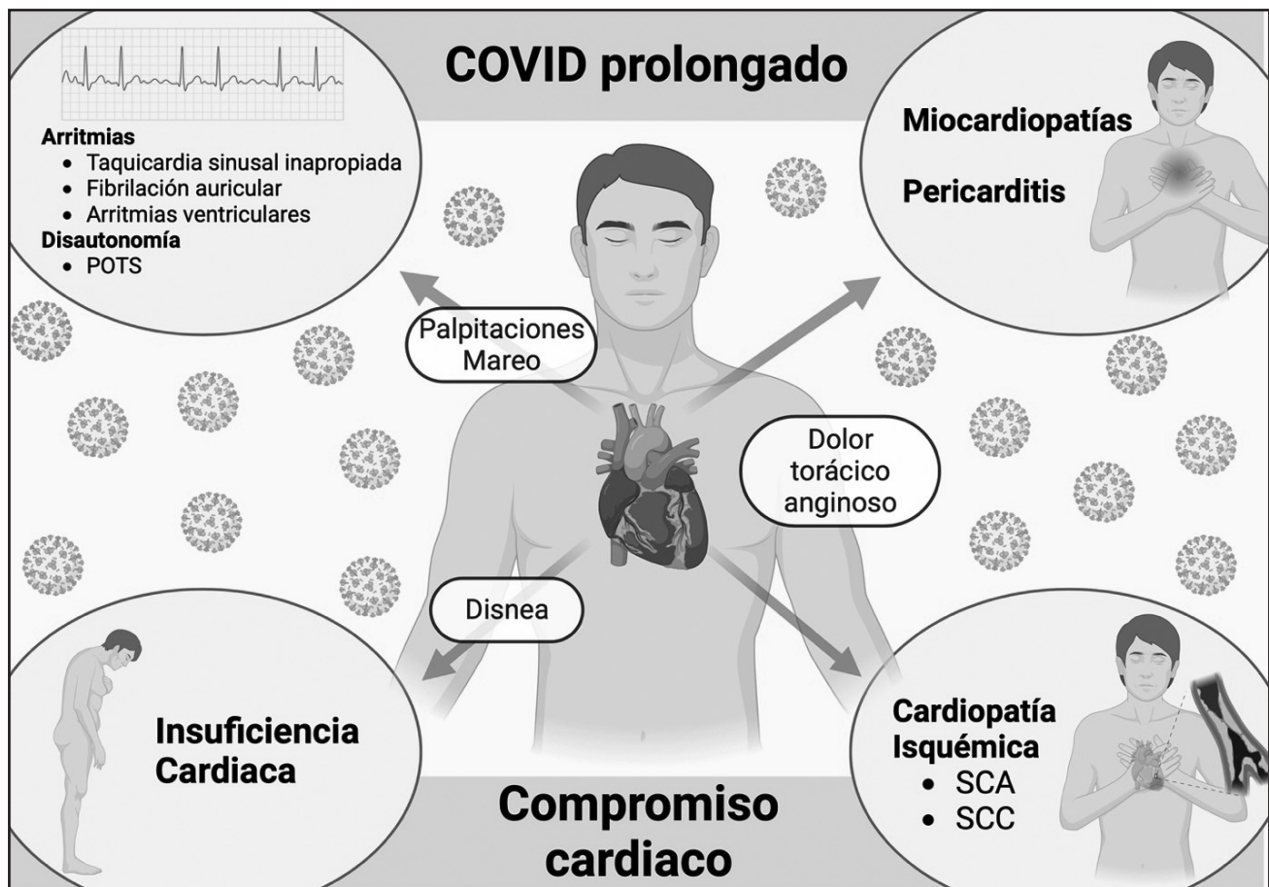
**Fecha recepción: 25 octubre 2024 | Fecha aceptación: 18 noviembre 2024**

