



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

Informe final de investigación previo a la obtención del título de Licenciada en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico

**TRABAJO DE TITULACIÓN**

Título: Comportamiento del perfil cardíaco en pacientes infectados con COVID-19

Autora: Jennifer Patricia Soto Baraja

Tutora: Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D.

**Riobamba – Ecuador**

**2021**

## REVISIÓN DEL TRIBUNAL

Los miembros del tribunal de graduación del proyecto de investigación de título: **Comportamiento del perfil cardíaco en pacientes infectados con COVID-19**, presentado por Jennifer Patricia Soto Baraja, y dirigida por la Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D., una vez escuchada la defensa oral y revisado el informe final del proyecto de investigación con fines de graduación escrito en el cual se ha constatado el cumplimiento de las observaciones realizadas, remite la presente para uso y custodia en la biblioteca de la Facultad de Ciencias de la Salud de la UNACH.

Para constancia de lo expuesto firman:

MgS. Mercedes Balladares

**Presidente del Tribunal**



.....

Firma

MgS. Yisela Ramos

**Miembro del Tribunal**



.....

Firma

MgS. Félix Falconi

**Miembro del Tribunal**



.....

Firma

## **DECLARACIÓN EXPRESA DE TUTORÍA**

Yo, Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D. en calidad de tutora en el presente tema titulado “Comportamiento del perfil cardíaco en pacientes infectados con COVID-19”, propuesto por Jennifer Patricia Soto Baraja, egresada de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad de Ciencias de la Salud, declaro que he sido orientada durante su ejecución, ajustándose a las normas establecidas por la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la UNACH, y luego de realizar las debidas correcciones razón por la cual autorizo su presentación. Es todo cuanto puedo certificar en honor a la verdad facultando al interesado hacer uso del presente para los trámites correspondientes.

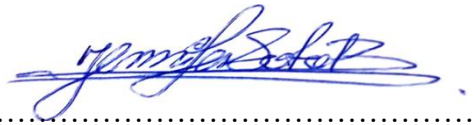
.....

Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D.

Docente de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico

## AUTORÍA DE LA INVESTIGACIÓN

“La responsabilidad del contenido de este Proyecto de Graduación, corresponde exclusivamente a la autora Jennifer Patricia Soto Baraja y a la directora del proyecto Dra. Liliana M. Araujo Baptista Ph.D.; y el patrimonio intelectual de la misma a la Universidad Nacional de Chimborazo”.



Jennifer Patricia Soto Baraja

C.I. 172384515-0

## **AGRADECIMIENTO**

Dios por la vida, valor e infinito amor, bondad, al brindarme la oportunidad de salir adelante con salud y sabiduría para cumplir las metas trazadas, y de manera especial a mis Padres por ser el pilar fundamental en mi educación, fortaleza, apoyo, comprensión, amor y razón de mi existencia. Con una expresión de gratitud para mis distinguidas Docentes MgS. Mercedes Balladares y MgS. Yisela Ramos, que con nobleza y entusiasmo, vertieron todo su apostolado en mi ser, y de manera muy especial a mi tutota de tesis Dra. Liliana Araujo, por su confianza y motivación en este presente trabajo de investigación. Y a mi querida y valiosa Institución la Universidad Nacional de Chimborazo porque en sus aulas recibí los más bellos e inolvidables recuerdos, quien me brindó la oportunidad de formarme en mi carrera profesional.

*Jennifer Patricia Soto Baraja*

## **DEDICATORIA**

A mis Padres, que con todo afán y sacrificio hicieron posible que se cumplieran éstas inquietudes profesionales y culturales que siempre estarán al servicio del bien, la verdad y la justicia. A mis Abuelitos, por su apoyo en mi formación académica que me han dado todo lo que soy como persona, mis valores, principios, perseverancia y empeño, y todo ello de manera desinteresada y lleno de amor. A mi Hermana, quien confió en mis capacidades, esfuerzo y sacrificio siendo mi fuente de inspiración y apoyo incondicional para alcanzar este anhelado título. A mis tías y demás familiares que hicieron todo lo necesario para poder culminar mi carrera.

*Jennifer Patricia Soto Baraja*

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	10
<b>ABSTRACT</b> .....	11
<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN</b> .....	12
Transmisión del SARS-CoV-2 .....	15
Genoma y estructura del SARS-Cov-2 .....	16
Variantes del SARS-CoV-2 .....	16
Patogenicidad del SARS-Cov-2.....	17
El sistema inmune del huésped .....	17
Comorbilidades .....	18
Perfil cardíaco.....	20
Biomarcadores de lesión miocárdica.....	21
Troponina cardíaca.....	21
Troponina cardíaca de alta sensibilidad .....	21
Proteína C reactiva.....	22
Marcadores de enzimas e isoenzimas bioquímicas inespecíficas de ECV .....	22
Lactato deshidrogenasa.....	22
Creatina quinasa.....	23
Mioglobina.....	23
<b>CAPÍTULO II. METODOLOGÍA</b> .....	25
Población y muestra.....	26
Variables de estudio.....	28
<b>CAPÍTULO III. DESARROLLO</b> .....	29
<b>Biomarcadores cardíacos en pacientes con la COVID-19</b> .....	31
<b>Comorbilidades de pacientes ingresados por la COVID-19</b> .....	33
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	37
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	39
<b>ANEXOS</b> .....	49

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Valores de referencia de troponina cardíaca (cTn).....	21
<b>Tabla 2.</b> Valores de referencia de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) .....	22
<b>Tabla 3.</b> Valores de referencia de lactato deshidrogenasa (LDH) .....	23
<b>Tabla 4.</b> Valores de referencia de creatina quinasa (CPK) .....	23
<b>Tabla 5.</b> Valores de referencia de Mioglobina (MYO) .....	24
<b>Tabla 6.</b> Niveles de biomarcadores cardíacos e inflamatorios en pacientes con la COVID-19 en diferentes grupos según clasificaciones clínicas.....	35
<b>Tabla 7.</b> Frecuencia de comorbilidades de pacientes con la COVID-19 .....	36

## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<b>Ilustración 1.</b> Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información .....	27
--	----

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>ANEXO 1. Figura 1</b> Las afectaciones cardiovasculares por infección por SARS-CoV2 ...	50
<b>ANEXO 2. Figura 2 A)</b> Representación esquemática de la organización del genoma y los dominios funcionales de la proteína S para la COVID-19. <b>B)</b> Las proteínas de la superficie viral, espiga, envoltura y membrana, están incrustadas en una bicapa lipídica. El ARN viral monocatenario de sentido positivo está asociado con la proteína nucleocápside .....	51
<b>ANEXO 3. Figura 3</b> El ciclo de vida del SARS-CoV-2 .....	52
<b>ANEXO 4. Figura 4</b> Riesgo de la COVID-19 con presentación grave en pacientes con HTA (A), ECV (B), DM (C) e inmunodeficiencias (D) .....	53



## **RESUMEN**

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) altamente transmisible que surgió a fines de 2019 causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), caracterizada por la sobreproducción de citocinas inflamatorias que provocan inflamación sistémica y síndrome de disfunción multiorgánica que afecta de forma aguda al sistema cardiovascular. El objetivo de esta revisión fue proporcionar información actualizada sobre la COVID-19 y el comportamiento de los biomarcadores de lesión cardíaca que indican complicaciones cardiovasculares agudas en individuos previamente sanos, y si las enfermedades cardiovasculares (ECV) preexistentes conducen a una mayor morbimortalidad. Se basó en una investigación documental realizada a partir de una revisión exhaustiva de la literatura en diversas bases de datos electrónicas, de 66 artículos consultados se revisaron minuciosamente 16 estudios incluidas en las bases PubMed, Elsevier, Science Direct y Google Scholar, considerando los criterios de inclusión establecidos. Los biomarcadores de laboratorio que se emplean en el diagnóstico de ECV son diversos e incluyen: troponinas, creatina quinasa, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva de alta sensibilidad, mioglobina, entre otros. La inflamación sistémica persistente en pacientes con COVID-19, relacionada con la liberación de citocinas, puede causar disfunción vascular que es una indicación temprana de complicaciones cardiovasculares directas o indirectas. La edad y las comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus y ECV están fuertemente asociadas con la mortalidad por la COVID-19. La interpretación de los marcadores cardíacos y la comprensión de los efectos esta enfermedad en el sistema cardiovascular es crucial para la valoración integral clínica de estos pacientes.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2, COVID-19, biomarcadores cardíacos, enfermedades cardiovasculares, comorbilidades.

## **ABSTRACT**

The highly transmissible severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) that emerged in late 2019 causes coronavirus disease 2019 (COVID-19), characterized by the overproduction of inflammatory cytokines leading to systemic inflammation and dysfunction syndrome multi-organism that acutely affects the cardiovascular system. This review aimed to provide up-to-date information on COVID-19 and the behavior of cardiac injury biomarkers that indicate acute cardiovascular complications in previously healthy individuals, and whether pre-existing cardiovascular disease (CVD) leads to increased morbidity and mortality. It was based on documentary research carried out from an exhaustive review of the literature in various electronic databases, of 66 articles consulted, 16 studies included in the PubMed, Elsevier, Science Direct, and Google Scholar databases were carefully reviewed, considering the criteria of inclusion established. The laboratory biomarkers used in the diagnosis of CVD are diverse and include troponins, creatine kinase, lactate dehydrogenase, highly sensitive C-reactive protein, myoglobin, among others. Persistent systemic inflammation in COVID-19 patients, related to cytokine release, can cause vascular dysfunction which is an early indication of direct or indirect cardiovascular complications. Age and comorbidities such as high blood pressure, diabetes mellitus, and CVD are strongly associated with mortality from COVID-19. Interpretation of cardiac markers and understanding of the effects of this disease on the cardiovascular system is crucial for the comprehensive clinical evaluation of these patients.

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, cardiac biomarkers, cardiovascular diseases, comorbidities.

Reviewed by:  
Dra. Nelly Moreano Ojeda  
**ENGLISH PROFESSOR**  
c.c. 1801807288

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 denominada COVID-19 (en inglés Corona Virus Disease 2019) notificada por primera vez en Wuhan (China) fue declarada pandemia global por la OMS el 11 de marzo de 2020 y es producida por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV-2 (en inglés Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2)<sup>1</sup>.

El término coronavirus tiene su étimo en la palabra latina *corō(na)* que procede del griego *κορώνη* que se refiere a “guirnalda” o “corona”, y en la palabra latina *uīr(us)* o científica *virus* que significa “veneno”, ya que estos virus en su estructura microscópica se observan rodeados por proteínas que le dan una apariencia de corona solar. El genoma de los coronavirus está constituido por ARN monocatenario positivo de 26 a 32 kilobase de pares, más grande que otros virus, en el cual, dos tercios de este codifican proteínas virales correspondientes a la transcripción y replicación del ARN en el extremo 5` del coronavirus, en tanto que, un tercio del genoma extremo terminal 3` codifica accesorios de un grupo de proteínas virales específicos y estructurales<sup>2</sup>.

Los coronavirus pertenecen a la familia Coronaviridae y al orden Nidovirales, y se distribuyen en humanos y mamíferos. Previo a la pandemia actual se anunciaron dos epidemias de gran importancia causadas por dos betacoronavirus, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), que suelen producir infecciones leves pero que poseen un dato fundamental que indica tasas de mortalidad del 10% para el SARS-CoV y 37% para MERS-CoV, y desde hace dos décadas se señalan más de 10 000 casos acumulativos<sup>3</sup>.

El 07 de julio de 2021, el SARS-CoV-2 había causado 184 324 026 infecciones y 3 992 680 muertes en todo el mundo. Al sudeste de Asia, continente en el que se originó el brote, la cifra de muertes es de 501 455 personas, mientras que en Europa se han registrado más de un millón de decesos (1 192 106), más del doble de dicho número. Sin embargo, ya no es el continente con mayor número de fallecidos por COVID-19, ya que la cifra contabilizada en América es de 1 922 926. En el Mediterráneo oriental, África y Pacífico oeste se reportan cifras de 220 342, 99 395 y 56 443 de fallecidos, respectivamente<sup>4</sup>.

Según los datos notificados a la OMS desde el 3 de enero de 2020 hasta el 7 de julio de 2021, en Estados Unidos se han registrado 33 392 406 casos confirmados con 600 457 muertes, siendo el país más afectado en términos absolutos, seguido por Brasil e India en los que se han registrado 18 792 511 y 30 663 665 casos, con 525 112 y 404 211 muertes, respectivamente. En México con 233 689 y Perú con 193 389 defunciones, se han notificados más de dos millones de casos; y en Colombia con 109.466 y Argentina con 96.521 muertes, los casos superan los cuatro millones. En el mismo período de tiempo los reportes de cifras de la OMS en el Reino Unido, Italia y Francia indican 4 958 872, 4 264 704 y 5 677 746 casos con 128 268, 127 704 y 110 290, respectivamente; y en España 3 880 612 casos y 80 952 defunciones han sido notificados. En la Federación de Rusia se han registrado 5 682 634 casos con 140 041 muertes. En China, el país epicentro del brote, son 119 036 los casos confirmados y 5554 decesos<sup>5</sup>.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) informó el 16 de marzo de 2021 un aumento relativo del 0,23% en los casos y un aumento relativo del 0,21% en las muertes, en comparación con el día anterior, y en Cuba el Ministerio de Salud informa que el SARS-COV-2 podría seguir aumentando en la provincia de Granma que reportó 95 casos de COVID-19 el 15 de marzo de 2021, representando la segunda con el mayor número de casos en el país por tercera vez en los últimos diez días<sup>6</sup>.

