

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**LESIÓN MIOCÁRDICA AGUDA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR LA COVID-19**

**MONOGRAFÍA**

Presentada a la honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad  
de San Carlos de Guatemala

**José Guillermo Soria García**

**Gerson Geovani Chen Xitumul**

**Médico y Cirujano**

Ciudad de Guatemala, agosto de 2021



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
COTRAG 2021



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

1. JOSÉ GUILLERMO SORIA GARCÍA 201500436 3000627880101
2. GERSON GEOVANI CHEN XITUMUL 201512715 3166006361503

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulada:

**LESIÓN MIOCÁRDICA AGUDA EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS POR LA COVID-19**

Trabajo asesorado por la Dra. Gulsela Castellanos Castillo y revisado por el Dr. Johnnathan Emanuel Molina, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

**ORDEN DE IMPRESIÓN**

En la Ciudad de Guatemala, el treinta de agosto del dos mil veintiuno



*Magda Francisca Velásquez Tohom*  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG



*Jorge Fernando Orellana Oliva*  
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva  
DECANO O.B.O.  
Decano



COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN  
COTRAG 2021



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

1. JOSÉ GUILLERMO SORIA GARCÍA 201500436 3000627880101
2. GERSON GEOVANI CHEN XITUMUL 201512715 3166006361503

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**LESIÓN MIOCÁRDICA AGUDA EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS POR LA COVID-19**

El cual ha sido revisado y aprobado por la Dra. Zully Karin Lizette Slowing Umaña, profesora de esta Coordinación y, al establecer que cumple con los requisitos solicitados, se **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el treinta de agosto del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



*Magda Francisca Velásquez Tohom*  
Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG

Guatemala, 30 de agosto del 2021

Doctora  
Magda Francisca Velásquez Tohom  
Coordinadora de la COTRAG  
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. JOSÉ GUILLERMO SORIA GARCÍA
2. GERSON GEOVANI CHEN XITUMUL

  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

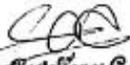
Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**LESIÓN MIOCÁRDICA AGUDA EN PACIENTES  
HOSPITALIZADOS POR LA COVID-19**

Del cual la asesora y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

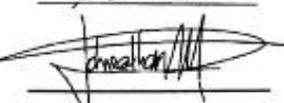
**FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES**

Asesora: Dra. Guisela Castellanos Castillo

  
**Guisela Castellanos C.**  
- Médico Cirujano - Cardiología  
Colegiado No. 4,907

Revisor: Dr. Johnathan Emanuel Molina

Reg. de personal 20140862

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Johnathan E. Molina**  
MEDICO Y CIRUJANO  
17.859

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS**

Por darnos la oportunidad de vivir y forjar nuestro camino en el sendero correcto, quien en todo momento ha estado con nosotros ayudándonos a aprender de nuestros errores. Por ser el guía de vida, brindarnos sabiduría durante nuestros estudios profesionales e infinita bondad.

### **A NUESTROS PADRES**

Mario Chen Quiix, Aurelia Xitumul Cujá, Olga Leticia García Pantaleón y Guillermo Alfonso Soria Cabrera, por ser los pilares de nuestra vida, ejemplo de apoyo y amor incondicional. Por ser nuestra única motivación para cumplir los sueños y metas que nos hemos propuesto.

### **A NUESTROS HERMANOS**

Ximena Soria García y Carlos Eduardo Soria García por compartir una vida llena de éxitos y alegrías, y enseñarme que en todo momento su amor y apoyo es sincero e incondicional. A Denilson Josué Chen Xitumul por compartir una vida llena de éxitos, alegrías y tristezas, por apoyarme incondicionalmente. A Yasmin Melissa Chen Xitumul (QEPD) quien ha sido mi motivación por estudiar medicina y ha iluminado mi camino desde el cielo.

### **A NUESTROS FAMILIARES**

Por contar con su apoyo y consejos para ser un buen profesional. Por darnos ejemplo de superación, humildad y sacrificio; enseñándonos a valorar todo lo que tenemos.

JOSÉ GUILLERMO SORIA GARCÍA  
GERSON GEOVANI CHEN XITUMUL

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos primeramente **a Dios** por darnos la fuerza y capacidad para culminar esta etapa importante en nuestras vidas. **A nuestros padres**, por enseñarnos a luchar y preservar para alcanzar nuestros anhelos. **A nuestros familiares y amigos** por mostrar su apoyo y estar presentes en cada momento de nuestra formación profesional. **A nuestros docentes universitarios** por su apoyo y disposición en nuestra educación como médicos y cirujanos. **A la Dra. Karin Slowing, la Dra. Guisela Castellanos Castillo y el Dr. Johnathan Molina** por sus sabios consejos y supervisión durante la elaboración de este trabajo de graduación. Por último, **a la Residencia Universitaria Ciudad Vieja** por nuestra formación integral.

JOSÉ GUILLERMO SORIA GARCÍA

GERSON GEOVANI CHEN XITUMUL

# ÍNDICE

<b>Prólogo</b> .....	<b>II</b>
<b>Introducción</b> .....	<b>II</b>
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>IV</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>VII</b>
<b>Métodos y técnicas</b> .....	<b>VIII</b>
<b>Contenido temático</b>	
<b>Capítulo 1. Pandemia de la Covid-19</b> .....	<b>1</b>
<b>Capítulo 2. Lesión miocárdica aguda</b> .....	<b>7</b>
<b>Capítulo 3. Mecanismos de lesión miocárdica por la covid-19</b> .....	<b>12</b>
<b>Capítulo 4. Abordaje terapéutico de la covid-19 y sus implicaciones     cardiovasculares</b> .....	<b>20</b>
<b>Capítulo 5. Análisis</b> .....	<b>26</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>32</b>
<b>Recomendaciones</b> .....	<b>34</b>
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	<b>35</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>47</b>

### **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

## PRÓLOGO

La enfermedad por Coronavirus 19 (Covid-19, por sus siglas en inglés), se originó en la ciudad de Wuhan, China a finales del 2019, y debido a su alta tasa de transmisibilidad, fue declarada pandemia a principios de marzo del 2020. La secuenciación genética mostró que el virus causante es un tipo de coronavirus, el cual se denominó SARS-CoV-2. Puesto que este virus se caracteriza por establecer rápidamente un alto grado de inflamación en diferentes sistemas así como su alto nivel de virulencia, ha representado un reto para todo el gremio médico. Alrededor del mundo, ya se han iniciado las medidas de contención y prevención de contagio, donde una de las más efectivas ha sido la inmunización. La Covid-19 tiene un comportamiento diverso, mostrando diferentes presentaciones y complicaciones clínicas. Estudios actuales reportan que una de las complicaciones más estudiadas es a nivel cardíaco, la cual se presenta en pacientes que han requerido hospitalización y que han revelado niveles elevados de biomarcadores cardíacos; siendo indicativos de lesión miocárdica y que están altamente asociados a un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Por lo que es de suma importancia dilucidar sobre la implicación de la Covid-19 en el sistema cardiovascular.

El presente trabajo desarrolla una monografía descriptiva que consta de cinco capítulos de contenido teórico, organizados de tal manera en que se cumplan los objetivos planteados al inicio de la investigación. En los primeros cuatro capítulos se describe las características del SARS-CoV-2, la situación global y nacional de la Covid-19, se aborda la epidemiología de la lesión miocárdica, los factores de riesgo asociados a esta complicación, el pronóstico y los distintos mecanismos a través de los cuales el nuevo coronavirus produce esta lesión; así como se puntualiza el tratamiento actual propuesto e implicaciones cardíacas expuestas. Posterior a la búsqueda de información, en el último y quinto capítulo, se desarrolla un análisis de toda la información recabada. Asimismo se incluyen las conclusiones y recomendaciones planteadas; y de esta forma describir la lesión miocárdica aguda evidenciada en pacientes hospitalizados por la Covid-19.

Con este estudio los autores ponen en manos de los médicos y estudiantes una referencia completa, actualizada y analizada desde diferentes perspectivas y, por lo tanto, sólo me queda recomendarla como una fuente de consulta y felicitar a los autores por su aporte a la medicina de Guatemala.

Dra. Guisela Castellanos Castillo

# INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019, en la ciudad de Wuhan, China se inició la investigación de una enfermedad de etiología desconocida que se caracterizaba por el desarrollo de una neumonía severa. Los avances en su estudio determinaron que se trataba de una nueva cepa de coronavirus que ocasionaba un Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-Cov-2) y como resultado, se nombró la enfermedad como enfermedad por Coronavirus 2019 (Covid-19, por sus siglas en inglés). A nivel mundial se contaba con la historia reciente de 2 epidemias previas ocasionadas por el virus SARS-CoV en el año 2002, y el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS) en el 2012 pero, diferencia de sus antecesores, esta nueva enfermedad presentaba una mayor virulencia y menor tasa de mortalidad registrada. Fue hasta el 11 de marzo del 2020 que la Organización Mundial para la Salud (OMS) la declaró pandemia, con presencia en más de 170 países y registrando para la fecha 60,000 casos confirmados y 3,000 fallecidos. (1,2)

En Guatemala, la pandemia ha implicado un impacto desfavorable en distintos sectores, siendo los más vulnerables el sanitario y el económico, el primero, debido a la falta de preparación del sistema de salud para la contención de los casos reportados y el tratamiento oportuno de la enfermedad. Y el segundo, por las consecuencias de las medidas de contención y restricción de la movilidad, para favorecer distanciamiento físico. Hasta el día 16 de junio de 2021, dentro del territorio nacional, se habían reportado 273,730 casos confirmados y 8,500 personas fallecidas, lo que estimaba una tasa de mortalidad de 48.3. (3–5)

El SARS-CoV-2, identificado por primera vez en fluidos broncoalveolares, se caracteriza por ser un virus de ARN monocatenario con predilección por ocasionar infecciones respiratorias e intestinales tanto en humanos como en animales. Esto es posible debido a la unión de su proteína de membrana con el receptor de la enzima de angiotensina 2 (ACE2). Dado que este receptor también se expresa a nivel del sistema cardiovascular, se suelen encontrar presentaciones clínicas de la Covid-19 en las que se evidencia que los pacientes cursan con una lesión miocárdica aguda. (6–9)

El presente trabajo es una monografía de tipo descriptiva, que se elaboró recopilando información de fuentes como revistas científicas, base de datos con información actualizada, utilizando motores de búsqueda como PubMed, Google Académico, Hinari y BVS. Se buscaron los términos Covid-19 y lesión miocárdica aguda en los idiomas español e inglés y se incluyeron artículos con información sobre estos temas en pacientes adultos, hombres y mujeres hospitalizados. Se realizó un esquema de los capítulos a abordar y se utilizó el programa de

Mendeley, en donde se reunió toda la información para tomar los datos más importantes y, posteriormente, para la elaboración de citas bibliográficas en el estilo Vancouver.

El trabajo consta de cuatro capítulos de información; el primero de ellos brinda información global sobre la pandemia de la Covid-19; el segundo describe la lesión miocárdica aguda documentada en pacientes hospitalizados por Covid-19; el tercero explica los distintos mecanismos por los que ocurre la lesión miocárdica, el cuarto menciona el abordaje terapéutico de la Covid-19 y sus implicaciones cardiovasculares; y un último y quinto capítulo analiza la información recopilada.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A inicios del año 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente a la Covid-19 como una enfermedad pandémica, la cual es producida por una cepa de coronavirus llamada SARS-CoV-2 que ha generado crisis global de orden económico, social y sanitario. Su inicio fue en la provincia de Hubei, en la ciudad de Wuhan, donde se identificó un grupo de 27 casos de neumonía con etiología desconocida. Esta enfermedad se convirtió rápidamente en una pandemia debido a su alta capacidad de transmisión y contagio a través de secreciones respiratorias que son capaces de transmitirse a una distancia de hasta dos metros. Una vez que la infección por este virus se manifiesta en el organismo, a pesar de que presenta una predilección por el aparato respiratorio, ocurre una respuesta inmune anormal inflamatoria que eleva las citocinas y que agrava la clínica del paciente, llevándolo a un daño multiorgánico.(1,2,10)

El SARS-COV-2, es un virus cuyo genoma está constituido por ARN de cadena sencilla, cuya envoltura lipídica tiene tres proteínas ancladas a ella. De éstas, la proteína S es la responsable de dar el aspecto de corona y la responsable de mediar la unión con su receptor, facilitando la fusión a la nueva membrana celular. Este coronavirus entra a la célula utilizando como receptor la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE 2), la cual actúa convirtiendo la angiotensina I en angiotensina II; producto que participa en la dilatación de vasos sanguíneos, reduciendo la presión arterial y, a su vez, funciona como efecto protector ante enfermedades vasculares. Dicho receptor expresa en el epitelio alveolar, epitelio intestinal, endotelio vascular, los riñones y el corazón; de estos órganos, el corazón es uno de los cuales se encuentra mayormente afectado porque los pacientes suelen cursar con lesión miocárdica como consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica.(11)

Hasta el 16 de junio del 2021, a nivel mundial se han reportado más de 176.7 millones de casos, con registros que superan los 3 millones de muertes ocasionadas por esta enfermedad. En la región de las Américas y el Caribe, se han detectado más de 68.7 millones de casos, con 1.8 millones de defunciones. En Guatemala, para la misma fecha, se han reportado 273,730 casos confirmados y 8,500 personas fallecidas, lo que estima una tasa de mortalidad de 48.3, en todo el territorio nacional.(12)

Para Guatemala, la enfermedad por la Covid-19 representa una situación de crisis en el sistema sanitario, al no estar preparado para responder al aumento de la demanda de las distintas unidades de atención médica en cualquiera de los niveles de atención en salud. La falta de medidas acertadas en salud pública sin un criterio analítico epidemiológico que las justifique ni

indicadores que determinen su efectividad, así como la circulación de variantes del SARS-CoV-2 con mayor tasa de transmisibilidad, representan un desequilibrio favorable a la propagación del virus. Sumado a dicha situación, la debilidad de la red estructural de servicios públicos genera mayor saturación de todos los niveles de atención en salud dentro del país. (3,13)

Hasta junio del 2021, a nivel nacional, se ha identificado una incidencia acumulada de 1,623.7 casos con una tasa de letalidad de 3%. Dichos datos a pesar de ser reportados oficialmente por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS), no representan la magnitud real del problema para el país, puesto que existe un subregistro de lo mismos. (3)

El MSPAS al no contar con un método efectivo de testeo de la población, hace suponer que los registros de casos positivos y mortalidad por esta enfermedad sean mucho mayores. El hecho de testear únicamente a los casos clínicamente sospechosos aumenta la tasa de positividad, sin embargo, no permite observar el patrón de diseminación de la epidemia. Por lo que es de suma importancia incentivar la investigación sobre esta enfermedad y conocer sus implicaciones dentro del país. (14,15)

Lo que se conoce a la fecha acerca de la manera en que actúa el virus de SARS-CoV-2 es que afecta de forma multiorgánica, principalmente a pulmones y corazón. A nivel mundial, se ha evidenciado que en pacientes hospitalizados por la Covid-19, es común observar la elevación de biomarcadores cardíacos, particularmente la troponina ultrasensible y/o la creatinina-MB. Un metaanálisis de 26 estudios demostró que de 11,685 pacientes hospitalizados en países como China, Estados Unidos e Irán, la prevalencia de la lesión miocárdica aguda fue de hasta un 20%. En otro metaanálisis, que incluyó a 12,262 pacientes de 13 estudios distintos, se identificó una tasa de mortalidad elevada del 23% asociada a elevación de niveles de troponinas, las cuales estuvieron aumentadas en un 31% de los pacientes estudiados. Estos niveles de biomarcadores cardíacos se relacionan con alto riesgo de mortalidad con una sensibilidad del 55% y una especificidad del 80%. Dicha asociación no varió con la edad, el sexo masculino, antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedad coronaria. (16,17)

La Troponina I ultrasensible es un predictor preciso de mortalidad en pacientes hospitalizados por la Covid-19, puesto que, niveles altos de este biomarcador en las primeras 24 horas de ingreso hospitalario tiene un riesgo de mortalidad de hasta 52% con valor predictivo positivo. (18)

Debido a que es una enfermedad pandémica en curso, la investigación de este tema es de suma importancia y relevancia clínica, puesto que se deben conocer las complicaciones cardíacas que acompañan a la Covid-19, y los mecanismos con los que se manifiesta la lesión

miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por dicha enfermedad. Se pretende reconocer la importancia de la evaluación de estos pacientes y, a su vez, identificar el abordaje terapéutico que se ofrece globalmente. La oportuna identificación de la lesión miocárdica en pacientes hospitalizados por la Covid-19 ofrece estrategias de monitorización e intervenciones terapéuticas tempranas que permiten prevenir y limitar la lesión miocárdica, disminuyendo el tiempo de estadía hospitalaria, el uso de las unidades de cuidados intensivos y la mortalidad, mejorando el pronóstico del paciente. (19)

Por estas razones, el presente estudio se propone contestar la siguiente pregunta general de investigación: ¿En qué condiciones se presenta la lesión miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por la Covid-19?

# OBJETIVOS

## General

- Documentar las condiciones en las que se presenta la lesión miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por la Covid-19.