## INTRODUCCIÓN

Millones de casos de Covid-19 se han reportado a nivel mundial y miles de estos, posteriormente al periodo agudo de la enfermedad, desarrollarán el síndrome de Covid prolongado (LCS). Dentro de sus componentes se cuentan

afecciones ligadas al aparato cardiovascular, cuyo espectro de manifestaciones puede ser diverso, incluyendo disnea, dolor torácico, palpitaciones, síncope y manifestaciones disautonómicas como el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS)<sup>(1)</sup>. No existe una gran cantidad de estudios que abarquen el diagnóstico, manejo y pronóstico

Figura 1. Manifestaciones clínicas y grandes síndromes cardiológicos asociados a Covid prolongado



POTS= *postural ortostatic tachycardia syndrome*, SCA= *síndrome coronario agudo*, SCC= *síndrome coronario crónico*. Creado con Biorender.

de pacientes con complicaciones cardiovasculares desarrolladas en el contexto del LCS. Al día de hoy, se han desarrollado consensos de expertos que podrían ayudar a los pacientes con enfermedades cardiológicas asociadas a este síndrome<sup>(2)</sup>.

De manera general, se ha reportado que la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (miocarditis, cardiopatía coronaria, fibrilación auricular, pericarditis, entre otros) en pacientes que cursan con LCS es tres veces más alta que la de pacientes sin antecedentes o evidencia de la infección<sup>(3)</sup>.

En este trabajo se pretende realizar una revisión de los síntomas clásicos cardiológicos de presentación de los grandes síndromes clínicos, su fisiopa-

tología, presentación clínica, pronóstico y algunos conceptos respecto a su posible terapia. Todos ellos enmarcados en el contexto del LCS, teniendo en consideración las limitaciones de la literatura disponible hasta el día de hoy.

### DISNEA E INSUFICIENCIA CARDIACA

La disnea es prevalente dentro del LCS. Siendo el Covid-19 una enfermedad con afectación predominante al sistema respiratorio, los mecanismos que la explican son múltiples. Se han descrito alteraciones en la capacidad de difusión, capacidad pulmonar total, volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y capacidad vital forzada en pacientes convalecientes de Covid-19<sup>(4)</sup>. Durante

la fase aguda, la invasión directa, la inflamación perivasculare y el daño secundario a la respuesta inmune generan una disfunción de la barrera endotelial, con migración de monocitos y neutrófilos, similar a lo que ocurre en otras patologías que producen un síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>(5)</sup>. La elevación de interleucina-6 (IL-6) que se observa en Covid-19 también se ha asociado a fibrosis pulmonar en otras condiciones<sup>(6)</sup>. Un tercer mecanismo se asocia a la vasculopatía y estado de hipercoagulabilidad que genera micro y macrotrombosis pulmonar, descrita hasta en un 20-30% de los pacientes con Covid-19<sup>(7,8)</sup>.

Otra razón potencial podría corresponder al porcentaje de expresión de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), que en el corazón es mayor a un 7.5%. Una vez que el SARS-CoV-2 se une a este receptor, los niveles de AngII aumentan y los de angiotensina 1-7 disminuyen, llevando a una mayor activación del receptor de angiotensina tipo 1 (AT1R), potenciando en mayor grado la inducción de los fibroblastos cardiacos a miofibroblastos y su resistencia a la apoptosis<sup>(9)</sup>.

La disnea es el síntoma cardinal de la IC y su aparición postinfección se ha reportado en diferentes estudios. Golchin *et al* describió que posterior a un año de seguimiento de pacientes con Covid-19, un 6,4% tuvo eventos cardiovasculares mayores, entre los cuales un 0,6% consistió en IC<sup>(10)</sup>. En estudios recientes tales como HOPE-2, se ha descrito una prevalencia de 7,7% de IC en cohortes de seguimiento posteriores al episodio agudo de SARS-CoV-2<sup>(11)</sup>. En la revisión sistemática realizada por Zuin y cols sobre poco más de 20 millones de pacientes, la incidencia acumulada de IC post Covid-19 osciló entre un 0,4 y 2%<sup>(12)</sup>, siendo el riesgo 90% mayor respecto a pacientes sin Covid-19 a los nueve meses de seguimiento. Es importante señalar que las hospitalizaciones por IC disminuyeron durante la pandemia, lo cual fue asociado

a retrasos en la atención de urgencia y riesgo aumentado de complicaciones. Entre los pacientes con Covid-19, la prevalencia de IC se reportó entre un 3,3 a un 21%<sup>(13)</sup>. De manera excepcional se ha reportado casos de *shock* cardiogénico en LCS<sup>(14)</sup>.