En Ecuador el Ministerio de Salud Pública (MSP) registró hasta el 9 de julio del año en curso 467 073 casos confirmados, 431 404 pacientes recuperados, 48 969 casos con alta hospitalaria, 16 103 personas fallecidas (con la COVID-19 confirmado), 650 hospitalizados estables y 427 también hospitalizados con pronóstico reservado. En la Región Costa se confirmaron 158 518 casos registrándose en las provincias de El Oro 219 68, Esmeraldas 8 995, Guayas 66 300, Los Ríos 12 753, Manabí 32 372, Santa Elena 4 430, Santo Domingo Tsáchilas 11 700<sup>7</sup>.

Por otra parte, en la Región Sierra el total de casos confirmados es de 281 927 en las siguientes provincias: Azuay 25 612, Bolívar 6 765, Cañar 6 090, Carchi 8 843, Chimborazo 8 614, Cotopaxi 11 610, Imbabura 15 459, Loja 17 192, Pichincha 167 133, Tungurahua 14 609. La Región Amazónica registró un total de 25 159 casos confirmados en las siguientes provincias: Morona Santiago 6 215, Napo 3 623, Orellana 3 530, Pastaza 3 351, Sucumbíos 5 499, Zamora Chinchipe 2 941. En la Región Insular la provincia de Galápagos ha reportado

1 469 casos. La provincia de Pichincha ha sido la más afectada con el 35,8% de contagiados; con 154 355 casos confirmados en el cantón Quito<sup>7</sup>.

Las expresiones clínicas de la COVID-19 no se limitan al tracto respiratorio ya que han descrito ampliamente manifestaciones extrapulmonares que afectan al tracto gastrointestinal, los sistemas hepato-biliar, cardiovascular y renal. Sin embargo, la fisiopatología de muchas de estas manifestaciones es controvertida con un apoyo cuestionable para la invasión viral directa y una abundancia de explicaciones alternativas, como afecciones médicas preexistentes y enfermedades críticas<sup>8</sup>.

Los pacientes con afecciones cardiovasculares preexistentes están particularmente en riesgo y tienen un pronóstico precario<sup>9</sup>(Anexo 1). La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2: del inglés angiotensin-converting enzyme 2) es el receptor de unión e internalización del SARS-CoV-2<sup>10</sup> y se expresa en gran medida en el pulmón, el sistema cardiovascular y el corazón, este es un órgano diana susceptible a lesiones virales e inmunomediadas<sup>11-13</sup>. Los datos emergentes sugieren que la lesión cardíaca, que se manifiesta por la elevación de los biomarcadores cardíacos, se detecta en un número considerable de pacientes con la COVID-19 y se asocia con resultados adversos y una mayor mortalidad<sup>13,14</sup>.

La COVID-19 se asocia con múltiples complicaciones cardiovasculares, puede inducir inflamación vascular, lesión aguda del miocardio, miocarditis, arritmias, tromboembolismo venoso, síndrome metabólico y enfermedad de Kawasaki, lo cual está estrechamente relacionado con una elevada carga inflamatoria debido a la liberación de citocinas. Por otra parte, los pacientes con la COVID-19 y con una enfermedad cardiovascular (ECV) preexistente tienen un mayor riesgo de agravarse y morir. La mortalidad por la COVID-19 no solo está asociada con ECV sino también con diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial (HTA)<sup>15</sup>.

Los antecedentes mencionados han llevado a la formulación de las siguientes preguntas: ¿Cuál es el comportamiento de los marcadores cardíacos detectados en el laboratorio durante la evolución de la enfermedad COVID-19? y ¿Las ECV u otras comorbilidades en pacientes con la COVID-19 conducen a un mayor riesgo de complicación grave o de mortalidad? Con el fin de dar respuesta a estas preguntas esta investigación se ha enfocado en la búsqueda, síntesis, análisis y discusión de información científica para valorar el comportamiento de los

biomarcadores del perfil cardíaco en los pacientes con la COVID-19, así como el efecto que tienen las ECV en la gravedad de los infectados con el virus SARS-CoV-2.

### Transmisión del SARS-CoV-2

Al igual que otros virus respiratorios, el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotitas respiratorias, aerosoles y contacto cercano con personas infectadas<sup>16</sup>. En general, las gotitas respiratorias son partículas más grandes cuyo diámetro es de 5–10 µm y los aerosoles denominados núcleos goticulares son partículas pequeñas (< 5 µm de diámetro)<sup>17</sup>. El SARS-CoV-2 puede transmitirse a través de gotitas cuando las personas están en contacto cercano (dentro de un metro) o debido a la transmisión de fómite en el entorno inmediato<sup>18</sup>.

Las gotitas respiratorias contaminadas se expulsan cuando la persona infectada habla, tose o estornuda. Las gotas grandes no permanecen en el aire durante mucho tiempo y se depositan en las superficies, estas representan una fuente primaria de infección, ya sea por inhalación antes de asentarse o por tocar objetos contaminados; mientras que las gotas pequeñas y los aerosoles son arrastrados y permanecen en el aire durante horas<sup>19-22</sup>. La transmisión aérea es la ruta común de transmisión en entornos cerrados con ventilación inadecuada<sup>19</sup>.

La transmisión aérea se define como la propagación de un agente infeccioso debido a la diseminación de los núcleos goticulares que siguen siendo infectantes tras permanecer suspendidos en el aire por tiempos prolongados y viajar distancias largas<sup>17</sup>. El SARS-CoV-2 puede transmitirse por vía aérea durante la realización de técnicas médicas o procedimientos en los hospitales como la broncoscopia, intubación endotraqueal, reanimación cardiopulmonar y nebulización, que generan aerosoles<sup>20-24</sup>. La OMS junto con la comunidad científica ha analizado y valorado activamente la propagación de SARS-CoV-2 a través de aerosoles, especialmente en entornos cerrados con escasa ventilación<sup>18</sup>.

Por el momento, no hay pruebas sólidas de que se produzca la transmisión vertical del SARS-CoV-2, sin embargo, la posibilidad no debe omitirse por completo. Otras vías de transmisión que no deben descuidarse son las vías fecal-oral y fecal-respiratoria<sup>25</sup>. El SARS-CoV-2 se detectó en muestras de heces y orina de casos confirmados por laboratorio, y el virus se aisló del contenido intestinal y frotis anales<sup>26</sup>.

Las personas infectadas presintomáticas y asintomáticas son fuentes importantes de transmisión del SARS-CoV-2. Se estimó que la transmisión del virus a partir de casos

asintomáticos causa el 86,2% de todos los casos notificados en todo el mundo. Por lo tanto, la detección exhaustiva del SARS-CoV-2 y la detección temprana de casos asintomáticos afectarían la eficiencia de la transmisión y la propagación de la enfermedad en diferentes comunidades<sup>21</sup>.

#### Genoma y estructura del SARS-Cov-2

El genoma del coronavirus está compuesto por ~30 000 nucleótidos y comprende 14 marcos de lectura abiertos (ORF), dos tercios de los cuales codifican 16 proteínas no estructurales (nsp 1-16) que componen el complejo replicasa<sup>27,28</sup>. El tercio restante codifica nueve proteínas accesorias (ORF) y cuatro proteínas estructurales: espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) (Anexo 2)<sup>29</sup>. Una vez que el genoma se libera en el citosol del huésped, ORF1a y ORF1b se traducen en proteínas replicasas virales, que se escinden en nsps individuales (a través de proteasas del huésped y virales: PLpro); éstos forman la polimerasa ARN-dependiente (nsp12 derivado de ORF1b)<sup>30</sup>.

#### Variantes del SARS-CoV-2

Todos los virus cambian con el paso del tiempo, y también lo hace el SARS-CoV-2. La mayoría de los cambios tienen escaso o nulo efecto sobre las propiedades del virus, sin embargo, algunos pueden influir en su facilidad de propagación, la gravedad de la enfermedad asociada o la eficacia de las vacunas, los medicamentos para el tratamiento, los medios de diagnóstico u otras medidas de salud pública y social<sup>31</sup>.

Debido a la aparición de variantes a finales de 2020 que suponían un mayor riesgo para la salud pública mundial, se establecieron dos categorías específicas con el fin de orientar la respuesta a la pandemia de COVID-19. Una “variante de interés” (VOI: del inglés variants of interest) del SARS-CoV-2 fue definida como aquella con un aumento en la transmisibilidad y virulencia, además, una menor eficacia de los medios de diagnóstico, vacunas y tratamientos disponibles. Por otra parte, una “variante preocupante” (VOC: del inglés variants of concern) ha sido identificada como causa de transmisión comunitaria (múltiples casos/grupos) o detectada en múltiples países<sup>31</sup>.

Las secuencias genómicas del virus se están generando y compartiendo a un ritmo sin precedentes, con más de un millón de secuencias del SARS-CoV-2 disponibles a través de la Iniciativa mundial para compartir todos los datos sobre la influenza (GISAID: del inglés

Global Initiative on Sharing All Influenza Data)<sup>32</sup>. La secuenciación permite tanto la comprensión de la epidemiología como la identificación de variantes emergentes del SARS-CoV-2 y conjuntos de mutaciones potencialmente vinculadas a cambios en las propiedades virales.

### Patogenicidad del SARS-Cov-2

La proteína S tiene un dominio de unión a receptores (RBD: del inglés receptor-binding domain) que tiene las subunidades S1 y S2 y un sitio de escisión polibásica S1/S2. Esta proteína media el contacto directo del SARS-Cov-2 con el receptor celular, la ACE2, durante el cual el sitio de escisión S1/S2 que es escindido proteolíticamente por la catepsina celular L y la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2: del inglés transmembrane protease serine 2)<sup>33-35</sup>. TMPRSS2 facilita la entrada viral en la superficie de la membrana plasmática, mientras que la catepsina L activa la proteína S en los endosomas y puede compensar la entrada en las células que carecen de TMPRSS2. Los componentes de la polimerasa ARN-dependiente se reorganizan en vesículas de doble membrana del retículo endoplásmico (RE) que facilitan la replicación viral de ARN genómicos y subgenómicos (ARNsg); estos últimos se traducen en proteínas estructurales accesorias y virales que facilitan la formación de partículas de virus<sup>36,37</sup> (Anexo 3)<sup>38</sup>.

### El sistema inmune del huésped

Los efectos del SARS-CoV-2 en el sistema inmunológico aún no están claros, ya que no existen muchos datos disponibles. Entre las primeras líneas de defensa se encuentran las amígdalas palatinas; estudios 3D que reflejan el epitelio de las amígdalas *in vivo* han mostrado que el SARS-CoV-2 infecta y se replica en organoides de amígdalas. Además, se han investigado otros órganos responsables de las respuestas inmunitarias, entre ellos el bazo que también ha mostrado degeneración o necrosis celular<sup>39</sup>.

Ahora está bien establecido que en pacientes con mal pronóstico hay una "tormenta de citocinas" incontrolada, que presenta una producción local y sistémica de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6, el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y IL-1b<sup>40-44</sup>. En un estudio realizado en 113 pacientes con la COVID-19 con enfermedad moderada (no UCI) y severa (UCI) se analizaron en serie las respuestas inmunes y los resultados revelaron diferencias marcadas en la expresión de marcadores inflamatorios en el avance de la enfermedad entre estos dos grupos de pacientes. Los investigadores



identificaron el desarrollo de un perfil de respuesta inmune inadaptado asociado con un resultado grave en la COVID-19. El perfil inmunológico de los pacientes reveló un aumento general en los linajes de células innatas con un agotamiento concomitante de las células T. La carga viral nasofaríngea de los pacientes infectados se correlacionó con el nivel plasmático de interferones (IFNs) y citocinas. La carga viral disminuyó a un ritmo más lento en los pacientes que ingresaron en la UCI<sup>45</sup>.

Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 infecta macrófagos alveolares, así como macrófagos ACE2 positivos y CD68 positivos, e induce la secreción de IL-6, que en algunos casos se asocia con un desenlace fatal. También, el virus se ha detectado con frecuencia en monocitos y células B y, en menor medida, en células T de pacientes con la COVID-19, lo que podría explicar la linfocitopenia común entre estos pacientes. La entrada de SARS-CoV-2 en los linfocitos es inesperada porque la expresión de ACE2 en las células T es casi inexistente, por lo que se ha considerado una ruta de entrada alternativa dependiente del receptor CD147, ya que esta molécula es expresada ampliamente por los linfocitos T, o DPP4 ya que se predijo la interacción entre el subdominio S1 de la proteína S y DPP4, sin embargo, estos datos deben ser validados e interpretados con precaución<sup>39</sup>.