## Específicos

- Describir la prevalencia de la lesión miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por la Covid-19.
- Caracterizar los factores de riesgo modificables y no modificables que aumentan el riesgo de lesión miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por la Covid-19.
- Detallar los mecanismos de lesión miocárdica aguda descritos en pacientes hospitalizados por la Covid-19.
- Describir los esquemas terapéuticos utilizados actualmente para el tratamiento de la lesión miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por la Covid-19.
- Investigar el pronóstico de los pacientes hospitalizados por la Covid-19 que presentan lesión miocárdica aguda.

## MÉTODOS Y TÉCNICAS

La Covid-19 es una enfermedad de investigación reciente. Los datos más antiguos provienen de finales del año 2019. Se desarrolló una investigación documental de tipo monografía, con diseño descriptivo, basada en criterios de selección de tiempo y objeto de estudio, sin resaltar limitación geográfica de los sujetos incluidos en los estudios. La finalidad de esta investigación fue realizar una revisión bibliográfica sobre la lesión miocárdica aguda en pacientes que hayan sido hospitalizados por la Covid-19, identificando condicionantes de riesgo asociados, mecanismos por lo cuales se produce esta condición, consecuencias y abordaje terapéutico propuesto. Las fuentes de búsqueda de donde se recabó la información fueron revistas científicas y bases de datos electrónicas, tales como: PubMed, Elsevier, Cochrane, NCBI, JAMA (Journal of the American Medical Association) y JACC (Journal of the American College of Cardiology). Las fuentes bibliográficas para esta revisión incluyeron artículos científicos, observacionales, de revisión, estudios de caso, metaanálisis y opiniones de expertos, que cuentan con diseños de investigación cuantitativos y/o cualitativos, y que fueron redactadas en español o inglés. Las fuentes utilizadas no presentaron conflicto de interés y fueron publicadas durante los años 2020 y 2021.

Se utilizó Google Académico, PubMed, Cochrane como motores de búsqueda de información. Con respecto a los descriptores utilizados para la búsqueda de las fuentes de información, se emplearán los sugeridos por las bases de datos: Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Encabezados de Materias Médicas, por sus siglas en inglés *Medical Subject Headings* (MeSH); como conector lógico se utiliza el término “AND” para conectar dos términos separados, con el fin de obtener información que relacione a ambos; ordenándolos mediante un formato de tabla como se muestra en el anexo 9. Además, se verificó que las fuentes bibliográficas correspondían al problema de investigación y los objetivos de la misma. Luego de la búsqueda de información se procedió a ordenar las distintas referencias bibliográficas en el gestor bibliográfico Mendeley. Se seleccionaron las referencias que respondieron mejor a las preguntas de investigación planteadas al inicio de la investigación. Dichas referencias fueron organizadas en una matriz que incluye el tipo de artículo, sus descriptores y número de artículos disponibles, tal como se muestra en el anexo 10. Se procedió a leer y analizar la información recabada de cada uno de los artículos, y a redactar la información más importante para ser plasmada en el cuerpo de trabajo de la monografía, respetando las normas de redacción y ortografía; con el objetivo principal de describir la lesión miocárdica aguda que se presenta en los pacientes hospitalizados por la Covid-19.

# **CAPÍTULO 1. PANDEMIA DE LA COVID-19**

## **SUMARIO**

- Coronavirus
- Situación Global
- Situación en Guatemala

Para la adecuada comprensión del desarrollo de la enfermedad denominada Covid-19 y sus complicaciones, es necesario conocer la estructura general del SARS-CoV-2, así como las proteínas estructurales que le confieren su virulencia y los factores moleculares que le permiten la unión y replicación dentro de la célula hospedadora. Esta enfermedad ha representado una situación de emergencia sanitaria internacional, y siendo una enfermedad de reciente diagnóstico, es importante conocer las implicaciones que ha tenido a nivel mundial. Para Guatemala, el abordaje de la Covid-19 ha representado un desequilibrio económico y sanitario, por lo que es necesario contextualizar la situación en el país para conocer la manera en la que se ha enfrentado la enfermedad y sus repercusiones dentro del territorio nacional.

### **1.1. Coronavirus**

Desde inicios del siglo XXI, dos epidemias y una pandemia han sido registradas, en las cuales se ha determinado que el agente causal ha sido un virus de la familia de los coronavirus. Entre estos resaltan el SARS-COV en el 2002, el Middle East Respiratory Syndrome (MERS) del 2012, y el SARS-CoV-2 en el 2019. Los tres virus son responsables de desencadenar infecciones agudas del tracto respiratorio, que se caracterizan por ser altamente contagiosas y que muestran niveles de mortalidad elevados, los cuales varían desde el 2.3% hasta un 37.1%. Sin embargo, no todos los coronavirus son letales, puesto que entre un 15-30% de los resfriados comunes son causados por coronavirus humanos. (20,21)

Los Coronavirus son un tipo de virus compuesto por ARN monocatenario de cadena positiva perteneciente a la familia de los Coronaviridae, subfamilia de los Ortocoronaviridae y orden Nidoviridae. El Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV) clasifica a estos coronavirus en cuatro géneros, que incluye: los alpha-coronavirus, beta-coronavirus, gamma-coronavirus y delta-coronavirus. (6,7)

El nombre taxonómico se le confiere por el aspecto de corona que se observa bajo el microscopio, debido a la presencia de las proteínas que se encuentran en su capa más externa. En dicha superficie se distinguen diversas proyecciones que están compuestas por glucoproteínas tipo "S", las cuales determinan la virulencia, mediando en la unión del virus con la membrana de la célula hospedadora (6,7).

Dentro de esta familia se encuentran los virus de ARN más grandes, puesto que su genoma viral está formado aproximadamente por entre 26,000 a 32,000 bases nitrogenadas. La hebra genómica de ARN está compuesta en dos terceras partes por un extremo 5' y un extremo 3' en el cual se encuentra una cola de múltiples adenosín fosfatos, denominada cola poli-A. Este fragmento funciona como ARN mensajero (ARNm) permitiendo la traducción de los genes que conforman la replicasa y transcriptasa. (7,22)

El tercio de ARN subgenómico restante es el encargado de codificar las 4 proteínas estructurales virales; entre las cuales se incluyen la proteína de superficie (S), la proteína de envoltura (E), la proteína de membrana (M) y la proteína de la nucleocápside (N); encargadas de brindar estructura, promoción de la virulencia y del plegamiento del ARN genómico dentro de la célula infectada. (7,23) Ver anexo 1.

La proteína S está compuesta por dos dominios funcionales: S1 o también conocida como S-gp y S2, de los cuales el primero es el responsable directo de la unión celular. El ciclo de infección inicia por medio de la unión de la S-gp al receptor ACE 2, lugar donde la proteasa furina de la célula hospedadora, disocia la S1 de la S2, y da lugar a la activación de la S2 por la proteína transmembrana 2 (TMPRSS2). Esta proteína desencadena la fusión viral con la membrana celular huésped, y una vez ingresa al citoplasma, el ARN se traduce en ARN de sentido negativo que implica la replicación del genoma y ARN subgenómico. Por último, la encapsulación y reensamblaje del genoma viral permite su maduración y exocitosis para iniciar un nuevo ciclo de infección. (8) Ver anexo 2.

Los coronavirus son responsables de una diversa gama de infecciones en animales, a través de mecanismos de replicación, recombinación y mutación; estas acciones son las que permiten la alta transmisibilidad entre especies, incluida la población humana. Cabe resaltar que el murciélago es la especie que actúa como reservorio para los Betacoronavirus, específicamente para el SARS-CoV y el SARS-CoV-2. Un reporte de la ciudad de Wuhan indica que se encontró una similitud del contenido genómico entre dichos virus de hasta de un 80%. En el anexo 3 se esquematizan los cuatro géneros del coronavirus y las especies más comunes que actúan como reservorio. (23)

No está claro todavía qué animal fungió como intermediario para la mutación del nuevo coronavirus. Un estudio realizado en Irán, donde se discute el posible origen de esta cepa viral, resalta que el contenido genómico de los coronavirus que habitan en los animales comparten alta similitud con el genoma del nuevo SARS-CoV-2. Por ejemplo: el coronavirus hallado en el tigre comparte una identidad de nucleótidos del 99.96%, el del visón un 99.90%, del ratón un 99.87%, del gato un 99.85% y el del perro hasta un 99.51%; lo que demuestra alto nivel de similitud entre el genoma aislado del SARS-CoV-2 de animales domésticos y humanos. (24)

## **1.2. Situación global**

A finales del año 2019, se identificó un brote de pacientes con sintomatología respiratoria quienes, al momento de la evaluación física, cursaban con un cuadro clínico de neumonía de origen desconocido; estos pacientes fueron identificados en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China por primera vez. Basándose en las manifestaciones clínicas, exámenes de imagen y estudios de laboratorio, se identificó que la neumonía severa con la que cursaban dichas personas era de causa viral. (6,9)

La epidemiología sugería que todos los casos sospechosos se relacionaban con exposición a comida del mercado de mariscos de la ciudad de Wuhan. Posteriormente, se identificó la causa de la enfermedad por secuenciación de genoma viral, revelando a un coronavirus de tipo novel nombrado “Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2” (SARS-CoV-2), y la patología que ocasiona nombrada enfermedad por Coronavirus 2019 (Covid-19). (20,25)

El virus del SARS-CoV-2 fue aislado por primera vez en un lavado de fluidos bronco-alveolares de 3 pacientes sospechosos de la Covid-19 en el hospital de Jinyitan el 12 de diciembre del 2019. De esta manera, fue identificado que el virus pertenecía al género de los beta-coronavirus ( $\beta$ -CoVs), al igual que lo hacen los virus SARS y MERS. Este nuevo virus utiliza, de igual forma que sus predecesores, a la encima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) como receptor para su reproducción en el ser humano. (9)

Puesto que la ECA 2 se expresa en el tejido pulmonar, cardíaco, renal, cerebral, intestinal, endotelial, entre otros, es común encontrar que los pacientes infectados y que sean sintomatológicos por el nuevo  $\beta$ -CoV presenten manifestaciones clínicas en estos órganos y sistemas. A través de la proteína S externa que expresa el SARS-CoV-2, este nuevo virus es capaz de unirse a la ECA 2, con mayor afinidad comparada con el SARS-CoV, provocando la función irregular de esta enzima e induciendo a una respuesta inflamatoria sistémica que da como

resultado una tormenta de citocinas. A pesar de conocer la fisiopatología, se desconoce la vía directa de contagio entre el murciélago y el ser humano, por lo que se sospecha de un intermediario como el pangolín. (9,26).

Mientras que el virus SARS-CoV (10%) y MERS (37.1%) presentan tasas de mortalidad mayores comparadas a la del SARS-CoV-2, este nuevo coronavirus presenta una tasa de transmisibilidad hasta 10 veces mayor y un periodo de incubación más prolongado. Dicha enfermedad se manifiesta de forma asintomática o con síntomas moderados a severos, con un periodo de incubación de 2 a 14 días y su manifestación clínica es muy variable entre los distintos grupos etarios. La población más vulnerable es aquella que pertenece al grupo etario de la tercera edad y personas con comorbilidades, tales como: asma, enfermedad obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus e hipertensión arterial. (21,27)

Para el 31 de diciembre del 2019, 27 casos fueron registrados y confirmados positivos para la Covid-19 alrededor del mundo. En sus etapas iniciales, se identificaron pocos casos fuera de China, todos relacionados con personas que viajaron a este país y luego llegaron a sus países de residencia. Los países con mayor reporte de casos fueron: Corea del Sur, Malaysia, Vietnam, Australia, Estados Unidos y Alemania. (28)

Sin embargo, a finales de enero del 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad por la Covid-19 como una epidemia, que representaba una emergencia de salud pública internacional. A mediados de febrero, ya se habían reportado casos positivos en más de 170 países, siendo los países más afectados los pertenecientes al continente Asiático y Europeo (21), y no fue sino hasta el miércoles 11 de marzo del 2020 que la OMS, la declaró como una pandemia, con más de 60,000 casos confirmados y alrededor de 3,000 muertes (29).

La ruta de transmisión del SARS-CoV-2 entre humanos es a través de gotas infectadas procedentes de los fluidos de las vías respiratorias; por lo que su transmisión puede ser por contacto directo o indirecto con mucosas expuestas, como: boca, ojos y nariz. Con una predilección por áreas donde la densidad poblacional es mayor. En su mayoría, las personas que resultaran positivas para la Covid-19 presentaban fatiga, tos y fiebre, siendo estas las principales manifestaciones clínicas identificadas. (20,26)

La clasificación para la Covid-19 incluye criterios para personas asintomáticas, y personas con sintomatología leve, moderada, severa y crítica. La presentación puede abarcar pacientes asintomáticos que son aquellos quienes tuvieron prueba positiva de SARS-CoV-2 y no tienen síntomas clínicos aparentes. El grupo restante de individuos incluye a quienes presentan síntomas respiratorios agudos y pueden evolucionar a presentaciones clínicas moderada,

severas o críticas. Este grupo de personas cursan con neumonía, caracterizada por destrucción del tejido epitelial pulmonar, con Síndrome de Dificultad Respiratorio Agudo (SDRA) y/o fibrosis pulmonar. (26,30) Como se observa en el anexo 4.

### **1.3. Situación en Guatemala**

El viernes 13 de marzo del 2020, el presidente de la República de Guatemala, Dr. Alejandro Giammattei, confirmó el primer caso de la enfermedad por Covid-19, que había iniciado meses atrás en la ciudad de Wuhan, China. Se había confirmado el caso en un paciente de 27 años con historia de presentar fiebre y sintomatología respiratoria, quien regresó de un viaje en Madrid, el día anterior. (4)

Entre las primeras disposiciones presidenciales puestas en manifiesto, con el objetivo de contener el contagio del virus, resaltaron las limitaciones de locomoción de forma intra e interdepartamentales, prohibición de reuniones sociales, suspensión de clases y uso de mascarilla obligatorio. A través de una pandemia, sin precedentes en el país, en un lapso de 6 meses se dedicó el recién inaugurado hospital de Villa Nueva exclusivamente a la atención de pacientes con la Covid-19, y conjuntamente se abrieron cinco hospitales temporales para la atención de pacientes positivos con el virus del SARS-CoV-2, ubicados en la ciudad de Guatemala, Quetzaltenango, Petén, Zacapa y Escuintla. (5)

A pesar de las medidas de contención de contagio del nuevo Coronavirus, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) declaró que al año de haber sido notificado el primer caso, se registraron en el país un total de 182,858 casos positivos, con 167,425 personas recuperadas y 6,780 fallecidos, con una incidencia acumulada para la fecha de 1,084.7 y una tasa de letalidad del 3.7% en todo el territorio nacional (5).

La OMS, a inicios del 2020, recomendó que en los casos de individuos asintomáticos y sospechosos por la Covid-19 que manifestaran sintomatología respiratoria, se debían de someter a pruebas para la obtención de muestras de secreciones respiratorias, y se procesara a través de amplificación de ácidos nucleicos, como la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR). Por lo tanto, en el país por medio de pruebas rápidas y RT-PCR en hisopados nasofaríngeos, se inició la detección de personas positivas que tuvieran sintomatología respiratoria; evidenciando que los departamentos con mayor incidencia de casos eran Guatemala, Quetzaltenango y Sacatepéquez. (5) (31)

Actualmente, el MSPAS identificó que el sexo masculino conforma la mayoría de los casos positivos de la Covid-19 en un 53%, el grupo etario más afectado es el de jóvenes de entre 20 y

29 años, y que el 68% de los casos fallecidos también corresponden al sexo masculino. Ver anexo 5 y 6. (5)

En Guatemala ya se cuenta con medidas de inmunización activa gracias a la creación de las vacunas contra la Covid-19; creadas en su mayoría por casas farmacéuticas como Pfizer, Sputnik V, Astra Zeneca y Moderna. La vacunación es un derecho de la población y es el Estado el ente encargado de garantizarla. En Guatemala, la vacunación inició el 27 de febrero del presente año, y ha ido en lento aumento, hasta alcanzar aproximadamente 1,628,458 personas vacunas con la primera dosis, y únicamente 321,709 personas con esquema completo; cifras que representan tan solo un 12.02% y 2.37% de la población total guatemalteca. Hoy en día continúan las medidas de seguridad para disminuir el contagio y la propagación del virus dentro del país. (32,33)

La reciente pandemia por la Covid-19 se ha caracterizado por registrar altas tasas de transmisibilidad dentro de la especie humana. Las diversas manifestaciones clínicas respiratorias que se han registrado desde su diagnóstico son producto de la unión del SARS-CoV-2 con su célula diana, a través del receptor ACE2, que se expresa principalmente a nivel pulmonar. Sin embargo, dicho receptor también se expresa a nivel cerebral, intestinal y cardiaco, generando manifestaciones sistémicas que agravan el cuadro clínico del paciente. Por lo que se procede a describir la lesión miocárdica aguda evidenciada en pacientes hospitalizados por la Covid-19, así como su epidemiología, factores de riesgo y manifestaciones cardiovasculares.