Otros autores plantean que la IC aguda pudiese ser parte de una consecuencia de Covid-19 con un gran impacto en la mortalidad, con 46,8 vs 19,7% respecto a pacientes sin IC<sup>(13)</sup>. En este sentido, se describe que aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados por Covid-19 y antecedentes de IC previa cursan con descompensación aguda de IC<sup>(15)</sup>. No obstante, estos estudios no han establecido una relación causal. Los péptidos natriuréticos elevados sugieren presencia de IC aguda y se relacionan con peor pronóstico<sup>(16)</sup>.

Posiblemente el fenómeno tras el desarrollo de IC posterior a la recuperación del episodio agudo de Covid-19 tenga relación con la cardiomiopatía inflamatoria ya descrita, causando una miocarditis subaguda de larga duración<sup>(13)</sup>. Estos signos de daño cardiaco en estudios de imágenes se han observado incluso en pacientes con Covid-19 moderado.

Respecto al tratamiento con inhibidores de la ACE2 o bloqueadores del receptor de angiotensina, la evidencia es variada, proviniendo de algunos estudios observacionales o retrospectivos, condicionando que su uso es al menos neutral<sup>(17)</sup> e incluso en series retrospectivas, protector<sup>(18)</sup>.

## ANGINA Y CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Otro de los síntomas cardiovasculares en LCS es la angina, debido a la afectación coronaria miocárdica secundaria a esta infección. Se ha visto que las troponinas, un marcador de isquemia y daño miocárdico, se elevan en un porcentaje importante de estos pacientes tanto en la fase aguda como

postagada, siendo también un marcador pronóstico<sup>(19)</sup>. SARS-CoV-2 es capaz de infectar el tejido cardíaco con el potencial de causar toxicidad viral directa y se ha visto que esto podría ocurrir en la mayoría de los pacientes con Covid-19<sup>(20,21)</sup>. Esto sucede en parte debido a la elevada expresión que tiene en células miocárdicas y pericitos el receptor que el virus utiliza para invadir la célula, la ACE2<sup>(22)</sup>.

Al igual que en el pulmón, las microtrombosis, microangiopatía y el daño endotelial están descritos en el corazón<sup>(23)</sup>. Se ha reportado disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y alteraciones de la motilidad, tanto segmentarias como difusas, pudiendo estar en contexto de cardiomiopatía inducida por estrés o infarto agudo al miocárdico, ya sea tipo 1, debido a accidente de placa en un ambiente hiperinflamatorio o tipo 2, secundario al aumento de demanda e hipoxemia<sup>(24)</sup>, siendo el Odds Ratio (OR) para síndrome coronario agudo de 1,6 en estos pacientes<sup>(25)</sup>.

Cerca de un 20% de pacientes que desarrollan LCS pueden presentar dolor torácico<sup>(26)</sup>. Es importante considerar que muchos de los pacientes tienen alta carga de comorbilidades que son factores de riesgo cardiovascular bien establecidos o padecen de algún antecedente cardiovascular<sup>(27)</sup>. Desde un punto de vista etiológico, podría existir ruptura de placa en una enfermedad caracterizada por la hiperinflamación en la gran mayoría de los casos, así como también disfunción endotelial y patología microvascular asociada en el caso de pacientes sin lesiones obstructivas de arterias coronarias, lo que se engloba en el concepto de MINOCA<sup>(28)</sup>.

Desde el punto de vista terapéutico, aparentemente estos pacientes se beneficiarían de las terapias estándar en síndrome coronario, sin incluir algún otro fármaco específico modificador de la enfermedad<sup>(29)</sup>.

