

Artículo Original de Investigación

Elevación de troponinas y su relación con el pronóstico en pacientes internados con COVID-19. Datos del Registro RACCOVID-19

Troponin elevation and prognosis in hospitalized patients with COVID-19. RACCOVID-19 Registry data

Gerardo Zapata^{MTFAC 1}, Lucía R. Kazelian², Mariano Maydana^{MTFAC 1}, Stella M. Pereiro González², Fernando Bagnera^{MTFAC 1}.

1- Federación Argentina de Cardiología / 2- Sociedad Argentina de Cardiología.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de Enero de 2022

Aceptado después de revisión
el 21 de Febrero de 2022

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

COVID-19.
Troponinas.
Registro.
Mortalidad.
Argentina.

Keywords:

Coronavirus disease 2019
(COVID-19).
Troponin.
Registry.
Mortality.
Argentina.

RESUMEN

Introducción: En el contexto de la enfermedad por Coronavirus (COVID-19), la elevación de troponina (Tn) puede ser causada por múltiples factores. Este aumento se relaciona a resultados adversos y a mayor mortalidad. Se analizaron datos del Primer Registro Argentino de Complicaciones Cardiovasculares en pacientes con COVID-19 (RACCOVID-19).

Objetivo: Relacionar la tasa de elevación de Tn con el pronóstico de los pacientes ingresados a RACCOVID-19.

Material y Métodos: Diseño prospectivo, observacional, multicéntrico (50 centros), de alcance nacional (9 provincias). Se incluyeron pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 que requirieran internación. Se describió la característica basal de la población y se efectuaron comparaciones con aquellos individuos con Tn elevada, evaluándose el pronóstico intrahospitalario en este último grupo.

Resultados: Se determinaron muestras de Tn en 2378 pacientes. La tasa de positividad fue del 15,2% (n=363). Su causa más común fue la relacionada a la infección (inflamatoria) -63%-, seguida de la insuficiencia cardíaca (10%). El grupo de Tn elevada mostró edad más alta, predominio de sexo masculino, mayor tasa de antecedentes de asma / EPOC, diabetes mellitus, insuficiencia renal y formas graves de la enfermedad COVID-19. La mortalidad total fue del 19,3 % (n=523), siendo significativamente superior en aquellos con Tn elevada (43,8% vs 13,9%, p < 0,001). Esta elevación fue predictora independiente de mortalidad.

Conclusiones: El registro RACCOVID-19 mostró una tasa de positividad de Tn del 15,2%. Dichos pacientes presentaron más comorbilidades y formas más graves de la enfermedad. El aumento de la Tn se asoció de forma independiente con mayor mortalidad.

Troponin elevation and prognosis in hospitalized patients with COVID-19. RACCOVID-19 Registry data

ABSTRACT

Background: Coronavirus disease (COVID-19) is one of the largest pandemics known to date. Elevated troponin can be caused by multiple factors, but its increase is related to adverse outcomes and higher mortality. In the First Argentine Registry of Cardiac Complications in patients with COVID-19 (RACCOVID-19) the Argentine Society of Cardiology (SAC) and the Argentine Federation of Cardiology (FAC) data were analyzed.

Objectives: The aim of this study was to learn the troponin elevation rate and its relationship with the prognosis of patients included into the RACCOVID-19.

Methods: A total of 2750 patients were included in 50 centers in 11 provinces of the country from May 18 to October 31, 2020.

Results: Troponin samples were taken from 2378 patients. The positivity rate was 15.2%. The most common cause of troponin elevation was related to infection (inflammatory) followed by heart failure. The group of patients with elevated troponin showed a higher age, predominant male sex, higher rate of history of asthma / COPD, diabetes mellitus, kidney failure and / or dialysis, and

more severe forms of COVID-19. Mortality in the registry was 19.3% and 43.3% in patients with troponin elevation (43.8% vs. 13.9%, $p < 0.001$). Troponin elevation was independently associated with mortality.

Conclusions: The RACCOVID-19 registry showed a troponin positivity rate of 15.2%. These patients presented more comorbidities and more severe forms of the disease. The increase in troponin during hospitalization for COVID-19 is independently associated with higher mortality.

Abreviaturas:

COVID-19: enfermedad por coronavirus 19

SARS COV-2: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2

ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2.

