



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

**MARCADORES DE DAÑO CARDIACO EN
PACIENTES SARS-CoV-2 POSITIVOS**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DRA. CARMEN DEISY CAICEDO OVIEDO**

**DIRECTORA DE TESIS:
DRA. EN C. NAYELI GORETI NIETO VELÁZQUEZ**

**DIRECTOR METODOLÓGICO:
DRA. EN C. NAYELI GORETI NIETO VELÁZQUEZ**



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA

SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURAN

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

DRA. MARÍA DEL ROSARIO MARTÍNEZ ESTEVES

PROFESORA TITUTAL DEL CURSO

DRA. EN C. NAYELI GORETI NIETO VELÁZQUEZ

DIRECTORA DE TESIS

DRA. EN C. NAYELI GORETI NIETO VELÁZQUEZ

DIRECTOR METODOLÓGICO

HJM 022/21-R

DEDICATORIA

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me formaron con valores y algunas reglas, pero que al final de cuentas me motivaron constantemente a alcanzar mis sueños.

A mis compañeros y amigos de residencia que me acompañaron en esta ardua labor, superando cada obstáculo durante el transcurrir de estos años, que, con su apoyo y fortaleza, juntos, logramos un objetivo más de nuestras vidas.

Dedicado a mis padres: María Eugenia Oviedo y Dagoberto Caicedo.

ÍNDICE

RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO.....	3
SARS-CoV-2.....	3
Análisis filogenético.....	3
Reservorio natural.....	4
Transmisión.....	5
Receptor de SARS-CoV-2 y patogenia.....	5
Hallazgos de autopsia.....	6
Manifestaciones clínicas, complicaciones y resultados de laboratorio.....	7
Factores pronósticos.....	9
Manifestaciones cardiovasculares en pacientes con SARS-CoV-2.....	11
Lesión miocárdica aguda.....	13
Arritmias.....	18
Miocardiopatía.....	19
Insuficiencia cardíaca.....	19
Hallazgos ecocardiográficos.....	20
Marcadores de daño cardíaco.....	21
JUSTIFICACIÓN	28
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	29
OBJETIVOS	29
METODOLOGÍA.....	29
Diseño de la investigación	29
Definición de la población	29
Tamaño de la muestra	29
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de no inclusión.....	30
Criterios de exclusión.....	30
Definición de variables.....	30
Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.....	31
ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	32
RECURSOS.....	32
ASPECTOS ÉTICOS.....	32
ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....	33

RESULTADOS	35
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES.....	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

Marcadores de daño cardiaco en pacientes SARS-CoV-2 positivos.

Dra. en C. Nayeli Goreti Nieto Velázquez

Investigadora en Ciencias Médicas “B”

División de Investigación, Hospital Juárez de México

Dra. Carmen Deisy Caicedo Oviedo

Residente de Medicina Interna, Hospital Juárez de México

NOTA

El presente protocolo tesis de especialidad se deriva de un protocolo de Investigación Original registrado con el número HJM015/20-I, titulado “Marcadores de inflamación y daño cardiaco en pacientes SARS-CoV-2 positivos”. Por este motivo, el formato de Consentimiento informado que se anexa para el registro de la tesis es el que ya fue revisado y aceptado por el CEI en el protocolo registrado. Lo anterior, debido a que no se utilizará otro formato exclusivo del presente protocolo de tesis.

RESUMEN

El SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha causado enfermedad grave en humanos y se ha propagado globalmente. Desde los primeros informes de una nueva enfermedad respiratoria viral que surgió en diciembre de 2019 en la provincia de Hubei, China, la enfermedad se ha extendido a proporciones pandémicas, infectando a decenas de millones de personas en todos los continentes poblados y responsable por más de cuatro millones de muertes. La característica más llamativa de la enfermedad es su heterogeneidad, que va desde la ausencia de síntomas hasta la enfermedad crítica. La edad avanzada, el sexo masculino, y las comorbilidades (incluyendo hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica y enfermedad hepática crónica) se han asociados con peores desenlaces.

COVID-19 interactúa con el sistema cardiovascular en múltiples niveles y provoca lesión y disfunción miocárdica de grado variable. La importancia de la infección por SARS-CoV-2 en el sistema cardiovascular se refleja en las incidencias de lesión miocárdica aguda, arritmias, sepsis, choque séptico, miocarditis viral e insuficiencia cardíaca, que se han reportado en múltiples estudios de manera consistente.

Mientras que COVID-19 principalmente se presenta con síntomas pulmonares, marcadores de lesión miocárdica se han asociado con un aumento de la morbilidad y mortalidad. Se han asociado múltiples mecanismos de lesión miocárdica con COVID-19, incluida la lesión relacionada con la inflamación y tormenta de citocinas, lesión miocárdica directa mediada por ACE2, insuficiencia respiratoria hipoxémica, desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno del miocardio, regulación a la baja de los receptores ACE2, hipercoagulabilidad, lesión endotelial difusa y rotura aguda de la placa.

Sin embargo, el mecanismo exacto de la afectación cardíaca en COVID-19 sigue bajo investigación. Una población vulnerable en particular son los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, que se ha visto tienen más probabilidades de presentar lesión miocárdica después de la infección por SARS-CoV-2 y riesgo más alto de muerte. Estos datos sugieren que los biomarcadores miocárdicos deben evaluarse en pacientes con enfermedad cardiovascular que desarrollan COVID-19 para la estratificación del riesgo y una posible intervención temprana y más agresiva. De lo anterior se resalta la importancia de la vigilancia clínica y mediante pruebas de laboratorio como biomarcadores de daño miocárdico en personas con síntomas recientes de enfermedad aguda para garantizar una identificación adecuada y tratamiento oportuno de estos pacientes.

Por lo tanto, nos enfocaremos en el estudio de marcadores de daño cardíaco en pacientes con COVID-19. Para lo cual, durante 3 meses, se realizará una toma de 2 - 4 ml de sangre venosa periférica en tubos con Heparina a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y se obtendrá el suero; las muestras se almacenarán a -70°C hasta su análisis.

MARCO TEÓRICO

SARS-CoV-2.

Los coronavirus son virus de envoltura ARN que se distribuyen ampliamente entre humanos, otros mamíferos y aves, y causan enfermedades respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas [1]. Se conocen ahora siete especies de coronavirus que causan enfermedad en los humanos. Cuatro virus (229E, OC43, NL63 y HKU1) son prevalentes y típicamente causan síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes [2]. Las otras tres cepas: síndrome respiratorio agudo severo coronavirus (SARS-CoV), el síndrome respiratorio de Oriente Medio coronavirus (MERS-CoV) y ahora el SARS-CoV-2, son de origen zoonótico y causan infección respiratoria aguda, que puede ir desde una afección leve o asintomática hasta el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) [3, 4].

A finales de diciembre de 2019, varias autoridades de salud en Wuhan, provincia Hubei en China, reportaron un clúster de personas con neumonía de causa desconocida [1]. La mayoría de los casos fueron epidemiológicamente ligados a un mercado mayorista de mariscos de Huanan [5]. El 31 de diciembre, la Comisión de Salud Municipal de Wuhan notificó al público de un brote de neumonía de causa no identificada e informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) [6]. El 30 de enero, la OMS declaró el nuevo brote de coronavirus como una emergencia de salud pública de preocupación internacional [7]. El 11 de febrero, El Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al nuevo coronavirus “SARS-CoV-2”, y la OMS nombró a la enfermedad “COVID-19” (coronavirus disease 2019, por sus siglas en inglés) [8]. El 11 de marzo de 2020, la OMS caracterizó oficialmente el brote mundial de COVID-19 como una pandemia [9]. Desde la emisión de esa alerta hasta el 5 de octubre del 2021 la OMS ha registrado 235,175,106 casos confirmados y 4,806,841 casos de muertes por coronavirus alrededor del mundo [10].

Análisis filogenético.

El SARS-CoV-2 es un virus de envoltura de ARN monocatenario de sentido positivo [11]. Como nuevo betacoronavirus, SARS-CoV-2 comparte 79% de identidad de

secuencia del genoma con SARS-CoV y 50% con MERS- CoV. El análisis filogenético de todo el genoma muestra que el SARS-CoV-2 está agrupado con SARS-CoV y coronavirus relacionados con el SARS encontrados en murciélagos, colocándolo en el subgénero *Sarbecovirus* del género *Betacoronavirus* [4]. El SARS-CoV-2 se caracteriza por cuatro principales proteínas estructurales que son importantes para la infectividad y replicación. Estas proteínas incluyen la proteína spike (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La proteína S, que incluye dos subunidades proteicas (S1 y S2), le da al virus su apariencia de corona solar [12]. La proteína S también es importante para unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés), que es el punto de entrada del virus al ser humano y huésped animal. Además, la proteína S se cree que es un importante contribuyente a la respuesta inmunogénica; por lo tanto, es el objetivo de la mayoría vacunas [13].

Reservorio natural.

Los murciélagos son huéspedes naturales importantes de alfacoronavirus y betacoronavirus. El pariente más cercano al SARS- CoV-2 conocido hasta la fecha es un coronavirus de murciélago detectado en *Rhinolophus affinis* de la provincia de Yunnan, China, llamado "RaTG13", cuya secuencia de genoma de longitud completa es 96,2% idéntica a la del SARS-CoV-2 [14]. El descubrimiento de diversos coronavirus de murciélago estrechamente relacionados con SARS-CoV-2 sugiere que los murciélagos son posibles reservorios del SARS-CoV-2 [15]. Sin embargo, sobre la base de hallazgos actuales, la divergencia entre SARS-CoV-2 y los coronavirus de murciélago relacionados probablemente representan más de 20 años de evolución de la secuencia, lo que sugiere que estos coronavirus de murciélagos pueden considerarse solo como el probable precursor evolutivo de SARS-CoV-2 pero no como el progenitor directo de SARS- CoV-2 [16]. Actualmente no está claro si el SARS-CoV-2 fue directamente transferido de murciélagos/pangolines a humanos o un huésped intermedio fue requerido para la transmisión [4].

Transmisión.

Los datos epidemiológicos sugieren que la transmisión por gotas es el modo más común de transmisión. El contacto con superficies es otro posible mecanismo de transmisión [17]. La transmisión también puede ocurrir vía aerosoles, pero no está claro si esta es una fuente importante de infección en humanos fuera del escenario de un laboratorio [17, 18]. La carga viral en el tracto respiratorio superior parece alcanzar su punto máximo en el momento de la aparición de los síntomas y la diseminación viral comienza aproximadamente 2 a 3 días antes del inicio de los síntomas. La transmisión presintomática es conocida ser el mayor contribuidor para la diseminación del virus [19]. El desprendimiento viral alto de la faringe durante la primera semana de infección en un momento en el que los síntomas siguen siendo leves, podría explicar la transmisión eficiente de SARS-CoV-2 [20]. La determinación de un número de reproducción precisa (R_0) para COVID-19 aún no es posible, ya que muchas infecciones asintomáticas no se pueden contabilizar con precisión. Un R_0 estimado de 2,5 (que varía entre 1.8 a 3.6) se ha propuesto para el SARS-CoV-2, en comparación con 2.0-3.0 para el SARS-CoV [21].

Receptor de SARS-CoV-2 y patogenia.

SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que el SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) [14]. La escisión proteolítica de la proteína S por serina proteasas, incluida la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), catepsina L y furina, son necesarios para unirse al receptor ACE2 [22]. TMPRSS2 se expresa altamente en varios tejidos y sitios corporales y se coexpresa con ACE2 en células del epitelio nasal, pulmones y ramas bronquiales, además del tracto gastrointestinal, hígado y riñón, lo cual explica parte del tropismo tisular del SARS-CoV-2 [23]. Una vez que el virus se adhiere a los receptores celulares del huésped, sufre endocitosis, maduración viral, replicación y liberación de más virus dentro del citoplasma de la célula huésped [24].

ACE2 funciona como un regulador maestro del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) principalmente convirtiendo Ang (angiotensina) I y Ang II en Ang 1-9 y Ang 1-7, respectivamente [25]. ACE2 ofrece protección en lesión pulmonar

aguda, sugiriendo que, si bien facilita la entrada viral en la superficie epitelial, el eje ACE2/Ang 1-7 puede ser cuidadosamente manipulado para mitigar las lesiones tisulares inducidas por el SARS-CoV-2 [25, 26]. En modelos experimentales de enfermedad pulmonar, ACE2 catalíticamente activa alivia la lesión pulmonar y daño vascular y previene la hipertensión pulmonar, disminuye la fibrosis pulmonar, la remodelación arterial y mejora el rendimiento del ventrículo derecho debido a una combinación de acción directa en los pulmones y a través del eje intestino-pulmón dependiente de ACE2 [26, 27].

Las primeras descripciones de COVID-19 incluyeron el desarrollo de una tormenta de citocinas como presagio de deterioro clínico [22]. Evidencia clínica y serológica apunta a niveles altos de IL-6, IL-1 β y TNF- α en suero que se asocian con inestabilidad clínica y otros biomarcadores de inflamación [28]. Estudios más recientes que comparan las mediciones de citocinas en suero con otras enfermedades conocidas mediadas por citocinas como la sepsis y el síndrome de liberación de citocinas, han señalado que los niveles de citocinas séricas de los pacientes con COVID-19 fueron sustancialmente menores [29, 30]. Como resultado, el papel directo de las citocinas en la patogenia de la enfermedad ha sido desafiado [22].