## **CAPÍTULO 2. LESIÓN MIOCÁRDICA AGUDA**

### **SUMARIO**

- Epidemiología
- Factores de riesgo
- Complicaciones cardiovasculares asociadas
- Pronóstico de los pacientes Covid-19 con lesión miocárdica

La lesión miocárdica aguda es una de las principales complicaciones que se ha evidenciado en pacientes hospitalizados que han cursado con la Covid-19, y que se asocia a mal pronóstico y alta tasa de mortalidad. Es de suma importancia describir las complicaciones cardiovasculares asociadas, el contexto epidemiológico, así como los factores de riesgo que predisponen a dicha complicación.

### **2.1 Epidemiología**

El virus del SARS-CoV-2 ha surgido como una emergencia global de salud que, adicionalmente al daño provocado sobre el sistema respiratorio, también se evidencia que produce efectos adversos a nivel del sistema gastrointestinal y sistema cardiovascular. Se ha demostrado que, en este último sistema, su afección se traduce como una lesión miocárdica aguda. Dicha lesión se describe como la elevación de la concentración total de troponinas cardíacas, como la troponina T (TnT), por arriba del valor del límite superior en el percentil 99; situación que se ha observado de entre un 5 a 25% de los pacientes hospitalizados por la Covid-19 en Wuhan, China. (19,34)

El diagnóstico de la lesión miocárdica aguda en estos mismos pacientes Covid-19 positivos, también se ha realizado por la identificación de niveles séricos elevados de troponina I ultrasensible (hs-TnI, por sus siglas en inglés) por arriba del valor del límite superior de referencia (>28pg/mL). Un estudio realizado por el Hospital Renmin de la ciudad de Wuhan reportó que el 15.8% de 671 pacientes con edad media de 63 años, presentaban niveles elevados de hs-TnI por arriba de >40pg/mL al momento del ingreso en comparación del resto de pacientes que únicamente presentaban niveles en 6pg/mL de esta troponina. (35,36)

La coexistencia entre la lesión miocárdica aguda y las enfermedades cardiovasculares preexistentes (ECV) tales como: síndrome coronario agudo (SCA), falla cardíaca, hipotensión y

sepsis, agravan el cuadro clínico y estiman un mayor riesgo de morbimortalidad intrahospitalaria, en comparación con pacientes que no tienen una ECV asociada. De acuerdo con un estudio realizado en China, de 1000 pacientes hospitalizados, el 40% de ellos tenían una ECV preexistente. (19,37)

Al clasificar a los pacientes se obtuvieron 4 grupos distintos: el primero de ellos fue el grupo con más altos niveles de mortalidad de hasta de un 69.4% que incluye a los pacientes con ECV preexistente asociada a niveles elevados de TnT. A diferencia de los pacientes que presentaron únicamente niveles elevados de TnT sin una ECV asociada fue del 37.5%, los pacientes con comorbilidad ECV asociada sin troponinas altas fue de 13.3%, y, por último, comparado al 7.6% del grupo de individuos que no tenían ECV ni troponinas elevadas durante su admisión hospitalaria. (38,39)

Los casos severos y críticos de pacientes hospitalizados por la Covid-19 que han manifestado enfermedad cardiovascular asociada al diagnóstico principal, han tenido efectos más severos a nivel cardíaco debido a la mayor respuesta inflamatoria sistémica, que se ha evidenciado por niveles altos de Proteína C Reactiva (PCR), procalcitonina, ferritina, e interleucina 6, que conllevan a una alta asociación entre lesión cardíaca aguda e hiperactividad inflamatoria provocada por la infección viral. (40)

La evidencia implica que la infección por el virus del SARS-CoV-2 y la inflamación sistémica que genera causan más daño a nivel del miocardio, comparado con la infección del virus del SARS-CoV y MERS, puesto que la nueva cepa de coronavirus eleva hasta 1.3 veces más el valor de referencia de marcadores de lesión miocárdica e inflamación. Entre dichos reactantes de fase aguda resaltan: el péptido natriurético de la prohormona cerebral N-Terminal (NT-ProBNP), troponina I ultrasensible, PCR, interleucina 6 (IL-6), leucocitosis, dímero-D y procalcitonina. (41)

La correlación de estos marcadores inflamatorios con la presencia de lesión miocárdica aguda, fungen como factores pronósticos de severidad en el curso de la Covid-19. En un estudio realizado en Estados Unidos, en el que se incluyeron a 4,426 pacientes con Covid-19, el 14% tuvo valores elevados de troponinas, y a su vez dentro de este grupo se identificó que dichos pacientes tenían elevado en un 29% los valores de PCR, en un 170% el dímero-D, y hasta 250% más alto los valores de procalcitonina dentro de las primeras 48 horas de ingreso. (41,42)

## 2.2 Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo con mayor prevalencia en pacientes con Covid-19 que han requerido hospitalización se encuentran la hipertensión arterial (HTA), la obesidad y la diabetes mellitus (DM). En un estudio de serie de casos que incluyó a 5,700 pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 con edad promedio de 63 años, se evidenció que la HTA era una comorbilidad frecuente en un 56.6%, la obesidad en un 41.7% y la DM en un 33.8% de ellos. El estudio demostró que estos pacientes en su mayoría eran hombres (60.3%) y quienes presentan una comorbilidad tienen mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, comparado con los pacientes que no refieren ninguna comorbilidad asociada. (43)

Debido a que la hipertensión arterial es una enfermedad crónica que conduce a un estado proinflamatorio que favorece la disminución de la respuesta del sistema inmune, conlleva a los pacientes que refieren esta enfermedad como antecedente, al desarrollo de un cuadro clínico más complicado. Un estudio retrospectivo realizado en la ciudad de Hubei, China comparó a 126 pacientes con Covid-19 y diagnóstico de HTA preexistente versus 125 pacientes que no tenían antecedente de HTA. El primer grupo demostró que el 21.3% de ellos tuvieron una infección severa por SARS-CoV-2 con una tasa mortalidad del 10.3% más alta en comparación del grupo de no hipertensos que tuvo una tasa de mortalidad solamente del 6.4%. (40)

Se realizó un estudio durante el mes de julio del 2020 en Estados Unidos en el que se evaluaron los niveles de troponinas en pacientes positivos para SARS-CoV-2 y durante el estudio se relacionaron estos valores con las características epidemiológicas de los pacientes incluidos. Un total de 11,159 pacientes se admitieron en el estudio y excluyeron aquellos que tenían como antecedente ser enfermos renales crónicos y/o enfermedad renal terminal. De 6,247 pacientes restantes a quienes se les evaluaron niveles séricos de troponinas, el 71% tenían valores normales, 15% tenían elevación leve (>1 a <3 veces el valor de referencia superior) y el 14% elevación severa (>3 veces el valor de referencia superior). (42)

De igual manera, se clasifican los factores de riesgo para desarrollar un cuadro severo de enfermedad por la Covid-19, en epidemiológicos, manifestaciones clínicas y estudios de laboratorio. En la primera categoría resalta tener una edad por arriba de los 55 años, antecedente de hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y enfermedad cardiovascular preexistente. En la segunda categoría se encuentran pacientes con taquipnea por arriba de 24 respiraciones por minuto, una saturación de oxígeno <93% y una presión parcial de oxígeno < 300mmHg. En la última categoría se evidencian niveles elevados de dímero-D > 1000 ng/ml, PCR

>100, LDH > 245 U/L y niveles de troponinas cardíacas elevadas de 1 a 3 veces su valor normal. Todos estos factores conducen a mal pronóstico y a mayor afectación cardíaca. (44)

En Guatemala, a través del MSPAS, se estudiaron las principales comorbilidades asociadas a pacientes positivos con la Covid-19, y se evidenció que la diabetes mellitus y las cardiopatías son las 2 principales enfermedades con mayor tasa de letalidad, con valores de entre 8 y 10%. Seguidas por la enfermedad renal crónica, obesidad y enfermedad pulmonar obstructiva con tasas que no superan 4%. (5)

### **2.3 Complicaciones cardiovasculares asociadas**

La reacción inflamatoria sistémica provocada por el SARS-CoV-2, además de la liberación incontrolada de citocinas proinflamatorias y el estado de hipercoagulabilidad, generan una lesión cardíaca aguda que consecuentemente tiene complicaciones cardiovasculares que agravan el cuadro clínico de un paciente hospitalizado. Situación que se ha evidenciado con el incremento de las concentraciones plasmáticas de factores proinflamatorios tales como: interferón- $\gamma$ , proteína 10, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ), factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF, por sus siglas en inglés) y liberación de linfocitos Th-1. (7,19)

Dentro de las principales manifestaciones cardiovasculares del nuevo coronavirus se encuentran el síndrome coronario agudo (SCA), la isquemia miocárdica e infarto. El SCA es una de las presentaciones iniciales de la lesión miocárdica que abarca infartos con elevación del ST, sin elevación del ST y cardiomiopatía por Takotsubo. La isquemia e infarto son presentaciones secundarias y son las más asociadas a ruptura plaquetaria inducida por estrés o hipercoagulabilidad. (34)

La arritmia cardíaca, provocada por la elevación de los niveles séricos de citocinas, es otra manifestación cardiovascular de la covid-19. Un estudio realizado en la provincia de Hubei demostró que el 7.3% de los pacientes evaluados en el hospital presentaban taquicardia, y hasta un 16.7% de los pacientes hospitalizados se diagnosticaron con arritmia. Esta era más común en los pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos versus los pacientes en encamamiento normal, con valores de 44.4% y 6.9% respectivamente. (34)

También se ha evidenciado que la falla cardíaca es una complicación bastante común, puesto que en un estudio de Zhou et al, la incidencia de esta era significativamente mayor en pacientes que fallecieron con 59%, frente al 12% de los pacientes que sobrevivieron a la Covid-19. (45)

## **2.4 Pronóstico de los pacientes Covid-19 con lesión miocárdica**

Los pacientes hospitalizados con la Covid-19 y lesión miocárdica al ingreso, se vinculan con una manifestación clínica severa y niveles de biomarcadores elevados. La lesión miocárdica y los niveles de hs-TnI son los predictores independientes más fuertes relacionados con mortalidad hospitalaria por la Covid-19. Así mismo, la necesidad de ventilación mecánica fue mayor en los pacientes con lesión cardíaca que en los pacientes sin lesión. La relación entre la elevación de hs-TnI y las complicaciones observadas durante la hospitalización se relacionó con mayor mortalidad. (16,46)

Por lo tanto, la identificación de la lesión miocárdica aguda en individuos hospitalizados por la Covid-19 es un factor pronóstico determinante en la evolución de estos pacientes y se asocia a un mayor riesgo de mortalidad. En un estudio en el que se incluyeron a 44,672 pacientes confirmados, se demostró que este grupo tenía hasta un 10.5% más de probabilidades de tener una tasa de mortalidad mayor, comparada a la tasa de mortalidad global para la Covid-19 que es de 2.3%, con una incidencia de 13 veces mayor en pacientes severos y críticos que en pacientes con sintomatología leve o moderada. Inclusive en un estudio de Wuhan, donde se analizaron únicamente las personas con criterios de ingreso hospitalario por la Covid-19, 4 de cada 5 pacientes que presentaron niveles séricos elevados de hs-TnI requirieron admisión en la unidad de cuidados intensivos. (41,47,48)

Cabe mencionar que, en otro estudio realizado en la ciudad de Wuhan, donde se incluyeron a 416 pacientes que presentaron elevación de los niveles séricos de biomarcadores cardíacos por arriba del valor límite superior dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario, el 19.7% mostró lesión miocárdica aguda con valores tope de hasta 1.12pg/mL. Comparando al grupo de pacientes que no manifestaron ninguna molestia cardíaca, el primer grupo requirió ventilación no invasiva en un 46.3% versus 3.9%, y ventilación mecánica invasiva en un 22% versus 4.2%. También mostraron una tasa de mortalidad más alta en un 51.2% versus 4.5%, lo que indica que los niveles elevados de troponinas son un factor predictor de mortalidad y mal pronóstico en estos pacientes. (49)

Habiendo establecido las características epidemiológicas y los factores de riesgo que conllevan al desarrollo de la lesión miocárdica aguda, así como las principales manifestaciones cardiovasculares que se presentan en los pacientes que han sido hospitalizados y desarrollaron un cuadro clínico grave, se puede comprender los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 produce esta lesión.

## **CAPÍTULO 3. MECANISMOS DE LESIÓN MIOCÁRDICA POR LA COVID-19**

### **SUMARIO**

- Mecanismos de lesión directa
- Mecanismos de lesión indirecta
- Manifestaciones cardiovasculares de la lesión miocárdica

La ACE2 es el receptor celular del huésped del SARS-CoV-2, esta se expresa en gran medida en el sistema cardiovascular principalmente en los pericitos, indicando una susceptibilidad intrínseca del corazón a la infección por el coronavirus. Este daño se explica mediante dos tipos de mecanismos: los mecanismos que producen lesión directa y los de lesión indirecta; ambos tipos se caracterizan por la elevación de niveles séricos de troponinas cardíacas ultrasensibles (hs-cTn) al momento del ingreso hospitalario. La presentación de la lesión miocárdica es atípica y generalmente los pacientes se presentan sin dolor torácico, manifestándose en etapas avanzadas de la enfermedad. (50–54) Ver anexo 7.

### **3.1 Mecanismos de lesión directa**

El mecanismo de daño miocárdico directo se ha propuesto como una interacción de las células miocárdicas (cardiomiocitos, células endoteliales, células del musculo liso y fibroblastos) con la proteína de superficie del SARS-CoV2, esto debido a que las células cardiacas expresan la ACE2; proteína transmembrana que se une a la proteína de superficie del SARS-CoV-2 e interactúa para su ingreso a la célula. Aunque la TMPRSS2 es esencial para el cebado de la proteína de superficie y la entrada del virus al citoplasma, esta no se expresa significativamente en las células cardíacas, por lo que otras proteasas y receptores que promueven la entrada del virus, como la catepsina L (CTSL), la furina, las SCARFs y neuropilina-1 (un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) son altamente expresados en los cardiomiocitos y en el endotelio. Estos compensan la falta de expresión TMPRSS2 y promueven la infección por SARS-CoV-2 y su replicación en las células miocárdicas. (52)

El efecto citotóxico del SARS-CoV-2 sobre el endotelio conduce a un estado protrombótico, que origina una microtrombosis difusa en el corazón. Las hipótesis sobre el papel de la disfunción endotelial y la infección por SARS-CoV-2 incluyen el reclutamiento de células

inflamatorias que contribuyen al daño tisular y a la liberación de citocinas circulantes aumentando la activación plaquetaria y microtrombosis. (55)

Estudios in vitro han demostrado que el daño directo a los cardiomiocitos por el SARS-CoV-2, causa citotoxicidad y muerte celular inhabilitando y/o destruyendo a la célula huésped, produciendo la liberación de troponinas y la activación de la respuesta inmunitaria innata provocando lesión miocárdica y miocarditis. (52,54,56)

Se ha demostrado en estudios experimentales que las células miocárdicas no contráctiles como las células endoteliales, fibroblastos y los pericitos son un sitio de infección y replicación del SARS-CoV-2, al expresar el receptor transmembrana ACE2 que regula una respuesta positiva de genes que codifican citocinas inflamatorias y componentes de matriz extracelular, así como una respuesta de los fibroblastos al aumentar su replicación participando en la fibrosis cardíaca. (57)

En una cohorte en la que se incluyeron 18 pacientes hospitalizados por la Covid-19 con lesión miocárdica aguda se demostró que presentaron deformación longitudinal global del ventrículo izquierdo ecocardiográfico y patrón sugestivo de miocarditis en resonancia magnética. De igual manera se realizaron biopsias endomiocárdicas, y a través del análisis histopatológico se evidenció un aumento del número de macrófagos, contenido fibrótico, escasos infiltrados inflamatorios mononucleares y cumplimiento de los criterios de miocarditis linfocítica en un paciente. (58)

En una revisión sistemática que incluyó 41 estudios que describen la presencia de miocarditis aguda en 42 pacientes con infección por SARS-CoV-2 se documentó por medio de ecocardiograma, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y cardiomegalia. En la resonancia magnética las imágenes ponderadas en T2 demuestran edema del miocardio y realce tardío de gadolinio subepicárdico, indicativo de necrosis y fibrosis como manifestación de lesión miocárdica. El diagnóstico de miocarditis, con base en los criterios de Lake Louise, con una especificidad de 91% y una sensibilidad del 67%, se diagnosticó en 8 pacientes. Las principales características histopatológicas reportadas en las biopsias endomiocárdicas fueron infiltrados inflamatorios linfocíticos difusos con edema, partículas virales en la célula intersticial y focos necróticos. Solamente un paciente informó positividad de RT-PCR para SARS-CoV-2 en el tejido cardíaco. (59)

### **3.2 Mecanismos de lesión indirecta**

A diferencia de los mecanismos de lesión directa, los mecanismos patológicos indirectos incluyen insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda, isquemia de vasos sanguíneos pequeños, daño microvascular, trombosis e inflamación sistémica grave. La respuesta inflamatoria sistémica a través de la tormenta de citocinas provoca la muerte celular y disfunción multiorgánica. (60)