SAC: Sociedad Argentina de cardiología.

FAC: Federación Argentina de Cardiología.

RIC: rango inter cuartilo.

Tn: troponina

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una de las mayores pandemias conocidas al día de la fecha. Desde la aparición del primer caso en China en diciembre de 2019, ya son más de 300 millones de afectados en todo el mundo y 8 millones en la Argentina^{1,2,3}.

La infección por SARS-CoV-2 es causada por la unión de proteínas de superficie virales al receptor humano de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) con su posterior activación con proteasas transmembrana^{4,5}. La ECA2 se halla en altas concentraciones en el corazón, y en menos proporción en células del aparato respiratorio^{6,7}.

En el contexto del COVID-19 la lesión del miocardio, definida por un aumento del nivel de troponina (Tn), ocurre por daño miocárdico no isquémico, incluyendo a la infección respiratoria grave con hipoxemia, sepsis, inflamación sistémica, trombosis pulmonar y embolia, hiperestimulación adrenérgica cardíaca durante la fase de citoquinas, pero también por miocarditis y en menor medida por daño isquémico miocárdico de causa coronario (infarto tipo I)^{8,9}.

Independientemente del mecanismo involucrado, la elevación de Tn se relaciona con la gravedad de la enfermedad, y es un poderoso predictor independiente de resultados adversos, incluso mortalidad^{10,11,12,13}.

Las sociedades científicas del ámbito cardiológico -Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y Federación Argentina de Cardiología (FAC)- han desarrollado el Primer Registro Argentino de Complicaciones Cardiovasculares en pacientes con COVID-19 (RACCOVID-19), con el objetivo de conocer y registrar la aparición de complicaciones cardiovasculares en pacientes con COVID-19, internados en los diferentes establecimientos de salud de nuestro país y evaluar predictores de riesgo de complicaciones cardiovasculares con su impacto pronóstico y su evolución hospitalaria¹⁴.

El objetivo del presente trabajo es analizar la tasa de elevación de Tn y su relación con el pronóstico de los pacientes ingresados a RACCOVID-19.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un registro prospectivo, observacional, multicéntrico. El criterio de inclusión fue pacientes ingresados a los centros participantes con diagnóstico confirmado de COVID-19 por determinación de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR – Polymerase Chain Reaction), mayores de 18 años y que requirieran admisión o internación en cualquier área de la institución. El criterio de exclusión fue patología cardiovascular descompensada iniciada hasta 15 días antes del diagnóstico confirmado de COVID-19.

Definiciones:

- **Injuria miocárdica:** según el grupo de trabajo para la cuarta definición Universal de Infarto Agudo de Miocardio se considera cuando un valor de Tn está por encima del límite superior de referencia del percentil 99 .
- **Injuria miocárdica aguda:** al menos dos determinaciones de Tn de alta sensibilidad, que evidencie aumento y/o descenso con al menos un valor por encima del percentil 99 del valor de referencia, el delta entre ambas determinaciones debe ser mayor al 20%.
- **Injuria miocárdica no aguda:** al menos dos determinaciones de troponina de alta sensibilidad, que no muestren ascenso y/o descenso mayores al 20%.
- **Nuevo infarto agudo de miocardio:** injuria miocárdica aguda más 1 de los siguientes: síntomas de isquemia, cambios en el segmento ST-T del electrocardiograma o desarrollo de Q patológicas, evidencia imagenológica de un trastorno de motilidad parietal miocárdica, identificación de trombo coronario.
- **Miocarditis:** diagnosticada por sospecha clínica, biomarcadores, biopsia miocárdica, resonancia magnética cardíaca u otro método.

Procedimiento:

El registro era de carácter anónimo, para preservar la privacidad y confidencialidad de los datos personales. No hubo seguimiento debido al particular desarrollo de la pandemia, por lo cual se modificó para que no sea necesaria la solicitud del consentimiento informado a cada paciente (Enmienda número 1 del 10 de julio de 2020). Los pacientes se registraron desde el 18 de mayo hasta el 31 de octubre de 2020. (Enmienda número 2 del 18 de setiembre de 2020).