Hallazgos de autopsia.

Estudios de autopsia de pacientes que han fallecido por infección grave por SARS CoV-2 revelan la presencia de lesión de la pared alveolar y daño alveolar difuso compatible con SDRA. Sin embargo, en comparación con SDRA clásico, los estudios de autopsias también indican una mayor carga de trombos en los capilares pulmonares, que sugiere un mayor papel patógeno de vasculopatía trombótica y microangiopática en SDRA relacionado a COVID-19 [31].

El estudio de una cohorte de 21 autopsias analizadas de dos Hospitales suizos informó los siguientes hallazgos a nivel cardiovascular: hipertrofia miocárdica en el 71% que se correlacionó con la alta prevalencia de hipertensión en esta cohorte, hubo un caso con infarto agudo de miocardio, en tres pacientes se observó necrosis focal hiperaguda de cardiomiocitos como secuela del choque, seis pacientes de 76 a 96 años fueron diagnosticados con amiloidosis cardíaca senil, según lo confirmado por

inmunohistoquímica; entre estos casos se observaron depósitos de amiloide en los vasos pulmonares en tres casos. Aterosclerosis generalizada grave, definida por la presencia de placas ulceradas de la aorta, estuvo presente en el 70% de los casos [32].

Manifestaciones clínicas, complicaciones y resultados de laboratorio.

El período de incubación promedio para COVID-19 es aproximadamente 4 días (2-7) [33]. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la disnea fue de 5 días, hospitalización 7 días y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) 8 días [34, 55]. La edad media de los pacientes hospitalizados varía entre 47 y 73 años, y la mayoría de las cohortes tienen una preponderancia masculina de aproximadamente 60% [17, 33, 35]. En un estudio de 44 672 pacientes con COVID-19 en China, el 81% de los pacientes tenía manifestaciones leves, el 14% tenía manifestaciones graves y 5% tuvo manifestaciones críticas (definidas por insuficiencia respiratoria, choque séptico y/o disfunción orgánica múltiple) [36].

Aunque aproximadamente el 25% de los pacientes infectados tienen comorbilidades, 60% a 90% de los pacientes infectados hospitalizados tenían comorbilidades. Las comorbilidades más frecuentes en pacientes hospitalizados incluyen hipertensión (48-57%), diabetes (17-34%), enfermedad cardiovascular (21-28%), enfermedad pulmonar crónica (4-10%), enfermedad renal crónica (3-13%), malignidad (6-8%) y enfermedad hepática crónica (<5%) [37, 38, 39].

Los síntomas más comunes en pacientes hospitalizados son fiebre (hasta el 90% de los pacientes), tos seca (60-86%), dificultad para respirar (53-80%), fatiga (38%), náuseas/vómitos o diarrea (15-39%) y mialgia (15-44%) [35, 40]. Síntomas olfativos y/o gustatorios han sido reportados en 64% a 80% de los pacientes [41, 42]. La anosmia o ageusia pueden ser el único síntoma de presentación en aproximadamente el 3% de los pacientes [42]. En un estudio dirigido por el equipo de Nan-Shan Zhong, muestrearon 1099 casos confirmados por laboratorio y encontraron que las manifestaciones clínicas comunes incluyeron fiebre (88,7%), tos (67,8%), fatiga (38,1%), producción de esputo (33,4%), dificultad para respirar (18,6%), dolor de

garganta (13,9%) y cefalea (13,6%). Además, una parte de los pacientes manifestaron síntomas gastrointestinales, con diarrea (3,8%) y vómitos (5,0%) [33].

En los resultados de los exámenes de laboratorio, la mayoría de los pacientes tenía recuentos de glóbulos blancos normales o disminuidos y linfocitopenia [33, 43]. Pero en los pacientes graves, el recuento de neutrófilos, dímero D, urea en sangre y niveles creatinina fueron significativamente más altos, y los recuentos de linfocitos continuaron disminuyendo. Además, marcadores inflamatorios como IL-6, IL-10, TNF- α aumentaron. Los datos mostraron que los pacientes de la UCI tenían niveles plasmáticos más altos de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF, por sus siglas en inglés), proteína inducida por interferón gamma de 10 kD (IP-10), proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1), proteína 1- α macrófagos inflamatorios (MIP-1 α) y TNF- α , que los pacientes no UCI [40].

Una revisión sistemática de 19 estudios de 2874 pacientes quienes fueron mayormente de China (edad media 52 años), informó una gama típica de anomalías de laboratorio observadas en COVID-19, incluyendo una proteína C reactiva elevada (>60%), lactato deshidrogenasa elevada (aproximadamente 50-60%), alanina aminotransferasa elevada (aproximadamente un 25%), y aspartato aminotransferasa elevada (aproximadamente el 33%) [44]. La anomalía hematológica más común fue la linfopenia (recuento absoluto de linfocitos $<1,0 \times 10^9/L$), que está presente hasta el 83% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 [33, 40]. También se observó modesta prolongación del tiempo de protrombina (prolongada en $> 5\%$), trombocitopenia leve (aproximadamente 30%) y valores elevados de dímero D (presente en 43-60%) [33, 45, 46]. Sin embargo, la mayoría de estas características de laboratorio son inespecíficas.

Aproximadamente del 17% al 35% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 se tratan en una UCI, más comúnmente debido a falla respiratoria hipoxémica [17]. Entre los pacientes en UCI, 29% al 91% requieren ventilación mecánica invasiva [38, 47]. Además del síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), los pacientes hospitalizados pueden desarrollar lesión renal aguda (9%), disfunción hepática (19%), hemorragia y disfunción de la coagulación (10-25%) y choque séptico (6%) [17, 46,

47]. COVID-19 también puede conducir a miocarditis, miocardiopatía, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica [48, 49]. Enfermedad cerebrovascular aguda y encefalitis se observan con enfermedad grave (hasta el 8% de los pacientes) [50]. Eventos tromboembólicos venosos y arteriales ocurren en 10% a 25% en pacientes hospitalizados [51].

Factores pronósticos.

Este un estudio de cohorte retrospectivo de 201 pacientes de 21 a 83 años con neumonía COVID-19 confirmada, 84 (41,8%) pacientes desarrollaron SDRA, 53 (26,4%) ingresaron a la unidad de cuidados intensivos, 67 (33,3%) recibieron ventilación mecánica y 44 (21,9%) fallecieron. La edad avanzada (≥ 65 años), fiebre elevada (≥ 39 °C), comorbilidades (p. ej., hipertensión, diabetes), neutrofilia, linfocitopenia (así como recuentos inferiores de células T CD3 y CD4), índices elevados relacionados con daño de órgano blanco (p. ej., AST, urea, LDH), índices elevados relacionados con la inflamación (Proteína C reactiva de alta sensibilidad y ferritina sérica elevadas) y elevación de indicadores relacionados con la función de coagulación (PT y dímero D) se asociaron significativamente con mayores riesgos de desarrollo de SDRA [52].

De un total de 5700 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado de la ciudad de New York con mediana de edad de 63 años (IQR 52-75), 2634 pacientes cumplieron con el desenlace del estudio (alta hospitalaria o muerte); de éstos, 373 (14,2%) fueron tratados en la UCI, 320 (12,2%) recibieron tratamiento con ventilación mecánica invasiva, 81 (3,2%) fueron tratados con terapia de reemplazo renal, y 553 (21%) fallecieron. La mortalidad para los que recibieron ventilación mecánica fue del 88,1% (n = 282). Las tasas de mortalidad para quienes recibieron ventilación mecánica en los grupos de edad de 18 a 65 y mayores de 65 fueron 76,4% y 97,2%, respectivamente. Tasas de mortalidad para aquellos en los grupos de edad de 18 a 65 y mayores de 65 que no recibieron ventilación mecánica fueron 19,8% y 26,6%, respectivamente [37].

En un informe de 4103 pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado por laboratorio en la ciudad de Nueva York, 1999 requirieron ingreso hospitalario, de los

cuales 1582 experimentaron un desenlace del estudio: 932/1.582 (58,9%) fueron dados de alta sin complicaciones y 650/1.582 (41,1%) experimentaron enfermedad crítica. Entre los 650 pacientes con enfermedad crítica, 68,5% requirieron ventilación mecánica, 13,7% requirieron cuidados intensivos sin ventilación mecánica, y 17,8% fueron dados de alta a un hospicio o fallecieron [53].

En el análisis multivariado, los factores más asociados a hospitalización fueron la edad de 75 años o más (OR 66,8, IC del 95%, 44,7 a 102,6), edad 65-74 (OR 10,9, IC del 95%, 8,35 a 14,34), IMC > 40 (OR 6,2, IC del 95%, 4,2-9,3), y antecedentes de insuficiencia cardíaca (OR 4,3 IC del 95%, 1,9-11,2). Los factores más asociados con enfermedad crítica fueron la saturación de oxígeno al ingreso <88% (OR 6,99; IC del 95%: 4,5 a 11,0), dímero D >2500 (OR 6,9; IC del 95%, 3,2 a 15,2), ferritina >2500 (OR 6,9, IC del 95%, 3,2-15,2) y proteína C reactiva >200 (OR 5,78, IC del 95%, 2.6 a 13.8). Las elevaciones tempranas en la proteína C reactiva y el dímero D tuvieron la asociación más fuerte con el uso de ventilación mecánica y mortalidad. También es notable que la condición crónica con asociación más fuerte con enfermedad crítica fue la obesidad. En general, encontramos que la edad y las comorbilidades son potentes predictores de la necesidad de hospitalización; sin embargo, el grado de hipoxemia y los marcadores de inflamación son los predictores más fuertes de malos resultados durante la hospitalización [53].

En el estudio de Linding Wang et al., el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) de IL-6 que se utilizó para predecir la gravedad de COVID-19 fue de 0,795 (P <0,0001). El punto crítico óptimo de IL-6 en el grupo fue de 24,3 pg/ml. De manera similar, el AUC utilizado por dímero D para predecir la gravedad de la neumonía fue de 0,750 (P = 0,0053). El punto crítico óptimo fue 0,28 ng/L. Cuando se utilizaron IL-6 y dímero D para la detección combinada, el AUC para predecir la gravedad fue 0,840 (P <0,0001). La IL-6 [OR = 17,304 (IC del 95%: 2,416; 123,933), P = 0,005] y dímero D [OR = 12,319 (IC del 95%) 1,716; 85,862), P = 0,012] fueron factores de riesgo independientes para la gravedad de COVID-19 [54].

Personas con diabetes mellitus preexistente, hipertensión y enfermedades pulmonares están en particular riesgo de infección por COVID-19, y esto

probablemente se deba a un sistema renina-angiotensina desregulado que ocurre en estas condiciones [25, 33, 55]. La importancia de la infección por SARS-CoV-2 en el sistema cardiovascular se refleja en las incidencias de lesión aguda del miocardio (niveles de troponina I de alta sensibilidad elevada y/o nuevas anomalías en el electrocardiograma/ecocardiograma), arritmias, sepsis, choque séptico, miocarditis viral e insuficiencia cardíaca (niveles elevados de NT-proBNP, disfunción sistólica en resonancia magnética cardíaca) [56]. Anomalías adicionales de pruebas de laboratorio, incluyendo la elevación del dímero D refleja un riesgo de trombosis aumentado, que puede conducir a síndrome coronario agudo, y niveles elevados sostenidos de citocinas inflamatorias a lo largo del curso clínico sugieren inflamación sistémica y tisular progresiva en pacientes con COVID-19 [55].

Manifestaciones cardiovasculares en pacientes con SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 puede causar tanto secuelas cardiovasculares directas como secuelas indirectas, incluida lesión miocárdica aguda, miopericarditis, síndrome coronario agudo, miocardiopatía, cor pulmonale agudo, arritmias, insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico [57, 58]. Mecanismos clave que pueden tener un papel en la fisiopatología de la lesión secundaria a la infección por SARS-CoV-2 incluyen toxicidad viral directa, daño de las células endoteliales y tromboinflamación, desregulación de la respuesta inmune y desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). La importancia relativa de estos mecanismos en la fisiopatología de COVID-19 actualmente no se comprende completamente [59].

Comorbilidades cardiovasculares, incluyendo enfermedades cardiovasculares preexistentes y anomalías cardiovasculares de nueva aparición, son prevalentes en pacientes con infección por SARS-CoV-2, y estos pacientes tienen un mayor riesgo de padecer enfermedad severa y mortalidad [60]. Se desconoce si la presencia de enfermedades cardiovasculares comórbidas plantea un riesgo independiente o si esto es mediado por otros factores (p. ej., edad) [58]. Sin embargo, es posible que estos pacientes sean azotados mucho más por el virus debido a una regulación al alza de receptores ACE2 (que facilitarían la entrada viral) e inflamación sistémica preexistente y desregulación cardiovascular por excitación de la señalización del SRRRA [60].

En un metaanálisis, los pacientes con COVID-19 con hipertensión tenían un cociente relativo de riesgo de 2,03 (IC del 95%: 1,54-2,68, $p < 0,00001$) de tener una enfermedad grave/requerir atención en la UCI en comparación con los que no tienen hipertensión. Pacientes con enfermedad coronaria/enfermedad cerebrovascular tenían un cociente relativo de riesgo de 3,3 (IC del 95%: 2,03 a 5,36, $p < 0,00001$) de tener enfermedad grave/requerir atención en la UCI en comparación con aquellos sin enfermedades cardiovasculares [61].