## MIOCARDIOPATÍA Y PERICARDITIS

Las inclusiones virales generan la atracción de macrófagos, neutrófilos y linfocitos, además de la liberación de múltiples mediadores inflamatorios, llevando a edema, necrosis y fibrosis miocárdica<sup>(30)</sup>. Algunas de estas citoquinas proinflamatorias, como la interleukina-1 $\beta$ , promueven la proliferación y diferenciación celular, lo que podría explicar el desarrollo de miocardiopatía<sup>(23)</sup>. Este efecto se ha atribuido en parte a una respuesta patológica a la injuria producida durante el período agudo de Covid-19, en el que producto de la sobreexpresión del factor de crecimiento transformante B1 (TGF- $\beta$ 1), además de factores facilitadores tales como la endotelina 1 y angiotensina II (AngII), ocurre un cambio fenotípico en los fibroblastos cardíacos, generando miofibroblastos anormalmente resistentes a la apoptosis, lo que conlleva a la acumulación de colágeno y remodelado adverso miocárdico<sup>(31)</sup>.

Otro posible mecanismo de daño miocárdico sería la disfunción endotelial por un desacoplamiento de la óxido nítrico sintasa y la producción de radicales libres de oxígeno, secundaria a inflamación crónica por persistencia viral<sup>(32)</sup>. También se ha visto la presencia de autoanticuerpos en pacientes con Covid-19 severo<sup>(33)</sup>, por lo que existe posibilidad de que mecanismos autoinmunes contribuyan en parte de los síntomas del LCS. Por ejemplo, se ha descrito la presencia de anticuerpos contra receptores muscarínicos y adrenérgicos en el síndrome de fatiga crónica, una patología similar en muchos aspectos al LCS<sup>(32)</sup>.

### a. Miocardiopatía

Desde el punto de vista clínico, Puntmann *et al* observó que el 78% de la cohorte en seguimiento desarrolló algún grado de compromiso cardíaco post-Covid-19, de los cuales un 60% mostró signos de miocarditis a través de estudio con resonancia

cardíaca<sup>(34)</sup>. En un estudio que incluyó atletas de alto rendimiento, 15% mostró hallazgos en la resonancia cardíaca sugerentes de miocarditis y hasta un 30.8%, injuria miocárdica<sup>(35)</sup>. Otros estudios han reportado elevación de troponinas en rango de injuria miocárdica a los dos meses post Covid-19<sup>(17)</sup>.

Se ha documentado una variada afectación miocárdica en pacientes LCS. Se estima que un 7% de las muertes relacionadas con la enfermedad están asociadas a la presencia de miocarditis y puede manifestarse de diversas formas el daño cardíaco. Entre estas manifestaciones, se incluye la miocarditis crónica, que se ha reportado con una prevalencia que oscila entre el 0,4% y el 28,9% de los pacientes afectados por LCS. Otros tipos de daño cardíaco incluyen el edema miocárdico, que se presenta en el 15,4% de los casos, y la presencia de fibrosis o cicatriz miocárdica, que posee el 4% de los pacientes afectados por esta complicación cardíaca post-Covid-19<sup>(36)</sup>. Estos hallazgos acentúan la diversidad de las manifestaciones cardíacas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 y su importancia en el espectro clínico de la enfermedad. A pesar de lo anterior, la miocarditis como tal es un fenómeno poco frecuente, al evaluar piezas de anatomía patológica<sup>(37)</sup>.

### **b. Pericarditis**

El compromiso pericárdico en la fase aguda de la infección por Covid-19 provoca dolor torácico; sin embargo, en LCS se caracteriza principalmente por efusión pericárdica. Se reporta una prevalencia de pericarditis de entre el 1-2%. A pesar de que esta es una tasa baja, se describió una tasa de mortalidad a seis meses cercana al 15,5%. De la misma manera, se produjeron eventos cardiovasculares de forma frecuente, como muerte súbita, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular o síndrome coronario agudo, en comparación con pacientes sin la infección. A su vez, la complicación pericárdica fue

asociada a mayor tasa de eventos cardiovasculares, en relación a los pacientes que desarrollaron miocarditis<sup>(3)</sup>. La pericarditis crónica es un fenómeno también descrito con una incidencia estimada entre el 1,9% y el 27%<sup>(36)</sup>.