Se obtuvieron la nacionalidad y datos antropométricos, cobertura médica como así también factores de riesgo cardiovasculares y antecedentes patológicos. Se relevaron antecedentes cardiológicos previos. Con respecto a la internación por COVID-19 se recolectaron datos sobre el motivo de

consulta, resultados de laboratorio tanto al ingreso como el valor patológico más importante de cada variable y el valor previo al alta u óbito. Se solicitaron informes de analítica relacionados a la infección y a las complicaciones cardiovasculares, tales como dímero D y Tn. También se registró ingreso a unidades críticas, y las complicaciones cardiovasculares que incluyeron injuria miocárdica, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico o mixto, arritmias, prolongación del intervalo QT, enfermedad trombo-embólica, como así también tipo de tratamientos, específicos para COVID-19 y generales.

Todos los datos se cargaron utilizando la plataforma RE-Dcap.

Análisis estadístico:

Debido a que se planteó un registro de una patología emergente, no se realizó un cálculo formal del tamaño muestral. Los datos continuos se expresan utilizando medias y desvíos estándar si la distribución fuera normal, o medianas y rango intercuartilo en caso contrario. El supuesto de normalidad fue evaluado con la prueba de Shapiro-Wilky con los gráficos cuantil-cuantil (q-q plot). Los datos categóricos se presentan como números y porcentajes. Para la evaluación de la asociación entre las variables cuantitativas se utilizó la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney, en caso de distribución normal y no normal, respectivamente; en caso de asociación entre variables continuas en más de dos grupos se utilizó la prueba de ANOVA o su equivalente no paramétrico, la prueba de Kruskal-Wallis, de acuerdo con la distribución de los datos. Concomitantemente las variables cuantitativas se evaluaron con test de Chi-cuadrado. Para evaluar predictores de evolución se utilizaron modelos de regresión multivariados que, de acuerdo con las variables dependientes a analizar, podrán incluir regresión lineal, logística, de riesgo proporcional de Cox o de Poisson, si se trata de variables continuas, binominales, tiempo hasta el evento o cuentas, respectivamente. Un valor nominal de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Consideraciones éticas:

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la SAC. Se solicitaron las aprobaciones de los Comités de Ética y las autorizaciones de los directores médicos de cada institución. El protocolo se registró en el sistema PRIISA con el número 1394.

RESULTADOS

Se reclutaron 2750 pacientes, la edad media fue de 57 ± 18 años, y el 60,2% eran de sexo masculino. Las características clínicas de la población se muestran en la *Tabla 1*.

El estado clínico de la enfermedad por COVID-19 tuvo la siguiente distribución: asintomático/leve 50,7% (n=1308), moderado/grave 36,5% (n=941) y crítico 12,8% (n=330). El tiempo de internación fue de 10 días (6 - 16). Requirieron asistencia respiratoria mecánica el 14,9% de los pacientes

TABLA 1.

Características basales de la población de RACCOVID-19.

Variable	Frecuencia	Porcentaje	n
Edad (media±DE)	57± 18		2530
Sexo Masculino	1541	60,2	2559
Factores de riesgo CV	1750	67,4	2597
-Hipertensión arterial	1133	43,6	2597
-Diabetes mellitus	480	18,4	2597
-Dislipemia	399	15,3	2597
-Obesidad	799	30,7	2597
-Tabaquismo	399	15,3	2597
Antecedentes patológicos	1072	41,6	2580
-EPOC/Asma	248	9,6	2580
-Insuficiencia renal crónica/diálisis	139	5,3	2580
-Onco-hematológicos	120	4,6	2580
-Tratamiento inmunosupresor	118	4,6	2580
-VIH	44	1,7	2580
-TB	31	1,2	2580
-Enfermedad de Chagas	30	1,2	2580
-Colagenopatía	32	1,2	2580
Antecedentes cardiovasculares	1218	44,2	2750
Hipertensión arterial	1133	43,9	2750
Cardiopatía isquémica	210	7,6	2750
Arritmias	219	8,0	2750
Insuficiencia cardíaca	174	6,3	2750
Valvulopatías	81	2,9	2750
HTP	31	1,1	2750
Cardiopatía congénita	13	0,5	2750

DE: desvío estándar, CV: cardiovascular. HTA: hipertensión arterial. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana, TB: tuberculosis, HTP: hipertensión pulmonar.