Análisis de una cohorte de 1099 pacientes con COVID-19 reveló que el 24% tenía alguna comorbilidad (58% con intubación o muerte), 15% tenían hipertensión (36% con intubación o muerte), 7,4% tenía diabetes mellitus (27% con intubación o muerte), y 2.5%, enfermedad coronaria (9% con intubación o muerte) [33]. Un metaanálisis de 8 estudios de China, incluidos 46248 pacientes infectados mostraron que las comorbilidades más prevalentes fueron hipertensión ($17\% \pm 7\%$ [IC del 95%, 14% a 22%]) y diabetes mellitus ($8\% \pm 6\%$ [IC del 95%, 6% a 11%]), seguida de enfermedad cardiovascular ($5\% \pm 4\%$ [IC del 95%, 4% a 7%]) [62]. En comparación con pacientes sin comorbilidades (tasa de letalidad [CFR] del 0,9%), los pacientes con comorbilidades médicas tienen un aumento significativo de CFR siendo del 10,5% para ECV, 7,3% para diabetes mellitus y 6% para hipertensión [6].

El mecanismo exacto de la afectación cardíaca en COVID-19 sigue bajo investigación. Un potencial mecanismo es la afectación directa del miocardio mediada por ACE2 [58]. Durante el brote de SARS en Toronto, ARN viral del SARS-CoV fue detectado en el 35% de los corazones sometidos a autopsia [63]. Los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente pueden tener niveles más altos de ACE2, que potencialmente los predispondría a padecer formas más severas de COVID-19 [64]. Además, disfunción ventricular derecha aislada puede ocurrir como resultado de presiones vasculares pulmonares elevadas secundaria a SDRA, tromboembolismo pulmonar, o lesión potencialmente mediada por virus en el endotelio vascular y el músculo liso [59, 65]. Otros mecanismos sugeridos de afectación cardíaca relacionada con COVID-19 incluyen una tormenta de citocinas, mediada por una respuesta desequilibrada entre subtipos de células T helper y calcio intracelular excesivo inducido por hipoxia que conduce a la apoptosis de los miocitos cardíacos [66, 67].

Otras etiologías potenciales de daño miocárdico no específicas a COVID-19 incluyen isquemia grave o infarto de miocardio en pacientes con enfermedad coronaria preexistente, disfunción miocárdica mediada por estrés, miocardiopatía inducida por taquicardia y aturdimiento miocárdico después de reanimación o hipotensión prolongada [59].

Lesión miocárdica aguda.

La lesión miocárdica aguda es la complicación cardiovascular más comúnmente descrita en COVID-19. Diferentes informes han utilizado diferentes definiciones de lesión miocárdica aguda, incluido el aumento de enzimas cardíacas (diferentes biomarcadores y puntos de corte) y/o anomalías electrocardiográficas. Sin embargo, una elevación de troponina I cardíaca de alta sensibilidad (cTnI) por encima del percentil 99 superior al límite de referencia es la definición más comúnmente utilizada [68]. La lesión cardíaca aguda se ha demostrado consistentemente como un fuerte marcador de pronóstico negativo en pacientes con COVID-19 [55, 66].

La lesión miocárdica, evidenciada por biomarcadores cardíacos elevados, fue reconocido entre los primeros casos en China. En el estudio de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China, la lesión cardíaca (troponina I cardíaca de alta sensibilidad [hs-cTnI] elevada o anomalías nuevas en el electrocardiograma o ecocardiográficas) estuvo presente en el 7,2% de los pacientes en general y en el 22% de los pacientes que requirieron atención en la UCI [55]. El informe de la Comisión de Salud Nacional de China informó que casi el 12% de los pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida tenían niveles elevados de troponina durante la hospitalización [67]. En particular, hs-cTnI fue mayor al percentil 99 en el 46% de los no supervivientes en comparación con el 1% de supervivientes [66].

Según un metaanálisis de 43 estudios que informaron problemas cardíacos en pacientes con COVID-19, se reveló un 19% (IC del 95%: 0,15-0,22 y $p < 0,001$) de prevalencia de lesión cardíaca del total de pacientes con COVID-19, un 36% (IC del 95%: 0.25-0.47 y $p < 0.001$) de prevalencia de lesión cardíaca en pacientes con COVID-19 grave y 48% (IC del 95%: 0.30-0.66 y $p < 0.001$) de prevalencia de lesión

cardíaca en el grupo de no supervivientes. El análisis agrupado de siete estudios encontró que los pacientes con lesión cardíaca eran cinco veces más propensos a requerir ingreso a UCI (ES = 5.03, IC 95%: 2.69-9.39, $I^2 = 87.2\%$, y $p < 0,001$), y tenían aproximadamente un riesgo de mortalidad cinco veces mayor (ES = 4,99, IC del 95%: 3,38-7,37, $I^2 = 91,4\%$ y $p < 0,001$). El análisis de subgrupos según datos ajustados por covariables indicó que la lesión cardíaca fue significativamente asociada con un aumento de la mortalidad por todas las causas (HR = 3,06 IC del 95%: 1,52-6,16, $I^2 = 93,1\%$ y $p=0,002$) [69].

Los resultados de este metaanálisis indicaron que la prevalencia de lesión cardíaca está incrementada en pacientes con COVID-19, particularmente en aquellos con la forma más severa de la enfermedad. Este metaanálisis mostró que la prevalencia de lesión cardíaca fue del 19% (IC 95%: 15-22%) entre pacientes con COVID-19, y aumentó al 36% (IC 95%: 25-47%) entre pacientes graves con COVID-19. Además, la lesión cardíaca estuvo significativamente relacionada con pobres desenlaces y mortalidad en pacientes con COVID-19 [69].

En una serie que evaluó el impacto de lesión miocárdica en COVID-19, que comprendió 6.247 pacientes ingresados con COVID-19 que tenía niveles de troponina sérica evaluados, se hicieron las siguientes observaciones: (1) pacientes con troponina leve o severamente elevada tenían un incremento dos a cuatro veces en el riesgo de muerte, respectivamente, que los pacientes con niveles normales de troponina; (2) los pacientes con troponina elevada eran más a menudo mayores, varones y tenían significativamente más ECV que los pacientes con niveles normales de troponina; (3) hubo un aumento creciente en los marcadores inflamatorios y de fase aguda que se correlacionaron con los resultados de troponina elevada; (4) pacientes con niveles de troponina elevada fueron admitidos con frecuencia en una UCI, requirieron ventilación mecánica y fueron tratados con vasopresores; y (5) la troponina elevada fue un predictor independiente de mortalidad hospitalaria independientemente de la ECV basal, evidencia electrocardiográfica de IAM, o el grado de elevación de marcadores inflamatorios y de fase aguda [70].

En este estudio, aproximadamente el 30% de los pacientes a quienes se les evaluó la troponina dentro de las 48 horas posteriores a la admisión tenía evidencia de al menos una lesión miocárdica leve, con 14% con lesión miocárdica grave reflejada por una elevación de troponina >3 veces el límite superior de la normalidad. Una historia previa de ECV fue común en pacientes ingresados con COVID-19, y la carga de ECV fue más prevalente en pacientes con troponina leve y severamente elevada. Sin embargo, en el modelo de regresión multivariado, la ECV no predijo de forma independiente la supervivencia, con la excepción de la diabetes mellitus, un factor de riesgo conocido de resultados desfavorables con COVID-19 [70].

Como se ha mencionado hasta el momento, los pacientes con riesgo de lesión miocárdica son mayores y tienen mayor prevalencia de hipertensión, enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca y diabetes. Los pacientes con lesión miocárdica también tienen evidencia de inflamación sistémica más grave, que incluye niveles altos de proteína C reactiva y procalcitonina, así como altos niveles de otros biomarcadores de lesión y estrés miocárdico, tales como creatina quinasa, mioglobina y NT-pro-BNP [71].

Shi et al presentaron un estudio de cohorte de 416 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado por laboratorio. 82 pacientes (19,7%) con lesión cardíaca y 334 pacientes (80,3%) sin lesión cardíaca. Los pacientes con lesión cardíaca eran mayores (mediana de edad, 74 [34-95] años frente a 60 [21-90] años; $P < 0,001$) y las comorbilidades incluida la hipertensión (59,8% frente a 23,4%), diabetes (24,4% frente a 12,0%), enfermedad coronaria (29,3% frente a 6,0%), enfermedad cerebrovascular (15,9% frente a 2,7%), insuficiencia cardíaca crónica (14,6% frente a 1,5%); estuvieron presentes más a menudo en los pacientes con lesión cardíaca (todos con $P < 0,001$) [72].

La tasa de mortalidad fue mayor entre los pacientes con lesión cardíaca vs sin lesión cardíaca (51,2% frente a 4,5%; $P < 0,001$). El modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox ajustado multivariable mostró un mayor riesgo de muerte en pacientes con lesión cardíaca que aquellos sin lesión cardíaca, ya sea durante el tiempo desde el inicio de los síntomas (HR 4,26 [IC del 95%, 1,92-9.49]) o tiempo

desde la admisión hasta el punto final del estudio (HR 3.41 [IC del 95%, 1,62-7,16]). Este estudio encontró lesión cardíaca en el 19,7% de los pacientes y demostró que la lesión cardíaca se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19 [72].

El estudio también encontró que marcadores de respuesta inflamatoria como la proteína C reactiva, procalcitonina, y leucocitos, aumentaron significativamente entre pacientes que sufrieron una lesión cardíaca. Además, las enfermedades cardiovasculares preexistentes también pueden ser más susceptibles a la lesión cardíaca inducida por COVID-19, ya que aproximadamente 30% y 60% de los pacientes con lesión cardíaca en el presente estudio tenía antecedentes de enfermedad coronaria e hipertensión, respectivamente, que fueron significativamente más prevalentes en aquellos con lesión cardíaca [72].

Guo et al comunicaron observaciones similares en pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado por laboratorio. De 187 pacientes, 66 (35,3%) tenían ECV subyacente, incluida hipertensión, enfermedad coronaria y miocardiopatía, y aquellos con niveles elevados de TnT eran mayores (edad media [DE], 71,40 [9.43] vs 53.53 [13.22]) y tenían una mayor proporción de hombres (34 [65,4%] frente a 57 [42,2%]). En el estudio, 27,8% presentaron lesión miocárdica como lo demuestra la elevación de los niveles de TnT, y la mortalidad fue marcadamente mayor en pacientes con niveles elevados de TnT que en pacientes con niveles normales de TnT (59,6% vs 8,9%). Pacientes con ECV subyacente y niveles elevados de TnT tuvieron la mayor mortalidad (69,44%). Sin embargo, los pacientes con ECV, pero con niveles normales de TnT durante el curso de la enfermedad experimentaron un pronóstico más favorable, en comparación con pacientes con niveles elevados de TnT, pero sin ECV subyacente (mortalidad, 13,3% frente a 37,5%) [56].

Guo et al. proporcionan información adicional de que los niveles de TnT se asocian significativamente con niveles de proteína C reactiva y péptido natriurético de tipo pro-B N-terminal (NT-proBNP), vinculando así la lesión miocárdica a la severidad de la inflamación y disfunción ventricular [71]. El estudio demuestra que los pacientes con ECV y otras condiciones comórbidas son más propensos a experimentar lesión

miocárdica durante el curso de COVID-19. Para pacientes con ECV subyacente, incluida la hipertensión, enfermedad coronaria y miocardiopatía, la enfermedad viral puede dañar las células del miocardio a través de varios mecanismos que incluyen daño directo por el virus, respuesta inflamatoria sistémica, desestabilización de la placa e hipoxia agravada [56].

Como con otros coronavirus, el SARS-CoV-2 puede provocar intensa liberación de múltiples citocinas y quimiocinas, que pueden conducir no solo a la inflamación vascular y la inestabilidad de la placa, sino también inflamación del miocardio [40, 56]. Cabe destacar que los artículos de Shi et al y Guo et al, abordan la afinidad marcada de SARS-CoV-2 por la enzima convertidora de angiotensina 2 del huésped receptor que aumentan la posibilidad de infección viral directa del endotelio vascular y del miocardio [63]. Por tanto, es posible que en algunos pacientes con o sin enfermedades cardiovasculares preexistentes, la lesión miocárdica asociada a COVID-19 podría representar miocarditis [67].

En un reporte de caso se describe una mujer italiana de 53 años sin historia previa de enfermedad cardiovascular, que dio positivo para COVID-19 y presentó una semana previa fiebre y tos seca. La electrocardiografía mostró elevación difusa del segmento ST y se detectaron niveles elevados de troponina T de alta sensibilidad y NT-pro-BNP. No hubo evidencia de enfermedad coronaria obstructiva en la angiografía coronaria. La resonancia magnética cardíaca mostró aumento del espesor de la pared con hipocinesia biventricular difusa y severa disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección del 35%), además de edema miocárdico intersticial biventricular marcado y también hubo realce tardío difuso de gadolinio que afectaba toda la pared biventricular [73].

El inicio de los síntomas varios días después del síndrome similar a la influenza refleja los mecanismos propuestos como una posible diseminación del virus por miocitos (lesión viral directa), la activación del sistema inmunológico y, en última instancia, el inicio clínico de insuficiencia cardíaca; todos estos hallazgos consistentes con miopericarditis [73]. Sin embargo, mientras que el aislamiento del virus de tejido miocárdico ha sido reportado en algunos estudios de autopsias, otros informes

patológicos han descrito infiltrados inflamatorios sin evidencia miocárdica de SARS-CoV-2 [74, 75, 76].

