

## MANIFESTACIONES CARDIOLÓGICAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

**JUAN LIZANDRO RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ<sup>1</sup>**  
**ALEJANDRO GUTIÉRREZ FERNÁNDEZ<sup>1</sup>**  
**GUILLERMO PINILLOS FRANCIA<sup>1</sup>**  
**JOSÉ EDUARDO RAMÍREZ BATISTA<sup>1</sup>**  
**JONATHAN CALAVIA ARRIAZU<sup>1</sup>**  
**MARÍA PILAR PORTERO PÉREZ<sup>1</sup>**  
**PEDRO MARÍA AZCARATE<sup>1</sup>**  
**LUIS JAVIER ALONSO PÉREZ<sup>1</sup>**  
**JAVIER IBERO VALENCIA<sup>1\*</sup>**

### RESUMEN

La infección por SARS-CoV-2, causa del síndrome clínico conocido como COVID19, presenta como principal manifestación clínica la afectación del sistema respiratorio en forma de neumonía e insuficiencia respiratoria. No obstante, esta infección puede interactuar con otros sistemas entre los que destaca el sistema cardiovascular. Dicha interacción puede tomar diversas formas, ya sea infectando el propio sistema cardiovascular o modificando el tratamiento estandarizado de las patologías cardiovasculares. En este artículo revisamos en profundidad los mecanismos, consecuencias y manejo de las manifestaciones cardiológicas de la pandemia por SARS-CoV-2, así como las consecuencias globales en el manejo estandarizado de la patología cardiovascular.

*Palabras clave:* COVID-19, sistema cardiovascular, lesión miocárdica

*SARS-CoV-2 infection, which origin the clinical syndrome known as COVID19, presents the respiratory system affection, in form of pneumonia and respiratory insufficiency, as its main clinical manifestation. However, SARS CoV2 infection can interact with other systems such as the cardiovascular system. This interaction can manifest in many ways, infecting the cardiovascular system or modifying the standard treatment of common cardiovascular diseases. This article focusses on reviewing the mechanisms, consequences, and management of cardiovascular manifestations of SARS-CoV-2, as well as the main consequences in the standard management of cardiovascular pathologies.*

*Keywords:* COVID-19, cardiovascular system, myocardial damage

---

1. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario San Pedro (Logroño).

\* Autor de correspondencia: jibero@riojasalud.es

## 1. INTRODUCCIÓN

La infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) produce un síndrome clínico conocido como la enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19). Es el responsable de una pandemia global que sigue causando una importante morbi-mortalidad en todo el mundo. Afecta principalmente al sistema respiratorio, pero puede afectar a cualquier órgano o sistema, incluido el cardiovascular. Esto parece deberse a que el SARS-CoV-2 utiliza, entre otros, el receptor 2 de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) 2 como punto de entrada a la célula<sup>1</sup>. El receptor ACE2 se expresa en los neumocitos (tipo 1 y 2), pero también en otros tipos de células, incluidas las endoteliales (Akhmerov, 2020).

Los pacientes con factores de riesgo cardíaco o enfermedad cardiovascular (ECV) parecen tener mayor riesgo de desarrollar una enfermedad COVID-19 más grave (Clerkin, 2020). El daño miocárdico en los pacientes con COVID-19 tiene una elevada prevalencia y se ha relacionado con una mayor gravedad de esta enfermedad. Entre el 7%-28% de los pacientes tienen elevación de la troponina y se asocia con mayor necesidad de ventilación mecánica y mortalidad (Clerkin, 2020).

La enfermedad evoluciona en 3 fases. La fase de infección temprana, caracterizada por la invasión viral y el daño celular directo. La fase pulmonar, en donde además de la afección respiratoria existe una respuesta inflamatoria inicial. La última fase, de hiperinflamación o de liberación de citoquinas, que cursa con una respuesta inflamatoria exagerada, impulsada por la inmunidad del huésped, que puede conducir a fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada (CID) (Akhmerov, 2020).