#### **3.2.1 Desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona**

La fisiopatología de la Covid-19 radica en su afinidad por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) a través de los inhibidores de ACE2 y los receptores de angiotensina (ARA). El RAAS juega un papel clave en el mantenimiento de la función cardiovascular normal y está implicado en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV), como hipertensión, enfermedad coronaria, miocarditis e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). EL RAAS se compone de angiotensinógeno, renina, angiotensina II (Ang-II), receptores de Ang II (como los receptores AT1 y AT2) y ACE2. La ACE2 se expresa ampliamente en las células del músculo liso arterial y venoso y en las células endoteliales; esta juega un papel importante en los mecanismos inmunes y cardiovasculares detrás de la lesión miocárdica. (61)

La ACE2 es una enzima cuya función fisiológica principal es la conversión de angiotensina II a angiotensina 1-7, se le atribuyen también la degradación de otros péptidos como la apelina y la des-arginina-1 bradisinina, que promueven la inflamación. Al interactuar la proteína de superficie del SARS-CoV-2 con ACE2, la expresión de esta enzima se reduce, acumulando angiotensina II en el sistema circulatorio. La angiotensina II juega un rol central en la activación del amplificador de interleucina (IL)-6, con la coactivación de NF- $\kappa$ B y las cinasas janus (JAK)/transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3). Por tanto, los pacientes infectados con SARS-CoV-2 no logran ejercer una respuesta antiviral fuerte mediado por interferón (IFN) lo que provoca una secreción abundante de citocinas inflamatorias. (62,63)

Además de la activación local del sistema SRAA en los pulmones, existe evidencia de que los pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 tienen niveles elevados de Angiotensina II en plasma, relacionados con la carga viral total. La pérdida de ACE2 y la activación de RAAS también pueden causar una disfunción endotelial extensa y daño de múltiples órganos, incluidos el corazón, los riñones y los pulmones. La susceptibilidad del corazón y la vasculatura al RAAS hiperactivo y a la liberación deliberada de las citocinas proinflamatorias es un mecanismo en la que el SARS-CoV-2 puede afectar indirectamente al sistema cardiovascular. (64,65)

### 3.2.2 Tormenta de Citocinas

La infección por SARS-CoV-2 induce una fuerte activación del sistema inmunológico innato, lo que conduce a niveles elevados de una variedad de citocinas proinflamatorias, incluidas interleucina-6 (IL-6), interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), TNF- $\alpha$  e interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Además de los efectos directos del SARS-CoV-2 sobre ACE2 y angiotensina II, la activación del sistema inmunológico innato se debe en parte a la activación del amplificador de IL-6 a través de receptores toll tipo 4 (TLR4). El síndrome de inflamación excesiva relacionado con la tormenta de citocinas resultante es la base de muchas manifestaciones graves de la Covid-19 y se cree que este síndrome es el causante de la enfermedad cardiovascular relacionada con la Covid-19. (52)

Los niveles séricos de IL-6 están relacionados con la aparición del SDRA y resultados clínicos adversos. El receptor de IL-6 soluble (sIL-6R) también se encuentra elevado en el plasma reflejando el aumento de lisis de la superficie celular durante la infección. Al unirse a la S-gp expresada de forma ubicua, los complejos de IL-6/sIL-6R circulantes activan directamente la señalización de JAK-STAT en todo el cuerpo, dicha activación en las células endoteliales causa la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una disminución en la expresión de E-cadherina y una cobertura deficiente de los pericitos, contribuyendo a la permeabilidad y fuga vascular. Dichos efectos están implicados en la fisiopatología de la hipotensión y la disfunción pulmonar en el SDRA; la IL-6 induce estrés oxidativo y disfunción endotelial a través de la sobreexpresión del receptor de tipo 1 de Angiotensina II. (52)

Dado que los niveles de ciertas citocinas proinflamatorias están relacionados con marcadores de daño cardíaco, eventos cardiovasculares adversos y mortalidad, estas median la patología local y sistémica de la Covid-19. El síndrome de liberación de citocinas puede provocar insuficiencia cardiopulmonar, que incluye choque, disfunción ventricular izquierda transitoria y miocarditis linfocítica fulminante. (60)

La invasión del SARS-CoV2 en los cardiomiocitos produce edema y lisis celular, lo que conduce a liberación de citocinas proinflamatorias en el sitio de lesión causando una "tormenta inflamatoria", y produciendo una activación excesiva del sistema inmunológico. El daño en los cardiomiocitos reduce la adhesión de placas ateroscleróticas en los vasos sanguíneos coronarios. Todos estos mecanismos pueden conducir a eventos cardiovasculares. (66)

Los niveles plasmáticos de IL-6 en pacientes hospitalizados por Covid-19 se relaciona con deterioro de la enfermedad y mayor mortalidad. En los hallazgos de autopsia, se evidenció que

la tormenta de citocinas inducida por el síndrome de respuesta inflamatoria a la Covid-19 dio lugar a infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales cardíacos. (66,67).

### 3.2.3 Inmunotrombosis

El resultado negativo de la Covid-19 está relacionado con un aumento de los niveles de productos de degradación de fibrina (dímero D) y una disminución del recuento de plaquetas, convirtiéndose en un marcador de activación de las vías de hemostasia. La hipercoagulabilidad es la principal causa de insuficiencia orgánica en casos graves de la Covid-19, respaldada por observaciones recientes de microtrombosis en el pulmón, cerebro, corazón, entre otros. No solo el endotelio se daña por la infección viral, sino que los monocitos, plaquetas y neutrófilos sobreactivados también pueden desempeñar un papel fisiopatológico en este proceso. La cascada de la coagulación es inducida por el factor tisular, expresada principalmente por monocitos circulantes y células endoteliales activadas. (68,69)

Los neutrófilos se reclutan a partir de células endoteliales activadas y liberan trampas extracelulares de neutrófilos (NET) compuesto de ADN, histonas y gránulos. Las NET pueden actuar como un andamio para la formación de trombos al capturar y activar plaquetas, glóbulos rojos y moléculas procoagulantes. Los niveles circulantes de NET en pacientes con la Covid-19 están elevados y medidos por el complejo mieloperoxidasa-ADN. Su nivel está relacionado con la gravedad de la enfermedad y la aparición de infarto de miocardio. (52,69)

La autopsia de pacientes enfermos por la Covid-19 confirmó la presencia de plaquetas, neutrófilos y estructuras similares a NET en microtrombos de pulmón y corazón, que conducen a fibrosis de órganos. Los NET son estructuras en forma de red de ADN y proteínas (histonas, proteínas bactericidas y oxidasas) liberadas por los neutrófilos para capturar patógenos; sin embargo, si se regulan incorrectamente, se ha demostrado que estos aumentan el proceso inflamatorio y trombosis, contribuyendo a la oclusión rápida de los capilares pulmonares y al daño grave de los órganos (69,70)

Existe evidencia de que la infección por la Covid-19 predispone a un estado protrombótico a través de mecanismos directos (microvasculitis por daño viral), mecanismos indirectos (regulación a la baja del receptor ACE2, hipoxia y coagulación intravascular diseminada) e incluso mecanismos conductuales (reposos en cama prolongado). Esta condición protrombótica podría incrementar el riesgo de trombosis arterial, pero también de tromboembolismo venoso, como la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP) descritas en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2. Este mecanismo fisiopatológico está respaldado por valores elevados

de dímero-D en pacientes con EP y Covid-19, que tienen una alta sensibilidad y especificidad para la presencia de trombos en la angiografía por tomografía computarizada de tórax. El estado de hipercoagulabilidad y niveles elevados de dímero-D, se asocian con alta mortalidad hospitalaria y pronóstico adverso de la Covid-19. (40,61)

### 3.2.4 Disminución de la presión parcial de oxígeno en sangre

El daño a las células alveolares en pacientes con la Covid-19 conduce a hipoxemia, con disminución continua de la presión parcial de oxígeno y la saturación de oxígeno, provocando depósitos de radicales libres que dañan las células del miocardio a través de la circulación sistémica. Otro mecanismo es activar el complejo enzimático Nicotiamida-Adenina dinucleotido fosfato (NADPH) oxidasa regulando a la baja la ACE2 y, en consecuencia, regulando al alza la Angiotensina II en la Covid-19. La Angiotensina II se une al receptor de angiotensina tipo I (AT1R), que estimula la actividad de NADPH oxidasa, reduciendo así el oxígeno a hiperóxido. (66)

En un estudio realizado por Wysocki et al, demostró que la deficiencia de ACE2 aumenta la actividad oxidasa NADPH y causa estrés oxidativo. Para adaptarse a las demandas metabólicas, el sistema cardiovascular debe incrementar el flujo sanguíneo, lo que aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca en un individuo. La hipoxemia es un precursor independiente de la respuesta inflamatoria, que promueve la tormenta inflamatoria y provoca eventos cardiovasculares. (66,71)

## **3.3 Manifestaciones clínicas cardiovasculares de la lesión miocárdica aguda**

Los mecanismos de lesión anteriormente descritos se evidencian clínicamente en los pacientes hospitalizados con la Covid-19 mediante manifestaciones de compromiso cardíaco que incluye la insuficiencia cardíaca aguda (3%-33%), choque cardiogénico (9-17%), isquemia miocárdica o infarto (0.9%-11%), disfunción ventricular (3-15%), Síndrome de Takotsubo (2-5.6%), arritmias (9-17%), tromboembolismo venoso (23-27%) y trombosis arterial a causa de coagulopatía. (60)

### 3.3.1 Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca es una causa importante de muerte en pacientes con la Covid-19. Estos pacientes son más propensos a una infección cardíaca por el SARS-CoV-2 por mayor expresión de ACE2 por lo que pueden tener una alta posibilidad de ataque cardíaco y progresar a una condición grave de la infección. Es causada por diferentes mecanismos de ataque miocárdico, como daño miocárdico directo causado por virus, daño inflamatorio indirecto y directo,

desequilibrio de suministro y demanda de oxígeno y eventos de trombosis aterosclerótica debido a la desestabilización inflamatoria de la placa aterosclerótica que resulta en disfunción miocárdica aguda.(40,51)

### 3.3.2 Síndrome Coronario Agudo

La evidencia de esta manifestación es escasa, pero existen estudios que se correlacionan según la cuarta definición universal de infarto agudo de miocardio (IAM). La Covid-19 es un factor independiente que predispone al desarrollo de infarto agudo de miocardio, a través de mecanismos de hiperinflamación, factores de hipoxemia, inmovilización, y en algunos casos, por coagulación intravascular diseminada que culmina en un estado protrombótico. Por lo tanto, dichos mecanismos precipitan a un IAM tipo 1, que se relaciona con inestabilidad de la placa aterosclerótica. (72,73)

El IAM tipo 2 resulta de un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno en el corazón, a causa de cuatro mecanismos. El primero de ellos se origina por la incapacidad pulmonar para realizar intercambio gaseoso, seguido de la disfunción endotelial en la microcirculación coronaria, la hipertensión sistémica grave resultante de niveles elevados de angiotensina II y, por último, el aumento de las demandas metabólicas a causa de la infección sistémica por SARS-CoV-2. El IAM tipo 4b puede manifestarse por el estado de hipercoagulabilidad debido a la oclusión trombótica de la endoprotesis vascular. (40,72,73)

### 3.3.3 Miocardiopatía de Takotsubo

El mecanismo fisiopatológico de este síndrome aún se desconoce, pero se ha propuesto que se desencadena por la liberación excesiva de catecolaminas precipitada por el estrés. En el contexto de la pandemia el periodo de aislamiento y la infección por la Covid-19 contribuye al desarrollo de este síndrome. (40)

En una revisión sistemática se concluyó que la lesión directa, la inflamación y el estrés asociado con la Covid-19 pueden explicar el síndrome de Takotsubo, siendo predominante en mujeres de edad avanzada con una tasa mayor de complicaciones. En pacientes hospitalizados el electrocardiograma, la ecocardiografía y la angiografía están indicados para descartar enfermedad arterial coronaria obstructiva. El diagnóstico se basa en pacientes que presentan dolor torácico continuo o disnea, episodio de taquicardia ventricular o niveles elevados de NT-proBNP; se recomienda la tomografía computarizada para evaluar las arterias coronarias o la ecocardiografía para evidenciar anomalías en el movimiento de la pared ventricular. (74,75)

### 3.3.4 Tromboembolismo venoso y arterial

La Covid-19 se asocia a un estado protrombótico debido a los mecanismos patogénicos que incrementan riesgo de trombosis arterial, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda descritos en infección severa del SARS-CoV-2. Este mecanismo fisiopatológico se respalda por la elevación de dímero D en pacientes hospitalizados por la Covid-19. (40)

La disfunción del sistema inmunológico juega un papel clave en las complicaciones vasculares que surgen en pacientes con la Covid-19, las oclusiones arteriales y venosas trombóticas son una causa de daño a órganos diana. Las características de la gravedad de la enfermedad se relaciona con los niveles elevados de dímero D.(60)

### 3.3.5 Arritmias

Los mecanismos arritmogénicos en la Covid-19 son diversos, dentro de los que resaltan el desarrollo de arritmia luego de un síndrome coronario agudo y por inestabilidad eléctrica asociada a la prolongación del intervalo QT y desarrolla de arritmias ventriculares. Este último responde a dos causas fundamentales: primero por la alteración electrolítica (hipopotasemia o hipomagnesemia) y segundo por efectos adversos de fármacos antivirales que se utilizan para tratar la Covid-19, tales como la hidroxyclorequina y cloroquina. (72,76)

La miocarditis fulminante asociada con choque cardiogénico está relacionada con el mecanismo arritmogénico auricular y ventricular, ya que la inflamación del miocardio con necrosis severa crea puntos de reentrada en el circuito eléctrico que evoluciona a taquicardia y fibrilación ventricular. (40)

Zareini y Col. en un estudio realizado a 54 pacientes hospitalizados por la Covid-19 evidenciaron que el 28% de los pacientes desarrollaron arritmias graves que consistieron en taquicardia supraventricular con 22% y fibrilación auricular con 4%. Los pacientes con arritmias graves tenían más probabilidades de desarrollar embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, transferencia a unidad de cuidados intensivos y muerte. En un paciente se observó taquicardia ventricular no sostenida. (77)

Una vez descrito los mecanismos directos e indirectos por la cual el SARS-CoV-2 produce lesión miocárdica y habiendo determinado que el SCA, el tromboembolismo, las arritmias, el síndrome de Takotsubo y la insuficiencia cardiaca son las principales manifestaciones clínicas, se debe puntualizar el abordaje terapéutico propuesto actualmente para salvaguardar el riesgo que implica la Covid-19 y la lesión cardiaca.

# CAPÍTULO 4. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LA COVID-19 Y SUS IMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

## SUMARIO

- Manejo Terapéutico
- Efectos de la estrategia terapéutica de la Covid-19 sobre el sistema cardiovascular
- Seguimiento de pacientes con lesión cardiovascular por la Covid-19

Actualmente las evidencias disponibles para el abordaje terapéutico de los pacientes hospitalizados por la covid-19 son limitadas. El tratamiento debe orientarse con base a la gravedad del cuadro clínico, individualizando el abordaje para cada complicación. A su vez las estrategias propuestas, tiene consecuencias en el sistema cardiovascular; por lo que el seguimiento de los pacientes, acompañado de un tratamiento temprano y oportuno limitará la progresión de la lesión en el sistema cardiovascular.