El corazón y los vasos son objetivos potenciales de COVID-19, sin embargo, no hay hallazgos que proporcionen evidencia de infección directa y replicación de SARS-CoV-2 en las células del corazón [77]. En un único reporte de caso de un paciente de 69 años con síntomas similares a la influenza que empeoró rápidamente a dificultad respiratoria y choque cardiogénico, la biopsia endomiocárdica mostró por microscopía electrónica partículas virales en macrófagos, pero no en cardiomiocitos u otros tipos de células cardíacas, por lo tanto, no es posible inferir sobre el cardiotropismo viral. Como lo comentaron los autores, no se puede excluir que los macrófagos detectados en el corazón incorporaron las partículas virales durante la viremia [74, 77]. Este caso demuestra sin duda alguna que el corazón puede estar directamente involucrado en la infección con manifestaciones clínicas similares a las de la miocarditis fulminante, pero con evidencia patológica de inflamación miocárdica de muy bajo grado y ausencia de necrosis de los cardiomiocitos [74].

Sobre esta base, la elevación de troponina en el entorno de COVID-19 puede explicarse por diferentes causas: (1) lesión miocárdica no isquémica relacionada con diferentes mecanismos (p. ej., hipoxia grave, sepsis, inflamación sistémica, tromboembolismo, tormenta de citocinas, miocardiopatía por estrés) en lugar de una miocarditis linfocítica viral típica; y (2) lesión miocárdica isquémica con también diferentes mecanismos potenciales (p. ej., rotura de placa, espasmo coronario, microtrombos o lesión endotelial o vascular). En ambos casos la elevación de troponina puede exacerbarse por insuficiencia renal concomitante [77]. Datos de alta calidad y criterios de estandarización son carentes, y se justifican estudios adicionales utilizando la definición universal más reciente de infarto de miocardio [78].

Arritmias.

Se sabe que tanto taquiarritmias como bradiarritmias ocurren en COVID-19. Un estudio que describe el perfil clínico y los resultados en 138 pacientes chinos con COVID-19 informaron una incidencia del 16,7% de arritmias. La incidencia fue mucho mayor (44,4%) en aquellos que requieren ingreso en UCI en comparación con

aquellos que no requieren admisión a UCI (8,9%) [55]. Du y sus colegas informaron que la arritmia ocurrió en 51 de 85 casos fatales de COVID-19 de Wuhan, y 2 pacientes murieron de arritmias malignas [79]. En otro estudio en el que participaron 187 pacientes con infección por COVID-19, las arritmias ventriculares malignas potencialmente mortales como taquicardia ventricular y fibrilación ventricular se observaron en 11 pacientes (5,9%). Además, los pacientes con troponina T elevada experimentó un mayor riesgo de arritmias ventriculares (17,3% en el grupo de troponina T alta versus 1,5% en el grupo de troponina T normal, $P < 0,001$) [56].

La alta prevalencia de arritmia podría atribuirse, en parte, a desordenes metabólicos, hipoxia, estrés neurohormonal o inflamatorio en el contexto de una infección viral en pacientes con o sin ECV previa. Sin embargo, la nueva aparición de taquiarritmias malignas en el contexto de elevación de la troponina debe despertar sospechas de miocarditis subyacente [57, 80].

Miocardiopatía.

Varios estudios han observado la aparición de miocardiopatía en pacientes con COVID-19. Entre 21 pacientes críticamente enfermos con COVID-19, se desarrolló miocardiopatía en 7 (33,3%) pacientes [81]. Mientras tanto, en un estudio observacional unicéntrico, 8 de 187 pacientes con COVID-19 tenía miocardiopatía preexistente [56]. Cabe señalar que varios medicamentos empleados en COVID-19 también puede conducir a miocardiopatía incluida la cloroquina, interferón y bevacizumab [57].

Insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca es una complicación común de COVID-19 debido al deterioro de la función cardíaca preexistente, miocardiopatía y miocarditis de reciente desarrollo [60]. En un estudio de cohorte multicéntrico en el que participaron 191 pacientes con COVID-19, se observó falla cardíaca en el 23% de los pacientes, y más prevalente en los no sobrevivientes en comparación con los supervivientes (52% frente a 12%, $p < 0,0001$) [66]. La insuficiencia cardíaca se caracteriza por una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y NT-pro-BNP drásticamente elevado [60]. Guo y colegas informaron de una estrecha correlación entre los niveles de NT-

proBNP y troponina T, lo que indica que los pacientes con lesión miocárdica tienen un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca [56].

Si la insuficiencia cardíaca es más comúnmente debido a la exacerbación de una disfunción ventricular izquierda preexistente versus una nueva miocardiopatía (ya sea debido a miocarditis o miocardiopatía por estrés) sigue sin estar claro. Insuficiencia cardíaca derecha e hipertensión pulmonar asociada, deberían también ser considerada, en particular en el contexto de enfermedad pulmonar parenquimatosa y SDRA [57].

Hallazgos ecocardiográficos.

En un grupo de estudio que incluyó 100 pacientes sometidos a evaluación ecocardiográfica (edad $66,1 \pm 17,3$ años, 63% varones), 61 pacientes fueron clasificados con enfermedad leve (saturación de oxígeno $\geq 94\%$ en el aire ambiente), 29, con enfermedad moderada (necesidad de oxígeno), y 10, con enfermedad grave (necesidad de ventilación mecánica). Las comorbilidades estuvieron presentes en el 72% de los pacientes, siendo la hipertensión la más común, seguido de diabetes, obesidad y enfermedad coronaria. La troponina I, proteína C reactiva (PCR), péptido natriurético cerebral (BNP) y dímero D estaban elevados en un 20%, 87%, 30% y 58%, respectivamente [82].

El patrón ecocardiográfico más común entre los pacientes con infección por COVID-19 fue la dilatación del ventrículo derecho (VD) con o sin disfunción (39%), seguida de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) (16%), disfunción sistólica de VI (10%) y valvulopatía cardíaca (3 pacientes). Los 32 pacientes restantes (32%) tenían un ecocardiograma normal. El 20% de los pacientes desarrolló un deterioro clínico y un segundo ecocardiograma mostró más deterioro de los parámetros del VD, probablemente relacionado con un aumento de la resistencia pulmonar [82].

La prevalencia de niveles elevados de troponina en la cohorte fue del 20%, sin embargo, solo 3 pacientes tenían una FEVI anormal. Según estos datos, parece que en pacientes con infección por COVID-19, la función diastólica alterada del VI es más común que la disfunción sistólica del VI. Sin embargo, la cantidad total de pacientes

con disfunción sistólica o diastólica del VI en la cohorte con troponina elevada fue inferior al 50%. En contraste, la hemodinámica y la función del VD fueron más deficientes en pacientes con infección por COVID-19 con aumento de troponina, y el patrón ecocardiográfico más común fue disfunción del VD asociado con una AT acortada y una función normal del VI, lo que sugiere que el mecanismo de elevación de la troponina en pacientes con COVID-19 es la disfunción aguda del VD debido a enfermedad pulmonar parenquimatosa o vascular [82].

Hay muchas afecciones que pueden aumentar la resistencia vascular pulmonar o presión pulmonar en pacientes hospitalizados y precipitar falla aguda del VD. Estas condiciones incluyen embolia pulmonar (EP) vasoconstricción pulmonar hipóxica, disminución del volumen pulmonar, presión espiratoria final positiva excesiva (PEEP), neumonía, hipercapnia, el uso de α -agonistas, presión auricular izquierda elevada o una combinación de todos estos factores [82].

La infección puede afectar directamente a la enfermedad cardiovascular (ECV). La enfermedad cardiovascular preexistente (ECV) puede predisponer a la infección por COVID-19. Aquellos con enfermedades cardiovasculares que están infectados por el virus tienen un riesgo elevado de resultados adversos; y la infección, en sí misma, es asociada a complicaciones cardiovasculares [61, 66]. Se reconoce cada vez más que los mecanismos que conducen a la ECV se superponen con las vías que regulan la función inmune. Por ejemplo, la edad es el factor de riesgo más importante de ECV y el efecto del envejecimiento en el sistema inmunológico puede ser igualmente importante para la susceptibilidad y gravedad de COVID-19. Otros factores de riesgo de ECV tradicionales como la diabetes y la hiperlipidemia afecta la función inmunológica y, a la inversa, el estado inmunológico desregulado corresponde con riesgo elevado de ECV incidente. Por tanto, la ECV prevalente puede ser un marcador de envejecimiento/desregulación inmunológica acelerada y se relacionan indirectamente con el pronóstico de COVID-19 [57].

Marcadores de daño cardíaco.

Los marcadores sanguíneos pueden clasificarse en tres tipos diferentes: marcadores de riesgo, marcadores clínicos o diagnósticos y marcadores pronósticos. En el

contexto de las enfermedades cardiovasculares, los marcadores sanguíneos analizados habitualmente informan, sobre todo, de la muerte del tejido cardíaco y el estado inflamatorio de los vasos sanguíneos [83]. Entre los principales marcadores sanguíneos de inflamación vascular se encuentran los siguientes:

- Proteína C reactiva (PCR). - Hoy en día es considerada uno de los marcadores sanguíneos más utilizados y estudiados para el diagnóstico y el pronóstico de la enfermedad cardiovascular. Se trata de un marcador inflamatorio de los denominados de fase aguda, ya que su concentración aumenta rápidamente al poco tiempo de comenzar los síntomas. Su concentración también se incrementa considerablemente en respuesta a infecciones, traumatismos y situaciones inflamatorias en general. Esta sustancia es producida fundamentalmente por el hígado, y su determinación en la sangre permite predecir el riesgo de sufrir en un futuro infarto agudo de miocardio; asimismo, guarda una estrecha relación con la evolución final de los pacientes que ya han sufrido un síndrome coronario agudo (SCA) [83, 84].
- Marcadores lipídicos. - Las alteraciones del metabolismo de los lípidos se encuentran entre los factores de riesgo cardiovascular más firmemente establecidos y mejor conocidos desde hace décadas. El colesterol es un componente fundamental para mantener la estructura de las células que forman los tejidos de nuestro organismo. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportan el colesterol por la sangre. En determinadas situaciones en las que existe lesión vascular, tienden a acumularse en la pared de los vasos causando graves daños que originan el comienzo de problemas vasculares. Además, las LDL (colesterol malo) pueden oxidarse y tienen un efecto aún más deletéreo sobre los vasos sanguíneos. Por otro lado, las lipoproteínas de alta densidad (HDL), al igual que las LDL, transportan el colesterol al tiempo que eliminan de la circulación sanguínea el excedente de esta molécula, y evitan así que ocasione problemas al organismo. Por lo tanto, se considera que los niveles elevados de HDL (colesterol bueno) son beneficiosos para el organismo y se correlacionan inversamente con el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular [83].

- IL-6.- Es una citocina circulante secretada en gran parte por macrófagos y linfocitos activados. Las actividades biológicas de IL-6 se inician tras su unión a un complejo receptor de alta afinidad que consta de dos glicoproteínas de membrana. La inflamación y producción de IL-6 y otras proteínas inflamatorias pueden ser mecanismos clave que contribuyen al desarrollo de obesidad, diabetes y enfermedad coronaria (CHD). La IL-6 junto con otras proteínas inflamatorias son mediadores sistémicos de la respuesta aguda a la infección y la inflamación. Los niveles de IL-6 están elevados en la infección e inflamación sistémicas, lo que puede contribuir a un aumento de la PCR en pacientes con riesgo de presentar CHD [84, 85].
- IL-8.- Es una potente citocina proinflamatoria que juega un papel clave en el reclutamiento y activación de neutrófilos durante la inflamación y, dada la frecuente neutrofilia observada en pacientes infectados con SARS-CoV-2, es posible que la IL-8 contribuya a la fisiopatología de COVID-19 [28]. Esta citocina deriva de fagocitos mononucleares y se expresa en una amplia variedad de células como fibroblastos, células epiteliales y hepatocitos; en respuesta a IL-1-alfa, IL-1-beta y TNF-alfa. Los neutrófilos también son preponderantes en el SDRA, donde el daño tisular extenso se atribuye a la elastasa y otras proteasas neutras liberadas por gránulos azurófilos. La IL-8, como factor quimiotáctico con alta selectividad para neutrófilos, es probable que esté involucrada en esta patología. La comprensión del papel potencial de IL-8 en la inflamación puede ofrecer una base para el diseño de agentes inmunomoduladores dirigidos a esta citocina [86].

La gravedad de las enfermedades cardiovasculares guarda una estrecha relación con la presencia o no de muerte del tejido que constituye el miocardio. Por ello, los marcadores sanguíneos de daño miocárdico destacan por su importante papel en el diagnóstico y el pronóstico de estas enfermedades, y son empleados como guía terapéutica [83]. Entre los principales marcadores sanguíneos de daño miocárdico se encuentran los siguientes:

- Fibrinógeno. - Es una molécula esencial para la formación del coágulo sanguíneo. La concentración de esta molécula es un reflejo de la capacidad de coagulación del organismo. Se considera un marcador de la fase aguda, es decir, sus niveles

pueden aumentar de manera evidente ante cualquier situación que cause inflamación o lesión en los tejidos. Por lo tanto, se trata de un marcador no específico de daño cardíaco, que no informa sobre la causa real o la localización del problema [83].