Los mecanismos fisiopatológicos de la lesión miocárdica pueden ser múltiples:

- a. Daño miocárdico viral directo (Xiong, 2020): La interacción del SARS-CoV-2 con el receptor ACE2 puede dar lugar a cambios en las vías de la ACE2 que conducen a una lesión aguda en el corazón y células endoteliales. La miocarditis es uno de los daños potenciales.
- b. Lesión por inflamación miocárdica (Xiong, 2020): Los niveles elevados de citoquinas proinflamatorias pueden provocar lesiones en múltiples órganos, incluido corazón. La miocarditis sin infiltración viral puede ser la manifestación de la afección cardíaca por esta inflamación sistémica.
- c. Estado protrombótico (Bikdeli, 2020): Las complicaciones trombóticas son un mecanismo fisiopatológico que contribuyen a una morbi-mortalidad significativa. Se han documentado criterios de CID hasta en el 71% de los fallecidos. Se ha relacionado con la COVID-19 la presencia de fenómenos trombóticos como la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda, el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto agudo de miocardio (IAM).
- d. Isquemia miocárdica: La rotura aguda de la placa como parte de la inflamación sistémica y el aumento de las catecolaminas pueden

provocar un síndrome coronario agudo (IAM tipo 1) (Akhmerov, 2020. *et al.*). Además, el estado protrombótico del paciente contribuye de manera determinante (Bikdeli, 2020). El desajuste en el balance de O<sub>2</sub> aportado a las células, debido al aumento de la demanda por la infección y disminución del aporte por el daño pulmonar, también contribuye al daño miocárdico (isquemia) (Geng, 2020) (IAM tipo 2). La afectación de células endoteliales provoca un daño vascular que puede dar lugar a una microangiopatía y microtrombosis (Akhmerov, 2020).

- e. Las alteraciones del potasio y de otros electrolitos pueden provocar arritmias graves. También los efectos secundarios de fármacos, corticosteroides, antivirales y los agentes inmunológicos (Xiong, 2020) pueden contribuir al daño miocárdico.

Estos distintos mecanismos fisiopatológicos pueden dar lugar a distintos patrones de lesión miocárdica. En pacientes recuperados de COVID-19, se han identificado tres patrones de afectación miocárdica mediante el estudio con resonancia cardíaca (Kotecha, 2021): lesión no isquémica (miocarditis) en el 26%, lesión isquémica cardíaca en el 22% (de estos, un 19% con un patrón subendocárdico y/o transmural consistente con IAM); y un doble patrón no isquémico e isquémico en el 6%.

## **2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN CARDIOVASCULAR POR SARS- COV-2**

La troponina es una proteína presente tanto en el músculo esquelético como en el miocárdico. Su determinación en sangre -ya sea de la subunidad T o la subunidad I-, se ha convertido en piedra angular en el diagnóstico del daño miocárdico y la cardiopatía isquémica.

En los sucesivos estudios realizados durante la pandemia por COVID19 se ha objetivado que en un alto porcentaje de pacientes los valores de troponina estaban elevados. De hecho, el grado de elevación se ha correlacionado con la morbimortalidad de la infección por COVID19 (Figura 1) (Sandoval, 2020).

El daño miocárdico (Thygesen, 2018) se define como la presencia de una determinación de troponina por encima del percentil 99 del valor de referencia para la determinación utilizada. La presencia de un daño miocárdico crónico puede ser detectada en numerosos pacientes con antecedentes de patología cardiovascular. Esta elevación de troponinas confiere un peor pronóstico cardiovascular, pero no implica la necesidad de actuaciones diagnósticas o terapéuticas diferentes a las que el propio paciente seguía por su patología de base. No obstante, el cambio dinámico en los valores de este biomarcador supone un daño miocárdico agudo y debe plantear la presencia de patología cardiovascular aguda. En este contexto en primer lugar debemos identificar qué pacientes están sufriendo un evento isquémico.