### 4.1 Manejo terapéutico

Con base en la comprensión cada vez mayor del ciclo de vida del SARS-CoV-2 y su interacción con las células huésped, es útil determinar estrategias de prevención o tratamiento basadas en la secuencia cronológica de eventos patógenos: prevención posterior a la exposición, supresión de la proliferación viral y reducción de la vigorosa reacción inflamatoria del hospedador. Finalmente, el tratamiento específico debe de estar orientado a cada órgano de forma particular, debido a que no existe un tratamiento específico para el SARS-CoV-2. (60)

#### 4.1.1 Terapias preventivas

La vacunación es la terapia preventiva única y eficaz contra la infección por SARS-CoV-2; actualmente se han administrado cuatro mil millones de dosis de vacunas en todo el mundo según datos hasta 30 de julio de 2021. (12)

Estudios actuales en donde se ha analizado el perfil de bioseguridad de las vacunas implementadas, reportan que estas tienen una eficacia de protección contra la progresión de cuadro clínico severo de 95% BNT162b2 (vacuna de ARN fabricada por Pfizer y BioNTech), 94% mRNA-1273 (vacuna de ARN fabricada por Moderna), 78% ChAdOx1-nCoV (vacuna de vector no replicante fabricada por Oxford y AstraZeneca), 91.6% Gam-COVID-Vac (vacuna de vector no replicante fabricada por el Instituto de Investigación Gamaleya), 66% Ad26.CO2.S (vacuna de

vector no replicante fabricada por Janssen Vaccines & Prevention BV), y un 65% CoronaVac (vacuna inactivada fabricada por SinoVac ) en personas que han cumplido el esquema completo de vacunación. (78)

Según la evidencia actual, las vacunas de ARN tienen una mayor incidencia de reacciones adversas pero una mayor eficacia. Debido a la naturaleza relativamente leve y de corta duración de la mayoría de estas reacciones, las vacunas de ARN deben considerarse una excelente opción para prevenir la Covid-19, especialmente cuando no hay otras vacunas candidatas viables con una eficacia similar. (79)

La miocarditis se ha considerado una complicación poco común de la vacuna de ARNm de la Covid-19, especialmente en hombres adultos jóvenes y adolescentes. Según el informe del centro para el control de enfermedades de los Estados Unidos (CDC) la incidencia de miocarditis / pericarditis en personas de 12 a 39 años es de aproximadamente 12,6 casos por millón de dosis de vacuna de ARNm. En los casos notificados, los pacientes con miocarditis experimentan dolor de pecho, generalmente 2-3 días después de la segunda dosis de la vacuna de ARNm, y se reportan niveles de troponina cardíaca elevados. La mayoría de las anomalías del ECG reportan elevación del segmento ST y resultados de resonancia magnética cardíaca sugirieren miocarditis. (80)

La expresión desregulada de citocinas debido a la hiperactivación de vías inmunológicas por la afinidad de la proteína de superficie del SARS-CoV-2 y los autoantígenos se considera un mecanismo de desarrollo de miocarditis.(80)

Las comparaciones directas entre los datos de eficacia también deben interpretarse con cautela, ya que el riesgo ambiental, los criterios de valoración y los métodos estadísticos no coinciden entre los estudios. Los datos de eficacia actuales muestran que todas las vacunas aprobadas que superan el umbral del 50%, establecido por la OMS, previenen los casos sintomáticos graves, tasas de hospitalización y muerte. (81)

#### 4.1.2 Terapia Farmacológica

No existen tratamientos específicos para la Covid-19. Sin embargo, se han reutilizado medicamentos empleados en infecciones similares basándose en los mecanismos virológicos del SARS-CoV-2. Las estrategias farmacológicas van encaminadas a la gravedad de la enfermedad y su uso se limita a recomendaciones específicas. (31)

#### 4.1.2.1 Medicamentos antivirales

El ciclo sistemático del virus, la entrada del virus y la respuesta inmunológica son los objetivos para los medicamentos antivirales. La proteína de superficie del SARS-CoV-2, ACE2, TMPRSS2, proteasa similar 3pro (3Clpro), ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) y proteasa similar a papína (Plpro) se consideran las dianas de los tratamientos antivirales contra la Covid-19. (82)

La recomendación de la utilización de terapias antivirales es comenzar en etapas tempranas cuando se confirme la Covid-19 en pacientes con síntomas leves, pero no en pacientes con alto riesgo de mortalidad o con signos de infección moderados/graves. (61)

Remdesivir, un análogo de nucleótido de adenosina es un fármaco antiviral de amplio espectro, con utilidad para el virus del Ébola. La administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó la utilización de esta droga en el tratamiento de la Covid-19. El remdesivir detiene la replicación y ha mostrado resultados efectivos en el tratamiento de etapas posteriores de la Covid-19. (82)

En el proceso de búsqueda de un antiviral que cumpla el objetivo primario de reducir la mortalidad por la Covid-19 grave ha demostrado ser un desafío. El Lopinavir/ritonavir e hidroxiquina no son eficaces para tratar esta enfermedad. El Remdesivir ha encontrado su lugar en el tratamiento de la Covid-19 en personas de alto riesgo de respuesta hiperinflamatoria que se detecta de manera temprana (menor a 10 días) y que requiere oxígeno suplementario. El Remdesivir disminuye el tiempo de recuperación y reduce el riesgo de progresión de la enfermedad. (83)

#### 4.1.2.2 Medicamentos inmunomoduladores

Los medicamentos inmunomoduladores juegan un papel importante en el tratamiento de la Covid-19 a raíz del mecanismo inmunopatogénico hiperinflamatorio del SARS-COV-2. Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal anti-IL-6 que bloquea la tormenta de citocinas y estabiliza la condición de los pacientes. (82)

En un ensayo dirigido por el grupo colaborativo RECOVERY, demostró que tocilizumab es un tratamiento eficaz en pacientes hospitalizados con la Covid-19 que tienen hipoxia y evidencian inflamación con valores de PCR  $\geq 75$  mg/L. El tratamiento con tocilizumab mejoró la supervivencia, el tiempo de estadía hospitalaria a 28 días y la progresión a ventilación mecánica invasiva. (84)

Los corticosteroides disminuyen la actividad hiperinflamatoria demostrada en la inmunopatología del SARS-CoV-2. La dexametasona es el único corticosteroide respaldado por el ensayo RECOVERY y un metaanálisis prospectivo de OMS, donde esta tiene un valor limitado específicamente en pacientes hospitalizados que requieren asistencia respiratoria invasiva o no invasiva. Su uso no se aconseja en el tratamiento de pacientes con cuadro clínico leve. (85)

El ensayo RECOVERY demostró que la dexametasona disminuyó la mortalidad a los 28 días en aproximadamente un tercio de los pacientes hospitalizados que recibieron ventilación mecánica invasiva u oxígeno suplementario. (86)

#### 4.1.3 Terapia con anticuerpos y plasma convaleciente

La terapia con plasma convaleciente fue sugerida por la FDA en la autorización de uso de emergencia en pacientes hospitalizados con la Covid-19. Sin embargo, un ensayo aleatorizado controlado y abierto diseñado por el grupo RECOVERY, evaluó la seguridad y eficacia de la terapia con plasma convaleciente en pacientes hospitalizados, concluyendo que el plasma convaleciente de títulos altos no mejora la supervivencia ni el tiempo de estadía hospitalaria. (82,87)

#### 4.1.4 Anticoagulación

Se debe llevar a cabo una estrategia de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica en pacientes con la Covid-19. La anticoagulación y profilaxis con heparina y heparina de baja peso molecular respaldada por los institutos nacionales de salud consiste en una estrategia dirigida a pacientes que experimenten un evento tromboembólico incidente o tengan una alta sospecha de enfermedad tromboembólica, se deben manejar con esquemas de terapia estándar que se utilizan en pacientes sin la Covid-19. (72)

### **4.2 Efectos de la estrategia terapéutica de la Covid-19 sobre el sistema cardiovascular**

Al inicio de la pandemia se especuló que los bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona podrían potenciar los efectos del SARS-CoV-2 debido a una mayor sobreexpresión de ACE2 descrito en estudios experimentales con animales. Por lo que dieron en marcha diversos estudios y el posicionamiento de distintas sociedades, dicha especulación fue descartada por la falta de evidencia científica. La administración de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonista de los receptores de angiotensina II (ARAII), no se asoció con aumento de la mortalidad de la Covid-19 en pacientes con hipertensión. (88)

El receptor de ACE2 es regulado a la baja después de la infección por SARS-CoV-2 lo que da como resultado una activación excesiva del sistema renina angiotensina aldosterona y una progresión de la neumonía exacerbada. Por lo que en pacientes hospitalizados con la Covid-19 e hipertensión arterial coexistente con el uso hospitalario de IECA y ARAll se asoció con menor riesgo de mortalidad, debido a que bloquean la activación excesiva del sistema RAAS. (65)

La terapia de anticoagulación se ha basado en estudios con base a los niveles de dímero-D, se ha informado que niveles mayores a 1mg/L se asocia a riesgo de mortalidad 18 veces mayor por lo que se debe considerar principalmente en pacientes hospitalizados con la Covid-19 severo. Las estrategias de anticoagulación estándar se basan en heparina de bajo peso molecular. (89)

Las terapias potenciales discutidas anteriormente tienen efectos adversos sobre el sistema cardiovascular. En pacientes con fibrilación auricular preexistente, el uso de antivirales debe valorarse debido a la interacción que estos medicamentos tienen con los anticoagulantes orales. El tratamiento con tocilizumab interactúa con el metabolismo de los lípidos, lo que aumenta el colesterol total, LDL y HDL. (19,34)

La monitorización estrecha de la función cardíaca en pacientes con la Covid-19 y el uso de diversas medidas terapéuticas pueden prevenir o limitar el daño miocárdico en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente, reduciendo así la mortalidad. (72)

#### **4.3 Seguimiento de pacientes con lesión cardiovascular por la Covid-19**

Las recomendaciones basadas en la evidencia actualmente de acuerdo con el compromiso cardíaco manifestado durante la fase aguda los pacientes deben llevar un seguimiento cada 1 a 3 meses. La evaluación periódica, una historia clínica detallada, examen físico y la utilización de herramientas diagnósticas debe incluir el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, ecografía y preferiblemente resonancia magnética cardíaca (RMC) con realce tardío de gadolinio. Se debe iniciar y mantener una terapia adecuada, orientada a la actividad física y la información sobre la consecuencias descritas de la Covid-19 a largo plazo.(61)

Aunque el ECG y el ecocardiograma muestren patrones normales y los niveles de biomarcadores o síntomas sean nulos los hallazgos de cambios inflamatorios, fibrosis miocárdica pueden estar presentes en la RMC. Se desconoce el impacto de estos mecanismos fisiopatológicos sobre la insuficiencia cardíaca o el riesgo arrítmico a largo plazo. (90)

Covid-19 prolongado es un término que describe la persistencia o la aparición de diferentes síntomas incluso semanas o meses después de presentar la infección por SARS-CoV-2. Existe evidencia de síntomas prolongados que incluyen dolor torácico, disnea y palpitaciones

después de la etapa aguda de esta enfermedad. Se ha informado de neuropatía y disautonomía manifestada por el síndrome de taquicardia ortostática postural relacionado con la Covid-19. La fatiga es un problema común descrito en Covid prolongado donde después de la infección aguda los pacientes sufren de este síntoma y no se relaciona con la gravedad de la enfermedad y niveles de marcadores inflamatorios. (90)

Se ha evidenciado que la lesión miocárdica aguda es una complicación común en pacientes hospitalizados por la Covid-19, que no tiene un tratamiento terapéutico específico descrito. Se reconoce que el abordaje actual está orientado al tratamiento aislado del cuadro clínico y de la manifestación cardiovascular con la que cursa el paciente; por lo que es de suma importancia el análisis de toda la información expuesta anteriormente.

## CAPÍTULO 5. ANÁLISIS

En la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China se dio a conocer la existencia de un cuadro clínico de aparente origen viral en el cual los pacientes sospechosos cursaban con una neumonía moderada o severa. Posteriormente, gracias a los avances en el estudio de la secuenciación genómica del agente sospechoso, se identificó que se trataba de un nuevo Coronavirus, el SARS-CoV-2 y la enfermedad que ocasiona se denominó Covid-19. (6,20)

La epidemia que inició a finales del año 2019 evolucionó rápidamente a una pandemia y con la misma magnitud de crecimiento fue su repercusión en los ámbitos social, económico, cultural y sanitario. El sector económico fue sin duda una de las áreas más afectadas, debido a las restricciones de movilización y cierre de fronteras, muchos comercios y trabajos que dependían del sector primario y secundario se vieron en la necesidad del cese de actividades; consecuentemente esto se vio reflejado en la disminución de empleos e ingreso económico per cápita al país.

Sin embargo, la Covid-19 representó una mayor emergencia sanitaria internacional, puesto que se caracteriza por ser una enfermedad con tasas muy altas de virulencia, pero con tasas de letalidad muy por debajo de las tasas de sus antecesores, el SARS-CoV y el MERS. A pesar de que el diagnóstico y la secuenciación viral se establecieron de forma rápida, aún no se cuenta con una guía terapéutica estandarizada a nivel mundial para el tratamiento de esta enfermedad. Para países como China, esta situación representó un nuevo reto en su sistema sanitario, sin embargo, a través de medidas efectivas en salud pública, limitación de la movilización y ordenamiento de datos epidemiológicos para identificar cada foco, lograron reducir el impacto de la pandemia en su población.

Desde la fecha en la que se declaró la Covid-19 como pandemia, era previsible que esta llegaría a nuestro país. El viernes 13 de marzo del 2020 fue identificado el primer caso positivo, quien provenía de un viaje por Europa, y conjuntamente iniciaron las disposiciones presidenciales que tenían como objetivo principal contener el contagio del virus dentro de la población. El comportamiento del virus al inicio de la pandemia tuvo un acenso lento, ya que las medidas restringían la movilidad y el contacto entre personas, pero a medida que la pandemia avanzó las autoridades iniciaron a realizar cambios erróneos en las restricciones, sin seguir un criterio técnico epidemiológico que los justificara. Esta situación se ve reflejada con el exceso de mortalidad, sin resaltar causa ni edad, que se evidencia alrededor de la semana epidemiológica 22 del año 2020. Como se observa en el anexo 8. (91)

Ante la creciente oleada de casos en el país al inicio de la pandemia, el Gobierno de Guatemala aprobó diversas iniciativas de ley y decretos que aprobaban el aumento del presupuesto económico para combatir la Covid-19. A pesar de ser un país de escasos recursos económicos y con una inversión muy baja en el área de salud, durante el año 2020 y 2021 esta situación tuvo un giro inusual y el Gobierno aprobó hasta Q30 mil millones que se presupuestaron para la compra de medicamentos, equipo de protección, construcción de hospitales temporales y compra de vacunas. Sin embargo, la mala administración de los recursos disponibles y la inexistencia de estrategias que aseguren la transparencia financiera conllevaron al Estado a la incapacidad de garantizar el acceso a salud y vacunación de todos los ciudadanos.

El Congreso de la República aprobó, el 5 de enero del mismo año, la iniciativa de ley para el financiamiento y adquisición de vacunas contra la Covid-19 en la que se destinaron Q1,500 millones para garantizar el almacenamiento y la compra de vacunas para la población guatemalteca. Sin embargo, esta ley carece de sustento administrativo y de criterios de salud pública y epidemiológicos que oriente al uso adecuado de los recursos. Por esta razón el proceso de vacunación que inició en febrero del 2021 únicamente ha logrado que menos del 3.5% de la población haya cumplido el esquema completo. (92)

Así mismo, la habilitación del hospital de Villa Nueva y la creación de los 5 hospitales temporales ha sido parcialmente efectiva puesto que se cuenta con el espacio físico para la atención de pacientes positivos por la Covid-19, pero el encamamiento es limitado y el recurso humano es insuficiente. El país tampoco cuenta con los suplementos necesarios de medicamentos para el tratamiento adecuado de la Covid-19 y sus complicaciones. (5,32)

Se ha identificado que el SARS-CoV-2 es un virus de ARN positivo, que cuenta con un genoma viral que codifica en parte los genes de replicación y transcripción y sus proteínas estructurales. Dentro de estas proteínas resaltan la proteína de membrana (M), proteína de envoltura (E), la proteína de nucleocápside y la proteína de superficie (S). Esta última proteína es de suma importancia puesto que es la encargada de mediar la unión del virus con la célula del hospedero, a través de la unión de su subunidad S1 y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, confiriéndole su capacidad de virulencia. (6,22)

Debido a que los receptores de ECA2 se encuentran en múltiples tejidos, la Covid-19 tiene una gran variedad de manifestaciones clínicas, y uno de los tejidos más afectados, a parte del pulmonar, es el tejido cardíaco. Por eso mismo es que una de las principales complicaciones de dicha enfermedad es la lesión miocárdica aguda, llegándose a encontrar entre un 5 a 25% de los

casos que requieren de ingreso hospitalario, sin diferencia entre los servicios de encamamiento o a las distintas unidades de cuidados intensivos. (9,19)

Los principales biomarcadores cardiacos asociados a la identificación de la lesión miocárdica aguda han sido la troponina T y la troponina I ultrasensible, las cuales se han encontrado valores de hasta 3 veces elevados por encima del límite superior de referencia, en un 25% y 15.8% de los pacientes evaluados en Wuhan, respectivamente. La elevación de dichas troponinas se asocia a una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria, y sí se hace una relación entre éstas y las comorbilidades cardiovasculares en los pacientes estudiados, aumenta hasta un 69.4% la mortalidad, en comparación con un grupo de pacientes que no presentan troponinas elevadas ni comorbilidades quienes su tasa de mortalidad se reduce hasta un 7.6%. (34,35,38,39)

El aumento en la mortalidad de estos pacientes también se encuentra estrechamente relacionado a los factores de riesgo que presenten los pacientes durante el curso de la enfermedad. La presencia de enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la obesidad, predisponen al individuo a desarrollar un cuadro clínico de Covid-19 severo o crítico; siendo la HTA la más frecuente hasta en un 56.6% de los casos evaluados. Otros factores de riesgo altamente relacionados es ser hombre (60.3%) y ser de raza blanca o raza afroamericana en un 37% y 20%. (42,43)

El desarrollo de la Covid-19 predispone a una reacción inflamatoria sistémica, por consiguiente, a la liberación descontrolada de citocinas proinflamatorias y un estado de hipercoagulabilidad; situaciones que agravan el daño miocárdico. Esta lesión se ha evidenciado de dos maneras: a través de estudios de laboratorio con identificación de niveles elevados de los reactantes de fase aguda, principalmente dímero-D > 1000 ng/mL, PCR >100 y LDH > 245 U/L, y con manifestaciones cardiovasculares. Entre estas se encuentran la falla cardiaca, síndrome coronario agudo, arritmias y miocarditis. (19,34,44,45)

La lesión miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por la Covid-19 se define por la elevación de troponinas cardiacas ultrasensibles que son medidas al ingreso hospitalario, estos biomarcadores cardiacos demuestran una respuesta patológica en el corazón, los mecanismos por los lo que el SARS-CoV-2 produce lesión miocárdica se divide en mecanismos de lesión directa e indirecta. (51)