- **Mioglobina.** - Se trata de un marcador diagnóstico, pero no específico del corazón, ya que también el ejercicio extremo, la insuficiencia renal y las lesiones del músculo esquelético aumentan sus niveles en la sangre. Aparece muy temprano en el tiempo y se libera a la sangre antes que sustancias como las troponinas y la creatina cinasa cardíaca (CK-MB). La mioglobina puede ser detectada incluso en el plazo de dos horas después de aparecer la sintomatología. Su detección temprana ayuda a una identificación precoz de problemas cardiovasculares agudos y permite comenzar con un tratamiento adecuado. Su principal utilidad clínica consiste en que cuando es negativa descarta la posibilidad de necrosis miocárdica o un infarto agudo de miocardio (IAM). Este marcador facilita también la detección de un nuevo episodio, por ejemplo, de re-infarto, ya que sus niveles ascienden rápidamente y sirven para la monitorización de la evolución de la enfermedad [87].
- **Creatina Cinasa (CK).** - Es una enzima que se genera en diferentes partes del organismo. Se han identificado tres tipos distintos: CK-BB, CK-MM y CK-MB. La CK-BB predomina en el cerebro, la CK-MM, en el músculo esquelético y en el corazón, y la CK-MB está presente fundamentalmente en el corazón. La actividad de esta enzima aumenta cuando se produce una lesión muscular o cardíaca. La CK total se encuentra elevada entre las tres y las seis horas después del inicio de síntomas del evento coronario agudo. Alcanza un valor máximo entre las 18 y las 30 horas y retorna a la normalidad hacia el tercer o cuarto día. El análisis de la CK-MB representa una ventaja sobre la CK total, ya que tiene mayor especificidad para el órgano. En este sentido, la CK-MB aumenta a las tres o seis horas del inicio de los síntomas, y el máximo nivel se alcanza a las 12-24 horas. Por ello, éste ha sido el marcador de elección para el diagnóstico de eventos cardiovasculares agudos [83].

- Troponinas. - Cuando ocurre una lesión en el tejido cardíaco, las células que mueren liberan a la sangre varios tipos de troponinas. Las más importantes son la troponina I y T, específicas del corazón y no detectables en personas sanas. La presencia de éstas en sangre triplica la posibilidad de muerte en el contexto de un SCA. Cuanto más grave y extenso es el daño miocárdico, más altos son los valores de estos marcadores. Su concentración aumenta al cabo de tres o cuatro horas después de una lesión y puede permanecer elevada 10-14 días. Por lo tanto, las troponinas son marcadores muy útiles para estratificar el riesgo y son más sensibles y específicas que la CK-MB y la mioglobina [83].

El crecimiento vascular es un proceso clave durante el desarrollo y también determina la remodelación de los vasos en respuesta a una lesión. Para subsanar el daño cardíaco, el organismo induce la angiogénesis y la arteriogénesis, que son los principales mecanismos para el desarrollo colateral coronario. Estudios previos han demostrado una relación entre los marcadores de daño cardíaco y los biomarcadores relacionados con la angiogénesis y la arteriogénesis [88, 89]. Entre los principales marcadores sanguíneos de desarrollo colateral coronario se encuentran:

- PECAM-1.- Es un receptor de adhesión y señalización celular, que actúa como un mecano-sensor y juega un papel importante durante la extravasación de leucocitos y la regulación de la barrera de permeabilidad vascular. Debido a la expresión particularmente fuerte en el endotelio, PECAM se considera como el marcador endotelial clásico [90, 91].
- Factores de crecimiento. - El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una glicoproteína dimérica con efecto angiogénico y neuroprotector. El VEGF es uno de los biomarcadores que puede detectarse desde las 2 a 4 horas después del inicio del evento isquémico y puede durar al menos 28 días. VEGF es responsable del proceso de angiogénesis después de la incidencia de isquemia y alcanza el nivel más alto en suero el día 7 [90, 91]. Similar al VEGF, también el factor de crecimiento epidérmico (EGF) induce el desarrollo del epitelio y promueve la angiogénesis. Los sitios de acción del EGF son el músculo liso vascular y las células endoteliales, y sus receptores se han identificado en las células del

músculo liso de la íntima dentro de la placa aterosclerótica. VEGF y EGF también atraen monocitos y están involucrados en la progresión de la aterosclerosis [92]. Adicionalmente, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) es una hormona proteica que previene la reabsorción de fosfato en el túbulo contorneado proximal renal e inhibe la conversión de 25-hidroxivitamina D en su forma activa. Estos efectos limitan la hiperfosfatemia en la insuficiencia renal, una enfermedad asociada con concentraciones elevadas de FGF. Trabajos anteriores han sugerido un posible vínculo causal entre el FGF y el remodelado cardiovascular adverso, en particular con el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda, alteraciones en el manejo del calcio de los miocitos, regulación positiva del sistema renina-angiotensina y promoción de la calcificación vascular. Dados estos efectos, se puede esperar que FGF proporcione un valor pronóstico independiente de los biomarcadores establecidos [93].

Mientras que el factor de crecimiento placentario (PIGF), que pertenece a la familia del VEGF, parece ser un biomarcador independiente de rotura de placa, isquemia y trombosis. El PIGF plasmático se produce rápidamente en el tejido del miocardio infartado durante la fase aguda del IAM. PIGF es un biomarcador independiente de resultados adversos a corto plazo en pacientes con SCA sin elevación del ST y que la inestabilidad de la placa, representada por la elevación de PIGF, tiene un papel importante en la patogenia de futuros eventos coronarios [94].

- Angiopoyetinas (Ang). - Durante la gestación, las Ang se producen principalmente en la placenta y actúan complementariamente al VEGF promoviendo la angiogénesis placentaria. Recientemente, Ang-1 y Ang-2, los ligandos para el receptor Tie-2, han sido identificadas y se demostró que interactúan de forma distinta con VEGF. Ang-2 y VEGF actúan de forma sinérgica para producir una microvasculatura estable y funcional. De hecho, la angiogénesis coronaria es un evento coordinado que implica la co-expresión de VEGF y Ang-2. Mientras que Ang-1 puede ser anti-angiogénica, compensando la angiogénesis inducida por VEGF. Por lo tanto, los cambios en el equilibrio local de las Ang y VEGF y el patrón temporal de su expresión e interacción pueden ser de importancia fisiopatológica

para determinar la estabilidad, la maduración y la angiogénesis de los vasos en las diferentes etapas de la neovascularización [88, 89].

- Factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α). - Es una citocina multipotente producida principalmente por macrófagos activados, se ha implicado en varios procesos biológicos que incluyen inflamación, inmunorregulación y angiogénesis. Actúa directamente sobre el endotelio vascular, así como sobre los cardiomiocitos para aumentar la adhesión de los leucocitos durante la inflamación. El TNF- α es similar en muchos aspectos al TGF- β ya que ambos polipéptidos inducen la angiogénesis, pero inhiben la proliferación de células endoteliales; esto indica que el TNF- α es un factor de crecimiento angiogénico indirecto que puede estimular a otras células para que produzcan factores angiogénicos tales como VEGF. Los efectos biológicos del TNF- α en la célula diana (cardiomiocitos) se inician por su unión a receptores de superficie celular que canalizan las señales hacia el citoplasma y el núcleo y, por tanto, inician profundas alteraciones en la vía metabólica y la transcripción nuclear [85].

JUSTIFICACIÓN

En adición a las complicaciones sistémicas y respiratorias, COVID-19 se puede manifestar como un síndrome cardiovascular agudo que engloba la lesión miocárdica aguda, miopericarditis, arritmias, miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico. Estas complicaciones cardíacas pueden ocurrir tardíamente durante el curso de la enfermedad posterior a la mejoría del estatus respiratorio, o se pueden presentar de manera aislada sin presencia de síntomas del tracto respiratorio. La lesión miocárdica aguda, definida por elevación del nivel de troponina, anomalías electrocardiográficas y/o ecocardiográficas, es frecuente en pacientes con COVID-19, presentándose hasta en el 36% de los casos severos; y se ha asociado de manera independiente a mayor mortalidad y un curso más severo de la enfermedad, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

Existe una compleja interacción entre la infección por SARS-CoV-2 y el sistema cardiovascular. Entre los mecanismos propuestos de afectación cardíaca se describe un daño miocárdico directo probablemente mediado por el receptor ACE2, un imbalance entre la oferta y la demanda de oxígeno que conduce a isquemia similar a lo observado en el infarto agudo al miocardio tipo 2 y daño cardíaco indirecto debido a una desregulación en la liberación de citocinas proinflamatorias. No obstante, los mecanismos de lesión miocárdica permanecen pobremente definidos y existe escasez de estudios que aporten evidencia sobre cuál es la etiología precisa por la cual los pacientes presentan daño cardíaco. Entendimiento adicional de la lesión cardíaca desencadenada por COVID-19 es de gran importancia clínica, por lo tanto, se requiere delinear claramente el mecanismo subyacente y las implicaciones clínicas de la elevación de los marcadores de daño cardíaco en pacientes con COVID-19.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

¿La infección por SARS-CoV-2 induce la producción de marcadores de daño cardiaco en los pacientes?

¿Existe alguna asociación entre los marcadores de daño cardiaco en pacientes SARS-CoV-2 positivos y el desenlace de la enfermedad?

OBJETIVOS

Determinar la concentración de las moléculas de daño cardiaco en suero de pacientes SARS-CoV-2 positivos.

Correlacionar entre sí la concentración en suero de las moléculas de daño cardiaco de pacientes SARS-CoV-2 positivos.

METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, analítico y transversal.

Definición de la población

Pacientes con casos de infección por SARS-CoV-2 confirmados por RT-PCR que ingresaron al tercer piso ala Norte del edificio de Hospitalización del Hospital Juárez de México, con y sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares, para el estudio de las concentraciones de marcadores de daño cardiaco en sangre periférica.

Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico, a conveniencia, en el que se incluyeron a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de nuevo ingreso en el tercer piso ala Norte del edificio de hospitalización del Hospital Juárez de México, en un lapso de 3 meses, a partir de la fecha de aceptación del protocolo HJM 022/21-R (12 de mayo de 2021).

Criterios de inclusión

Pacientes de ambos géneros, mayores de 18 y menores de 60 años, con sintomatología respiratoria que ingresen al tercer piso ala Norte del edificio de Hospitalización.

Pacientes con o sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares o comorbilidades asociadas (hipercolesterolemia, hipertensión, diabetes u obesidad).

Pacientes cuyos familiares acepten la participación de este en el estudio al firmar el Consentimiento Informado.

Criterios de no inclusión

Pacientes con enfermedad neoplásica, enfermedad autoinmune o de carácter inflamatorio no relacionado a la inflamación vascular o enfermedades cardiacas.

Criterios de exclusión

Revocación del consentimiento informado.

Problemas técnicos en el procesamiento de la muestra.

Prueba RT-PCR negativa para SARS-CoV-2.

Definición de variables

Cualitativas

Género: masculino o femenino

Factores de riesgo: Obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hipercolesterolemia.

Cuantitativas

Edad: años

Índice masa corporal: kilogramos/metro²

Marcadores en suero de daño cardiaco:

Procalcitonina, ferritina, proteína C reactiva (PCR), triglicéridos, CK-MB, cTn, IL-6, Ang-1, Ang-2, EGF, FGF, IL-8, PECAM-1, PIGF, VEGF, TNF- α .

Co-variables: hipoxia severa, sepsis, inflamación sistémica, dímero-D, biometría hemática (número total de las poblaciones de leucocitos, linfocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas).

TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Toma y procesamiento de las muestras.

Al ingreso de los pacientes con sintomatología respiratoria a Urgencias, previo al inicio del esquema de tratamiento, se les tomó muestra sanguínea para realizar estudios de gabinete (BH, TGO, TGP, DHL, CK, CK-MB, DHL, FA, GGT, amilasa, lipasa, creatinina, BUN, urea, sodio, potasio, cloro, calcio, tiempos de coagulación)

Posteriormente, algunos pacientes son trasladados al tercer piso ala Norte del edificio de Hospitalización, donde se les realizaron otros estudios de gabinete como: HDL, LDL, TGO, procalcitonina, dímero-D, fibrinógeno, VSG, ferritina, PCR, y en caso de sospecha de IAM o trombosis pulmonar, troponinas. Así como la prueba diagnóstica para COVID-19 por RT-PCR.

El personal médico capacitado (residentes de Medicina Interna) verificó que los pacientes cumplieran con los criterios de inclusión y se solicitó el consentimiento informado a los familiares. Una vez otorgado, se aprovechó la punción o la toma de muestra por catéter para los estudios de gabinete y se realizó una toma extra de 2 - 4 ml de sangre venosa periférica en tubos con Heparina.

Las muestras se centrifugaron a 600g por 5 minutos a 10° C para obtener el suero, que se separó en dos alícuotas que se almacenaron a -70°C para posteriormente cuantificar marcadores de daño cardiaco.

Determinación de moléculas daño cardiaco.

Para la cuantificación de las moléculas de daño cardiaco (IL-6, Ang-1, Ang-2, EGF, FGF, IL-8, PECAM-1, PIGF, VEGF, TNF- α) en suero se utilizó un sistema de perlas de captura *LEGENDplex (BioLegend)* para lo cual se ocupó el Kit *Human Angiogenesis Panel 1*, tomando en cuenta las recomendaciones del fabricante. El

contenido de cada tubo fue suspendido en solución de lavado para la adquisición en el citómetro de flujo FACSAria III, posteriormente los datos fueron analizados usando *BioLegend's LEGENDplex™ Data Analysis Software*.