El manejo se basa en soporte clínico asociado al grado de afectación cardíaca, desde síntomas como la disnea hasta el soporte mecánico del *shock* cardiogénico. El uso de terapia inmunosupresora tiene efectos variables, por lo que no existe una recomendación general en su uso, salvo los corticoides<sup>(2)</sup>.

## **PATOLOGÍA DEL SISTEMA ÉXCITO-CONDUCTOR**

Se ha estimado una prevalencia de manifestaciones clínicas arrítmicas de entre 10-20% de los pacientes post-Covid-19. Aproximadamente dos tercios manifiestan taquicardia y palpitaciones, mientras que un tercio experimenta bradicardia. También se ha documentado un aumento de la frecuencia cardíaca al estar de pie, alrededor de 30 lpm, asumido como POTS por diversos autores<sup>(36, 38)</sup>.

Las palpitaciones descritas por los pacientes con LCS podrían tener su origen en los fenómenos previamente mencionados. A la base se encontrarían elementos como fibrosis miocárdica que pueden provocar alteraciones en las uniones intercelulares y generar un sustrato celular para mecanismos de reentrada<sup>(39)</sup>. Además de las arritmias de novo, tras la infección por SARS-CoV-2, puede haber un aumento de la demanda metabólica, como se ha observado en pacientes convalecientes de otras infecciones virales<sup>(40)</sup>. Por otro lado, las alteraciones en el tono parasimpático y la hiperadrenergia secundaria a citoquinas proinflamatorias, como interleucina-1 (IL-1), IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa, pueden generar modificaciones en la expresión de canales iónicos, promoviendo la ge-

neración de alteraciones electrofisiológicas y disfunción autonómica<sup>(41,42)</sup>.

### **a. Taquicardia sinusal inapropiada**

Se define como una frecuencia cardíaca en reposo mayor a 100 lpm (o un promedio superior a 90 lpm en 24 horas) y presenta una prevalencia del 20% en pacientes con síntomas LCS. Esta condición se encuentra asociada a palpitaciones y estrés psicológico, siendo más frecuente en mujeres jóvenes. Los síntomas se manifiestan a través de una disnea de ejercicio inadecuada y fatiga. Aunque podría existir algún grado de respuesta a betabloqueadores, se ha observado que las tasas de éxito no son muy elevadas en el tratamiento de esta condición<sup>(43,45)</sup>.

### **b. Fibrilación auricular (FA)**

Emerge como la arritmia más común en diversos entornos clínicos, con factores de riesgo destacados como la edad y comorbilidades asociadas. Se ha observado una mayor prevalencia de FA en pacientes con síntomas LCS, siendo 1,7 veces más frecuente<sup>(44)</sup>.

Se postula que la persistencia de la inflamación actúa como un desencadenante, especialmente en pacientes con un sustrato arritmico preexistente, facilitando el desarrollo de la enfermedad. A pesar de estas características particulares en pacientes post-Covid-19, el manejo de la FA no difiere significativamente de la FA común, destacando la importancia de la identificación temprana y un abordaje clínico integral en ambos contextos<sup>(46)</sup>.

### **c. Arritmias ventriculares**

Presentan desafíos en la obtención de datos debido a limitaciones en la detección de este tipo de arritmias. La información disponible se deriva principalmente de pacientes con dispositivos implantados, como marcapasos o *loop* implantables, así como de atletas o individuos que practican deportes recreacionales<sup>(44)</sup>.

En pacientes con dispositivos se ha observado un aumento significativo en la frecuencia de arritmias ventriculares a largo plazo después de la infección por Covid-19, con un incremento del 27% a los tres meses. Se destaca un aumento del 18% en la incidencia de complejos ventriculares prematuros, con una media de 1.300 complejos prematuros por día. Además, se ha registrado un 5% de taquicardia ventricular no sostenida, siendo la mayoría de estos casos asociados con miocardiopatía dilatada e isquémica<sup>(44)</sup>.