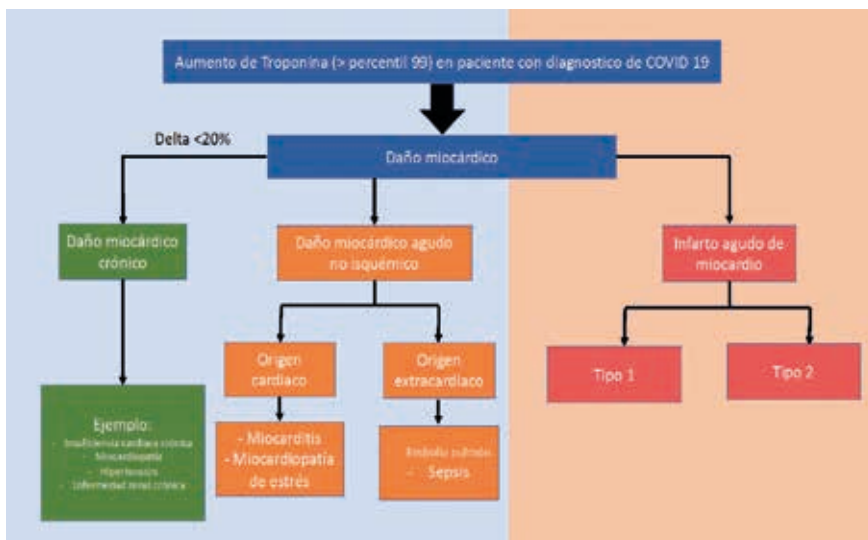


Figura 1. Aproximación práctica a las manifestaciones cardiovasculares del COVID19 basada en la interpretación clínica de la troponina (adaptada de Sandoval, 2020, et al.).

Dentro de aquellas entidades de origen no isquémico es de especial relevancia destacar la miocarditis, la miocardiopatía por estrés y la embolia pulmonar.

- a. La miocarditis constituye una inflamación del músculo cardíaco ya sea a consecuencia de una infección directa por el virus como por una respuesta inflamatoria desproporcionada a la infección (Imazio, 2020). A pesar de que fisiopatológicamente la presencia de los receptores de la ECA en miocardio hacía sospechar un alto cardiotropismo de este virus, lo cierto es que solamente se han descritos casos aislados en los que se haya detectado el virus en el miocardio.
- b. Asimismo, la pandemia por COVID19 se ha asociado a un aumento en la incidencia de miocardiopatía por estrés (Jabri, 2020). El creciente nivel de estrés emocional derivado de la pandemia, independientemente de padecer o no la infección por COVID19, ha derivado en el aumento de la incidencia de esta entidad caracterizada por una pérdida transitoria de la función cardíaca.
- c. La invasión por el SARS-CoV-2 del endotelio vascular, entre otros factores, se ha descrito causa de una tendencia protrombótica que ha derivado en un aumento del riesgo tromboembólico y, en consecuencia, de embolia pulmonar. Los pacientes con elevación de troponinas y embolia pulmonar identifican a un perfil de pacientes de alto riesgo de morbimortalidad que justifica en algunos casos el

uso de fibrinolíticos. Por este motivo, la profilaxis trombótica con heparina de bajo peso molecular forma parte del tratamiento convencional de la infección grave por COVID19.

- d. Finalmente, en este subgrupo de pacientes con elevación de troponinas y sin isquemia, debemos incluir situaciones clínicas como la sepsis, en el que identificamos las troponinas como un marcador de mal pronóstico y no como marcador de patología cardiovascular. No obstante, dado la gravedad clínica, y probable inestabilidad hemodinámica, en la que nos encontramos estos hallazgos es obligatorio descartar las otras etiologías mencionadas por medio de pruebas complementarias adicionales.

Por otra parte, identificamos aquellos pacientes que presentan lesión miocárdica secundaria a isquemia miocárdica/cardiopatía isquémica (Ibáñez, 2020). Según distintos estudios observacionales, la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) tipo 1 ha disminuido durante el periodo de pandemia. Se desconocen los mecanismos exactos de este fenómeno planteándose como posibilidades una disminución de la actividad física durante el periodo del confinamiento. Por el contrario, el IAM tipo 2 ha constituido una causa frecuente de isquemia en este contexto clínico.

### 3. DIAGNÓSTICO

La frecuencia de daño miocárdico aumenta a medida que lo hace la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con daño miocárdico tienen un riesgo mayor de muerte, arritmias, síndrome de distrés respiratorio agudo y ventilación mecánica en comparación con aquellos que no presentan daño miocárdico. A mayor elevación de troponinas, peor es el pronóstico (Sandoval, 2020).

Existe un amplio abanico de posibilidades diagnósticas (Sandoval, 2020). De entre ellas destacaría la imagen multimodalidad, esencial en el diagnóstico, estratificación de riesgo y manejo de pacientes con COVID-19; y no solo a nivel cardiaco, sino también pulmonar (Rudski, 2020). La ecocardiografía, que si bien no debe emplearse de rutina, tiene la gran ventaja de la disponibilidad en los departamentos de urgencias, cuidados intensivos y hospitalización. Su papel fue de gran ayuda en esta pandemia (García-Fernández, 2020). La utilidad diagnóstica de la TAC trasciende la neumonía o el TEP y supone una valiosa herramienta que permite, en un solo paso, la valoración “combinada” de neumonía, embolismo pulmonar y enfermedad arterial coronaria obstructiva, limitando el cateterismo invasivo a casos seleccionados. La RM cardiaca es la prueba de elección para el diagnóstico de miocarditis y en pacientes con MINOCA, haciendo posible diferenciar el IAM de la miocardiopatía por estrés. Por tanto, si el diagnóstico va a modificar el manejo del paciente, se podría considerar el uso de RM para confirmar la miocarditis aguda (Figuras 2 y 3).