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La información fue integrada en una base de datos electrónica diseñada específicamente para este estudio en el programa Excel versión v16.0. Se aplicó la prueba estadística *t* de Student para determinar las diferencias entre los grupos de sobrevivientes y no sobrevivientes en cuanto a las concentraciones de marcadores en suero para las variables de distribución normal tales como procalcitonina, dímero D, ferritina, PCR, triglicéridos, hs-Tnl, CK-MB, IL-6, Ang-1, Ang-2, EFG, FGF, IL-8, PECAM-1, PIGF, VEGF, TNF α , cuenta absoluta de leucocitos, linfocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas; al igual que para las variables de edad e IMC. Posteriormente se realizó un análisis post hoc de Mann Whitney para todas las variables. El género y comorbilidades fueron comparadas usando la prueba de X^2 , las curvas ROC para determinar la sensibilidad y especificidad de los marcadores y las pruebas de correlación de Pearson para asociar 2 variables. Los datos son expresados en medias \pm desviación estándar ($M \pm SD$). Se consideraron con significancia estadística los valores de $p \leq 0.05$, con intervalo de confianza del 95%.

RECURSOS

El Hospital Juárez de México es un Hospital COVID, por lo que contamos con áreas de hospitalización donde se ingresa a los pacientes con sintomatología respiratoria moderada a severa. A los cuales por protocolo se les realiza la prueba diagnóstica por RT-PCR. La manipulación de la muestra de sangre, la separación por centrifugación y el almacenamiento se realizó en el Servicio de Patología del Hospital. Además, se contó con el equipo e infraestructura necesaria para la realización del proyecto, lo anterior, proporcionado por la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente trabajo requirió de la toma de una muestra de 2 – 4mL sangre periférica. La muestra de sangre se empleó únicamente para los propósitos de investigación

descritos en este protocolo; toda la información sobre los pacientes fue manejada de manera confidencial y los resultados obtenidos no afectaron de ninguna manera el tratamiento del paciente, que fue responsabilidad del personal médico tratante. Antes de realizar la toma de muestra, se informó a los familiares del paciente de la posibilidad de participar en el estudio, quienes firmaron una carta de consentimiento informado.

ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD

Las muestras se procesaron dentro del Hospital, tomando en cuenta las medidas de seguridad necesarias para disminuir el riesgo de contagio. Una vez separando el suero, fue almacenándolo a -70°C hasta la determinación de las proteínas solubles. Por lo que se utilizaron las medidas de manejo de los residuos peligrosos biológico-infecciosos (RPBI) en unidades de salud.

El objetivo primordial de esta norma (NOM-087-ECOL-SSA1-2002) es proteger al personal de salud de los riesgos relacionados con el manejo de estos residuos, así como proteger el medio ambiente y a la población que pudiera estar en contacto con estos residuos dentro y fuera de las instituciones de atención médica.

La determinación de las proteínas solubles se realizó en placa, por lo que se determinaron hasta que se terminó el periodo de toma de muestra (de mayo a julio de 2021). La manipulación de las muestras se realizó en el Hospital, mientras que la adquisición de estas se llevó a cabo en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. Cabe mencionar que una vez completada la metodología, las placas de 96 pozos solamente contenían las perlas de captura y los analitos solubles por lo que su transportación fue segura.

Riesgos

Este estudio se encuentra clasificado como de riesgo mínimo debido a que las muestras de sangre venosa fueron tomadas por el personal capacitado. Los riesgos/molestias de la toma de sangre para las muestras del laboratorio son mínimos y no graves. Algunas personas experimentan mareo, pequeños sangrados o molestias menores en el lugar de la punción con la aguja para sacar la sangre como moretones

o dolor. Siempre se utilizó material nuevo, estéril y desechable para la toma de muestras de sangre.

El diseño del estudio lo coloca en la fracción II del artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

ARTÍCULO 17.- *Se considera como riesgo de la Investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.*

II. Investigación con riesgo mínimo: Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL. en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros.

RESULTADOS

Las características demográficas de los pacientes con COVID-19 son resumidas en la Tabla 1.

Un total de 24 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID 19 mediante RT-PCR en exudado nasofaríngeo fueron incluidos en el análisis. La población de estudio se dividió en dos grupos, el primero es el grupo de pacientes internados en la UCI que sobrevivieron a la infección por SARS-CoV-2 (Vivos) y el segundo es el grupo de pacientes internados en la UCI que no sobrevivieron a la infección por SARS-CoV-2 (Muertos). La edad promedio fue 54 ± 7 para los sobrevivientes y 57 ± 11 para los no sobrevivientes. 19 (79.1%) fueron hombres y 5 (20.8%) fueron mujeres de la población total.

Después de comparar estas dos poblaciones no se encontró diferencia estadísticamente significativa en las variables de edad, género, IMC y comorbilidades entre ambos grupos. Cabe señalar que pese al número reducido de casos no fue posible realizar la prueba estadística de χ^2 para las variables de hipertensión e hipercolesterolemia.

Tabla 1. Datos demográficos de la población estudio

	Vivos (n = 12)	Muertos (n = 12)	Valor de p
Masculino n (%)	9 (75)	10 (83.3)	0.8515
Femenino n (%)	3 (25)	2 (16.6)	
Edad (años)	54 ± 7	57 ± 11	0.5058
IMC (Kg/m ²)	28 ± 6	30 ± 4	0.5423
Comorbilidades n (%)			
Diabetes	2 (16.6)	10 (83.3)	0.1451
Obesidad	6 (50)	7 (58.3)	0.1451
Hipertensión	1 (8.3)	5 (41.6)	NA
Hipercolesterolemia	1 (8.3)	2 (16.6)	NA

Cada valor representa la media \pm desviación estándar ($M \pm SD$) o el n (%). Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo

Con respecto al conteo absoluto de células inmunitarias (Tabla 2), encontramos que los pacientes que no sobrevivieron a la infección por SARS-COV-2 tuvieron niveles más bajos de conteo absoluto de monocitos, neutrófilos y plaquetas de forma estadísticamente significativa; y aunque el conteo de linfocitos también fue inferior, la diferencia no fue significativa con respecto a la población de sobrevivientes.

Tabla 2. Cuenta absoluta de células inmunitarias

	Vivos (n = 12)	Muertos (n = 12)	Valor de P
Conteo Leucocitos	8619 ± 2909	10361 ± 4760	0.2910
Conteo Linfocitos	1055 ± 360.1	832.7 ± 364.6	0.1464
Conteo Monocitos	573.3 ± 295.7	53.25 ± 35.15	0.0001
Conteo Neutrófilos	6733 ± 2768	3184 ± 3203	0.0082
Conteo Plaquetas	362250 ± 149961	172308 ± 134128	0.0035

Cada valor representa la media ± desviación estándar (M ± SD). $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa.

Se determinaron moléculas solubles de inflamación (procalcitonina, ferritina, proteína C reactiva), daño cardíaco (troponina, creatina cinasa-MB), marcador de la coagulación (dímero D) y niveles de triglicéridos en suero, los cuales se muestran en la Tabla 3. Se observaron niveles más altos de procalcitonina (7.818 ng/dL ± 6.775 vs 0.2458 ng/dL ± 0.1716, $p=0.008$), proteína C reactiva (267.6 mg/L ± 85.07 vs 156.7 mg/L ± 58.33, $p=0.0012$) troponina (54.17 ng/L ± 51.68 vs 2.875 ng/L ± 2.731, $p=0.0012$), y la fracción MB de la creatina cinasa (7.818 UI/L ± 6.775 vs 0.2458 UI/L ± 0.1716, $p=0.0147$) en la población de no sobrevivientes de forma estadísticamente significativa, y no se encontró diferencia en cuanto a los valores de ferritina y dímero D.

En las Figuras 1 se detalla la distribución de valores de marcadores solubles de inflamación y daño cardíaco que lograron significancia estadística entre las poblaciones de sobrevivientes y no sobrevivientes, determinadas en laboratorio clínico. Los datos fueron analizados con la prueba estadística T de Student y las diferencias estadísticamente significativas se marcaron con el valor de p .

Tabla 3. Concentración de moléculas solubles en suero determinadas en Laboratorio Clínico.

	Vivos (n = 12)	Muertos (n = 12)	Valor de <i>p</i>
Procalcitonina (ng/dL)	0.2458 ± 0.1716	7.818 ± 6.775	0.0008
Ferritina (ng/L)	754 ± 493.2	956.4 ± 497.2	0.3276
Dímero D (ng/mL)	1937 ± 1375	5171 ± 5765	0.0719
PCR (mg/L)	156.7 ± 58.33	267.6 ± 85.07	0.0012
Triglicéridos (mg/L)	190 ± 50.79	286.8 ± 220.3	0.1525
Troponina (ng/L)	2.875 ± 2.731	54.17 ± 51.68	0.0012
CK-MB (UI/L)	15.90 ± 3.907	21.31 ± 5.899	0.0147

Cada valor representa la media ± desviación estándar (M ± SD). *p* < 0.05 fue considerada estadísticamente significativa.

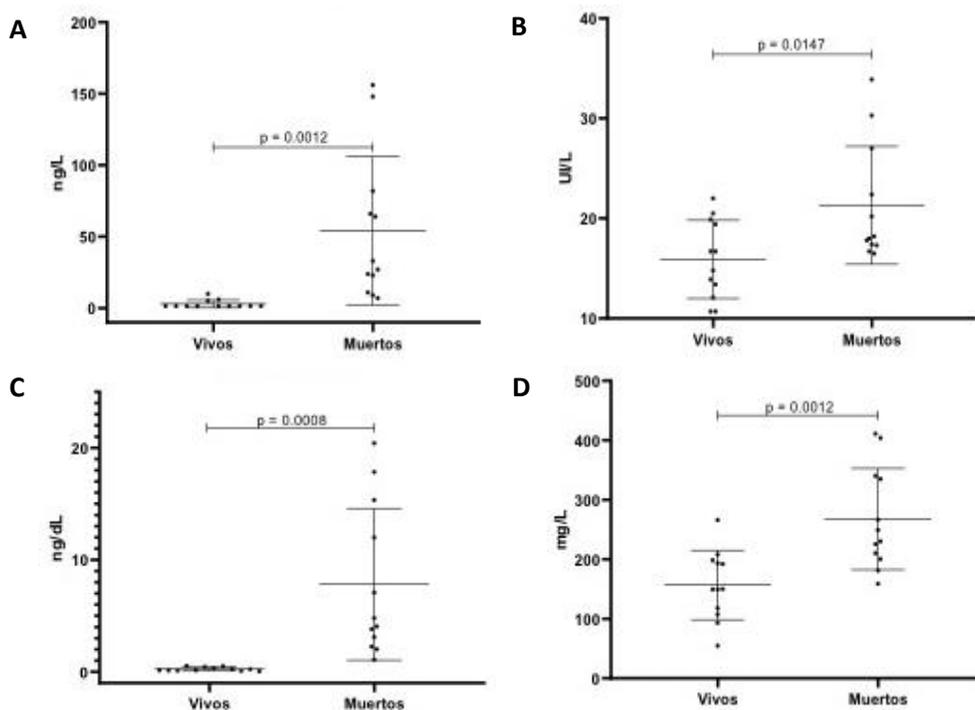


Figura 1. Concentración de (A) Troponina, (B) Creatina Cinasa fracción MB (CK-MB), (C) Procalcitonina y (D) Proteína C Reactiva (PCR) de ambos grupos (Vivos y Muertos). Las diferencias estadísticamente significativas se marcan con el valor de *p*.

También se determinaron la concentración de moléculas de daño cardiaco solubles en suero mediante el sistema de perlas de captura LEGENDplex (Tabla 4). El grupo de no sobrevivientes mostró niveles más altos de interleucina 6 (17785 pg/mL ±

5379 vs 10338 pg/mL \pm 4635, $p=0.0015$), angiopoyetina 2 (105.6 pg/mL \pm 15.67 vs 84.27 pg/mL \pm 22.84, $p=0.0141$) y factor de crecimiento endotelial vascular (492.4 pg/mL \pm 422.5 vs 233.9 pg/mL \pm 85.99, $p=0.0497$) comparado con el grupo de sobrevivientes logrando significancia estadística.

Tabla 4. Concentración de moléculas de daño cardiaco solubles en suero determinadas con el sistema de perlas de captura LEGENDplex (BioLegend).

	Vivos (n = 12)	Muertos (n = 12)	Valor de <i>p</i>
IL-6 (pg/mL)	10338 \pm 4635	17785 \pm 5379	0.0015
Ang-1 (pg/mL)	525.7 \pm 279.3	604.6 \pm 346.1	0.5452
Ang-2 (pg/mL)	84.27 \pm 22.84	105.6 \pm 15.67	0.0141
EGF (pg/mL)	84.49 \pm 40.28	117.5 \pm 117.8	0.3678
FGF (pg/mL)	7.503 \pm 3.83	9.089 \pm 5.519	0.4220
IL-8 (pg/mL)	135 \pm 95.73	124.9 \pm 38.99	0.7367
PECAM-1 (pg/mL)	469.6 \pm 91.57	463.7 \pm 82.18	0.8694
PIGF (pg/mL)	5.282 \pm 3.184	5.559 \pm 4.018	0.8530
VEGF (pg/mL)	233.9 \pm 85.99	492.4 \pm 422.5	0.0497
TNF- α (pg/mL)	233.9 \pm 85.99	450.7 \pm 452.5	0.1171

Cada valor representa la media \pm desviación estándar (M \pm SD). $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa. Interleucina 6 (IL-6), Angiopoyetina 1 (Ang-1), Angiopoyetina 2 (Ang-2), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de Fibroblastos (FGF), interleucina 8 (IL-8), molécula de adhesión celular endotelio/plaquetas 1 (PECAM-1), factor de crecimiento placentario (PIGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor de necrosis tumoral *alpha* (TNF- α).