El sistema del complemento representa la primera respuesta del sistema inmunológico a la infección, existen evidencias de que la activación de este inducida por el virus juega un papel en la patogénesis de la COVID-19. Aún existen muchas incógnitas, pero el análisis post mortem de pacientes con la COVID-19 con síndrome respiratorio agudo severo (SARS) reveló depósitos de componentes del complemento, incluido el complejo de ataque a la membrana (C5b-9), C3, C4 y la serina proteasa 2 (SP-2: del inglés serine proteases 2) asociada a la lectina de unión a manosa (MBL: del inglés mannose-binding lectin). La activación de C3 se ha evidenciado en los pulmones un día después de la infección<sup>39</sup>.

### Comorbilidades

Las ECV, la HTA y la DM son las comorbilidades que representan el mayor riesgo e implican una presentación clínica grave en pacientes con la COVID-19, con incrementos de riesgo superiores a 3,5 veces. Por otra parte, las inmunodeficiencias, el hábito de fumar, la enfermedad respiratoria crónica y la enfermedad hepática crónica se asocian a un incremento en el riesgo de presentación clínica grave de aproximadamente dos a tres veces. Estos hallazgos son de importancia para el adecuado abordaje terapéutico de los pacientes

afectados y para el desarrollo de estrategias de salud orientadas a la prevención y tratamiento de complicaciones médicas en el contexto de esta enfermedad (Anexo 3)<sup>46</sup>.

Las personas con antecedentes de ECV que contraen la infección por SARS-CoV-2 están expuestas a un mayor riesgo de descompensaciones cardíacas, tales como el infarto agudo de miocardio (IAM), angina inestable, arritmias severas e insuficiencia cardíaca, al igual que las personas con afecciones asintomáticas o subclínicas, especialmente con alta carga de aterosclerosis determinada en forma no invasiva por imágenes, o clasificadas como de riesgo elevado por los puntajes clásicos<sup>47</sup>.

El virus interactúa con los receptores ACE2 de los neumocitos, creando un cuadro neumónico bilateral difuso como signo principal. Sin embargo, esta enfermedad también puede causar algunas otras alteraciones, como gastrointestinales, hepáticas, renales y manifestaciones cardíacas, ya que los receptores asociados se encuentran en esos tejidos, condicionando un aumento en la mortalidad de los pacientes. La incidencia de la COVID-19 y manifestaciones cardíacas asociadas señala una mayor vinculación en pacientes del sexo masculino, incluso con una tasa de letalidad mayor<sup>48</sup>.

Las ECV constituyen la principal causa de muerte en todo el mundo, ya que cada año mueren más personas por esta afección que por cualquier otra causa; en el 2015 se calcula la muerte de 17,7 millones de personas por esta causa, de las cuales 7,4 millones correspondieron a la cardiopatía coronaria, y 6,7 millones, a los accidentes cerebrovasculares (AVC), representando de esta manera el 31% de muertes totales en todo el mundo. Las ECV se encuentran entre los factores de mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves en las personas afectadas por la COVID-19 hasta ocasionar la muerte en muchos casos<sup>49</sup>.

Las afectaciones que se producen a nivel del sistema cardiovascular en los pacientes con la COVID-19 adquieren cada vez mayor relevancia dado su repercusión en el número de muertes. En la fisiopatología de esta enfermedad se ha demostrado una asociación entre la respuesta inmune del organismo frente al virus y la aparición de lesiones cardiovasculares. En los pacientes con pronóstico grave, la elevada incidencia de eventos cardiovasculares dentro de las complicaciones eleva la mortalidad y demanda una atención especial por parte de los profesionales de la salud<sup>50</sup>.

Desde una perspectiva clínica, los biomarcadores pueden ser útiles en la evaluación de riesgos para una variedad de factores relacionados con la salud o la enfermedad, como la

exposición a factores ambientales, la exposición o susceptibilidad genética, los marcadores de enfermedad clínica o subclínica o criterios de valoración sustitutos para evaluar la seguridad y la eficacia de diferentes terapias<sup>51</sup>.

Las ECV que a nivel mundial continúan siendo las principales causas de muerte y hospitalización, incluyen las cardiopatías coronarias, los accidentes cerebrovasculares y la insuficiencia cardíaca. En el ámbito de la evaluación cardiovascular los biomarcadores cumplen un rol trascendental en la toma de decisiones clínicas, ya que son entidades biológicas que se pueden determinar y evaluar con objetividad, y se emplean como indicadores de procesos biológicos normales o patógenos, o guías en las respuestas a fármacos durante una intervención terapéutica<sup>51</sup>.

Los biomarcadores útiles en la valoración de ECV incluyen los tradicionales no específicos como: lactato deshidrogenasa (LDH), alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), creatina quinasa (CK: del inglés creatine kinase), mioglobina (MYO: del inglés myoglobin), isoenzima BB glucógeno fosforilasa (GPBB: del inglés glycogen phosphorylase isoenzyme BB), cadenas ligeras de miosina, receptor ST2 y albúmina modificada por isquemia; y nuevos biomarcadores cardíacos específicos emergentes como: troponinas cardíacas (cTn; del inglés cardiac troponin), péptidos natriuréticos (NP: del inglés natriuretic peptides), proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco (H-FABP del inglés heart-type fatty acid-binding protein) y microARN. Además, también se discuten los marcadores anatómicos y electrofisiológicos no invasivos que incluyen: espesor de la íntima-media carotídea (CIMT: del inglés carotid intima-media thickness), calcificación de la arteria coronaria (CAC) y variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en las ECV<sup>52</sup>.

### Perfil cardíaco

Al igual que cualquier otra infección del tracto respiratorio, las ECV preexistentes son factores de riesgo que incrementan la vulnerabilidad de gravedad por la COVID-19. Además, esta enfermedad puede empeorar la ECV subyacente e incluso precipitar nuevas complicaciones cardíacas<sup>53</sup>.

El fundamento que ha propiciado la investigación de marcadores cardíacos y su potencial de predicción de riesgo cardiovascular se basa en la identificación del riesgo de un evento en un individuo o una población y la posibilidad de intervenir oportunamente para evitarlo. Para

ello, la Asociación Americana del Corazón (AHA: por sus siglas en inglés American Heart Association) señala algunas recomendaciones específicas que definen los parámetros que deben ser evaluados para validar marcadores como la proteína C reactiva de alta sensibilidad (Hs-CRP: del inglés high-sensitivity C-reactive protein), el score de calcio coronario, el péptido natriurético, las troponinas. entre otros, así como las evidencias que apoyan o desalientan su uso para una adecuada evaluación de riesgo cardiovascular<sup>54</sup>

#### Biomarcadores de lesión miocárdica

##### Troponina cardíaca

La troponina es un complejo de tres proteínas globulares reguladoras contráctiles (troponina T, I y C) que residen en intervalos regulares en el filamento delgado del músculo estriado que inhibe la contracción al bloquear la interacción de actina y miosina<sup>55</sup>. La troponina cardíaca T (cTnT: del inglés cardiac troponin T) y la I (cTnI: del inglés cardiac troponin I) son proteínas exclusivas del corazón y son biomarcadores específicos y sensibles de daño miocárdico<sup>56</sup>. La cTnT y la cTnI son diferentes en el músculo esquelético y cardíaco, lo que permite su uso como un biomarcador cardíaco específico. La troponina C que se encuentra en las fibras de tipo 2 del músculo esquelético y el músculo cardíaco son idénticas, por tanto, es difícil de utilizar como marcador cardíaco específico<sup>57</sup>.

**Tabla 1.** Valores de referencia de troponina cardíaca (cTn)

Troponina	Concentración (ng/mL)
Troponina cardíaca	0,10 - 50

**Fuente:** Servicio de Cardiología Hospital Universitario San Cecilio Granada<sup>58</sup>.

##### Troponina cardíaca de alta sensibilidad

Los avances tecnológicos han llevado a un refinamiento en los ensayos de cTn y han mejorado la capacidad de detectar y cuantificar la lesión de los cardiomiocitos<sup>56</sup>. Recientemente, ha estado disponible una nueva generación de análisis de troponina con mayor sensibilidad. La aparición de los ensayos de troponina cardíaca de alta sensibilidad (Hs-cTn: del inglés high-sensitive cardiac troponin) ha cambiado el papel de la cTn de un marcador que se usa solo en el diagnóstico agudo de la enfermedad a un marcador que evalúa la lesión miocárdica en curso en pacientes estables e incluso en poblaciones aparentemente sanas. Los ensayos de cTn sensible y hs-cTn tienen dos

características diferentes de los ensayos de cTn convencionales: (1) la detección de cTn en un número sustancial de personas sanas y (2) una definición más precisa de "nivel normal" con un ensayo más preciso<sup>59</sup>.

### Proteína C reactiva

La proteína C reactiva (CRP: por sus siglas en inglés C-Reactive Protein) es un miembro de la familia de las pentraxinas de proteínas de respuesta inmune innatas. Es un inflamatorio inespecífico que en sí mismo media la aterotrombosis<sup>60</sup>. El estudio sobre la salud de la mujer y el estudio sobre la salud de los médicos, realizados en mujeres y hombres sanos, respectivamente, mostraron una asociación de CRP y eventos cardiovasculares independiente de otros factores de riesgo cardiovascular<sup>61,62</sup>.

**Tabla 2.** Valores de referencia de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP)

<b>Mujeres</b>	<b>Concentración (mg/dL)</b>
0 a 1 mes	0,01 - 0,41
2 meses a 3 años	0,01 - 0,28
4 a 18 años	0,01 - 0,3
19 a 49 años	0,01 - 0,33
50 a 64 años	0,01 - 0,9
65 a 99 años	0,01 - 0,7
<b>Hombres</b>	<b>Concentración (mg/dL)</b>
0 a 1 mes	0,01 - 0,41
2 meses a 3 años	0,01 - 0,28
4 a 13 años	0,01 - 0,21
14 a 18 años	0,01 - 0,26
19 a 39 años	0,01 - 0,48
40 a 49 años	0,01 - 0,8
50 a 64 años	0,01 - 0,79
65 a 99 años	0,01 - 0,9

**Fuente:** Unidad de Patología Clínica<sup>63</sup>

### Marcadores de enzimas e isoenzimas bioquímicas inespecíficas de ECV

#### Lactato deshidrogenasa

La LDH es una enzima omnipresente que transfiere un hidruro de una molécula a otra, lo que cataliza la interconversión de lactato a piruvato, donde convierte  $\text{NAD}^+$  en NADH y viceversa. Es una proteína de enzima tetrámero y las dos subunidades más comunes son LDH- M y LDH-H, estas dos subunidades consiguen establecer cinco posibles tetrámeros (isoenzimas): 4H, 4M y los tres tetrámeros mixtos (3H1M, 2H2M, 1H3M). Estos tetrámeros son enzimáticamente similares; pero las isoformas muestran una distribución tisular diferente: M4 tiene cuatro subunidades de músculo (M) en la isoenzima del músculo esquelético y el hígado, pero H4 en la mayoría de las especies, contiene cuatro subunidades del corazón (H), la principal isoenzima del músculo cardíaco<sup>52</sup>.

**Tabla 3.** Valores de referencia de lactato deshidrogenasa (LDH)

Interpretación	Concentración (U/L)
Normal	200 - 400
Elevado	>400

**Fuente:** Unidad de Patología Clínica<sup>63</sup>

#### Creatina quinasa

La CK también conocida como creatina fosfoquinasa o fosfocreatina quinasa, es una enzima citosólica ubicua que cataliza la interconversión de creatina a fosfocreatina y con un gasto de trifosfato de adenosina (ATP) a difosfato de adenosina (ADP) y viceversa<sup>64</sup>. Esta enzima consta de dos subunidades, B (tipo cerebral) o M (tipo muscular), que produce tres isoenzimas diferentes: CKMM, CK-BB y CK-MB. El músculo esquelético expresa niveles elevados de CK-MM (98%) en comparación con CK-MB (1%). Por el contrario, los cardiomiocitos expresan CK-MM (70%) y CKMB (25-30%). El cerebro y el músculo liso, incluido el tejido vascular y uterino, expresan predominantemente la isoenzima CK-BB. Además de estas tres isoformas citosólicas, la forma ubicua y sarcomérica de dos isoenzimas CK mitocondriales también están presentes en los tejido<sup>65</sup>.

**Tabla 4.** Valores de referencia de creatina quinasa (CK)

Descripción	Concentración (U/L)
Mujeres	30 - 135
Hombres	55 - 170

**Fuente:** Unidad de Patología Clínica<sup>63</sup>

#### Mioglobina

La MYO es una proteína globular pequeña transportadora de oxígeno que se encuentra en el corazón y el músculo esquelético estriado, con una secuencia de alta homología en ambos tejidos<sup>66,67</sup>. Los niveles de mioglobina aumentan rápidamente después del IAM, y se ha convertido en un valioso biomarcador cardíaco en el diagnóstico diferencial de sospecha de IAM<sup>68</sup> porque los niveles plasmáticos de CK y CK-MB alcanzan niveles significativos solo 6 h después de la necrosis.