En atletas que han experimentado la infección, se ha descrito una mayor tasa de complejos prematuros, tanto ventriculares como supraventriculares. A pesar de estas observaciones específicas en pacientes post-Covid-19, el manejo de las arritmias ventriculares no difiere de las recomendaciones establecidas para la población general, subrayando la importancia de seguir protocolos clínicos convencionales<sup>(44,47)</sup>.

### **d. Disautonomía**

La disautonomía en el contexto del LCS se manifiesta mediante un aumento exagerado de la frecuencia cardíaca al ponerse de pie, acompañado de síntomas de intolerancia ortostática y, en ocasiones, episodios de síncope. Esta condición afecta a aproximadamente el 15-25% de los pacientes y su fisiopatología se atribuye a daño endotelial asociado a la persistente inflamación que afecta los sistemas de control de la presión arterial<sup>(48)</sup>.

La disautonomía post-Covid tiende a afectar predominantemente a individuos jóvenes en el rango de 15 a 45 años y muestra una mayor incidencia en mujeres, constituyendo alrededor del 80% de los casos. A pesar de la prevalencia de esta condición, la evidencia en cuanto al manejo del síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, por sus siglas en inglés) es escasa<sup>(45,46)</sup>.

El manejo de la disautonomía asociada al LCS se basa en medidas generales, como la incorporación de ejercicio físico moderado junto con el aumento de la ingesta de sal y líquidos para prevenir la hipotensión ortostática. Se ha intentado abordar farmacológicamente el POTS con diversos medicamentos como midodrina, betabloqueadores, fludrocortisona, piridostigmina, clonidina y alfametildopa, aunque con tasas de éxito variables. Es importante destacar que el manejo de esta condición es individualizado y a menudo implica la combinación de múltiples enfoques<sup>(38,44)</sup>.

### CONCLUSIÓN

El LCS tiene una base inflamatoria autoinmune que explica los mecanismos de daño que se observan a largo plazo en pacientes que han experimentado infección por SARS-CoV-2, y que después de las 12 semanas, teniendo una prueba de laboratorio negativo inclusive, presentan diferentes síntomas que en el caso de la esfera cardiológica corresponde principalmente a disnea, palpitaciones, angina u ortostatismo. Estos síntomas corresponden a manifestaciones de los grandes síndromes clínicos cardiovasculares y que se desarrollan con

una probabilidad que puede llegar a cinco veces más en pacientes post-Covid-19, comparado con controles, entre ellos insuficiencia cardíaca, pericarditis, fibrilación auricular, cardiopatía coronaria, entre otros. Aún se necesita evidencia más robusta que permita esclarecer, si estas asociaciones tienen una base fisiopatológica específica asociada a esta infección viral, o corresponden a un precipitante en relación a un proceso subagudo como se observa en otras infecciones. A su vez, identificar los mecanismos podría facilitar el desarrollo de estrategias terapéuticas, aun cuando la mayoría de las intervenciones ya demostradas en las patologías descritas son igualmente útiles en este contexto.

El desarrollo de este tópico es de primordial importancia, dado que, además, los pacientes más afectados y que cursan con cuadros graves corresponden a aquellos con comorbilidades conocidas como factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus 2, envejecimiento), por lo que es esperable que la prevalencia de manifestaciones cardiovasculares en relación al LCS aumente a medida que aparezcan nuevas variantes de SARS-CoV-2 y se transforme en una patología endémica.