La Figura 2 muestra a detalle la distribución de marcadores de inflamación y daño cardiaco que lograron significancia estadística entre las poblaciones de sobrevivientes y no sobrevivientes, determinados por el sistema BioLegend. Los datos fueron analizados con la prueba estadística T de Student y las diferencias estadísticamente significativas se marcaron con el valor de p .

Se analizó la correlación entre los diferentes biomarcadores de daño cardiaco que lograron significancia estadística tales como Troponina, CK-MB, VEGF y Angiopoyetina-2; encontrando correlación positiva de forma significativa entre los niveles elevados de VEGF y Angiopoyetina-2 a través del coeficiente de correlación de Pearson ($r=0.6094$, IC 95% 0.2731-0.8129, $p=0.0016$) (Figura 3).

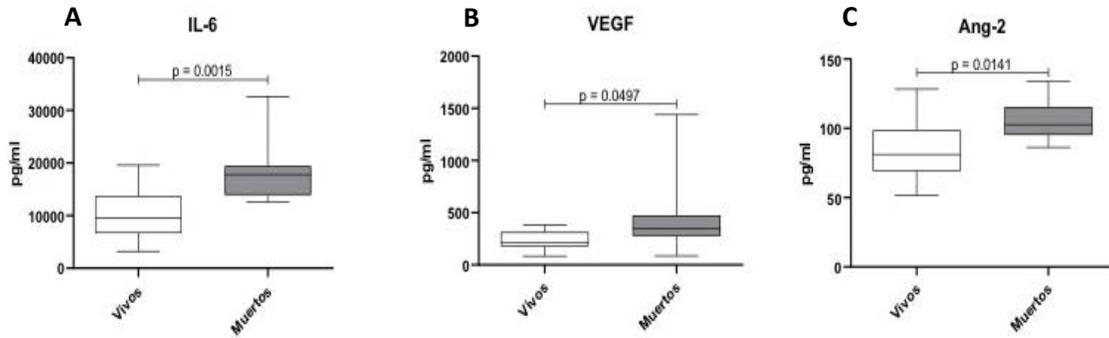


Figura 2. Concentración de (A) Interleucina 6 (IL-6), (B) Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) y (C) Angiopoyetina 2 (Ang-2) de ambos grupos (Vivos y Muertos). Las diferencias estadísticamente significativas se marcan con el valor de p.

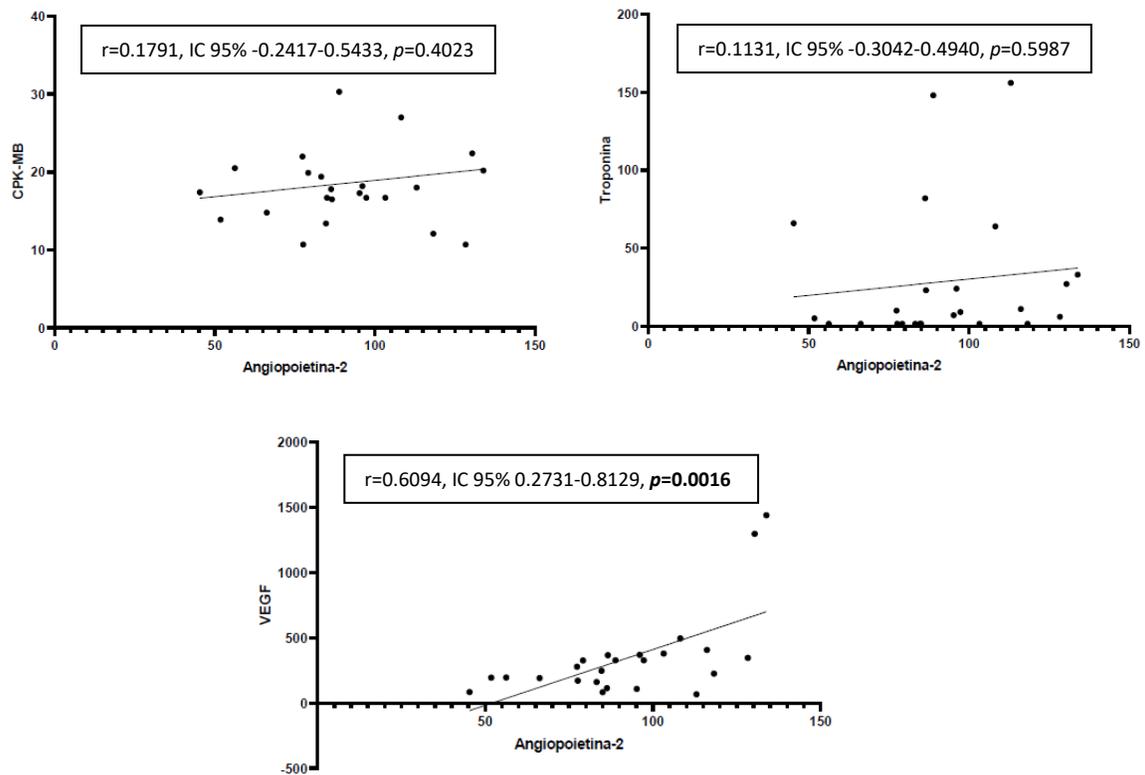


Figura 3. Correlación entre Angiopoyetina-2 y CK-MB, Troponina y VEGF (n = 24). Intervalo de confianza 95% (IC 95%), $p < 0.05$ fue considerada estadísticamente significativa. VEGF, Factor de Crecimiento Endotelial Vascular; CK-MB, Creatina Cinasa fracción MB.

Se realizaron curvas ROC (Figura 4 y Tabla 5) para determinar el biomarcador cardiaco que con mayor eficiencia predijo el desenlace fatal en pacientes infectados con SARS-COV-2 ingresados a la unidad de cuidados intensivos, encontrando que la troponina y CK-MB obtuvieron la mayor capacidad de discriminación con AUC de

0.98 y 0.77, respectivamente, con un valor de p con significancia estadística. Aunque la Ang-2 obtuvo un AUC en 0.75 con un valor de $p = 0.0377$, se observa en la gráfica ROC que toca la línea roja de discriminación haciendo que pierda su validez.

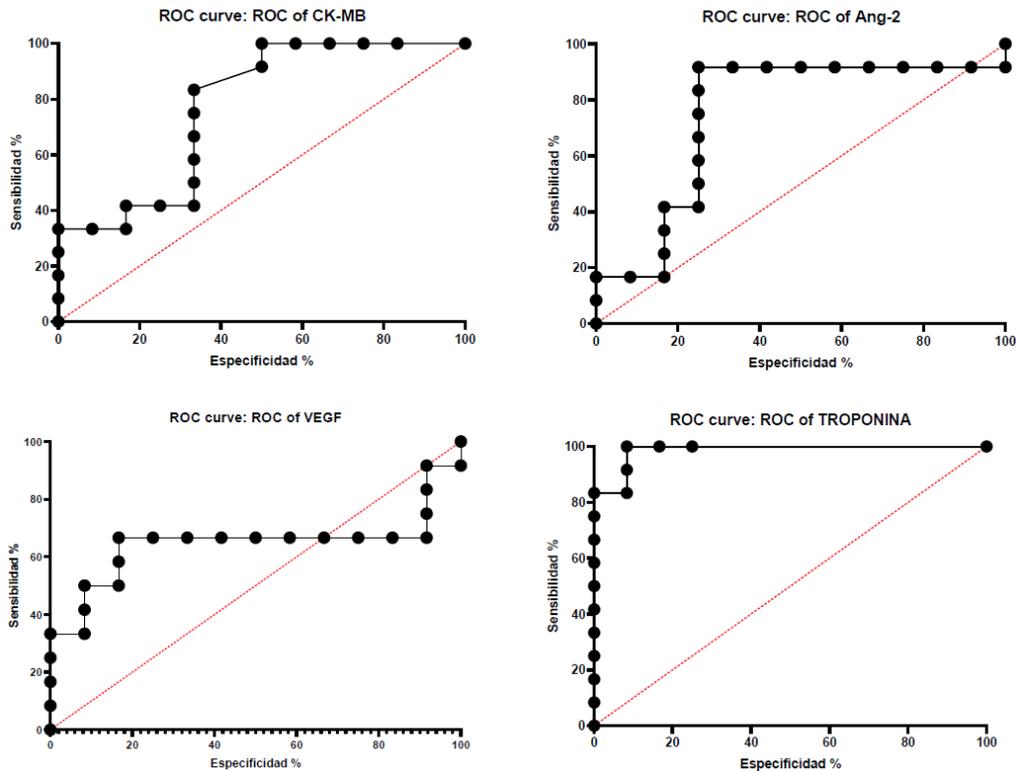


Figura 4. Curvas de características del operador del receptor (ROC) que comparan el potencial de diferentes variables de presentarse en el desenlace fatal en pacientes COVID-19 ingresados a la unidad de cuidados intensivos. Angiopoyetina 2 (Ang-2), Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), Creatina Cínasa fracción MB (CK-MB).

Tabla 5. Análisis de curvas ROC de marcadores solubles de daño miocárdico.

Variables	AUC	IC 95%	Valor de p
Troponina (ng/L)	0.98	0.9505 - 1.000	<0.0001
CK-MB (UI/L)	0.77	0.5766 - 0.9651	0.0243
Ang-2 (pg/mL)	0.75	0.5314 - 0.9686	0.0377
VEGF (pg/mL)	0.64	0.3971 - 0.8946	0.2253

Área bajo la curva (AUC). Angiopoyetina 2 (Ang-2), Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), Creatina Cínasa fracción MB (CK-MB).

DISCUSIÓN:

En nuestro estudio encontramos que el género más afectado fue el masculino (79.1%), en concordancia con lo reportado por Heberto et al., [96] en donde hubo preponderancia masculina en el 65.7% de los casos. Similares hallazgos fueron observados por Yang et al., [47] donde 67% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 fueron hombres.

También observamos que los pacientes que fallecieron tuvieron mayor número de condiciones comórbidas que aquellos que sobrevivieron, sin embargo, no lograron significancia estadística; datos que contrastan con lo reportado por Heberto et al., [96] con mayor prevalencia de obesidad (62.2%), hipertensión (35.4%) y diabetes (31.5%) en una cohorte de población mexicana. Estos hallazgos han sido analizados previamente en un metaanálisis realizado por el grupo de Li et al., [61] en donde los pacientes que necesitaron admisión a UCI o casos severos fueron más probables tener hipertensión (RR=2.03, $p<0,00001$), enfermedad cerebrovascular (RR=3.3, $p<0,00001$) y diabetes (RR=2.21, $p=0.09$).

Aunque la edad de la población del presente estudio se encuentra dentro del rango de edad más afectada por COVID-19 (47 a 73 años) [17], aquí no encontramos diferencia significativa entre ambas cohortes, lo cual difiere de los datos reportados por Zhou et al., [66] en donde la edad incrementada fue un importante predictor independiente de mortalidad. Una posible explicación de esta diferencia es que ambos grupos en el presente estudio tenían igual grado de severidad al momento de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos por lo que otras variables habrían influido en el desenlace.

Las manifestaciones extrapulmonares derivadas de la infección por SARS-CoV-2 son frecuentes, y entre ellas, las complicaciones cardiovasculares agudas tales como la lesión miocárdica aguda, síndrome coronario agudo, miocardiopatía, arritmias, falla cardíaca y miocarditis se han descrito de manera consistente [57, 59, 60]. La lesión miocárdica aguda ha sido reportada en el 19% de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 según lo informado por un metaanálisis [69], con más

alta prevalencia demostrada en COVID-19 severo (36% de los pacientes, $p < 0.001$) y en aquellos que fallecieron (48% de los pacientes, $p < 0.001$).

La troponina es un biomarcador ampliamente aceptado de lesión miocárdica y sus niveles elevados se han asociado como un predictor independiente de mortalidad, incluso en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente, como lo reportado por Majure et al., [70]. En el estudio actual evidenciamos niveles más altos de troponina en la población de no sobrevivientes (54.17 ± 51.68 , $p = 0.0012$) comparado con el grupo de sobrevivientes, y fue el biomarcador de daño cardiaco que con mayor eficiencia predijo el desenlace fatal en pacientes infectados con SARS-COV-2 ingresados a la unidad de cuidados intensivos (AUC de 0.98, $p < 0.0001$).

Entre las moléculas de daño cardiaco que se elevaron de forma significativa en el grupo de no sobrevivientes solo observamos una correlación positiva entre Angiopoyetina-2 y VEGF ($r=0.6094$, $p=0.0016$), lo cual destaca la interacción sinérgica entre estas dos moléculas según lo informado por el grupo de Lee et al., [89]. En su trabajo describen una correlación positiva entre Ang-2 y VEGF ($r=0.62$, $p < 0.001$) en pacientes con isquemia miocárdica, adicionalmente encontraron que los niveles de creatina cinasa pico (CPK) total se correlacionaron significativamente con Ang-2 y VEGF en pacientes con infarto agudo al miocardio; lo cual difiere del estudio actual ya que no encontramos correlación entre los niveles de la fracción MB de creatina cinasa (CK-MB) y los otros biomarcadores evaluados.