(n=410). El 13,4 % de los mismos recibió inotrópicos, y sólo 0,6% oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) u otro tipo de asistencia circulatoria. El tiempo de estadía en unidad de cuidados intensivos fue de 8 días (4-15). Fallecieron durante la hospitalización 523 (19.3 %). La mortalidad de los pacientes con complicaciones cardiovasculares fue del 47,9% (n=410). El promedio de su edad fue de 69,8 años, mientras que el de los dados de alta o trasladados fue de 54,3 años (p: 0,0001).

Elevación de Tn

Se determinaron muestras de Tn en 2378 pacientes. La tasa de positividad fue del 15,2 % (n=363). El 44% (n=160) presentó una sola determinación de Tn por encima del percentil 99 del valor de referencia. El 32,5% (n=118) tuvieron dos determinaciones con un delta mayor al 20%, y el 23,5% (n=85) dos determinaciones de Tn elevadas con ausencia de delta mayor al 20% (*Grafico 1*).

La elevación de la Tn con respecto a la situación clínica de los pacientes internados por COVID-19 fue la siguiente: asin-

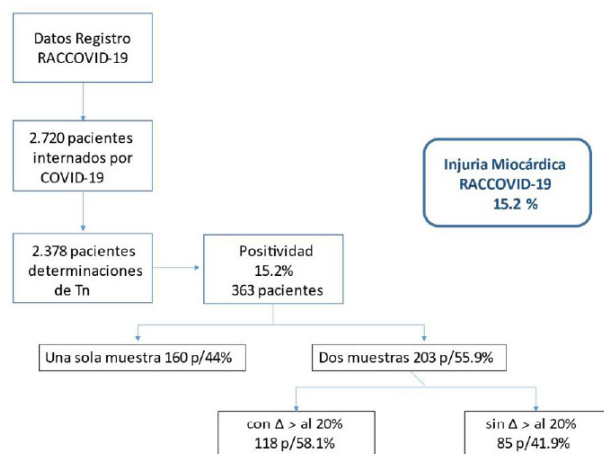


GRAFICO 1.

Elevación y comportamiento de la Troponina

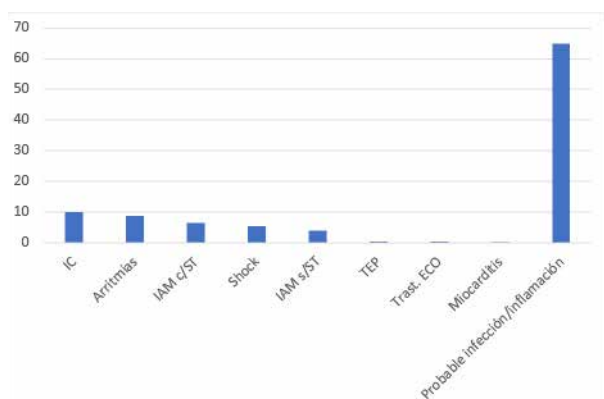


GRAFICO 2.

Situaciones asociadas a elevación de Troponina en RACCOVID-19 expresadas en porcentajes

IC= insuficiencia cardíaca, IAM c/ST= infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, IAM s/ST= infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, TEP= trombo embolismo de pulmón, Trast. ECO= trastornos de la motilidad parietal en el ecocardiograma.

tomáticos/leves (n=1.308) Tn positiva fue 5.5%, moderados/severos (n=941) Tn positiva 9.3%, y el tercer grupo pacientes críticos (n= 30) la troponina positiva se observó en el 14,5%.

Situaciones asociadas a la elevación de Tn

En la mayoría (63,3% - n=230) no se identificaron complicaciones, por lo cual la elevación de Tn podría corresponder a inflamación o la propia infección. En el resto se diagnosticó insuficiencia cardíaca descompensada (10% - n=37), algún tipo de arritmia (8.8% - n=32), infarto agudo de miocardio con elevación del ST (6,6% - n=24), shock (5,5% - n=20), infarto agudo de miocardio sin elevación del ST en (4% - n=15), trombo embolismo de pulmón (0,5% - n=2), trastornos segmentarios en el ecocardiograma (0,5% - n=2) y miocarditis (0,2% - n=1) (Gráfico 2).

El promedio de edad de los pacientes con elevación de Tn fue mayor (65±14 años vs 52±10 años; OR 1,08 IC95% 1,06-1,09), el sexo masculino fue de 68,8% en pacientes con Tn

TABLA 2.