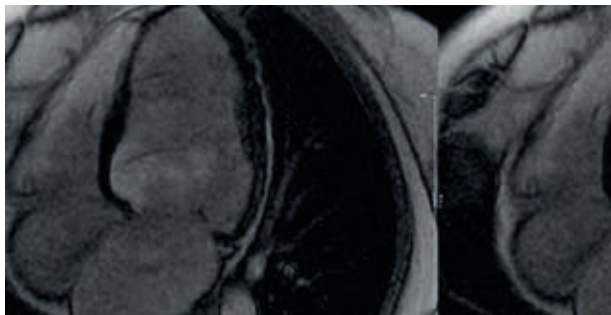


Figura 2. Realce tardío. Paciente con miocarditis por COVID. A la izquierda la imagen se muestran en rojo el realce intramiocárdico parcheado en la cara anterolateral que presentaba el paciente. A la derecha (figura sin pintar) dichas zonas aparecen con un aumento de la intensidad de señal (zonas “blancas”).

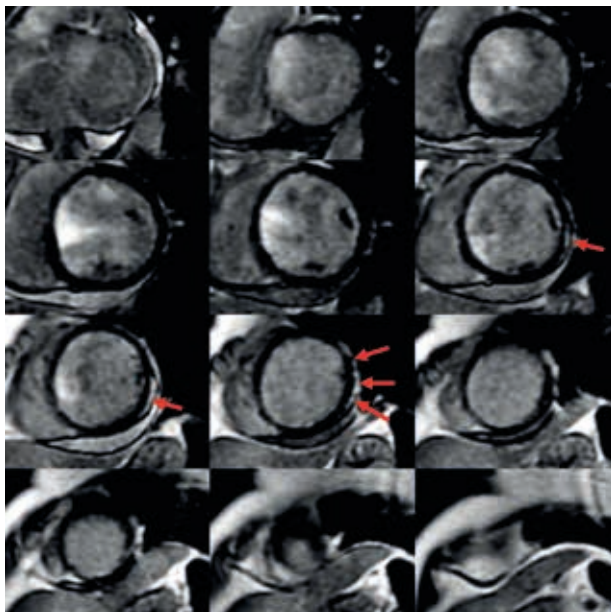


Figura 3. Realce tardío eje corto. Paciente con miocarditis por COVID. Las flechas rojas señalan la zona de captación de contraste (hiperintensas). Patrón parcheado intramiocárdico en la cara lateral del ventrículo izquierdo.

## 4. TRATAMIENTO

### 4.1. Tratamiento de las enfermedades cardiovasculares durante la pandemia COVID19

El tratamiento de las ECV se ha visto modificado en el contexto de la pandemia por COVID19. La mayor parte de las modificaciones se han dado

con el objeto de proteger tanto a pacientes como a personal sanitario de la exposición a la infección. Detallar cada una de las modificaciones excede el objetivo del presente texto por lo que nos focalizaremos en aquellas que han supuesto un mayor impacto dentro de los grandes síndromes cardiovasculares.

La organización de la angioplastia percutánea ha sido uno de los tratamientos que ha presentado una mayor alteración (Fulchand, 2020). La angioplastia primaria se ha mantenido como piedra angular en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA) con elevación del segmento ST, si bien es cierto que en el periodo de mayor sobrecarga asistencial por la pandemia el número de pacientes sometidos a fibrinólisis fue mayor con respecto al mismo periodo del año anterior. Cada uno de los pacientes que precisan de tratamiento percutáneo se deben considerar como potenciales pacientes COVID19 y, por tanto, obliga a los servicios de hemodinámica a instaurar las máximas medidas de protección tanto del personal sanitario como de los propios pacientes con la consecuente alteración en el flujo de trabajo de estas unidades. Como otras modificaciones en este contexto se ha recomendado revascularizar todas las lesiones significativas con objeto de evitar procedimientos adicionales y, con ello, reducir los tiempos de hospitalización.