En línea con la elevación de biomarcadores de daño miocárdico también observamos una tendencia en la elevación de marcadores de inflamación de los que se resalta procalcitonina (7.818 ± 6.775 , $p = 0.0008$), proteína C reactiva (267.6 ± 85.07 , $p = 0.0012$) e Interleucina 6 (17785 ± 5379 , $p = 0.0015$). Estas observaciones apoyan el papel de la liberación de citocinas como mediadores y perpetuadores de lesión miocárdica según lo informado en los estudios de Gao et al., [54] en donde la elevación de IL-6 se asoció a COVID-19 severo con un punto de cohorte crítico de 24.3 pg/mL a partir del cual la severidad podría ser predicha con una sensibilidad y especificidad de 73.3 y 89.3% respectivamente. Similares

hallazgos fueron observados por Wei et al., [95] dado que los pacientes con lesión miocárdica aguda también demostraron niveles más altos de PCR y procalcitonina.

En cuanto el recuento absoluto de las poblaciones inmunitarias observamos recuentos inferiores en las distintas subpoblaciones en el grupo de no sobrevivientes, en las que se destaca el recuento de monocitos (53.25 ± 35.15 , $p = 0.0001$), neutrófilos (3184 ± 3203 , $p = 0.0082$) y plaquetas (172308 ± 134128 , $p = 0.0035$), sin embargo, no se encontró diferencia en el recuento de leucocitos y linfocitos. Esto difiere de lo publicado por Wang et al., [55] quienes observaron una tendencia hacia la leucocitosis, neutrofilia y linfopenia entre los pacientes con desenlace fatal con un valor de $p < 0.05$ para todas las variables analizadas. Cabe señalar que la linfocitopenia es la anormalidad hematológica más común, está presente hasta en el 83% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 y ha sido asociada a peor pronóstico [17, 33].

No obstante, existe una compleja interacción entre SARS-CoV-2 y el sistema cardiovascular, que va desde el daño miocárdico directo mediado por los receptores ACE2, el desequilibrio entre la oferta y demanda de oxígeno por la hipoxemia severa en el contexto de un SDRA hasta el desarrollo de un síndrome de hiper-inflamación sistémica derivado de una respuesta desregulada del sistema inmune con diferentes daños a multinivel [58, 59, 60]; haciendo que delinear claramente las implicaciones clínicas de la elevación de troponina y de otros biomarcadores de daño miocárdico en COVID-19 sea aún un asunto de investigación activa.

Nuestro estudio presenta limitaciones. El tamaño de la muestra fue pequeño comparado con otras publicaciones dado que el reclutamiento de los pacientes se llevó a cabo durante una fase de reducción marcada en el número de casos. Debido a la naturaleza exploratoria del estudio se renunció al cálculo del tamaño de la muestra y ésta fue seleccionada a conveniencia, por lo que los resultados aquí previstos solo denotan la frecuencia de aparición en un grupo seleccionado de pacientes. El momento de la toma de las muestras para el análisis del estudio no fue estandarizado. Las variables aquí analizadas que mostraron elevación significativa en el grupo de no sobrevivientes no corresponden a factores

independientes, por lo que se hace necesario realizar análisis multivariados en muestras más representativas para poder establecer esta relación.

Conclusiones.

En relación con lo antes expuesto podemos deducir que la infección por SARS-COV-2 induce la elevación de biomarcadores de daño cardíaco y éstos se presentan con mayor frecuencia en pacientes con desenlace fatal de la enfermedad.

Nosotros valoramos incorporar biomarcadores cardíacos tales como troponina y CK-MB dentro del panel de laboratorios de rutina para COVID-19 dado que consideramos aporta información pronóstica.

En consonancia con esto, marcadores de inflamación como la proteína C reactiva, así como los niveles de citocinas vinculados a riesgo cardiovascular, podrían usarse también como posibles biomarcadores de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 de febrero de 2020;382(8):727-33.
2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* junio de 2016;24(6):490-502.
3. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181-92.
4. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* marzo de 2021;19(3):141-54.
5. Deng S-Q, Peng H-J. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med.* 20 de febrero de 2020;9(2):575.
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 7 de abril de 2020;323(13):1239-42.

7. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill.* 6 de febrero de 2020;25(5):200131e.
8. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol.* abril de 2020;5(4):536-44.
9. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 51 [Internet]. World Health Organization; 2020 mar [citado 12 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331475>
10. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [citado 12 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
11. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature.* mayo de 2020;581(7807):215-20.
12. Satarker S, Nampoothiri M. Structural Proteins in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2. *Arch Med Res.* agosto de 2020;51(6):482-91.
13. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin.* septiembre de 2020;41(9):1141-9.
14. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* marzo de 2020;579(7798):270-3.
15. Lau SKP, Luk HKH, Wong ACP, Li KSM, Zhu L, He Z, et al. Possible Bat Origin of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis.* julio de 2020;26(7):1542-7.
16. Zhang Y-Z, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell.* 16 de abril de 2020;181(2):223-7.
17. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 25 de agosto de 2020;324(8):782-93.
18. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 19 de enero de 2021;174(1):69-79.

19. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med.* mayo de 2020;26(5):672-5.
20. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* mayo de 2020;581(7809):465-9.
21. Petersen E, Koopmans M, Go U, Hamer DH, Petrosillo N, Castelli F, et al. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect Dis.* septiembre de 2020;20(9):e238-44.
22. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ.* 10 de marzo de 2021;372:n436.
23. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med.* mayo de 2020;26(5):681-7.
24. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* junio de 2020;215:108427.
25. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation.* 4 de agosto de 2020;142(5):426-8.
26. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res.* 8 de mayo de 2020;126(10):1456-74.
27. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436(7047):112-6.
28. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang H-H, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med.* octubre de 2020;26(10):1636-43.
29. Wilk AJ, Rustagi A, Zhao NQ, Roque J, Martínez-Colón GJ, McKechnie JL, et al. A single-cell atlas of the peripheral immune response in patients with severe COVID-19. *Nat Med.* julio de 2020;26(7):1070-6.
30. Wilson JG, Simpson LJ, Ferreira A-M, Rustagi A, Roque J, Asuni A, et al. Cytokine profile in plasma of severe COVID-19 does not differ from ARDS and sepsis. *JCI Insight.* 3 de septiembre de 2020;5(17):140289.

31. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P, et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review. *Forensic Sci Med Pathol*. junio de 2021;17(2):279-96.
32. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. agosto de 2020;77(2):198-209.
33. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 30 de abril de 2020;382(18):1708-20.
34. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6.
35. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 22 de mayo de 2020;369:m1985.
36. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 10 de febrero de 2020;41(2):145-51.
37. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 de mayo de 2020;323(20):2052-9.
38. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1574-81.
39. Garg S. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet]. 2020 [citado 12 de octubre de 2021];69. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6915e3.htm>
40. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.

41. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* agosto de 2020;277(8):2251-61.
42. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 26 de mayo de 2020;323(20):2089-90.
43. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research.* 13 de marzo de 2020;7(1):11.
44. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* abril de 2020;34:101623.
45. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* abril de 2020;18(4):844-7.
46. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* junio de 2020;7(6):e438-40.
47. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* mayo de 2020;8(5):475-81.
48. Long B, Brady WJ, Kozyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* julio de 2020;38(7):1504-7.
49. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation.* 9 de junio de 2020;141(23):1903-14.
50. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 1 de junio de 2020;77(6):683-90.
51. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* agosto

- de 2020;18(8):1995-2002.
52. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 1 de julio de 2020;180(7):934-43.
 53. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City [Internet]. 2020 abr [citado 12 de octubre de 2021] p. 2020.04.08.20057794. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.08.20057794v1>
 54. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol.* julio de 2020;92(7):791-6.
 55. 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.* 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
 56. 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.* 1 de julio de 2020;5(7):811-8.
 57. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 12 de mayo de 2020;75(18):2352-71.
 58. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation.* 19 de mayo de 2020;141(20):1648-55.
 59. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* julio de 2020;26(7):1017-32.
 60. Wu L, O’Kane AM, Peng H, Bi Y, Motriuk-Smith D, Ren J. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management. *Biochem Pharmacol.* agosto de 2020;178:114114.
 61. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* mayo de 2020;109(5):531-8.
 62. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020.

63. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest.* julio de 2009;39(7):618-25.
64. Epelman S, Tang WHW, Chen SY, Van Lente F, Francis GS, Sen S. Detection of soluble angiotensin-converting enzyme 2 in heart failure: insights into the endogenous counter-regulatory pathway of the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Am Coll Cardiol.* 26 de agosto de 2008;52(9):750-4.
65. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right-Sided Heart Failure. *JACC Case Rep.* 17 de abril de 2020;2(9):1379-82.
66. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 28 de marzo de 2020;395(10229):1054-62.
67. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* mayo de 2020;17(5):259-60.
68. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* junio de 2020;14(3):247-50.
69. Huang Z, Huang P, Du B, Kong L, Zhang W, Zhang Y, et al. Prevalence and clinical outcomes of cardiac injury in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 4 de enero de 2021;31(1):2-13.
70. Majure DT, Gruberg L, Saba SG, Kvasnovsky C, Hirsch JS, Jauhar R, et al. Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients With COVID-19 and Myocardial Injury. *Am J Cardiol.* 1 de enero de 2021;138:100-6.
71. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol.* 1 de julio de 2020;5(7):751-3.
72. 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. *JAMA Cardiology.* 1 de julio de 2020;5(7):802-10.
73. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 1 de julio de 2020;5(7):819-24.
74. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail.* mayo de 2020;22(5):911-5.

75. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med*. 6 de mayo de 2020;M20-2003.
76. Sala S, Peretto G, Gramegna M, Palmisano A, Villatore A, Vignale D, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *Eur Heart J*. 14 de mayo de 2020;41(19):1861-2.
77. 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? *Heart*. agosto de 2020;106(15):1127-31.
78. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 13 de noviembre de 2018;138(20):e618-51.
79. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de junio de 2020;201(11):1372-9.
80. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. mayo de 2020;45(3):230-2.
81. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1612-4.
82. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 28 de julio de 2020;142(4):342-53.
83. Mateos-Cáceres DPJ. Marcadores sanguíneos utilizados en el diagnóstico y pronóstico del riesgo cardiovascular. :10.
84. Li H, Sun K, Zhao R, Hu J, Hao Z, Wang F, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease. *Front Biosci (Schol Ed)*. 1 de enero de 2018;10:185-96.
85. Sharma HS, Das DK. Role of cytokines in myocardial ischemia and reperfusion. *Mediators Inflamm*. 1997;6(3):175-83.
86. Baggiolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest*. octubre de 1989;84(4):1045-9.

87. Iqbal MP, Kazmi KA, Mehboobali N, Rahbar A. Myoglobin--a marker of reperfusion and a prognostic indicator in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol.* marzo de 2004;27(3):144-50.
88. Gürses KM, Yalçın MU, Koçyiğit D, Beşler MS, Canpınar H, Evranos B, et al. The association between serum angiogenin and osteopontin levels and coronary collateral circulation in patients with chronic total occlusion. *Anatol J Cardiol.* agosto de 2019;22(2):77-84.
89. Lee KW, Lip GYH, Blann AD. Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2, angiopoietin receptor tie-2, and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes. *Circulation.* 19 de octubre de 2004;110(16):2355-60.
90. Winkler F, Herz K, Rieck S, Kimura K, Hu T, Röhl W, et al. PECAM/eGFP transgenic mice for monitoring of angiogenesis in health and disease. *Sci Rep.* 4 de diciembre de 2018;8(1):17582.
91. Hasan R, Siregar GA, Lindarto D. The effect of bay leaf extract (*Syzygium polyanthum*) on vascular endothelial growth factor (VEGF) and CD31 (PECAM-1) expression in acute coronary syndrome. *Med Glas (Zenica).* 1 de agosto de 2020;17(2):321-7.
92. Karu I, Starkopf J, Zilmer K, Zilmer M. Growth Factors Serum Levels in Coronary Artery Disease Patients Scheduled for Bypass Surgery: Perioperative Dynamics and Comparisons with Healthy Volunteers. *Biomed Res Int.* 2013;2013:985404.
93. Bergmark BA, Udell JA, Morrow DA, Cannon CP, Steen DL, Jarolim P, et al. Association of Fibroblast Growth Factor 23 With Recurrent Cardiovascular Events in Patients After an Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 1 de junio de 2018;3(6):473-80.
94. Marković M, Ignjatović S, Dajak M, Majkić-Singh N. Utility of placental growth factor for prediction of 30-day adverse event in emergency department population with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Clin Lab.* 2010;56(5-6):215-22.
95. Wei J-F, Huang F-Y, Xiong T-Y, Liu Q, Chen H, Wang H, et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart.* agosto de 2020;106(15):1154-9.
96. Heberto AB, Carlos PCJ, Antonio CRJ, Patricia PP, Enrique TR, Danira MPJ, et al. Implications of myocardial injury in Mexican hospitalized patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int J Cardiol Heart Vasc.* octubre de 2020;30:100638.