**Tabla 5.** Valores de referencia de mioglobina (MYO)

<b>Interpretación</b>	<b>Concentración (ng/mL)</b>
Normal	25 a 72

**Fuente:** Unidad de Patología Clínica<sup>63</sup>

## **CAPÍTULO II. METODOLOGÍA**

Esta investigación se ejecutó de acuerdo con los criterios metodológicos que se muestra diagramáticamente en la ilustración 1 y se describen a continuación:

**Nivel:** es un trabajo de nivel exploratorio, ya que se basó en la búsqueda de artículos publicados en revistas con impacto mundial indexadas en bases de datos científicas, los cuales contenían información relacionada con las variables de estudio, es decir, la enfermedad COVID-19 causada por el virus Sars-Cov-2 y el comportamiento de parámetros del perfil cardíaco en los pacientes con esta infección. Tras realizar una lectura rápida de los artículos se seleccionaron aquellos con la información más relevantes.

**Diseño:** el desarrollo de esta investigación incluyó un diseño documental en el que se analizaron sistemáticamente los resultados descritos por los autores de los artículos seleccionados, para la síntesis y comparación de estos. Así mismo, se indicaron datos epidemiológicos de informes regionales, nacionales e internacionales reportados en páginas web de organizaciones autorizadas para tal fin.

**Corte:** es un estudio de secuencia temporal transversal por lo que fue desarrollado en un período de tiempo determinado, desde mayo 2020 hasta julio 2021, basado en la recopilación y selección de información científica digital consultada en internet.

**Enfoque:** es una investigación de enfoque cualitativo, ya que está basada en la obtención de información de diversas fuentes bibliográficas, así como en la selección, organización, interpretación y análisis de hechos y resultados reportados en estudios sobre las complicaciones cardiovasculares relacionadas con la COVID-19, los cuales han sido publicados previo a la escritura del desarrollo de este proyecto.

**Método:** el desarrollo de este trabajo incluyó la redacción de inferencias de manera general a partir del estudio de resultados particulares publicados, lo cual describe al método inductivo, así mismo, se utilizó un método analítico ya que para resumir la información se incluyó la búsqueda y el análisis, así como la exclusión de información seleccionada.

**Técnicas e instrumentos de recolección:** la técnica empleada en este trabajo se basó en la resolución de problemas lo que permitió establecer soluciones a las preguntas propuestas. Se registraron los datos recopilados de manera descriptiva realizando una evaluación



científica de la información actual y segura recabada de la web, lo cual constituyó el instrumento de este estudio.

### Población y muestra

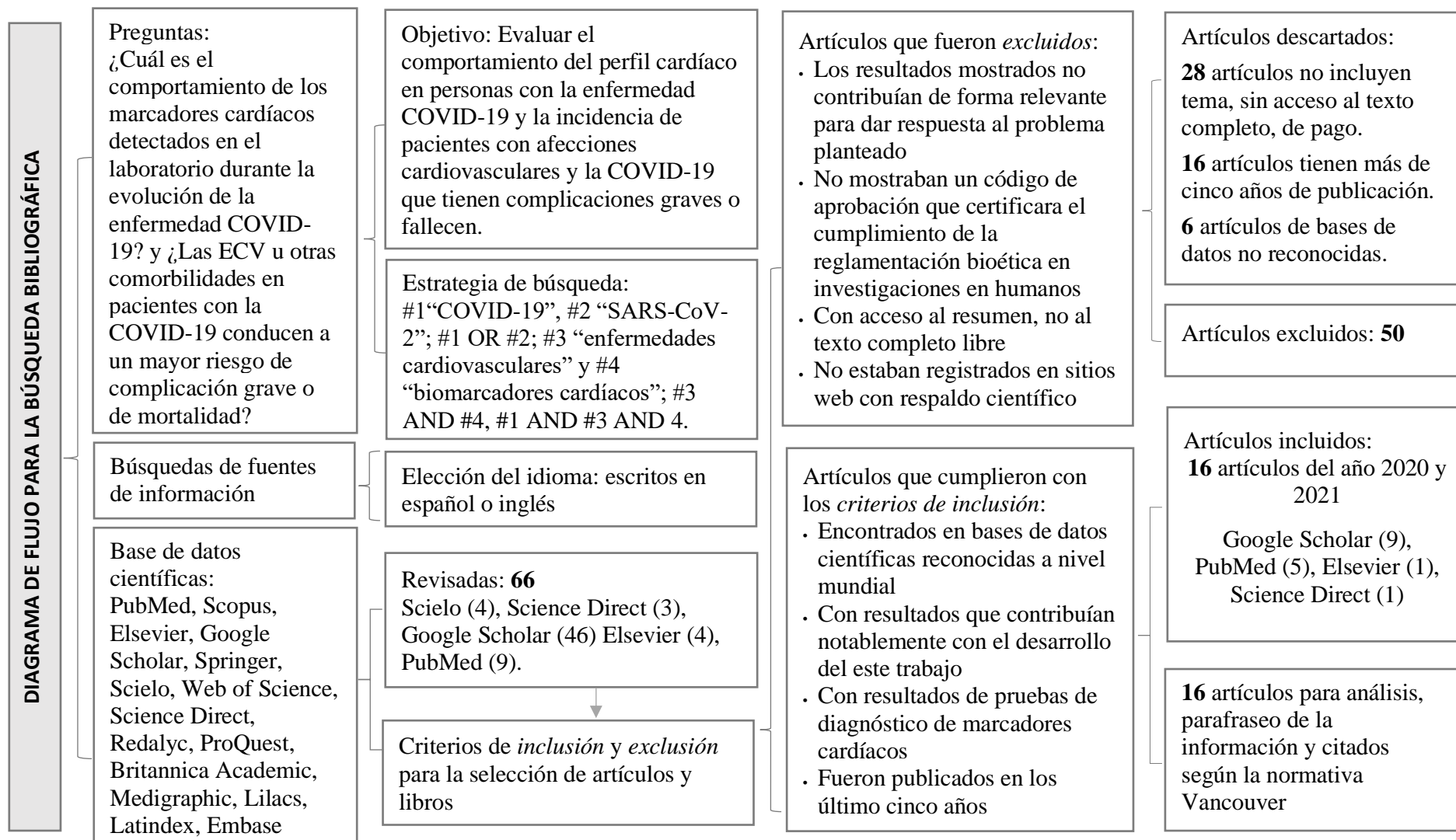
La población de este proyecto estuvo representada por 66 trabajos divulgados en revistas científicas en los últimos 5 años e indexadas en las bases de datos PubMed, Scopus, Elsevier, Google Scholar, Springer, Scielo, Web of Science, Science Direct, Redalyc, ProQuest, Medigraphic, Lilacs, Latindex, Embase, Britannica Academic. Los artículos mostraban información relacionada con las infecciones causadas por coronavirus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, la patogenia y la respuesta inmune desencadenada en el humano, además del papel fundamental de los marcadores empleados en el diagnóstico, centrando la información en las magnitudes que detectan complicaciones cardíacas.

La muestra incluyó un total de 16 artículos publicados en las siguientes bases de datos: Google Scholar (9), PubMed (5), Elsevier (1), Science Direct (1). Estas publicaciones fueron elegidas a partir de la población considerando los criterios de inclusión establecidos.

**Criterios de inclusión:** los artículos incluidos para la lectura profunda, análisis y elaboración del desarrollo de esta investigación fueron seleccionados teniendo en cuenta los criterios que comprenden documentos en formato digital, escritas en español e inglés, basadas en investigaciones documentales, descriptivas, de campo, no experimentales y experimentales, en los últimos cinco años en revistas científicas con factor de impacto e indexadas en importantes bases de datos, así como, informes técnicos oficiales de investigación de instituciones públicas (OMS, OPS, MSP y otras) o privadas, encontrados en plataformas online. Además, para la descripción de las variables de estudio se consultaron libros digitales con fecha de publicación menor a 10 años. Las palabras clave usadas en la búsqueda fueron: COVID-19, SARS-CoV-2, biomarcadores cardíacos, accidentes cerebrovasculares, comorbilidad.

**Criterios de exclusión:** los documentos excluidos en este estudio fueron aquellos que aparecían publicados en sitios web que carecían de respaldo científico, presentaban información poco relevante sobre el tema de investigación, no cumplían con estándares bioéticos exigidos en trabajos con seres humanos o no se podía acceder de forma libre al texto completo. Considerando esto criterios se excluyeron 50 artículos.

**Ilustración 1. Diagrama de flujo para la búsqueda bibliográfica y selección de la información**



## Variables de estudio

- Variable independiente: enfermedad COVID-19.
- Variable dependiente: parámetros del perfil cardíaco.

## Fases del procedimiento de la investigación

Capítulo I. Introducción: se elaboró a partir de la información relevante publicada en fuentes digitales consultadas en páginas web que incluyó artículos de revistas científicas indexadas en bases de datos reconocidas mundialmente, datos epidemiológicos regionales, nacionales e internacionales registrados en informes oficiales de instituciones públicas, así como en libros digitales accesibles en internet; teniendo en cuenta las variables de estudio y considerando el tiempo la fecha de publicación.

Capítulo II. Metodología: se planteó considerando las características de la investigación con base en el análisis, extracción y reorganización de la información documentada en fuentes primarias confiables. A partir de una lectura comprensiva de los documentos y tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión descritos, se seleccionó la muestra de estudio. Para completar esta sección se elaboró un diagrama de flujo.

Capítulo III. Desarrollo: se realizó una lectura profunda y un análisis crítico de los artículos seleccionados, y con la finalidad de contrastar la información de los resultados reportados por los autores se realizaron tablas comparativas que muestran el comportamiento de distintos biomarcadores cardíacos fundamentales durante el desarrollo de la enfermedad COVID-19, de acuerdo con la edad, género y comorbilidades.

Consideraciones éticas: el desarrollo de este estudio estuvo basado en la organización de información producto del análisis, extracción y contrastación de registros primarios originales, por lo que no vulnera la integridad física de ningún ser humano, sin embargo, se verificó que la documentación referida cumplía con los estándares bioéticos internacionales. Así mismo, la bibliografía escrita según la normativa Vancouver señala correctamente cada cita incluida en el texto, lo que protege la propiedad intelectual de los respectivos autores.

### CAPÍTULO III. DESARROLLO

Li *et al*<sup>69</sup> manifiesta en su investigación el posible mecanismo de lesión del miocardio en pacientes con la enfermedad por la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2. Existe una asociación entre la infección y la lesión miocárdica inmunomediada, ya que el virus se une de modo específico a receptores funcionales en cardiomiocitos, por lo cual, durante la hospitalización se debe reforzar la monitorización de los marcadores de laboratorio de lesión del miocardio en estos pacientes<sup>70</sup>. Aproximadamente, el 12% de los pacientes infectados por el virus presenta una afectación cardíaca evidenciada por aumento en los niveles de marcadores de daño miocárdico<sup>18</sup>.

Los niveles de marcadores cardíacos de las enzimas lactato deshidrogenasa (LDH: del inglés lactate dehydrogenase), creatina quinasa (CK: del inglés creatine kinase), isoenzima CK-MB (una forma de enzima que se encuentra principalmente en las células del músculo cardíaco), alfa-hidroxiacetato deshidrogenasa ( $\alpha$ -HBDH: del inglés alpha-hydroxybutyrate dehydrogenase), aspartato aminotransferasa (AST: del inglés aspartate aminotransferase) y otras magnitudes biológicas como la mioglobina (MYO: del inglés myoglobin), troponina cardíaca I de alta sensibilidad (hs-cTnI: del inglés high-sensitivity cardiac troponin I) y péptido natriurético cerebral o péptido natriurético N-terminal pro-tipo B (NT-pro-BNP: del inglés N-terminal pro-B-type natriuretic peptide or brain natriuretic peptide) aumentan en diferentes proporciones en pacientes con la COVID-19. Aunque LDH, CK,  $\alpha$ -HBDH y AST son enzimas cardíacas, no representa específicamente una lesión miocárdica, ya que su aumento puede deberse a daños en los pulmones, hígado, riñones u otros órganos, sin embargo, los indicadores miocárdicos específicos que incluyen CK-MB, hs-cTnI, MYO y NT-pro-BNP aumentan en diversos grados en pacientes con la COVID-19, especialmente en la UCI y pacientes graves<sup>70</sup>.