La trombopenia inducida por la infección, el riesgo aumentado de hemorragia alveolar, así como los distintos fármacos utilizados en el tratamiento de la infección a lo largo de la pandemia ha supuesto una modificación en el tratamiento antiagregante y anticoagulante, optando en numerosas ocasiones por estrategias antiagregantes menos agresivas que las convencionales o aquellas que derivasen en menores interacciones (Soeiro, 2020). Aunque la preocupación por el riesgo hemorrágico persiste, los fármacos utilizados en el tratamiento del COVID19 no presentan estas interacciones por lo que en este sentido se ha recuperado la práctica clínica convencional.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca ha presentado un cambio de paradigma en su estructura, donde la telemedicina y las Unidades de Insuficiencia Cardíaca han cobrado gran importancia. Hay que destacar, al inicio de la pandemia, las dudas en la seguridad del tratamiento con IECAs que en estudios sucesivos fueron descartadas. Además, el tratamiento quirúrgico y percutáneo electivo de alteraciones estructurales como las valvulopatías se ha visto demorado. Este retraso también se ha puesto de relieve en el tratamiento de las arritmias, donde se han priorizado los casos emergentes y de alto riesgo con el consecuente impacto en las listas de espera.

La suma de todos estos aspectos probablemente haya derivado en un impacto pronóstico que hoy por hoy desconocemos su extensión.

#### **4.2. Efectos cardiovasculares del tratamiento de la infección por COVID 19**

Este apartado es un reflejo de la evolución del tratamiento de la infección. En las fases más iniciales de la pandemia, el miedo a los potenciales efectos proarrítmicos de fármacos como el lopinavir/ritonavir o el trata-



miento con hidroxicloroquina, los cuales provocan prolongación del QTc, marcaron el seguimiento de los pacientes COVID19 así como el uso de estos fármacos. Además, estos mismos fármacos también presentaban interacciones farmacológicas con fármacos antiagregantes y anticoagulantes, sobredosificando o infratratando en función del modo de eliminación de estos. No obstante, los sucesivos estudios han desestimado el uso de estos fármacos por su ineficacia en la infección por lo que ya no existe tanta preocupación en este aspecto.

Con respecto al resto de tratamientos (ej. corticoides, tocilizumab, remdesivir) destacar los efectos del uso de corticoides a altas dosis fue preciso tener en cuenta que la retención hidrosalina derivada de su uso podía suponer un aumento de la presión arterial, así como en una descompensación de insuficiencia cardiaca.

Se han descrito casos aislados de bradicardia sinusal relacionados con remdesivir (Gubitosa, 2020), sin embargo son precisos más estudios para confirmar sus implicaciones a nivel cardiovascular. Estudios realizados en otras indicaciones demuestran que el tocilizumab es un fármaco seguro desde el punto de vista cardiovascular.

## 5. PRONÓSTICO

La infección por COVID-19 en pacientes con antecedentes de ECV se asocia a un peor pronóstico y la tasa de mortalidad global por este agente en pacientes con historia previa de ECV se sitúa en el 26% (Alvarez-García, 2020). La principal causa de muerte en este contexto es la insuficiencia respiratoria tipo I, seguida de la insuficiencia cardiaca y el IAM tipo 2 (Peng, 2020). La prevalencia de ECV en los pacientes COVID-19 es muy variable (15-42%) siendo la hipertensión arterial el antecedente cardiovascular más frecuente.

Los pacientes con COVID-19 que presentan daño miocárdico agudo presentan un peor pronóstico sobre todo en los pacientes con ECV previa. De hecho, el desarrollo de daño miocárdico agudo, independientemente de la presencia de ECV, es el factor que más impacto tiene sobre el pronóstico en este contexto. En un registro se observó una mortalidad del 7,6% en pacientes sin ECV con niveles normales de troponinas, del 13,3% cuando existían ECV pero no elevación de troponinas, del 37,5% en los pacientes sin ECV pero con elevación de troponinas, y del 69,4% en los pacientes con ECV y elevación de troponinas. Además, la presencia de alteraciones ecocardiográficas secundarias al daño miocárdico predice un mayor riesgo de mortalidad.

El impacto de esta pandemia ha supuesto, además de la evidente saturación de los sistemas de salud, un cambio en el perfil clínico de los pacientes que habitualmente son atendidos en los servicios de Cardiología. Ejemplo de ello es la reducción de hasta un 40% registrada en el número de angioplastias primarias en España y EEUU, así como una disminución de los ingresos por IAM de hasta el 50%<sup>19</sup>. Se han propuesto distintas explicaciones



a estos datos como la demora en la atención por las normas de distanciamiento social o el miedo al contagio en centros sanitarios, aunque según algunos autores la disminución de los diagnósticos por riesgo competitivo constituye uno de los principales motivos. Asimismo, el retraso en el diagnóstico y tratamiento de las patologías cardiovasculares probablemente ha supuesto un impacto pronóstico en nuestros pacientes, aunque hoy en día todavía no somos capaces de cuantificar la totalidad de sus implicaciones.