Características clínicas de los pacientes con elevación de troponina.

Variable	OR IC 95%	p
Edad	1.08 (1.06 – 1.09)	<0.0001
Sexo masculino	1.9 (1.56 – 2.53)	<0.0001
Antecedente insuficiencia renal	1.7 (1.14 – 2,60)	<0.0001
Diabetes Mellitus	2.7 (2.11- 3.48)	<0.0001
Asma / EPOC	1.7 (1.26 – 2.48)	<0.0001
Estado clínico grave*	3.31 (2.55 – 4.28)	<0.0001

* incluye: estado moderado, severo y crítico

TABLA 3.

Análisis multivariado.

Variable	OR IC 95%	p
Edad	1.05 (1.04 – 1.07)	<0.0001
Insuficiencia renal / diálisis	3.1 (1.85 – 5.17)	<0.0001
Troponina	1.62 (1.17- 2.26)	<0.0001
Estado clínico grave*	13.2 (8.90 – 19.78)	<0.0001

* incluye: estado moderado, severo y crítico

elevadas comparado con el 52,6% en el grupo Tn normales (OR 1,9 IC95% 1,56 a 2,53). El grupo Tn positiva presentó más frecuentemente antecedentes de asma o EPOC (14% vs. 8,4%; OR 1,7 IC95% 1,26 - 2,48), diabetes mellitus (31% vs. 16,6%; OR 2,7 IC95% 2,11 - 3,48), enfermedad renal y/o diálisis (8,8% vs. 5,6%; OR 1,7 IC95% 1,14 - 2,60), y las formas más graves de la enfermedad (COVID-19 moderada/severa/crítica) (76,5% vs. 49,9%; OR 3,31 IC95% 2,55 - 4,28) (Tabla 2)

La mortalidad total fue del 19,3% (n=523), siendo significativamente superior en aquellos con Tn elevada (43,8% vs 13,9%, p < 0,001).

Una serie de variables se relacionaron significativamente con la mortalidad, dentro de la cuales se identificó a la elevación de Tn como predictor independiente de la misma (Tabla 3).

DISCUSIÓN

En esta serie importante de pacientes del registro RACCOVID-19 a los cuales se les determinó Tn en sangre, la tasa de elevación fue del 15,2%. Este porcentaje incluye a los que tenían al menos una elevación por encima del límite de referencia del percentil 99. En algo más de la mitad se pudo realizar determinaciones seriadas (dos o más muestras), observándose en un 32,5% patrón de ascenso y descenso con un delta mayor al 20%, y en el 23,5% restante un patrón de injuria no aguda. El grupo de individuos con elevación de Tn tuvo mayor mortalidad. Las características clínicas de estos fueron la mayor edad y el predominio del sexo masculino, y los antecedentes de diabetes mellitus, patologías respiratorias y renales, y las formas más graves de la enfermedad por COVID-19.

La tasa de positividad de la Tn es mayor en las formas más severas o críticas de la enfermedad por Covid-19.

Reportes previos muestran una tasa de positividad de la Tn entre el 5 y el 38%^{16,17,18,19,20}. En el estudio de Majure y colaboradores en más de 11.000 pacientes hospitalizados por Covid-19 se analizaron a las 48 horas de admisión 6.247 determinaciones de Tn, de ellos, el 71% tuvo valores normales, 15% una leve elevación por encima del percentil 99, y el 14% una elevación severa por encima del límite superior de referencia. El grupo de Tn positiva mostró mayor edad, sexo masculino y antecedentes cardiovasculares. Estos pacientes requirieron más ingresos a unidades de cuidados intensivos, asistencia respiratoria mecánica y uso de drogas vasopresoras, siendo la mortalidad significativamente mayor¹⁰.

Una revisión sistemática y metaanálisis sobre 27 estudios randomizados y no randomizados, mostraron sobre el análisis de 8.971 pacientes la tasa de injuria miocárdica del 20%, con una sustancial heterogeneidad entre los estudios (I² = 94.9%). La edad, sexo masculino y presencia de comorbilidades se relacionaron con injuria miocárdica¹¹.