## REFERENCIAS

1. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y *et al.* Characterizing long Covid in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* 2021;38:101019.
2. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, Brundel BJJM, Camici GG, Martins PDC *et al.* Long Covid and the cardiovascular system—elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: a joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial and Pericardial Diseases. *Cardiovasc Res* 2023;119:336–56.
3. RG Carbone, F Puppò. Pericarditis in long Covid-19. *Int J Cardiol* 2023;376:156.
4. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P *et al.* Abnormal pulmonary function in Covid-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55:2001217.
5. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS *et al.* Post-acute Covid-19 syndrome. *Nat Med* 2021;27:601–15.
6. Le TT, Karmouty-Quintana H, Melicoff E, Le TT, Weng T *et al.* Blockade of IL-6 trans signaling attenuates pulmonary fibrosis. *J Immunol* 2014;193:3755–68.
7. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F *et al.* Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;383:120–8.
8. S Cui, S Chen, X Li, S Liu, F Wang. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:1421–4.
9. H. Kurose. Cardiac fibrosis and fibroblasts. *Cells* 2021;10:1716.
10. Golchin Vafa R, Heydarzadeh R, Rahmani M, Tavan A, Khoshnoud Mansorkhani S, Zamiri B *et al.* The long-term effects of the Covid-19 infection on cardiac symptoms. *BMC Cardiovasc Disord* 2023;23:286.
11. Núñez-Gil IJ, Feltes G, Viana-Llamas MC, Raposeiras-Roubin S, Romero R, Alfonso-Rodríguez E *et al.* Post-Covid-19 symptoms and heart disease: incidence, prognostic factors, outcomes and vaccination: results from a multi-center international prospective registry (HOPE 2). *J Clin Med* 2023;12:706.
12. M Zuin, G Rigatelli, L Roncon, G Pasquetto, C Bilato. Risk of incident heart failure after Covid-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. *Heart Failure Reviews* 2023;28:859–64.
13. Italia L, Tomasoni D, Bisegna S, Pancaldi E, Stretti L, Adamo M *et al.* Covid-19 and heart failure: from epidemiology during the pandemic to myocardial injury, myocarditis, and heart failure sequelae. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:713560.
14. Paruchuri SSH, Farwa UE, Jabeen S, Pamecha S, Shan Z, Parekh R *et al.* Myocarditis and myocardial injury in long covid syndrome: A comprehensive review of the literatura. *Cureus* 2023;15::e42444.
15. Tomasoni D, Inciardi RM, Lombardi CM, Tedino C, Agostoni P, Ameri P *et al.* Impact of heart failure on the clinical course and outcomes of patients hospitalized for Covid-19. Results of the Cardio-Covid-Italy multicentre study. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2238–47.
16. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling RC. Heart failure and Covid-19. *Heart Fail Rev* 2021;26:1-10.



17. MG Friedrich, LT Cooper. What we (don't) know about myocardial injury after Covid-19. *Eur Heart J* 2021;42:1879–82.
18. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J *et al.* Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with Covid-19. *Circ Res* 2020;126:1671–81.
19. T Aikawa, H Takagi, K Ishikawa, T Kuno. Myocardial injury characterized by elevated cardiac troponin and in-hospital mortality of Covid-19: An insight from a meta-analysis. *J Med Virol* 2021;93:51–5.
20. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K *et al.* Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed Covid-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol* 2020;5:1281–5.
21. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J *et al.* Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:1265–73.
22. YY Zheng, YT Ma, JY Zhang, X Xie. Covid-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology* 2020;17:259–60.
23. EA Adegate, N Eid, J Singh. Mechanisms of Covid-19-induced heart failure: a short review. *Heart Fail Rev* 2021;26:363–9.
24. BA Satterfield, DL Bhatt, BJ Gersh. Cardiac involvement in the long-term implications of Covid-19. *Nature Reviews Cardiology* 2021;19:5:332–41.
25. Shrestha AB, Mehta A, Pokharel P, Mishra A, Adhikari L, Shrestha S *et al.* Long Covid syndrome and cardiovascular manifestations: A systematic review and meta-analysis. *Diagnostics* 2023;13:491.
26. Kusumawardhani N, Santosa IC, Kamarullah W, Afrianti R, Pramudyo M, Iqbal M *et al.* Cardiovascular disease in post-acute Covid-19 syndrome: A comprehensive review of pathophysiology and diagnosis approach. *Rev Cardiovasc Med* 2023;24:28.
27. Núñez-Gil IJ, Fernández-Ortiz A, Maroud Eid C, Huang J, Romero R, Becerra-Muñoz VM *et al.* Underlying heart diseases and acute Covid-19 outcomes. *Cardiol J* 2021;28:202–14.
28. Rola P, Włodarczak A, Włodarczak S, Kędzierska M, Furtan Ł, Barycki M *et al.* Invasive assessment of coronary microvascular dysfunction in patients with long Covid: Outcomes of a pilot study. *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)* 2022;80:1252–5.
29. Núñez-Gil IJ, Feltes G, Viana-Llamas MC, Raposeiras-Roubin S, Romero R, Alfonso-Rodríguez E *et al.* Post-Covid-19 symptoms and heart disease: incidence, prognostic factors, outcomes and vaccination: Results from a multi-center international prospective registry (HOPE 2). *J Clin Med* 2023;12:706.
30. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with Covid-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:682–9.
31. LC Katwa, C Mendoza, M Clements. CVD and Covid-19: Emerging roles of cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *Cells* 2022;11:1316.
32. B Raman, DA Bluemke, TF Lüscher, S Neubauer. Long Covid: post-acute sequelae of Covid-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J* 2022;43:1157–72.
33. Richter AG, Shields AM, Karim A, Birch D, Faustini SE, Steadman L *et al.* Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol* 2021;205:99-105.