El mecanismo de lesión directa por la que el SARS-CoV-2 interactúa con las células cardiacas responde a la expresión de receptores que facilitan la entrada del virus a la célula huésped. La unión de la proteína de superficie del SARS-CoV-2 con el receptor ACE2, expresado principalmente en pericitos, fibroblastos y cardiomiocitos, explica la susceptibilidad del tejido

miocárdico a sufrir lesión directa. Los efectos citotóxicos de este virus inducen la apoptosis de la célula miocárdica y producen fibrosis en el tejido miocárdico. (54,60)

El daño cardíaco por mecanismos de lesión indirecta es resultado de la respuesta inmune hiperinflamatoria sistémica provocada por la interacción del SARS-CoV-2 en el tejido pulmonar, que consecuentemente produce la tormenta de citocinas. La medición de biomarcadores inflamatorios en la circulación evidencia un aumento de interleucinas que incluyen IL-2, IL6, IL-7 y otros marcadores inflamatorios como TNF- $\alpha$ , PCR, ferritina y procalcitonina. El aumento de los niveles sistémicos de estas citocinas inflamatorias activa diferentes vías de remodelación inflamatoria en órganos diana incluido el corazón. (52,67)

La desregulación del sistema renina angiotensina aldosterona juega un papel importante en la afección indirecta del sistema cardiovascular al formar parte del mecanismo fisiopatológico del SARS-CoV-2. La utilización del receptor de ECA2 provoca una acumulación de angiotensina II aumentando el riesgo de daño cardiovascular. La hiperactividad del RAAS se asocia con la patogénesis inflamatoria y fibrótica. (52)

Otro mecanismo indirecto de lesión miocárdica son las anomalías de la coagulación, desencadenada por la activación de una cascada de proteínas que incluyen factores de coagulación, trombina y fibrinógeno, al inducir daño endotelial por la predisposición directa del endotelio al SARS-CoV-2. El estado de hipercoagulabilidad se puede evidenciar por niveles elevados de dímero-D que se correlacionan con gravedad de la enfermedad y mortalidad.(52)

El SDRA es una característica de la infección grave por la Covid-19. La alteración en el intercambio gaseoso da como resultado hipoxemia sistémica que afecta a múltiples órganos incluyendo el corazón. Este trastorno respiratorio produce un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno conduciendo a daño miocárdico y predisposición a infarto de miocardio tipo 2. (76)

Las manifestaciones cardiovasculares de la lesión miocárdica por la Covid-19 varían en su presentación clínica, y se consideran como una manifestación sistémica a causa de la infección por el SARS-CoV-2. Las infecciones virales agudas se han descrito como causa de miocarditis, en la que la Covid-19 no es la excepción puesto que se han evidenciado casos de miocarditis, sin embargo, la prevalencia aún no está clara. (52)

En el seguimiento de pacientes que presentan lesión miocárdica por la Covid-19 en ausencia de síndrome coronario agudo se ha evidenciado, mediante resonancia magnética, patrones de realce tardío de gadolinio, disfunción ventricular, y en biopsias endomiocárdicas se

muestra necrosis de miocitos e infiltrados de células mononucleares. El daño al miocardio responde a la tormenta de citocinas que desencadena una miocarditis autoinmune y a la afinidad directa del SARS-CoV-2 por el tejido miocárdico. (52)

Según la cuarta definición de IAM, los pacientes con la Covid-19 están predispuestos a desarrollar eventos isquémicos causados por un estado de hipercoagulabilidad. Las arritmias cardíacas son secundarias a causas metabólicas, daño miocárdico, fármacos e hipoxemia descritas en pacientes hospitalizados por la Covid-19. La utilización de fármacos en el manejo de estos pacientes, como hidroxiclороquina y cloroquina, prolongan el intervalo QT predisponiendo a los pacientes a desarrollar arritmias ventriculares. (60)

La miocardiopatía de Takotsubo se ha descrito como una manifestación cardiovascular originada por la Covid-19 asociada al agravamiento de la disfunción ventricular, mal estilo de vida o estrés crónico en el contexto de la pandemia. El estado de hipercoagulabilidad en pacientes Covid-19 predispone a desarrollar tromboembolismo venoso y arterial; eventos que se deben considerar en pacientes gravemente enfermos y quienes muestran valores elevados de dímero-D, puesto que se correlacionan significativamente con alta mortalidad. (75,89)

El abordaje de los pacientes con la Covid-19 incluye medidas preventivas y farmacológicas que tienen implicación cardiovascular. La estrategia de vacunación es la terapia preventiva más eficaz para evitar el desarrollo de la Covid-19 severo y mitigar los efectos de la pandemia. Actualmente se conocen más de 5 casas farmacéuticas que fabrican la vacuna contra el SARS-CoV-2, de las cuales todas presenta distintos niveles de seguridad y eficacia pero garantizan evitar en un 100% el desarrollo de un cuadro clínico severo (78)

El tratamiento de la Covid-19 se basa en controlar la progresión de la enfermedad, se han descrito distintos esquemas de tratamiento los cuales han ido cambiando a lo largo de la pandemia, con base a estudios clínicos descrito en patologías similares y nuevas recomendaciones por sociedades con base a estudios limitados. (19)

El abordaje integral de los pacientes al momento de ingreso hospitalario se basa en la detección del SARS-COV-2 por medio de una prueba de hisopado nasofaríngea confiable, la identificación de signos y síntomas, historia clínica detallada, la solicitud de exámenes bioquímicos y marcadores pronósticos (troponinas, dímero D, interleucina 6 y PCR). El monitoreo cardiovascular, la electrocardiografía y estudios de imágenes como ecocardiograma o resonancia magnética deben ser parte del manejo hospitalario para identificar en pacientes hospitalizados lesión miocárdica asociado a la Covid-19. (19,90)

El protocolo de tratamiento debe estar orientado a la gravedad de la enfermedad por la Covid-19, los medicamentos no se deben generalizar por su asociación a efectos adversos. El tratamiento antiviral con hidroxiclороquina/cloroquina tiene implicación en el sistema cardiovascular al prolongar el intervalo QT y el desarrollo de arritmias ventriculares. Así mismo, la utilización de tocilizumab debe estar acompañado de un seguimiento con perfil hepático y niveles de colesterol, ya que existe una interacción con los hepatocitos y el metabolismo de lípidos. (54)

La utilización de dexametasona ha demostrado beneficio al reducir el tiempo de estadía hospitalaria y la progresión a ventilación mecánica en pacientes hipoxémicos. Los mecanismos inmunomoduladores de los esteroides y del tocilizumab reducen la tormenta de citocinas producida por la patogenia del SARS-CoV2, disminuyendo de manera indirecta los mecanismos por el cual la reacción hiperinflamatoria daña el tejido miocárdico. La anticoagulación en pacientes hospitalizados por la Covid-19 se basa en guías estándar establecidas que valoran el riesgo de trombosis y sangrado. (84,86)

El seguimiento de los pacientes que han presentado lesión miocárdica en la fase aguda se debe orientar a una evaluación cardiológica integral periódica, que incluya historia clínica detallada, examen físico, evaluación por estudios de imágenes (ecocardiograma o resonancia magnética) y electrocardiografía. El síndrome de la Covid-19 largo se ha descrito por la persistencia síntomas siendo los más frecuentes disneas tanto en reposo como durante el ejercicio, dolor de pecho y taquicardia. El aumento del riesgo cardiovascular por los efectos directos de esta enfermedad puede desencadenar eventos cardiovasculares; por lo que la valoración clínica cardiológica cobra importancia en el post Covid-19. (73,90)

## CONCLUSIONES

La lesión miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por la Covid-19 está mediada predominantemente por la gravedad de la enfermedad más que por la lesión directa del miocardio por partículas virales. Si bien se han descrito los mecanismos de lesión, los estudios que demuestran la interacción del SARS-CoV-2 con el tejido miocárdico son limitados debido a la poca realización de estudios de imagen y la reciente aparición de la enfermedad, así como tampoco se realizan biopsias endomiocárdicas por las limitaciones de los protocolos de bioseguridad. Es indispensable estudiar la lesión miocárdica aguda en todos los pacientes hospitalizados por la Covid-19, puesto que es parte de las principales complicaciones que estos pacientes manifiestan. El daño en el sistema cardiovascular determinado por la elevación de troponinas cardíacas es un factor pronóstico de severidad y mortalidad, sin embargo, no es exclusiva de la Covid-19.

La bibliografía actual demuestra que los principales factores de riesgo para el desarrollo de lesión miocárdica aguda por la Covid-19 es la coexistencia de enfermedad cardiovascular previa, antecedente de diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad, asociados con niveles de biomarcadores cardíacos elevados dentro de las primeras 48 horas de ingreso hospitalario. De igual forma, la identificación de troponinas cardíacas y los distintos reactantes de fase aguda elevados, tales como la PCR, LDH, procalcitonina e interleucina-6, son factores pronósticos de severidad en el desarrollo de la Covid-19 y lesión miocárdica aguda sobre agregada.

Durante el desarrollo del trabajo de investigación fue difícil la clasificación de los distintos mecanismos por los cuales se origina la lesión miocárdica aguda, puesto que no existe un consenso de los mismos. Sin embargo, al analizar la información es posible categorizar estos mecanismos en dos diferentes dos grupos: mecanismos de lesión directa, debidos al efecto citotóxico por la interacción del SARS-CoV-2 mediante la proteína de superficie con el receptor ACE2 expresado en el tejido cardíaco, y mecanismos de lesión indirecta producidos por la tormenta de citocinas, la hiperactivación del SRAA, el desequilibrio de oxígeno, el estado protrombótico y los efectos adversos de las terapias utilizadas para la Covid-19.

La literatura consultada indica que, en la actualidad, el tratamiento para el paciente enfermo hospitalizado por la Covid-19, está estandarizado por protocolos elaborados por cada hospital con base a guías de sugerencias de la OMS. Sin embargo, no existe un protocolo terapéutico para la lesión miocárdica aguda evidenciada en estos pacientes, sino que las distintas

manifestaciones clínicas de enfermedad cardíaca, tales como; el síndrome coronario agudo, la miocarditis y las arritmias son tratadas individualmente.

Durante el desarrollo de este trabajo de investigación, no se encontraron limitaciones de información puesto que los artículos consultados fueron de fácil acceso y gratuitos en los distintos buscadores. Con este estudio se hace un resumen de la lesión miocárdica aguda que se ha evidenciado en los pacientes hospitalizados por la Covid-19 y despierta la curiosidad de seguir investigando si la lesión miocárdica modifica el riesgo de aparición o agrava los eventos cardiovasculares en el post Covid.

## **RECOMENDACIONES**

Se recomienda tener un conocimiento básico de la enfermedad provocada por la Covid-19 previo a correlacionar la lesión miocárdica aguda manifestado en pacientes hospitalizados por esta misma enfermedad, de manera que se pueda aplicar el conocimiento previo y el adquirido con esta investigación en la práctica clínica diaria en pacientes con Covid-19 y optimizar la terapéutica en los mismos.

Es necesario establecer un protocolo clínico de la lesión miocárdica aguda en los pacientes hospitalizados por la Covid-19, en el cual se investigue de forma rutinaria los niveles de troponinas cardiacas que estos presentan al ingreso puesto que son un factor pronóstico de mortalidad, y permitiría optimizar la atención médica brindada a los pacientes durante su estadía hospitalaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud [en línea]. Guatemala: OPS; [actualizado 11 Mar 2020; citado 16 Mayo 2021]; La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia; [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
2. Maguiña C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo coronavirus y la pandemia del Covid-19. RMH [en línea]. 2020 Jul [citado 12 Ago 2021]; 31 (2): 125-31. doi: <https://doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>
3. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [en línea]. Guatemala: MSPAS; [actualizado 16 Jun 2021; citado 16 Jun 2021]. Situación de COVID-19 en Guatemala. [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/>
4. Organización Panamericana de la Salud [en línea]. Guatemala: OPS; [actualizado 13 Mar 2020; citado 30 Jul 2021]. Primer caso de COVID-19 en Guatemala. [aprox. 2 pant.]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/13-3-2020-se-confirma-primer-caso-covid-19-guatemala>
5. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [en línea]. Guatemala: MSPAS; [actualizado 13 Mar 2021; citado 30 Jul 2021]. Covid-19 a un año de la pandemia. [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <https://www.mspas.gob.gt/noticias/noticias-ultimas/5-noticias-mspas/1229-un-año-de-retos/>
6. Li H, Liu S, Yu X, Tang S-L, Tang C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* [en línea]. 2020 Mayo [citado 2 Ago 2021]; 55 (5): 105951. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105951
7. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'cytokine storm' in COVID-19. *J Infect* [en línea]. 2020 [citado 2 Ago 2021]; 80 (6): 607-613. doi: 10.1016 / j.jinf.2020.03.037
8. Chen KG, Park K, Spence JR. Studying SARS-CoV-2 infectivity and therapeutic responses with complex organoids. *Nat Cell Biol* [en línea]. 2021 Ago [citado 5 Ago 2021]; 23 (8): 822-823. doi: 10.1038/s41556-021-00721-x
9. Yuefei J, Duan G, Haiyan Y, Wangquan J, Weidong W, Shuaiyin C. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of COVID-19. *Nov Res Microbiol J* [en línea]. 2020 [citado 2 Ago 2021]; 4 (5): 955-967. doi: 10.21608/nrmj.2020.118446

10. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades. [en línea]. Atlanta: CDC; [actualizado 14 Jul 2021; citado 30 Jul 2021]; Formas en las que se propaga el COVID-19; [aprox 2 pant.]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
11. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med y Lab* [en línea]. 2020 Mayo [citado 3 Ago 2021]; 24 (3): 183-205. doi: <https://doi.org/10.36384/01232576.268>
12. Johns Hopkins University and Medicine [en línea]. Maryland: Coronavirus Resource Center; [actualizado 16 Jun 2021; citado 16 Jun 2021]; COVID-19 dashboard; [aprox 3 pant.]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
13. Laboratorio de datos GT. [en línea]. Guatemala: Laboratorio de datos GT; [actualizado 13 Ago 2021; citado 17 Ago 2021]; Frente a la escalada de casos COVID-19; [aprox 10 pant.]. Disponible en: <https://storymaps.arcgis.com/stories/d5c36672ffed4f4b9a06bca6e0e67076>
14. Slowing Umaña, K. Elementos para un plan nacional de manejo de la epidemia COVID-19. *Lab datos GT* [en línea]. 2020 Jun [citado 18 Ago 2021]; 1-8. Disponible en: [https://drive.google.com/file/d/155vr6l2Q2uw9EFvPsbvcqsEc7z\\_\\_V2hb/view](https://drive.google.com/file/d/155vr6l2Q2uw9EFvPsbvcqsEc7z__V2hb/view)
15. Chávez Ó, Slowing Umaña K, Barrera A. Exceso de mortalidad durante la primera ola de COVID-19 en Guatemala (estudio retrospectivo a partir de los datos del RENAP durante las semanas epidemiológicas 2 a 33). *Rev Análisis la Real Nac* [en línea]. 2020 [citado 19 Ago 2021]; 9 (2227–9113): 59–80. Disponible en: <http://ipn.usac.edu.gt/wp-content/uploads/2020/10/IPN-RD-193.pdf>
16. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Special article-acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review. *Prog Cardiovasc Dis* [en línea]. 2020 [citado 28 Jul 2021]; 63 (5): 682–689. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.05.013>
17. Wibowo A, Pranata R, Akbar MR, Purnomowati A, Martha JW. Prognostic performance of troponin in COVID-19: a diagnostic meta-analysis and meta-regression. *Int J Infect Dis* [en línea]. 2021 Abr [citado 29 Jul 2021]; 105: 312–318. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.113>
18. AL Abbasi B, Torres P, Ramos-Tuarez F, Dewaswala N, Abdallah A, Chen K, et al. Cardiac

- troponin-i and COVID-19: a prognostic tool for in-hospital mortality. *Cardiol Res* [en línea]. 2020 Dic [citado 29 Jul 2021]; 11 (6): 398–404. doi: <https://doi.org/10.14740/cr1159>
19. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther* [en línea]. 2021 Mar [citado 29 Jul 2021]; 19 (3): 345–537. doi: <https://doi.org/10.1080/14787210.2020.1822737>
  20. Khan M, Adil SF, Alkathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A global challenge with old history, epidemiology and progress so far. *Molecules* [en línea]. 2021 Ene [citado 29 Jul 2021]; 26 (1): 39. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>
  21. Ahn D-G, Shin H-J, Kim M-H, Lee S, Kim H-S, Myoung J, et al. Current status of epidemiology, diagnosis, therapeutics, and vaccines for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Microbiol Biotechnol* [en línea]. 2020 Mar [citado 4 Ago 2021]; 30 (3): 313–324. doi: <https://doi.org/10.4014/jmb.2003.03011>
  22. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Singh Malik Y, et al. Coronavirus disease 2019 - COVID-19. *Clin Microbiol Rev* [en línea]. 2020 Oct [citado 3 Ago 2021]; 33 (4): e00028-20. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.00028-20>
  23. Colina SE, Serena MS, Echeverría MG, Metz GE. Clinical and molecular aspects of veterinary coronaviruses. *Virus Res* [en línea]. 2021 Mayo [citado 3 Ago 2021]; 297 (2): 198382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198382>
  24. Salajegheh Tazerji S, Magalhães Duarte P, Rahimi P, Shahabinejad F, Dhakal S, Singh Malik Y, et al. Transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) to animals: an updated review. *J Transl Med* [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2021]; 18 (358): 1–11. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02534-2>
  25. 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* [en línea]. 2020 [citado 4 Ago 2021]; 395 (10223): 497–506. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
  26. Pollard CA, Morran MP, Nestor-Kalinoski AL. The COVID-19 pandemic: a global health crisis. *Physiol Genomics* [en línea]. 2020 Sept [citado 2 Ago 2021]; 52 (11): 549-557. doi: <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00089.2020>
  27. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: the status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev* [en línea]. 2021 Mar [citado 2 Ago 2021]; 170:

- 1–25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7759095/>
28. Amawi H, Abu Deiab GI, Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. *Ther Deliv* [en línea]. 2020 Abr [citado 3 Ago 2021]; 11 (4): 245–268. doi: <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0035>
29. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado* [en línea]. 2021 [citado 4 Ago 2021]; 13 (33): 1917–1931. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8158328/pdf/main.pdf>
30. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ B* [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2021]; 21 (5): 343–360. doi: <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083>
31. Organización Mundial de la Salud [en línea]. Ginebra: OMS; [actualizado 21 Ene 2021; citado 5 Ago 2021]; Manejo clínico de la COVID-19; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
32. Proyecto rodillo [en línea]. Chile: Proyecto Rodillo; [actualizado 30 Jul 2021; citado 30 Jul 2021]; La situación del coronavirus en Guatemala es muy grave; [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://rodillo.org/estadisticas-coronavirus/guatemala/>
33. República.gt [en línea]. Guatemala: República gt; [actualizado 2 Ago 2021; citado 2 Ago 2021]; Covid-19 en el mundo; [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <https://republica.gt/coronavirus-en-guatemala/>
34. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 heart. *Heart Lung Circ* [en línea]. 2020 Jul [citado 3 Ago 2021]; 29 (7): 973–987. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.101>
35. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2021]; 8 (5): 475–481. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
36. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J* [en

- línea]. 2020 Mayo [citado 2 Ago 2021]; 41 (22): 2070–2079. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>
37. Harrison SL, Buckley BJR, Rivera-Caravaca JM, Zhang J, Lip GYH. Cardiovascular risk factors, cardiovascular disease, and COVID-19: an umbrella review of systematic reviews. *Eur Hear J - Qual Care Clin Outcomes* [en línea]. 2021 Jun [citado 3 Ago 2021]; 7 (4): 330–339. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab029>
  38. Ganatra S, Hammond SP, Nohria A. The novel coronavirus disease (COVID-19) threat for patients with cardiovascular disease and cancer. *JACC Cardio Oncology* [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2021]; 2 (2): 350–355. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.001>
  39. 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* [en línea]. 2020 Jul [citado 4 Ago 2021]; 5 (7): 811–818. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763845>
  40. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, Ferreira LV, Junqueira LZ, Oei SS, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens* [en línea]. 2021 Ene [citado 3 Ago 2021]; 35 (1): 4–11. doi: <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
  41. Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms. *Life Sci* [en línea]. 2020 Jul [citado 14 Jul 2021]; 253: 117723. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
  42. Majure DT, Gruberg L, Saba SG, Kvasnovsky C, Hirsch JS, Jauhar R. Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury. *Am J Cardiol* [en línea]. 2021 Ene [citado 1 Ago 2021]; 138: 100–106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.060>
  43. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infection* [en línea]. 2020 Jul [citado 3 Ago 2021]; 81 (1): 84–86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7151373/>
  44. The General Hospital Corporation. Guía de tratamiento COVID-19 Massachusetts Gen [en línea]. Versión 1.36: Estados Unidos: El Hospital; 2020 [citado 1 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.massgeneral.org/assets/MGH/pdf/news/coronavirus/guia-de-tratamiento-covid-19.pdf>

45. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [en línea]. 2020 Mayo [citado 30 Jul 2021]; 94: 91–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
46. He J, Zhang B, Zhou Q, Yang W, Xu J, Liu T, et al. The prognostic value of myocardial injury in COVID-19 patients and associated characteristics. *Immun Inflamm Dis* [en línea]. 2021 Jul [citado 2 Ago 2021]; 1-12. doi: <https://doi.org/10.1002/iid3.484>
47. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). *CCDC Wkly* [en línea]. 2020 [citado 2 Ago 2021]; 41 (2): 145–151. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32064853>
48. Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac involvement of COVID-19: a comprehensive review. *Am J Med Sci* [en línea]. 2021 [citado 12 Jul 2021]; 361 (1): 14–22. doi: 10.1016 / j.amjms.2020.10.002
49. Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* [en línea]. 2020 Abr [citado 13 Jul 2021]; 31 (5): 1003–1008. doi: 10.1111 / jce.14479
50. Calvo Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Española Cardiol* [en línea]. 2021 Jul [citado 14 Jul 2021]; 74 (7): 576–583. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S188558572030414X>
51. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* [en línea]. 2020 Mayo [citado 12 Jul 2021]; 116 (6): 1097–1100. doi: 10.1093 / cvr / cvaa078
52. Pesce M, Agostoni P, Bøtker HE, Brundel B, Davidson SM, De Caterina R, et al. COVID-19 related cardiac complications - from clinical evidence to basic mechanisms. Opinion paper of the ESC working group on cellular biology of the heart. *Cardiovasc Res* [en línea]. 2021 Jun [citado 14 Jul 2021]; 20: 1–13. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab201>
53. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* [en

- línea]. 2020 Nov [citado 14 Jul 2021]; 76 (18): 2043–2055. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7588179/>
54. Lee CCE, Ali K, Connell D, Mordi IR, George J, Lang EM, et al. COVID-19 associated cardiovascular complications. *Diseases* [en línea]. 2021 Jun [citado 15 Jul 2021]; 9 (3): 1-13. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases9030047>
55. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC working group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC council of basic cardiovascular science. *Cardiovasc Res* [en línea]. 2020 Dec [citado 21 Jul 2021]; 116 (14): 2177–2184. doi: [10.1093/cvr/cvaa230](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230)
56. Bojkova D, Wagner JUG, Shumliakivska M, Aslan GS, Saleem U, Hansen A, et al. SARS-CoV-2 infects and induces cytotoxic effects in human cardiomyocytes. *Cardiovasc Res* [en línea]. 2020 Sept [citado 4 Ago 2021]; 116 (14): 2207–2215. doi: [10.1093/cvr/cvaa267](https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa267)
57. Amendola A, Garoffolo G, Songia P, Nardacci R, Ferrari S, Bernava G, et al. Human cardiosphere-derived stromal cells exposed to SARS-CoV-2 evolve into hyperinflammatory/ pro-fibrotic phenotype and produce infective viral particles depending on the levels of ACE2 receptor expression. *Cardiovasc Res* [en línea]. 2021 Mayo [citado 17 Jul 2021]; 117 (6): 1557–1566. doi: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab082>
58. Weckbach LT, Curta A, Bieber S, Kraechan A, Brado J, Hellmuth JC, et al. Myocardial inflammation and dysfunction in COVID-19 associated myocardial injury. *Circ Cardiovasc Imaging* [en línea]. 2021 Ene [citado 19 Jul 2021]; 14 (1): 19–27. doi: [10.1161/CIRCIMAGING.120.011713](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011713)
59. Rathore SS, Rojas GA, Sondhi M, Pothuru S, Pydi R, Kancherla N, et al. Myocarditis associated with Covid-19 disease: a systematic review of published case reports and case series. *Int J Clin Pract* [en línea]. 2021 Jul [citado 18 Jul 2021]; 00:e14470. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14470>
60. Chung MK, Zidar DA, Bristow MR, Cameron SJ, Chan T, Harding C V, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circ Res* [en línea]. 2021 Abr [citado 3 Ago 2021]; 128 (8): 1214–1236. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>

61. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* [en línea]. 2020 Ago [citado 19 Jul 2021]; 116 (10): 1666–1687. doi: <https://dx.doi.org/10.1093%2Fcvr%2Fcvaa106>
62. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis?. *Heart* [en línea]. 2020 Ago [citado 20 Jul 2021]; 106 (15): 1127–1131. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317186>
63. Blanco Melo D, Nilsson Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell* [en línea]. 2020 Mayo [citado 21 Jul 2021]; 181 (5): 1036-1045. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
64. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* [en línea]. 2020 [citado 21 Jul 2021]; 63 (3): 364–374. doi: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
65. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* [en línea]. 2020 Jun [citado 20 Jul 2021]; 126 (12): 1671–1681. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
66. Krishna V, Vudathaneni P, Bharathi Nadella S, Lanke RB, Boyapati R. COVID-19 and cardiovascular disease: a literature review. *J Clin Transl Res* [en línea]. 2021 [citado 27 Jul 2021]; 7 (2): 156–162. doi: <http://dx.doi.org/10.18053/jctres.07.202102.009>
67. Alzahrani SH, Al-Rabia MW. Cardiac injury biomarkers and the risk of death in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Res Pract* [en línea]. 2021 Mar [citado 25 Jul 2021]; 2021: 1–10. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/9363569>
68. Nicolai L, Leunig A, Brambs S, Kaiser R, Weinberger T, Weigand M, et al. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation* [en línea]. 2020 Sep [citado 21 Jul 2021]; 142 (12): 1176–1189. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7497892/>

69. Blasco A, Coronado MJ, Hernández Terciado F, Martín P, Royuela A, Ramil E, et al. Assessment of neutrophil extracellular traps in coronary thrombus of a case series of patients with COVID-19 and myocardial infarction. *JAMA Cardiol* [en línea]. 2021 Abr [citado 30 Jul 2021]; 6 (4): 469-474. doi: 10.1001 / jamacardio.2020.7308
70. Kasal DA, De Lorenzo A, Tibiriçá E. COVID-19 and microvascular disease: pathophysiology of SARS-CoV-2 infection with focus on the renin-angiotensin system. *Hear Lung Circ* [en línea]. 2020 Nov [citado 20 Jul 2021]; 29 (11): 1596–1601. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7467122/>
71. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* [en línea]. 2020 Jul [citado 22 Jul 2021]; 5 (7): 819-824. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7364333/>
72. Giustino G, Pinney SP, Lala A, Reddy VY, Johnston-Cox HA, Mechanick JI, et al. Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol* [en línea]. 2020 Oct [citado 1 Ago 2021]; 76 (17): 2011-2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7572122/>
73. Katsoularis I, Fonseca Rodríguez O, Farrington P, Lindmark K, Fors Connolly AM. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. *Lancet* [en línea]. 2021 Jul [citado 1 Ago 2021]; 389 (10300): 599-607. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621008965/fulltext>
74. Tutor A, Unis G, Ruiz B, Bolaji OA, Bob Manuel T. Spectrum of suspected cardiomyopathy due to COVID-19: a case series. *Curr Probl Cardiol* [en línea]. 2021 Jul [citado 1 Ago 2021]; 1-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2021.100926>
75. Moady G, Atar S. Takotsubo syndrome during the COVID-19 pandemic, state of the art review. *CJC Open* [en línea]. 2021 Mayo [citado 2 Ago 2021]; 1-29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.05.011>
76. Unudurthi SD, Luthra P, Bose RJC, McCarthy JR, Kontaridis MI. Cardiac inflammation in COVID-19: lessons from heart failure. *Life Sci* [en línea]. 2020 Nov [citado 4 Ago 2021]; 260: 118482. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505073/>

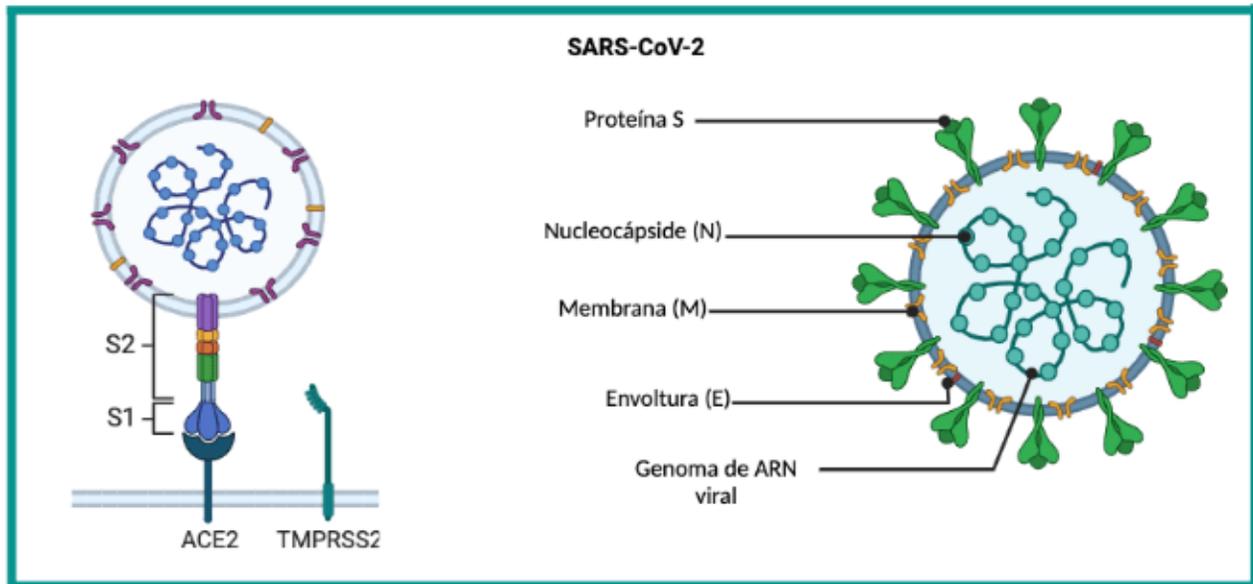
77. Zareini B, Rajan D, El-Sheikh M, Jensen MH, Højbjerg Lassen MC, Skaarup K, et al. Cardiac arrhythmias in patients hospitalized with COVID-19: the ACOVID study. *Heart Rhythm* O2 [en línea]. 2021 Jun [citado 2 Ago 2021]; 2 (3): 304–308. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2021.03.008>
78. Medscape [en línea]. Brasil: Teixeira Grunewald S; 2021 Mar [actualizado 15 Jul 2021; citado 1 Ago 2021]; Comparación de 9 vacunas contra la COVID-19 [aprox. 6 pant.]. Disponible en: [https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906665\\_2](https://espanol.medscape.com/verarticulo/5906665_2)
79. Wu Q, Dudley MZ, Chen X, Bai X, Dong K, Zhuang T, et al. Evaluation of the safety profile of COVID-19 vaccines: a rapid review. *BMC Med* [en línea]. 2021 Jul [citado 1 Ago 2021]; 19 (1): 173. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02059-5>
80. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* [en línea]. Jul 2021 [citado 1 Ago 2021]; 114 (6): 471-484. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8340726/>
81. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *N Engl J Med* [en línea]. 2021 Abr [citado 1 Ago 2021]; 384 (15): 1412–1423. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7944975/>
82. Saleem A, Akhtar MF, Haris M, Abdel Daim MM. Recent updates on immunological, pharmacological, and alternative approaches to combat COVID-19. *Inflammopharmacology* [en línea]. 2021 Jul [citado 1 Ago 2021]; 384 (15): 1412–1423. doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-021-00850-7>
83. Young B, Tan TT, Leo YS. The place for remdesivir in COVID-19 treatment. *Lancet Infect Dis* [en línea]. 2021 Ene [citado 2 Ago 2021]; 21 (1): 20–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7837362/>
84. The RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [en línea]. 2021 Mayo [citado 2 Ago 2021]; 397 (10285): 1637-1645. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8084355/>
85. Fernandes M, Brábek J. COVID-19, corticosteroids and public health: a reappraisal. *Public Health* [en línea]. 2021 Jun [citado 2 Ago 2021]; 197: 48–55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8180552/>

86. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* [en línea]. 2021 Feb [citado 2 Ago 2021]; 384 (8): 693–704. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2021436>
87. The RECOVERY Collaborative Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. *Lancet* [en línea]. Mayo 2021 [citado 2 Ago 2021]; 397 (10289): 2049–2059. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621008977/fulltext>
88. Pranata R, Permana H, Huang I, Lim MA, Soetedjo NNM, Supriyadi R, et al. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr* [en línea]. 2020 Sep [citado 2 Ago 2021]; 14 (5): 983–990. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7319940/>
89. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* [en línea]. 2020 Sep [citado 2 Ago 2021]; 18 (9): 2103–2109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323352/>
90. Paterson I, Ramanathan K, Aurora R, Bewick D, Chow C-M, Clarke B, et al. Long COVID-19: a primer for cardiovascular health professionals on behalf of the CCS rapid response team. *Can J Cardiol* [en línea]. 2021 [citado 3 Ago 2021]; 1-3 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.011>
91. Laboratorio de Datos GT [en línea]. Guatemala: Lab Datos GT; [actualizado 26 Jul 2021; citado 19 Ago 2021]; Exceso de mortalidad en Guatemala; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://storymaps.arcgis.com/stories/7bd7af95aea649d08e967901f321ac58>
92. Laboratorio de Datos GT. Sobre la iniciativa de ley para la adquisición de vacunas contra COVID-19 en Guatemala. Lab datos GT [en línea]. 2021 [citado 19 Ago 2021]; 1-6. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1KRF-jSoMLNOXqBrztaic9wt2xXmEwnCr/view>
93. Brizneda MV, Bansal A, Jain V, Kapadia S, Svensson LG, Menon V, et al. Coronavirus disease and the cardiovascular system: a narrative review of the mechanisms of injury and management implications. *Cardiovasc Diagn Ther* [en línea]. 2021 [citado 4 Ago 2021]; 11 (3): 939-953. doi: <http://dx.doi.org/10.21037/cdt-20-779>