Un reciente metaanálisis y meta regresión sobre un total de 12.262 pacientes de 13 estudios mostró un tasa de elevación de Tn del 31%. Los pacientes con Tn elevadas evidenciaron mayor mortalidad (OR 4.75 IC95% 4.07 – 5.53; p < 0,01; I² =19.9%), y al igual que en el presente estudio, estos pacientes fueron de mayor edad, sexo masculino, con diabetes mellitus y antecedentes cardiovasculares¹².

Mecanismos múltiples se asocian a la injuria miocárdica, tales como la propia inflamación y la tormenta de citoquinas, lesión directa mediada por virus, insuficiencia respiratoria hipóxica, baja regulación de receptores ACE2, disfunción endotelial, hipercoagulabilidad, y ruptura aguda de placa aterosclerótica coronaria^{21,22}.

En relación a la lesión miocárdica aguda no isquémica por acción directa del SARS-CoV-2 utilizando los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2, se observó que los pericitos tienen alta concentración de receptores ACE2 y su lesión por SARS-Cov-2 puede dar lugar a una lesión microvascular y de células endoteliales a nivel capilar. Los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica tienen una mayor expresión de ACE2 y riesgo de lesión miocárdica²³.

En el trabajo de Majure y colaboradores, anteriormente mencionado, se realizaron determinaciones no seriadas de Tn, lo cual es una limitación, sugiriendo una baja tasa de injuria miocárdica por acción viral directa o miocarditis, y como probable causa más común el desequilibrio entre la oferta y demanda miocárdico por la infección que ocurre en cualquier estadio de la enfermedad¹⁰.

En RACCOVID-19, en un bajo porcentaje de pacientes la elevación de Tn se asoció clínicamente a insuficiencia cardíaca, arritmias, síndromes coronarios agudos, shock, trombo embolismo pulmonar o miocarditis. En la mayoría de los casos, la elevación de Tn no pudo asociarse a una complicación definida, relacionándose posiblemente a la propia infección. La tasa de injuria miocárdica no relacionada a isquemia miocárdica es similar a reportes previos en

donde la incidencia de infarto de miocardio tipo I o tipo II es muy baja⁹.

Es importante destacar que en RACCOVID-19 la mitad de los pacientes internados durante la primera ola de la pandemia presentaban un cuadro asintomático o leve de COVID-19, lo cual implica que la injuria miocárdica pueda estar subestimada.

LIMITACIONES

Si bien RACCOVID-19 es el único registro realizado en el país, la representatividad es limitada. Los centros fueron seleccionados, relacionados en su mayoría a las sociedades científicas organizadoras. Por último, el período de recolección de datos fue corto y durante la primera ola de la enfermedad en Argentina.

CONCLUSIONES

El registro RACCOVID-19 mostró una tasa de positividad de Tn del 15,2%. Estos pacientes fueron de mayor edad, hombres, con antecedentes de patologías pulmonares, diabetes mellitus, insuficiencia renal o diálisis y se presentaron con las formas más graves de la enfermedad. El aumento de Tn durante la internación por COVID-19 se asoció de forma independiente con mayor mortalidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Johns Hopkins Medicine. COVID-19 Updates. Disponible en <https://www.hopkinsmedicine.org> Acceso 24 de Febrero de 2022.
2. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, et al. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med* 2020; 26: 450 – 452.
3. Zhang T WQ, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol* 2020; 30: 1346 - 1351
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271 - 280.
5. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv*. January 26, 2020. doi:10.1101/2020.01.26.919985.
6. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept* 2012; 2012: 256294 -256294
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497 – 506.
8. Picconi A, Brigida M, Loria V, et al. Role of troponin in Covid-19 pandemic; a review of literature. *Euro Review of Medical and Pharmacological Sciences* 2020; 24: 10293 -10300.
9. Sandoval J, Januzzi J, Jaffe A. Cardiac Troponin for assessment of myocardial injury in Covid-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1244 - 1258.
10. Majure D, Gruberg L, Shahryar S, et al. Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury. *Am J Cardiol* 2021; 138: 100 -106.
11. Plasilumkum N, Chokesuwattanaskul R, Thongprayoo C, et al. Incidence of myocardial injury in COVID-19 infected patients: A systematic review and meta-analysis. *Diseases* 2020; 8: 40.
12. Wibowo A, Pranata R, Akbar MR, et al. Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression. *Int J Infect Dis* 2021; 105: 312 – 318.
13. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. *Circulation* 2020; 141: 1733 – 1735.