34. Y Xie, E Xu, B Bowe, Z Al-Aly. Long-term cardiovascular outcomes of Covid-19. *Nat Med* 2022;28:583–90.
35. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, Zareba KM, Obarski TP, Simonetti OP *et al.* Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from Covid-19 infection. *JAMA Cardiology* 2021;6:116–8.
36. Siripanthong B, Asatryan B, Hanff TC, Chatha SR, Khanji MY, Ricci F *et al.* The pathogenesis and long-term consequences of Covid-19 cardiac injury. *Basic to Translational Science* 2022;7:294–308.
37. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in Covid-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol* 2021;50: 107300.
38. CK Ormiston, I Świątkiewicz, PR Taub. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of Covid-19. *Heart Rhythm* 2022;19:1880–9.
39. PP Liu, A Blet, D Smyth, H Li. The science underlying Covid-19: Implications for the cardiovascular system. *Circulation* 2020;142:68–78.
40. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J *et al.* Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep* 2017;7:6110.
41. PE Lazzerini, F Laghi-Pasini, M Boutjdir, P. Capecchi. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol* 2019;19:63–4.
42. LD Asarcikli, MÍ Hayiroglu, A Osken, K Keskin Z. Kolak, T Aksu. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-Covid period. *J Interv Card Electrophysiol* 2022;63:715–21.
43. Aranyó J, Bazan V, Lladós G, Dominguez MJ, Bisbal F, Massanella M *et al.* Inappropriate sinus tachycardia in post-Covid-19 syndrome. *Scientific Reports* 2022;12:1.
44. A Huseynov, I Akin, D Duerschmied, RE Scharf. Cardiac arrhythmias in post-Covid syndrome: prevalence, pathology, diagnosis and treatment. *Viruses* 2023;15:389.
45. S Pandat, Z Zhu, S Fuentes-Rojas, P Schurmann. Arrhythmias in Covid-19. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2021;17:73.
46. B Raman, DA Bluemke, TF Lüscher, S Neubauer. Long Covid: post-acute sequelae of Covid-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J* 2022;43:1157–72.
47. AS Manolis, AA Manolis, TA Manolis, EJ Apostolopoulos, D Papatheou, H Melita. Covid-19 infection and cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med* 2020;30:451–60.
48. AB Espinosa-Gonzalez, H Master, N Gall, S Halpin, N Rogers, T Greenhalgh. Orthostatic tachycardia after Covid-19. *BMJ* 2023;380:e073488.

#### **CORRESPONDENCIA**

Dr. Alfredo Parra Lucares  
 Departamento Cardiovascular  
 Hospital Clínico Universidad de Chile  
 Dr. Carlos Lorca Tobar 999  
 Independencia, Santiago  
 Telefono: 562 2978 8355  
 e-mail: alfredop@uchile.cl