Por otra parte, se ha informado en diversas publicaciones que las comorbilidades como diabetes mellitus (DM), hipertensión (HTA), obesidad y enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen factores de riesgo para desarrollar complicaciones en pacientes infectados con SARS-CoV-2<sup>70,71</sup>. El resumen de un informe de 72 314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades registró 44 672 (62%) casos confirmados de COVID-19 con diagnóstico basado en un resultado positivo de la prueba de ácido nucleico viral en muestras de frotis faríngeo y la tasa general de letalidad fue del 2,3%

(n=1023), la cual se elevó entre aquellos con enfermedades comórbidas preexistentes, siendo de 10,5% para ECVs, 7,3% para DM y 6,0% para HTA<sup>72</sup>.

La investigación realizada por Shi *et al*<sup>14</sup>. que incluyó un total de 416 pacientes, con una mediana de edad de 64 años, hospitalizados con la COVID-19 en el Hospital Renmin de la Universidad de Wuhan, China, mostró que 82 pacientes (19,7%) con edades superiores a la mediana presentaron lesión cardíaca, además, una elevada proporción de estos tenían comorbilidades y requirieron ventilación mecánica no invasiva e invasiva. Los autores señalaron una asociación entre la lesión cardíaca en pacientes con la COVID-19 y un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.

Qin *et al*<sup>73</sup>. establecieron el papel de los biomarcadores de lesión cardíaca y su asociación con la mortalidad por la COVID-19, y determinaron su uso en la evaluación pronóstica del riesgo de muerte en un estudio retrospectivo multicéntrico desde el 31 de diciembre de 2019 hasta el 4 de marzo de 2020 que incluyó 3219 pacientes diagnosticados de 9 hospitales, y con una edad media de 57. Tenían comorbilidades preexistentes que incluyeron HTA (27,8%), DM (12,8%), enfermedad coronaria (6,4%) y enfermedad cerebrovascular (2,3%). El cociente de riesgo de mortalidad fue ajustado a 28 días para hs-cTnI, NT-pro-BNP, CK-MB, MYO y CK, encontrando que los puntos de corte de esos biomarcadores cardíacos para el pronóstico efectivo de la mortalidad fueron mucho más bajos que para la enfermedad cardíaca regular. Los niveles de los cinco biomarcadores elevados por encima de los límites establecidos en este estudio se asociaron significativamente con un riesgo mayor de muerte a los 28 días. Los autores mencionan que estos hallazgos pueden ayudar a un mejor manejo de los pacientes con la COVID-19 y podrían servir como criterios útiles para los futuros estudios prospectivos y ensayos clínicos.

Además, Qin *et al*<sup>73</sup>. indicaron que las curvas de Kaplan-Meier mostraron que los pacientes con aumento de hs-cTnI, CK-MB, NT-pro-BNP, CK y MYO tenían una tasa de supervivencia significativamente menor en comparación con aquellos que tenían niveles normales. Demostraron una separación temprana de las curvas de mortalidad entre los pacientes que presentaron valores elevados por encima del límite superior normal de los biomarcadores al momento de la admisión y los que tenían valores normales, lo que subraya el rápido inicio de la muerte entre el grupo de alto riesgo de pacientes con la COVID-19, esto fue particularmente importante para los biomarcadores específicos del corazón, como hs-cTnI, CK-MB y NT-pro-BNP.

## **Biomarcadores cardíacos en pacientes con la COVID-19**

En la **tabla 6** se muestran los niveles de biomarcadores cardíacos e inflamatorios en pacientes con la COVID-19 en diferentes grupos según clasificaciones clínicas reportados por diferentes autores.

El estudio retrospectivo realizado Guo *et al*<sup>13</sup>. desde el 23 de enero de 2020 hasta el 23 de febrero de 2020 de casos de pacientes con la COVID-19 del Séptimo Hospital de la ciudad de Wuhan, China, en el que se evaluó la asociación de la ECV subyacente y la lesión miocárdica con resultados fatales en pacientes con la COVID-19 mostró que de 187 pacientes diagnosticados 144 (77%) fueron dados de alta y 43 (23%) murieron. El tiempo de seguimiento fue de 28 días, y se consideró que los pacientes que exhibían niveles séricos de TnT por encima del límite de referencia superior del percentil 99 padecía de lesión miocárdica aguda. En general, 66 (35,3%) tenían ECV subyacente incluyendo HTA, enfermedad coronaria y miocardiopatía, y 52 (27,8%) exhibieron lesión del miocardio según lo indicado por los niveles elevados de TnT. La mortalidad durante la hospitalización fue del 7,62% para los pacientes sin ECV subyacente y niveles normales de TnT, del 13,33% para aquellos con ECV subyacente y niveles normales de TnT, del 37,50% para aquellos sin ECV subyacente y niveles elevados de TnT, y del 69,44% para aquellos con ECV subyacente y TnT elevados.

Los niveles de TnT del plasma demostraron una correlación lineal alta y perceptiblemente positiva con los niveles de proteína C-reactiva de alta-sensibilidad (hs-CRP: del inglés high-sensitivity C-reactive protein) del plasma y los niveles de NT-proBNP. Las concentraciones plasmáticas de TnT y nt-proBNP durante la hospitalización y la muerte inminente aumentaron perceptiblemente comparados con los valores de la admisión en los pacientes que murieron, mientras que ningún cambio significativo de TnT y NT-proBNP fue observado en sobrevivientes. Los pacientes con niveles elevados de TnT presentaron arritmias malignas más frecuentes, y el uso de terapia glucocorticoide y ventilación mecánica fueron mayores en comparación con los pacientes con niveles normales. La lesión miocárdica se asoció significativamente con el desenlace fatal por la COVID-19, mientras que el pronóstico de los pacientes con ECV subyacente, pero sin lesión miocárdica es relativamente favorable<sup>13</sup>.

A diferencia de estudio realizado por Guo *et al*<sup>13</sup>. que se basó en los resultados iniciales de ensayos de TnT (de sensibilidad no alta), la investigación retrospectiva llevada a cabo por De Michieli *et al*<sup>74</sup>. tuvo como propósito definir la frecuencia de lesión miocárdica mediante la hs-cTnI y comprender cómo utilizar sus capacidades pronósticas, en el cual se incluyeron 426 pacientes con la COVID-19 que acudieron a un servicio de urgencias en Italia en 2020. La lesión miocárdica en los pacientes se definió cuando los valores de hs-cTnI estaban por encima de los límites de referencia superior del percentil 99 según el sexo. Se midió hs-cTnI en 313 (73,5%) pacientes y 85 (27,2%) tenía lesión del miocardio en la línea de fondo. La mediana de edad fue mayor en los no supervivientes y tenían más comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares; aquellos con lesión miocárdica presentaron mayor mortalidad durante la hospitalización. La lesión miocárdica se asoció con mortalidad en pacientes con valores bajos (< 13) de la puntuación de la evaluación fisiológica aguda y evaluación crónica de salud II (APACHE II: del inglés Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), pero no en aquellos con puntuaciones > 13. El hs-cTnI inicial < 5 ng/L indicó que el 33% de los pacientes presentaban bajo riesgo, con sensibilidad del 97,8% y un valor predictivo negativo del 99,2%. El infarto del miocardio del tipo 1 y tipo 2 eran infrecuentes. Los autores señalan que la hs-cTnI al inicio del estudio es un predictor significativo de mortalidad en pacientes con la COVID-19.

Esta investigación mostró que de los 85 pacientes que tenían lesión miocárdica utilizando los resultados iniciales de hs-cTnI, 48 (56,5%) eran mujeres. Entre los que sobrevivieron, la mediana del valor de hs-cTnI al ingreso fue de 8,4 (4–19) ng/L para los hombres y 4 (1,9–17) ng/L para las mujeres y entre los que murieron, fue de 40,5 (13-100) ng/L para los hombres y 100,5 (43,5-317,5) para las mujeres. Las mujeres que murieron eran mayores que las que sobrevivieron y mayores en comparación con los hombres que murieron, y tenían con más frecuencia demencia/deterioro cognitivo<sup>74</sup>.

Así mismo, Yu *et al*<sup>75</sup>. en un trabajo retrospectivo de casos de COVID-19 evaluaron los niveles de biomarcadores cardíacos de los pacientes en grupos estratificados y los compararon de acuerdo con las condiciones cardíacas concomitantes y las clasificaciones clínicas, además, evaluaron la eficacia pronóstica de los niveles de biomarcadores cardíacos al ingreso. De 1023 pacientes elegidos, 126 (12,3%) tenían antecedentes de enfermedad cardíaca; la enfermedad arterial coronaria, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca estuvo presente en 84, 21 y 33 casos. En el momento del ingreso, los pacientes leves,

ordinarios, graves y críticos estaban presentes en 14 (1,4%), 742 (72,5%), 205 (20,0%), 62 (6,1%) casos, respectivamente, y el tiempo medio de seguimiento fue de 22 días.

Entre la población general del estudio y en los sobrevivientes, tanto en las etapas tempranas como tardías, los niveles de biomarcadores cardíacos de los pacientes cardíacos fueron significativamente más altos que los de los no cardíacos. Sin embargo, entre los que fallecieron, estos niveles en pacientes cardíacos fueron comparables a los de los no cardíacos. En la última etapa de la enfermedad entre los pacientes que sobrevivieron, las concentraciones de los biomarcadores cardíacos fueron disminuidos perceptiblemente comparados a éstos al momento del ingreso; y en los que murieron esos niveles de la etapa tardía fueron aumentados perceptiblemente. El análisis de subgrupos evidenció que los aumentos en los biomarcadores cardíacos estaban estrechamente relacionados con la gravedad de la enfermedad y eran pronósticos para los altos riesgos de mortalidad en pacientes no cardíacos, en lugar de en pacientes cardíacos. MYO y NT-proBNP, más que hs-TnI y CK-MB, se asociaron independientemente a mortalidad en la población total y pacientes no cardíacos, pero estas asociaciones no fueron significativas entre pacientes cardíacos. Los investigadores señalan concluyen que los niveles crecientes de MYO y de NT-proBNP en la admisión podían ser marcadores útiles para la identificación temprana de pacientes de alto riesgo, sin embargo, se debe prestar especial atención al implementar la función pronóstica para pacientes cardíacos<sup>75</sup>.

### **Comorbilidades de pacientes ingresados por la COVID-19**

En la **tabla 7** se muestran las frecuencias de algunas enfermedades subyacentes que padecen los pacientes admitidos por la COVID-19 en diferentes centros médicos y que fueron reportadas por diversos investigadores.

El estudio realizado por Chen *et al*<sup>76</sup> en el barrio principal de Chongqing, China durante los primeros meses de 2020, en el que se incluyeron 141 pacientes que tenían COVID-19, con una edad media de 47,3 años (3,5% niños <12 años y 12,1% > 65 años), del sexo masculino (51,8%) y femenino (48,2%), mostró comorbilidades que incluyeron HTA (24,1%), DM (18,4%), enfermedad coronaria (16,3%) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (12,1%). El tiempo medio desde el contacto hasta la enfermedad sintomática (período de incubación) fue de 7,9 días y un tiempo medio de 3,3 días desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario.



Resultados similares fueron reportados por Lian *et al*<sup>77</sup> en su estudio con 136 pacientes con la COVID-19 confirmada, en la provincia de Zhejiang. La población abarcó pacientes en los grupos de mayor edad, con la edad media correspondiente de  $68,28 \pm 7,31$ . Sin embargo, hubo una frecuencia significativamente mayor de mujeres entre los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes más jóvenes (57,35%), lo que indica la predisposición sexual a las mujeres en los pacientes mayores con la COVID-19. La presencia de cualquier condición médica coexistente fue significativamente mayor en los pacientes mayores incluida la tasa de HTA (38,97%), DM (17,65%), ECV (4,41%) y EPOC (2,21%).

En contraste con los resultados reportados por Chen *et al*<sup>76</sup>, en la investigación de Mohan *et al*<sup>78</sup>, ejecutada en India con 144 pacientes de edad media de  $40,1 \pm 13,1$  años, la DM fue la comorbilidad más común observada (11,1%). En este estudio el 93,1% eran varones y 7,2% mujeres, la comorbilidad más común observada fue DM (11,1%), seguida de EPOC (1,4%), así como también se observó en bajo porcentaje a HTA (2,1%) y ECV (0,1%).

Huang *et al.*<sup>3</sup> manifiesta que los datos epidemiológicos, demográficos, clínicos, de laboratorio y de manejo de las historias clínicas de los pacientes infectados con SARS-Cov-2 de 198 casos confirmados, la edad media de los pacientes fue de  $50,1 \pm 16,3$ . De los cuales 101 (51,0%) eran hombres y 97 (49,0%) eran mujeres. Estos pacientes incluyeron HTA (21,2%), DM (7,6%) y ECV (6,0%).

Pan *et al.*<sup>79</sup> demostró en este estudio descriptivo, transversal y multicéntrico, a pacientes confirmados con la COVID-19 de los cuales 204 pacientes con edad promedio fue de  $52,9 \pm 16,0$  incluidos 107 hombres y 97 mujeres. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 8,1 días (DE  $\pm 4,9$ ). Con base en la historia epidemiológica, encontramos que la mayoría de los pacientes no recordaban un historial claro de una exposición conocida. Había 44 (21,6%) pacientes con ECV, y otros con EPOC 9 (4,4%).