Las normas de distanciamiento social, el uso de mascarillas y equipos de protección para evitar la transmisión del SARS-CoV-2 ha cambiado la forma en la que se brinda asistencia médica. En el ámbito de la cardiología, donde se realizan una gran cantidad de pruebas diagnósticas y procedimientos invasivos, las distintas sociedades científicas han publicado protocolos específicos de actuación durante la pandemia (García-Fernández, 2020). En el ámbito del paciente ambulatorio, también se ha producido un cambio del modelo asistencial hacia la consulta telefónica, la monitorización ambulatoria por parte del paciente y la monitorización remota de desfibriladores automáticos implantables, introduciendo un cambio de paradigma asistencial que probablemente veamos potenciado en los próximos años.

## BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez-García J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, *et al.*, (2020). Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. En: *Journal American College of Cardiology*; 76:2334-48.
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart (2020). En: *Circulation Reserch*; 126:1443-55.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, *et al.*, COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up (2020). En *Journal American College of Cardiology*; 75:2950-73.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, *et al.*, COVID-19 and cardiovascular disease (2020). En: *Circulation*; 141:1648-55.
- Fulchand S. Covid-19 and cardiovascular disease (2020). En: *British Medical Journal*; 369:m1997.
- García-Fernández MA, Azcaráte-Agüero PM, Cabrera-Schulmeyer MC, Pozo Leon JL, Gómez de Diefo JJ. Actualización de las recomendaciones sobre la logística de uso de la ecocardiografía durante la pandemia de COVID-19. Recomendaciones de la Sociedad Española de Imagen Cardíaca (2020). En: *Revista de Ecocardiografía Práctica (RETIC)*; 3:1-5.
- Geng YJ, Wei ZY, Qian H-Y, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019 (2020). En: *Cardiovascular Pathology*; 47:107228.

- Gubitosa JC, Kakar P, Gerula C, Nossa H, Finkel D, Wong K, , *et al.*, Marked sinus bradycardia associated with remdesivir in COVID-19: a case and literature review (2020). En: Journal American College of Cardiology Case Report; 2:2260-4.
- Ibáñez B. Myocardial infarction in times of COVID-19 (2020). En: Revista Española de Cardiología; 73: 975–7.
- Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, *et al.*, COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? (2020). En: Heart;106:1127-31.
- Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, *et al.*, Incidence of stress cardiomyopathy during the Coronavirus Disease 2019 pandemic (2020). En: Journal of the American Medical Association Open; 3:e2014780.
- Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, *et al.*, Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance (2021). En: European Heart Journal:ehab075.
- Peng Y, Meng K, He M, Zhu R, Guan H, Ke Z, *et al.*, Clinical characteristics, and prognosis of 244 cardiovascular patients suffering from Coronavirus disease in Wuhan, China (2020). En: Journal of American Heart Association;9:e016796.
- Rudski L, Januzzi JL, Rigolin VH, Bohula EA, Blankstein R, Patel AR, *et al.*, Multimodality imaging in evaluation of cardiovascular complications in patients with COVID-19: JACC Scientific Expert Panel (2020). En: Journal American College of Cardiology; 76:1345–57.
- Romaguera R, Ribera A, Güell-Viaplana F, Tomás-Querol C, Muñoz-Camacho JF, Agudelo V. Reducción de los ingresos por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en Cataluña durante la pandemia de COVID-19 (2020). En: Revista Española de Cardiología; 73:778-80.
- Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac troponin for assessment of myocardial injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week (2020). En: Journal American College of Cardiology; 76:1244-58.
- Soeiro AM, Leal TCAT, Pereira MP, Lima EG, Figueiredo ACBDS, Petriz JLF, Precoma DB, Serrano CV Jr. Position statement on the use of antiplatelet agents and anticoagulants in patients infected with the new Coronavirus (COVID-19) – (2020). En: Arquivos Brasileiros de Cardiologia;115:292-301.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, *et al.*, Fourth Universal definition of myocardial infarction (2018). En: Journal American College of Cardiology;72:2231-64.
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications (2020). En: European Heart Journal ; 41:1798–800.