**Tabla 6.** Niveles de biomarcadores cardíacos e inflamatorios en pacientes con la COVID-19 en diferentes grupos según clasificaciones clínicas.

Autor	País	Pacientes (n)	Edad $\bar{x}$	Grupos n (%)	Mediana (rango intercuartil, RIQ)							
					Biomarcadores cardíacos				Biomarcadores inflamatorios			
					Hs-cTnI (ng/L)	NT-proBNP (pg/mL)	CK-MB (ng/mL)	MYO ( $\mu$ g/L)	Hs-CRP (mg/dL)	Pro calcitonina (ng/mL)	Globulina (g/L)	
Guo <i>et al</i> <sup>13</sup> .	China	187	58,5	TnT elevado = 52 (27,8)	NR	817,4 (336,0-1944)	8,55 (4,87-15,17)	128,7 (65,8-206,9)	8,55 (4,87- 15,16)	0,21 (0,11-0,45)	29,7 (27,0-34,6)	
				TnT Normal = 135 (72,2)		141,4 (39,3-303,6)	3,13 (1,24-5,75)	27,2 (21,0-49,8)	3,13 (1,24-5,75)	0,05 (0,04-0,11)	27,4 (25,6-29,6)	
De Michieli <i>et al</i> <sup>14</sup> .	Italia	426	64,1	F = 52 (12,2)	NR	55,5 (32-197)	156,5 (82-377)	NR	NR	NR	0,3 (0,2-0,5)	NR
				S = 374 (87,8)		7 (3-18)	30 (10-68)				0,1 (0,1-0,3)	
Yu <i>et al</i> <sup>15</sup> .	China	No EC = 897	61	F = 43 (4,79)	NR	156,1 (32,6-523,5)	4985,0 (1824,0-10957,0)	4,5 (2,1-10,2)	869,8 (368,6-1200)	0,46 (0,11-0,35)	NR	30 (26,3-34,0)
				S = 854 (95,21%)		1,9 (1,9-4,3)	57,0 (25,0-134,3)	0,6 (0,4-0,8)	29,1 (23,1-38,5)			
		EC = 126	72	F = 17 (13,5)	NR	107,4 (29,2-748,7)	2596,0 (1207,5-12869,5)	6,4 (1,7-11,6)	587,3 (211,5-1200)	1,88 (0,34-4,94)	NR	30,7 (28,2-35,2)
				S = 109 (86,5%)		5,3 (2,5-13,0)	169,0 (65,5-533,5)	0,9 (0,5-1,3)	33,8 (25,0-50,2)			

$\bar{x}$ : media aritmética; n: tamaño de la muestra; S: sobrevivientes; F: fallecidos; NR: no reportado; EC: enfermedad cardíaca; Hs-cTnI: troponina cardíaca I de alta sensibilidad; NT-proBNP: péptido natriurético cerebral o péptido natriurético N-terminal pro-tipo B; CK-MB: isoenzima creatina quinasa-MB; MYO: mioglobina; Hs-CRP: proteína C reactiva de alta sensibilidad

**Tabla 7.** Frecuencia de comorbilidades de pacientes con la COVID-19.

Autor	País	Pacientes (n)	Edad $\bar{x}$	Sexo		Comorbilidades en pacientes con la COVID-19			
				F n (%)	M n (%)	ECV (%)	HTA (%)	DM (%)	EPOC (%)
Chen <i>et al</i> <sup>76</sup> .	China	141	47,3	68 (48,2%)	73 (51,8%)	16,3	24,1	18,4	12,1
Lian <i>et al</i> <sup>77</sup> .	China	136	68,28	78 (57,35%)	58 (42,65%)	4,41	38,97	17,65	2,21
Mohan <i>et al</i> <sup>78</sup> .	India	144	40,1	10 (7,2%)	134 (93,1%)	0,7	2,1	11,1	1,4
Huang <i>et al</i> <sup>3</sup> .	China	198	50,1	97 (49,0%)	101 (51,0%)	6,0	21,2	7,6	NR
Pan <i>et al</i> <sup>79</sup> .	China	204	52,9	97 (49,0%)	107 (51,0%)	21,6	NR	NR	4,4

$\bar{x}$ : media aritmética; n: tamaño de la muestra; NR: no reportado; ECV: enfermedad cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

## CONCLUSIÓN

Los factores asociados a la mortalidad de pacientes con la COVID-19 incluyen ECV, HTA, DM, enfermedades cardiovasculares y enfermedades cerebrovasculares, así como complicaciones de lesión cardíaca aguda, miocardiopatía e insuficiencia cardíaca, además del sexo y la edad avanzada. Estas comorbilidades incrementan el riesgo de complicaciones graves que requiere el ingreso en la UCI y se han relacionado con una mayor tasa de mortalidad. En los pacientes con la COVID-19 que presentan cuadros clínicos graves se ha observado que la lesión cardíaca aguda está determinada por niveles elevados de cTnT, hs-TnI de alta sensibilidad, NT-proBNP, y asociado con un aumento dramático de niveles de biomarcadores inflamatorios como leucocitosis, linfopenia, dímero D, CRP y procalcitonina, así como niveles significativamente elevados de las citocinas y quimiocinas inflamatorias, como  $TNF\alpha$ , IL-1b e IL-6. La señalización excesiva de IL-6 conduce a varios efectos biológicos, como aumento de la permeabilidad de los vasos, arritmia cardíaca y reducción de la contractilidad del miocardio. La lesión miocárdica es un factor pronóstico importante en la COVID-19 y está fuertemente asociada con la mortalidad. En pacientes que han muerto se han evidenciado niveles más altos de troponina, mioglobina, CRP, ferritina sérica e IL-6.

## **RECOMENDACIONES**

La enfermedad por SARS-CoV-2 puede afectar significativamente la función cardíaca de los pacientes, por lo que se recomiendan las mediciones tempranas de biomarcadores de lesión cardíaca al momento de su admisión, lo que permitirá clasificarlos en unidades de cuidados intensivos o unidades de emergencia con el fin de minimizar el índice de mortalidad. Las ECV son un fuerte factor de riesgo de progresión rápida y mal pronóstico en la COVID-19 y por tal motivo se recomienda la aplicación de cuidados médicos más intensivos a los pacientes con ECV preexistente para prevenir el rápido deterioro de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bedford J, Enria D, Giesecke J, Heymann DL, Ihekweazu C, Kobinger G *et al.* COVID-19: towards controlling of a pandemic. *The Lancet* [Internet]. Feb 2020 [Consultado 10 Mar 2020]; 91(2):179-82. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062020000200179](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000200179)
2. Shi ZL, Guo D, Rottier PJ. Coronavirus: epidemiology, genome replication and the interactions with their hosts. Una revisión de la pandemia. *Med Crítica* [Internet]. Mar 2020 [Consultado 10 Jun 2020]; 33(1):53-67. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2020/ti201d.pdf>
3. 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. *Lancet* [Internet]. Feb 2020 [Consultado 13 Jun 2020]; 395(10223):497-506. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301835>
4. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Jul 2021 [Consultado 7 Jul 2021]; Disponible en: [https://covid19.who.int/\(2021\)](https://covid19.who.int/(2021))
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Panel de control de coronavirus (COVID-19) de la OMS. Situación por país, territorio o área [Internet]. Jul 2021 [Consultado 7 Jul 2021]; Disponible en: <https://covid19.who.int/region/amro/country/us>
6. Organización Panamericana de la Salud (OPS) Brote de enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Mar 2020 [Consultado 17 Sep 2020]; Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-covid-19>
7. Ministerio de Salud Pública (MSP). Actualización de casos de coronavirus en Ecuador [Internet]. MAY 2020 [Consultado 17 Jun 2020]; Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/actualizacion-de-casos-de-coronavirus-en-ecuador/#>
8. Sridhar S, Nicholls J. Pathophysiology of infection with SARS-CoV-2—What is known and what remains a mystery. *Respirology*. Jul 2021 [Consultado 5 Jul 2021]; 26(7):652-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8242464/>
9. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation* [Internet]. Abr 2020 [Consultado 18 Ago 2020]; 142(1):68-78. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>

10. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet]. Feb 2020 [Consultado 15 Sep 2020]; 579(7798):265–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3.pdf>
11. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circulation research* [Internet]. MAY 2020 [Consultado 22 Oct 2020]; 126(10):1443–55. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
12. Gallagher PE, Ferrario CM, Tallant EA. Regulation of ACE2 in cardiac myocytes and fibroblasts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. Oct 2008 [Consultado 23 Jun 2020]; 295(6):H2373–79. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/pdf/10.1152/ajpheart.00426.2008>
13. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [Internet]. Mar 2020 [Consultado 15 Nov 2020]; 5(7):811–8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>
14. 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 Cardiol* [Internet]. Mar 2020 [Consultado 28 Oct 2020]; 5(7):802–10. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763524>
15. Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac Involvement of COVID-19: A Comprehensive Review. *Am J Med Sci* [Internet]. Ene 2021 [Consultado 28 Feb 2021]; 361(1):14–22. Disponible en: [https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629\(20\)30434-1/pdf](https://www.amjmedsci.com/article/S0002-9629(20)30434-1/pdf)
16. Rossi GA, Sacco O, Mancino E, Cristiani L, Midulla F. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: Spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases. *Infection* [Internet]. Jul 2020 [Consultado 14 Oct 2020]; 48:665–9. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393809/pdf/15010\\_2020\\_Article\\_1486.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7393809/pdf/15010_2020_Article_1486.pdf)
17. Organización Mundial de la Salud (OMS). Prevención y control de las infecciones respiratorias agudas con tendencia epidémica y pandémica durante la atención sanitaria. [Internet]. Ago 2014 [Consultado 15 Ago 2020]; Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-prevencion-control-atencion-sanitaria.pdf>.

18. Organización Mundial de la Salud (OMS). Transmisión del SARS-CoV-2: repercusiones sobre las precauciones en materia de prevención de infecciones. *Reseña científica* [Internet]. Jul 2020 [Consultado 16 Ago 2020]; (11):11. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333390/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Transmission\\_modes-2020.3-spa.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333390/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Transmission_modes-2020.3-spa.pdf)
19. Xiao S, Li Y, Wong T, Hui DSC. Role of fomites in SARS transmission during the largest hospital outbreak in Hong Kong. *PLoS ONE* [Internet]. Jul 2017 [Consultado 12 Ago 2020]; 12(7):e0181558. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5519164/pdf/pone.0181558.pdf>
20. Correia G, Rodrigues L, Gameiro da Silva M, Gonçalves T. Airborne route and bad use of ventilation systems as non-negligible factors in SARS-CoV-2 transmission. *Med Hypotheses* [Internet]. Abr 2020 [Consultado 11 Dic 2020]; 141:109781. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7182754/pdf/main.pdf>
21. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan Y, Chen S, Jin H, *et al.* The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. Mar 2020 [Consultado 10 Nov 2020]; 7(11):1-10. Disponible en: <https://mmrjournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40779-020-00240-0.pdf>
22. Meselson M. Droplets and Aerosols in the Transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. MAY 2020 [Consultado 9 Oct 2020]; 382(21):2063. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179963/pdf/NEJMc2009324.pdf>
23. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, Liu J. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. Abr 2020 [Consultado 7 Sep 2020]; 39:1629–35. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180649/pdf/10096\\_2020\\_Article\\_3899.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7180649/pdf/10096_2020_Article_3899.pdf)
24. Organización Mundial de la Salud (OMS). Recomendaciones sobre el uso de mascarillas en el contexto de la COVID-19: orientaciones provisionales. [Internet]. Jul 2020 [Consultado 14 Sep 2020]; Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332657>
25. Farrag MA, Amer HM, Bhat R, Hamed ME, Aziz IM, Mubarak A, *et al.* SARS-CoV-2: An overview of virus genetics, transmission, and immunopathogenesis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. Jun 2021 [Consultado 26 Jun 2021]; 18(12):6312. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/12/6312/htm>



26. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* [Internet]. Mar 2020 [Consultado 5 Ago 2020]; 323(18):1843-4. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762997>
27. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The lancet* [Internet]. Ene 2020 [Consultado 30 Jun 2020]; 395(10224):565–74. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930251-8>
28. Zhang YZ, Holmes EC. A genomic perspective on the origin and emergence of SARS-CoV-2. *Cell* [Internet]. Abr 2020 [Consultado 22 Nov 2020]; 181(2):223-7. Disponible en: <https://hdl.handle.net/2123/22144>
29. Boopathi S, Poma AB, Kolandaivel P. Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. Abr 2021 [Consultado 27 MAY 2021]; 39(9):3409-18. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/07391102.2020.1758788>
30. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. MAY 2009 [Consultado 16 Dic 2020]; 7(6):439–450. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2147.pdf>
31. Organización Mundial de la Salud (OMS). Seguimiento de las variantes del SARS-CoV-2 [Internet]. Jun 2021 [Consultado 7 Jul 2021]; Disponible en: <https://www.who.int/es/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>
32. Meredith LW, Hamilton WL, Warne B, Houldcroft CJ, Hosmillo M, Jahun AS, *et al.* Rapid implementation of SARS-CoV-2 sequencing to investigate cases of health-care associated COVID-19: a prospective genomic surveillance study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. Jul 2020 [Consultado 23 Oct 2020]; 20(11):1263-72. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1473-3099%2820%2930562-4>
33. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. Feb 2020 [Consultado 25 Mar 2021]; 579(7798):270–3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7.pdf>
34. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song, ZG, *et al.* A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* [Internet]. Feb 2020 [Consultado 25 Mar 2021]; 579(7798):265–269. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2008-3.pdf>

35. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, EricHsen, S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* [Internet]. Abr 2020 [Consultado 13 Jul 2020]; 181:271–80. Disponible en: [https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(20\)30229-4.pdf](https://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(20)30229-4.pdf)
36. Snijder EJ, Van Der Meer Y, Zevenhoven-Dobbe J, Onderwater JJ, Van Der Meulen J, Koerten HK, *et al.* Ultrastructure and origin of membrane vesicles associated with the severe acute respiratory syndrome coronavirus replication complex. *J Virol* [Internet] Jun 2006 [Consultado 25 Ago 2020]; 80(12):5927–40. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/JVI.02501-05>
37. Wu HY, Brian DA. Subgenomic messenger RNA amplification in coronaviruses. *PNAS* [Internet]. July 2010 [Consultado 17 Ago 2020]; 107(27):12257–62. Disponible en: <https://www.pnas.org/content/pnas/107/27/12257.full.pdf>
38. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 transmission and pathogenesis. *Trends Immunol* [Internet]. Dec 2020 [Consultado 15 Jun 2021]; 14(12):1100-1115. Disponible en: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S1471-4906%2820%2930233-7>
39. Synowiec A, Szczepański A, Barreto-Duran E, Lie LK, Pyrc K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. Ene 2021 [Consultado 10 Mar 2021]; 34(2):e00133-20. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/CMR.00133-20>
40. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* [Internet]. MAY 2020 [Consultado 11 Dic 2020]; 130(5):2620-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
41. Ledford H. How does COVID-19 kill? Uncertainty is hampering doctors' ability to choose treatments. *Nature* [Internet]. Abr 2020 [Consultado 11 Dic 2020]; 580(7803):311-2. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01056-7>
42. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* [Internet]. Mar 2020 [Consultado 11 Dic 2020]; 395(10229):1033-4. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
43. Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* [Internet]. Mar 2020 [Consultado 11 Dic 2020]; 130(5):2202-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI137647>

44. Wang F, Hou H, Luo Y, Tang G, Wu S, Huang M, *et al.* The laboratory tests and host immunity of COVID-19 patients with different severity of illness. *JCI Insight* [Internet]. MAY 2020 [Consultado 11 Dic 2020]; 5(10):e137799. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.137799>
45. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TB, Silva J, Sundaram M, *et al.* Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature* [Internet]. Ago 2020 [Consultado 16 Sep 2020]; 584(7821):463-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2588-y>
46. Plasencia-Urizarri TM, Aguilera-Rodríguez R, Almaguer-Mederos LE. Comorbilidades y gravedad clínica de la COVID-19: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev haban cienc méd* [Internet]. Jun 2020 [Consultado 18 Jul 2020]; 19(Suppl 1):e3389. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es).
47. Botto F. Infarto agudo de miocardio en los tiempos del COVID-19 Lo esperado y lo observado. [Internet]. Sociedad Interamericana de Cardiología; 19 Abr 2020 [Consultado 12 Ago 2020]; Disponible en: [http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/infarto-agudo-de-miocardio-en-los-tiempos-del-covid-19-lo-esperado-y-lo-observado/?fbclid=IwAR38XY99QZyVvzk\\_x22cC1t7jVOLvpJPoX7ESV-psQZEqltJV7zZBGZJnNc](http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/infarto-agudo-de-miocardio-en-los-tiempos-del-covid-19-lo-esperado-y-lo-observado/?fbclid=IwAR38XY99QZyVvzk_x22cC1t7jVOLvpJPoX7ESV-psQZEqltJV7zZBGZJnNc)
48. Clemente-Herrera A, Sánchez-De la Torre EJ, Enríquez-Contreras JM. Manifestaciones cardiológicas en pacientes con COVID-19. *Med Int Méx.* [Internet]. MAY-Jun 2020 [Consultado 17 Jul 2020]; 36(3):357-64. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v36i3.4229>
49. Organización Mundial de la Salud (OMS). Enfermedades cardiovasculares 2017 [Internet]. 17 MAY 2017 [Consultado 14 Jun 2020]; Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
50. Díaz YL, Fonseca YI, Vargas MA. Relación entre la COVID-19 y las enfermedades cardiovasculares. *Infomed* [Internet]. Abr 2020 [Consultado 11 MAY 2020]; 59(277):1-6. Disponible en: [http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/913/pdf\\_253](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/913/pdf_253)
51. Hoogeveen R. Lab Standards: A Practical Guide for Clinicians. In *Biomarkers in Cardiovascular Disease. Metabolic syndrome and related disorders* [Internet]. Mar 2019 [Consultado 2020 Jul 13]; 20:1-21. Disponible en: DOI: 10.1089/met.2019.0073

52. Parsanathan R, Jain SK. Novel invasive and noninvasive cardiac-specific biomarkers in obesity and cardiovascular diseases. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. [Internet]. Jul 2020 [Consultado 2020 Ago 19]; 18(1):10-30 Disponible en: DOI: 10.1089/met.2019.0073
53. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. MAY 2020 [Consultado 15 Sep 2020]; 14(3):247-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
54. Doron D, Muñoz M. Marcadores cardíacos y riesgo cardiovascular. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. Ene 2015 [Consultado 14 Oct 2020]; 26(2):133-41. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-S0716864015000346>
55. Hoff J, Wehner W, Nambi V. Troponin in cardiovascular disease prevention. *Curr Atheroscler Rep* [Internet]. Mar 2016 [Consultado 13 Ago 2020]; 18(3):12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11883-016-0566-5>
56. Safford MM, Parmar G, Barasch CS, Halanych JH, Glasser SP, Goff DC, *et al.* Hospital laboratory reporting MAY be a barrier to detection of “microsize” myocardial infarction in the US: An observational study. *BMC Health Serv Res* [Internet]. MAY 2013 [Consultado 17 Sep 2020]; 13(1):1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-13-162>
57. Wang J, Tan GJ, Han LN, Bai YY, He M, Liu H Bin. Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *J Geriatr Cardiol* [Internet]. Feb 2017 [Consultado 15 MAY 2020]; 14(2):135-50. Disponible en: <https://doi.org/10.11909/j.issn.1671-5411.2017.02.008>
58. Ulecia MA. Troponinas y reperfusión en el infarto agudo de miocardio. Servicio de Cardiología Hospital Universitario San Cecilio Granada, Universidad de Granada, Granada, España. *Rev. Scribd* [Internet]. Sep 2020 [Consultado 10 Dic 2020]; 14:331–7. Disponible en: <https://es.scribd.com/doc/8489783/TROPONINA-EN-SUERO>
59. Korley FK, Jaffe AS. Preparing the United States for high-sensitivity cardiac troponin assays. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. Abr 2013 [Consultado 18 Jun 2020]; 61:1753–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.069>
60. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation* [Internet]. Ene 2013 [Consultado 24 Oct 2020]; 107(3):398-404. Disponible en:

<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000052617.91920.fd>

61. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, *et al.* C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* [Internet]. Mar 2000 [Consultado 14 Sep 2020]; 342(12):836–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM200003233421202>
62. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, *et al.* Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* [Internet]. Abr 1997 [Consultado 10 Mar 2020]; 336(14):973–9. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJM199704033361401>
63. Unidad de patología clínica. *Rev. Med. Virol* [Internet]. Nov 2020 [Consultado 12 Dic 2020]; 14:331–7. Disponible en: <http://www.upc.com.mx/estudios/ver/1805>
64. Guzy PM. Creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) and the diagnosis of myocardial infarction. *West J Med* [Internet]. Dic 1977 [Consultado 16 Ago 2020]; 127(6):455-60. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1237914/>
65. Schlattner U, Tokarska-Schlattner M, Wallimann T. Mitochondrial creatine kinase in human health and disease. *Biochim Biophys Acta* [Internet]. Feb 2006 [Consultado 22 Abr 2020]; 1762(2):164–80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2005.09.004>
66. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* [Internet]. MAY 2016 [Consultado 19 Jun 2020]; 4(10):1-11. Disponible en: <https://doi.org/10.21037/atm.2016.05.19>
67. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s [Internet]. Ago 1993 [Consultado 15 Sep 2020]; 88(2):750–63. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.cir.88.2.750>
68. Gibler WB, Gibler CD, Weinshenker E, *et al.* Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* [Internet]. Ago 1987 [Consultado 12 Dic 2020]; 16(8):851–6. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0196-0644\(87\)80521-8](https://doi.org/10.1016/s0196-0644(87)80521-8)
69. Li L, Zhou Q, Xu J. Changes of Laboratory Cardiac Markers and Mechanisms of Cardiac Injury in Coronavirus Disease 2019. *Biomed Res Int* [Internet]. MAY 2020 [Consultado 16 Dic 2020]; 1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1155/2020/7413673>
70. 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. *J Am Med Assoc* [Internet]. Feb 2020 [Consultado 10 Dic 2020]; 323(11):1061–9. Disponible en: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)

71. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* [Internet]. Mar 2020 [Consultado 12 MAY 2020]; 395(10229):1054-62. Disponible en: doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
72. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA J Am Med Assoc.* [Internet]. Feb 2020 [Consultado 17 MAY 2020]; 323(13):1239-42. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2020.2648
73. Qin JJ, Cheng X, Zhou F, Lei F, Akolkar G, Cai J, *et al.* Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. *Hypertension* [Internet]. Jul 2020 [Consultado 17 Ago 2020]; 76(4):1104–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375179/>
74. De Michieli L, Babuin L, Vigolo S, Berti De Marinis G, Lunardon A, Favretto F, *et al.* Using high sensitivity cardiac troponin values in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): The Padova experience. *Clin Biochem* [Internet]. Ene 2021 [Consultado 12 Feb 2021]; 90:8-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.01.006>
75. Yu J-S, Pan N-N, Chen R-D, Zeng L-C, Yang H-K, Li H. Cardiac biomarker levels and their prognostic values in covid-19 patients with or without concomitant cardiac disease. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. Ene 2021 [Consultado 15 Feb 2021]; 7(599096):1–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7856675/>
76. Chen P, Zhang Y, Wen Y, Guo J, Bai W, Jia J, *et al.* Clinical and demographic characteristics of cluster cases and sporadic cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in 141 patients in the main district of Chongqing, China, between January and February 2020. *Med Sci Monit* [Internet]. Jun 2020 [Consultado 10 Ago 2020]; 26(e923985-1):1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320632/>
77. Lian J, Jin X, Hao S, Cai H, Zhang S, Zheng L, *et al.* Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) outside Wuhan. *Clin Infect Dis* [Internet]. Mar 2020 [Consultado 15 Jun 2020]; 71(15):740–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/740/5811557?login=true>
78. Mohan A, Tiwari P, Bhatnagar S, Patel A, Maurya A, Dar L, Pahuja S, *et al.* Clinico-demographic profile & hospital outcomes of COVID-19 patients admitted at a tertiary

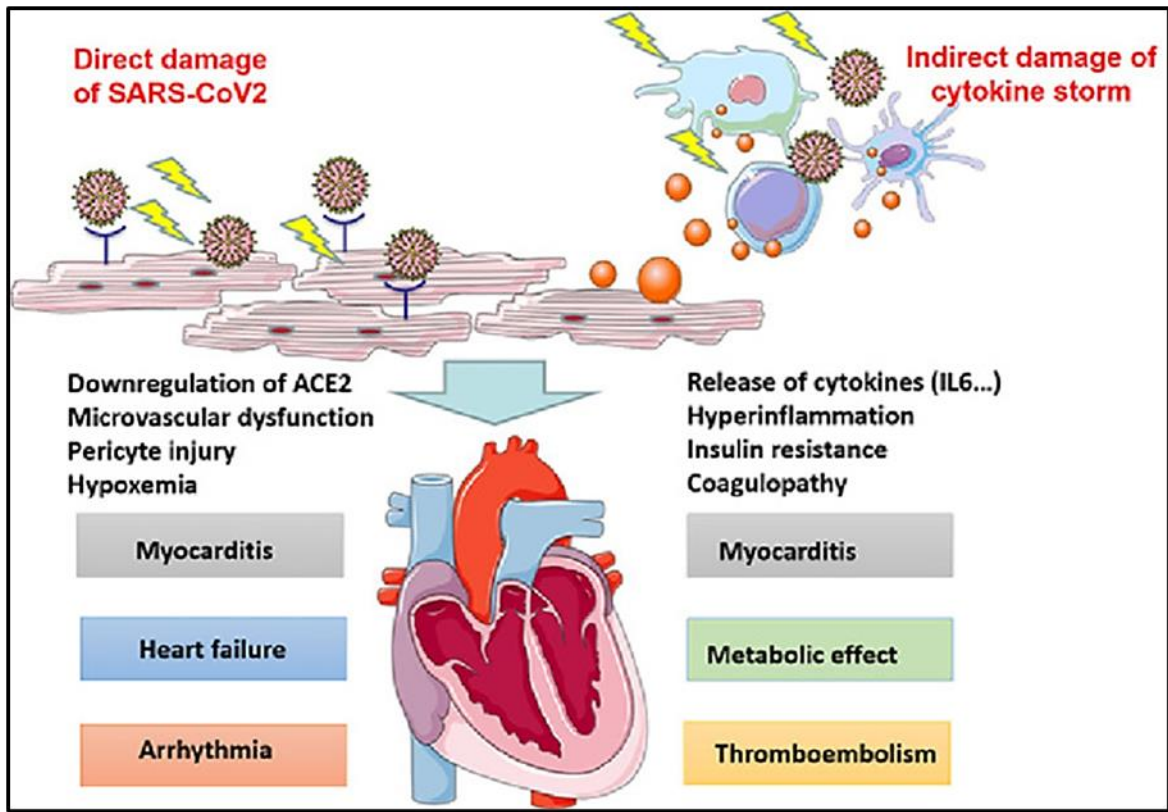
care centre in north India. Indian J Med Res [Internet]. Sep 2020 [Consultado 12 Nov 2020]; (152):61-99. Disponible en: <https://www.ijmr.org.in/text.asp?2020/152/1/61/290525>

79. Pan L, Mu M, Yang P, Sun Y, Wang R, Yan J, *et al.* Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: A descriptive, cross-sectional, multicenter study. Am J Gastroenterol [Internet]. Abr 2020 [Consultado 22 Nov 2020]; 115(5):766–73. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172492/>

# **ANEXOS**

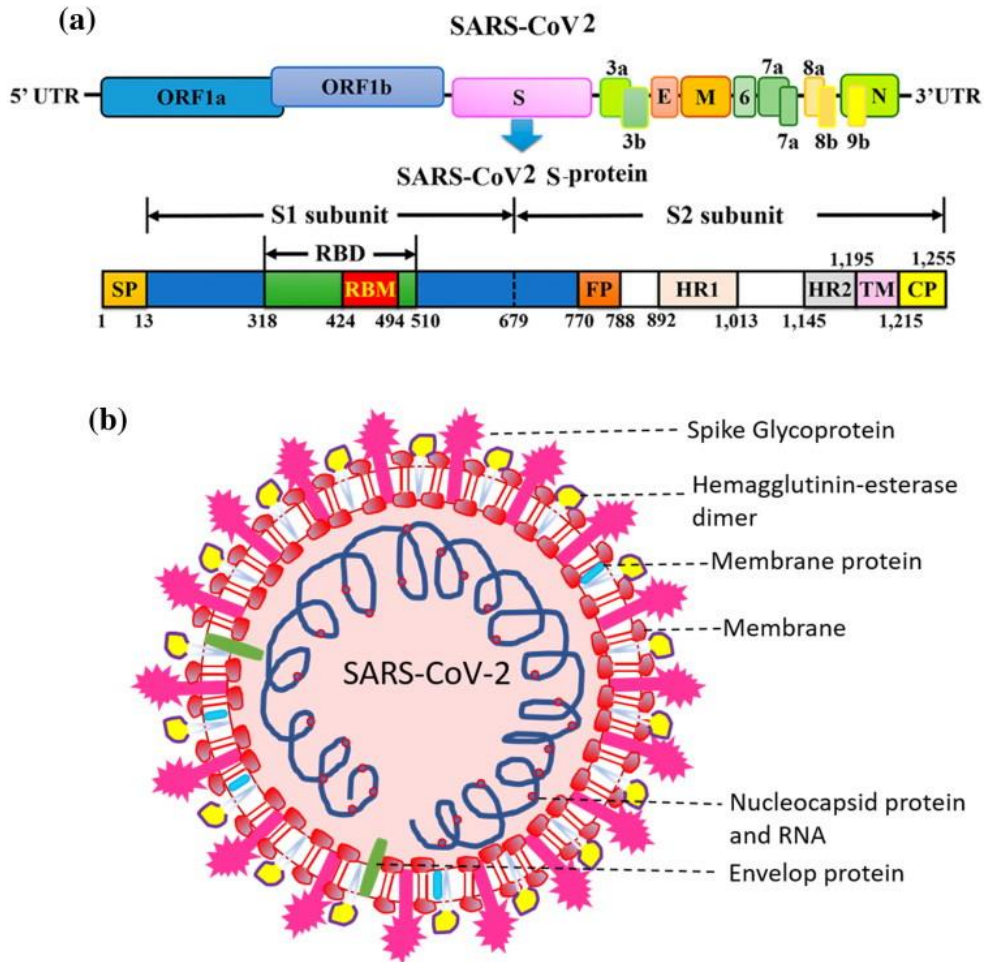


## ANEXO 1



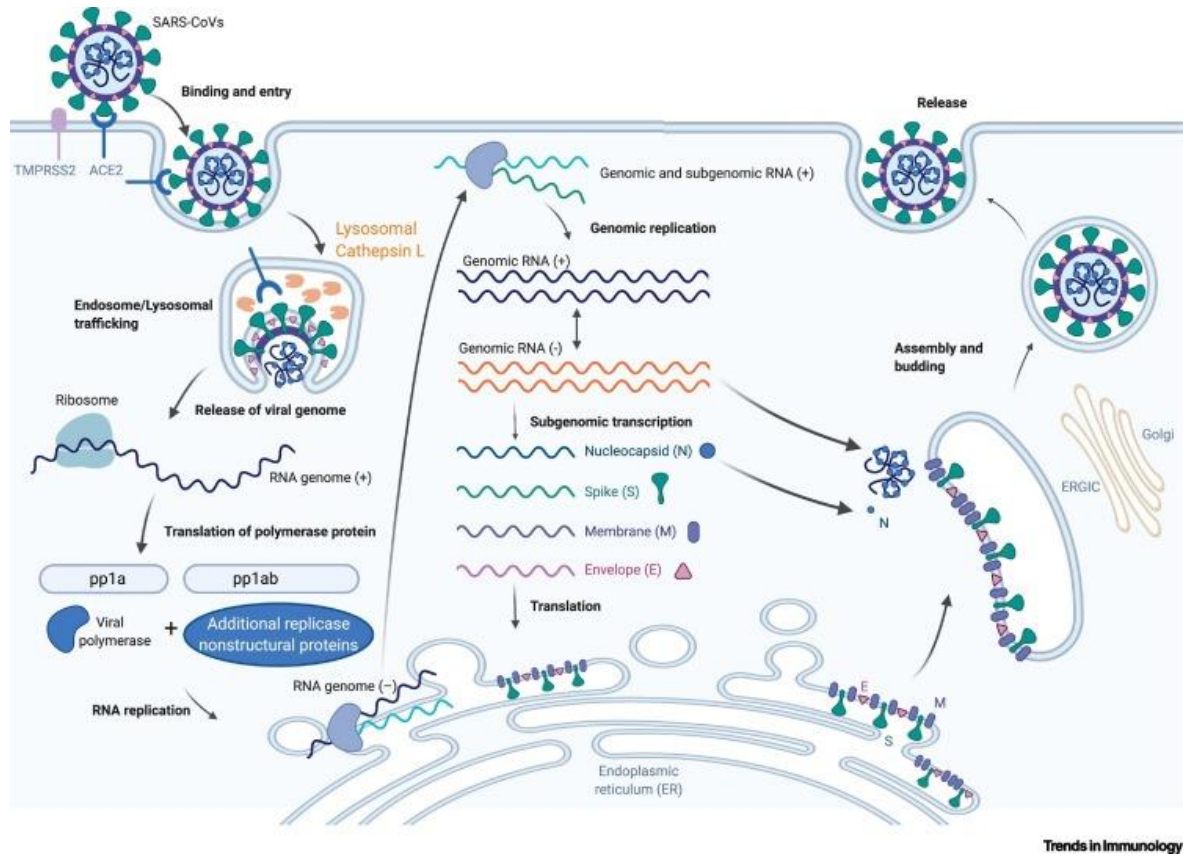
**Figura 1.** Las afectaciones cardiovasculares por infección por SARS-CoV2. Fuente: Chang *et al*<sup>15</sup>.

## ANEXO 2



**Figura 2.** A) Representación esquemática de la organización del genoma y los dominios funcionales de la proteína S para COVID-19. B) Las proteínas de la superficie viral, espiga, envoltura y membrana, están incrustadas en una bicapa lipídica. El ARN viral monocatenario de sentido positivo está asociado con la proteína nucleocápside. Fuente: Boopathi *et al*<sup>29</sup>.

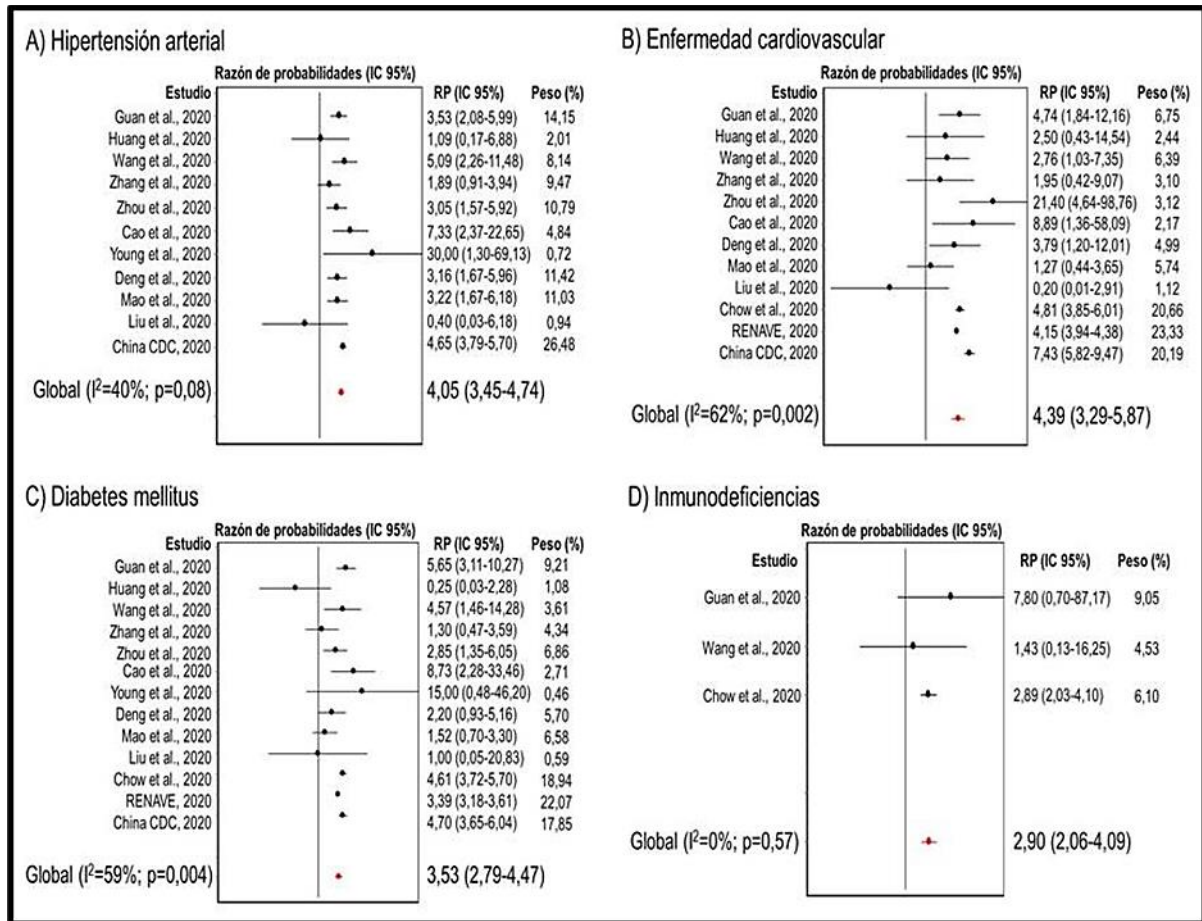
### ANEXO 3



Trends in Immunology

**Figura 3.** El ciclo de vida del SARS-CoV-2. Fuente: Harrison *et al*<sup>38</sup>.

## ANEXO 4



**Figura 4.** Riesgo de la COVID-19 con presentación grave en pacientes con hipertensión arterial (A), enfermedad cardiovascular (B), diabetes mellitus (C) e inmunodeficiencias (D). Fuente: Plasencia *et al*<sup>46</sup>.