94. Ríos R. ¿Cómo elaborar una monografía? [en línea]. 2020 Abr [citado 7 Ago 2021]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala. Disponible en: <https://radd6.virtual.usac.edu.gt/cienciasmedicas/mod/folder/view.php?id=27828>
95. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [en línea]. ed. 2017. Sao Paulo (SP): BIREME/OPS/OMS. 2017 [actualizado Mayo 2017; citado 7 Ago 2020]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>

## ANEXOS

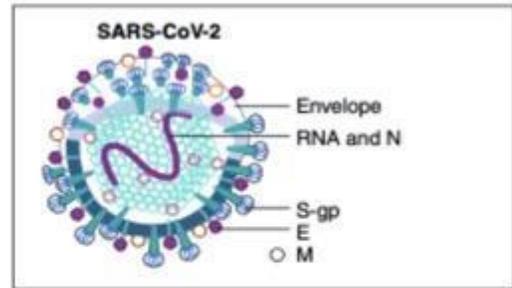
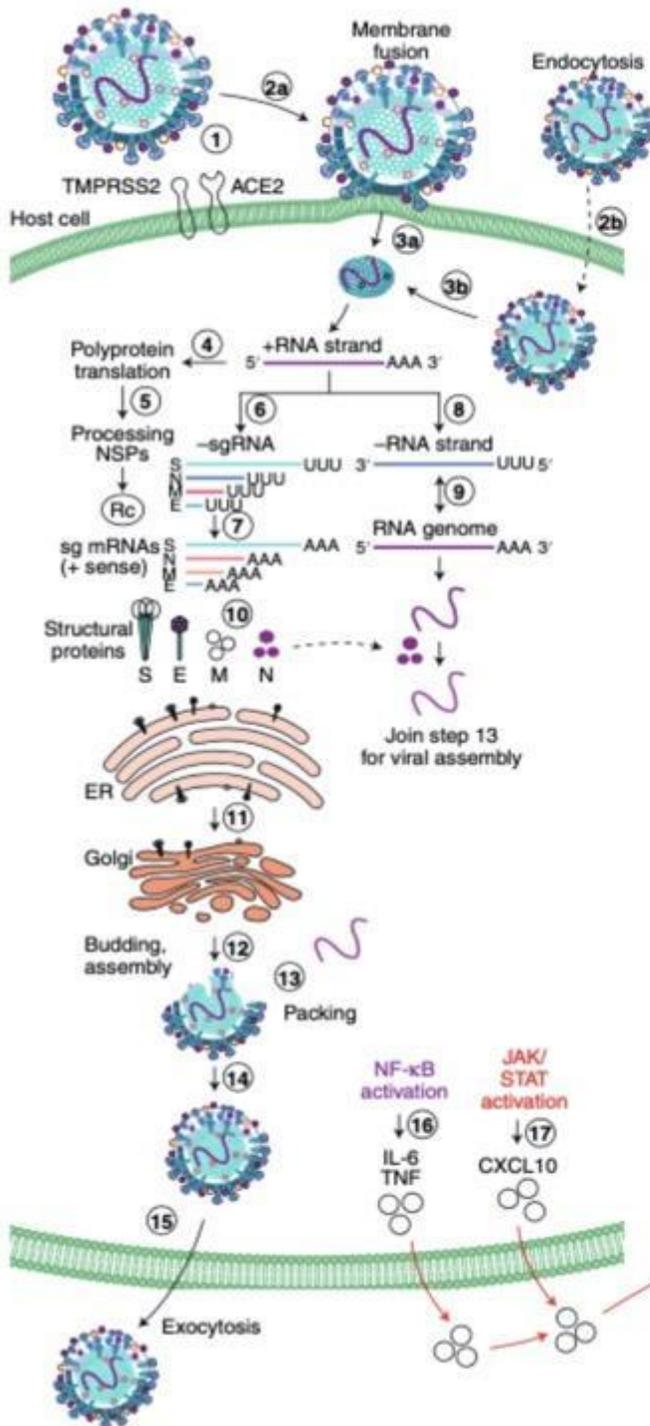
### ANEXO 1. Imagen esquemática de la estructura del SARS-CoV-2



Created in BioRender.com **bio**

Se observa la envoltura con espinas de glucoproteínas S y respectivas subunidades, el genoma viral y las proteínas M y E. Se muestra la unión de la subunidad S1 con receptor ACE2. **Fuente:** Elaboración propia en Biorender.com, tomado de Amawi H, Abu Deiab GI, Aljabali AA, Dua K, Tambuwala MM. COVID-19 pandemic: an overview of epidemiology, pathogenesis, diagnostics and potential vaccines and therapeutics. Ther Deliv [en línea]. 2020 Abr [citado 3 Ago 2021]; 11 (4): 245–268. doi: <https://doi.org/10.4155/tde-2020-0035> (28)

**ANEXO 2.** Imagen sobre la replicación y maduración del ARN del SARS-CoV-2



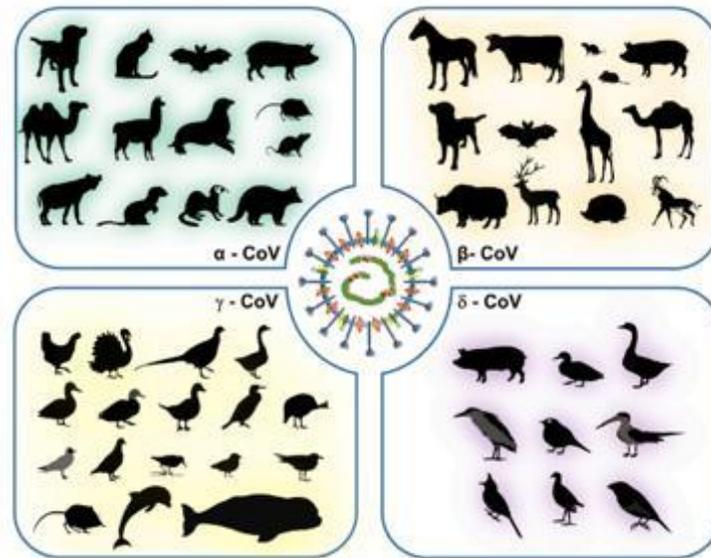
**f Molecular interventions**

- 1. Viral protein–host receptor interaction**  
(camostat, chloroquine, nafamostat; monoclonal antibodies: 47D11, CR3022, S230, S304, S309, S315; *re-ACE2-Ig*, vaccine: mRNA-1273, BNT162b2)
- 2a. Membrane fusion** (EK1C4, nelfinavir)
- 2b. Endocytosis** (imatinib)
- 3a. Endosomal acidification** (hydroxychloroquine)
- 5. Protein translation and proteolysis** (disulfiram, lopinavir, ritonavir)
- 6. and 7. Subgenomic RNA transcription**
- 8. and 9. RNA genome replication** (cyclosporin A, favipiravir, remdesivir)
- 10. Structural protein translation (NA)**
- 13. Packaging (NA)**
- 16. 17. Pro-inflammatory pathways** (baricitnib (JAKi), cyclosporin A, dexamethasone, tocilizumab (anti-IL-6R))  
Antibodies, Chemicals, Human sera, Recombinant proteins, Vaccines



**Fuente:** Cita autorizada por Chen KG, Park K, Spence JR. Studying SARS-CoV-2 infectivity and therapeutic responses with complex organoids. Nat Cell Biol [en línea]. 2021 Ago [citado 5 Ago 2021]; 23 (8): 822-823. doi: 10.1038/s41556-021-00721-x (8)

**ANEXO 3.** Imagen sobre clasificación de especies por susceptibilidad de géneros de coronavirus



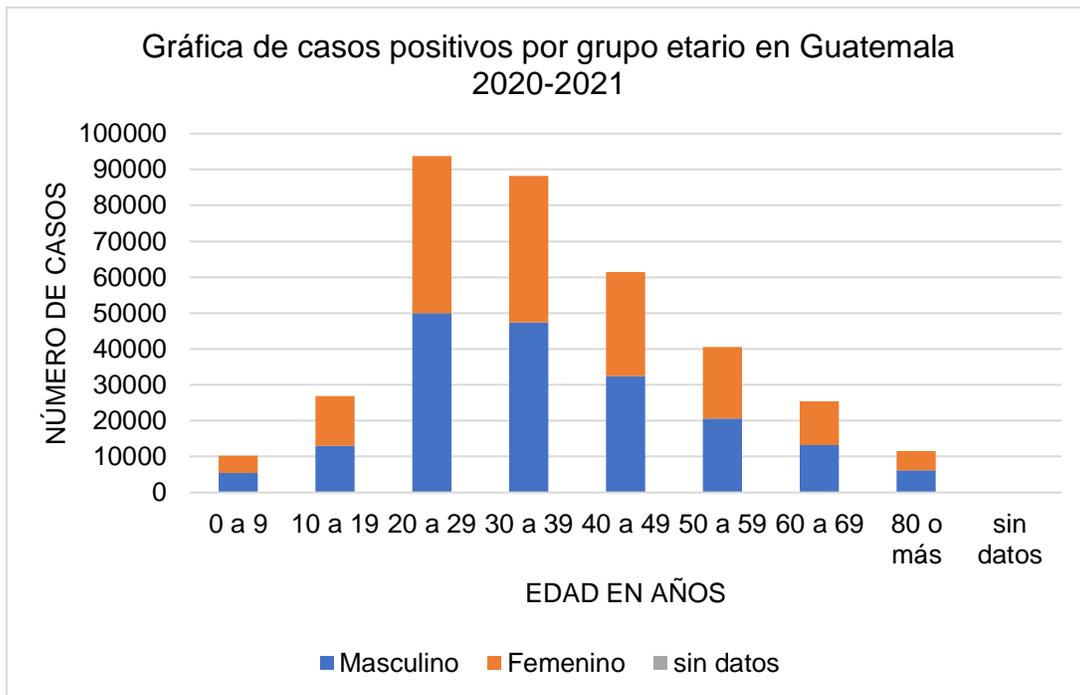
**Fuente:** Cita autorizada por Colina SE, Serena MS, Echeverría MG, Metz GE. Clinical and molecular aspects of veterinary coronaviruses. *Virus Res* [en línea]. 2021 Mayo [citado 3 Ago 2021]; 297 (2): 198382. doi: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198382> (23)

**ANEXO 4.** Tabla de la clasificación por criterios de severidad para la Covid-19

SEVERIDAD	CRITERIOS CLÍNICOS
<b>LEVE</b>	Síntomas agudos de infección respiratoria aguda y complicaciones digestivas
<b>MODERADO</b>	Fiebre, neumonía con hipoxemia y lesiones pulmonares identificadas a través de estudios de imagen de tórax
<b>SEVERO</b>	disnea con taquipnea, saturación de oxígeno baja <95%, lesiones multi-lobulares en campos pulmonares <50% y otras condiciones que requieran de hospitalización.
<b>CRÍTICO</b>	Falla respiratoria que requiera de ventilación mecánica, choque séptico y/u otras fallas orgánicas.

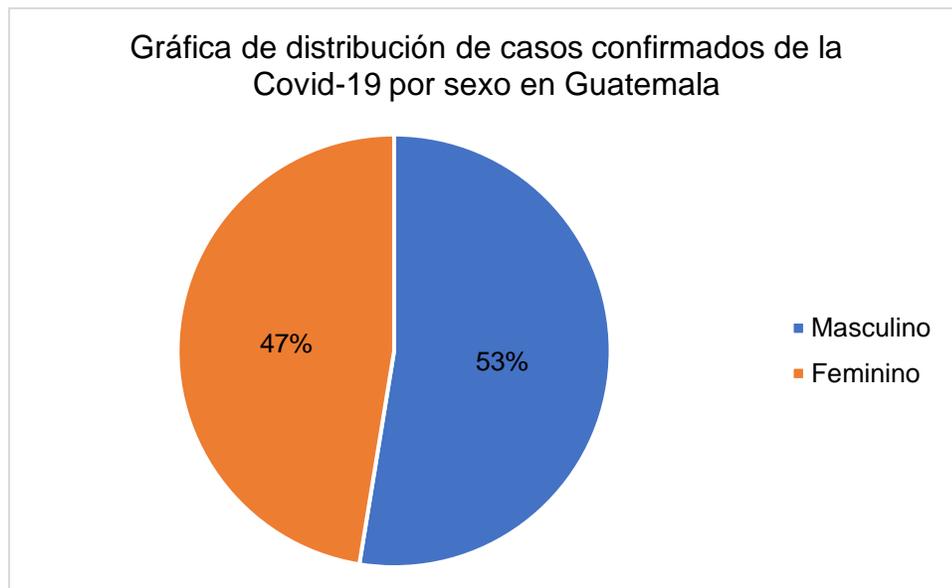
**Fuente:** Elaboración propia, tomada de Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ B* [en línea]. 2020 [citado 3 Ago 2021]; 21 (5): 343–360. doi: <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000083> (30)

**ANEXO 5.** Gráfica de casos positivos por grupo etario en Guatemala 2020-2021



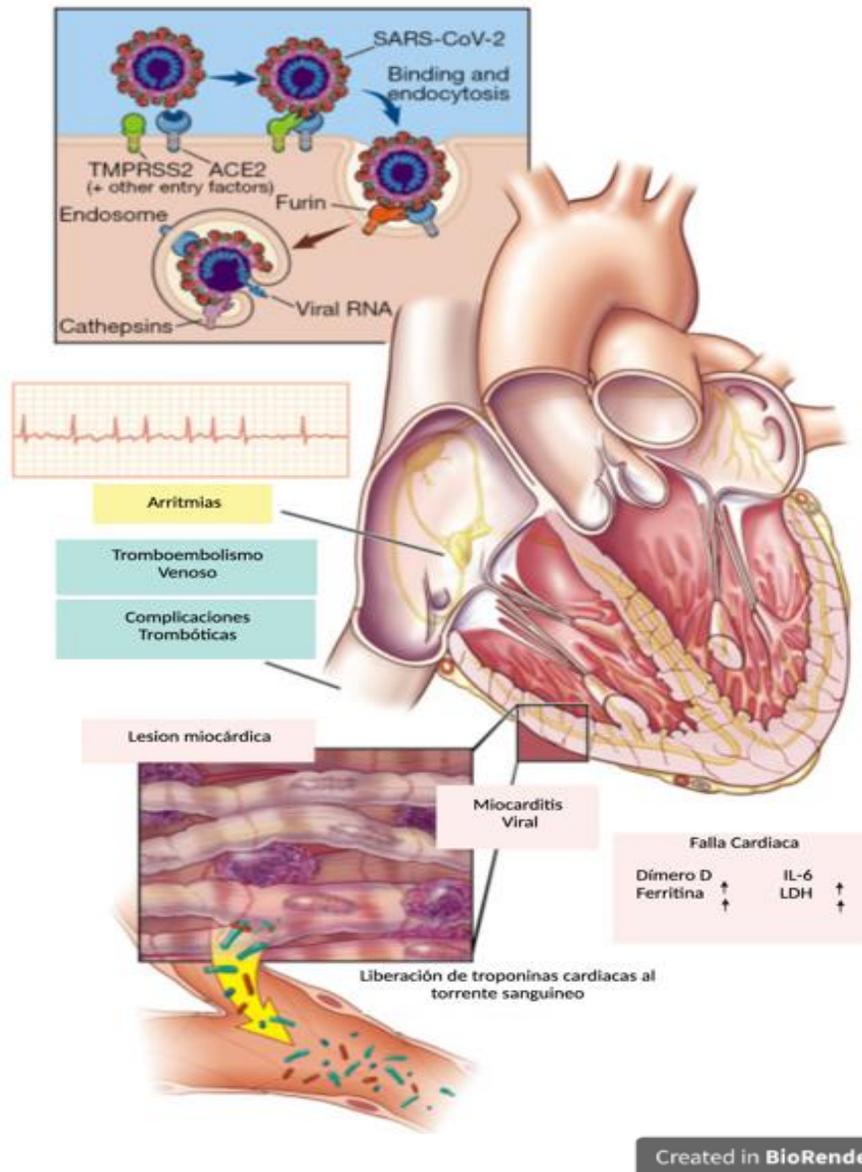
**Fuente:** Elaboración propia. Tomado de Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [en línea]. Guatemala: MSPAS; [actualizado 16 Jun 2021; citado 16 Jun 2021]. Situación de COVID-19 en Guatemala. [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/> (3)

**ANEXO 6.** Gráfica de distribución de casos confirmados de la Covid-19 por sexo en Guatemala



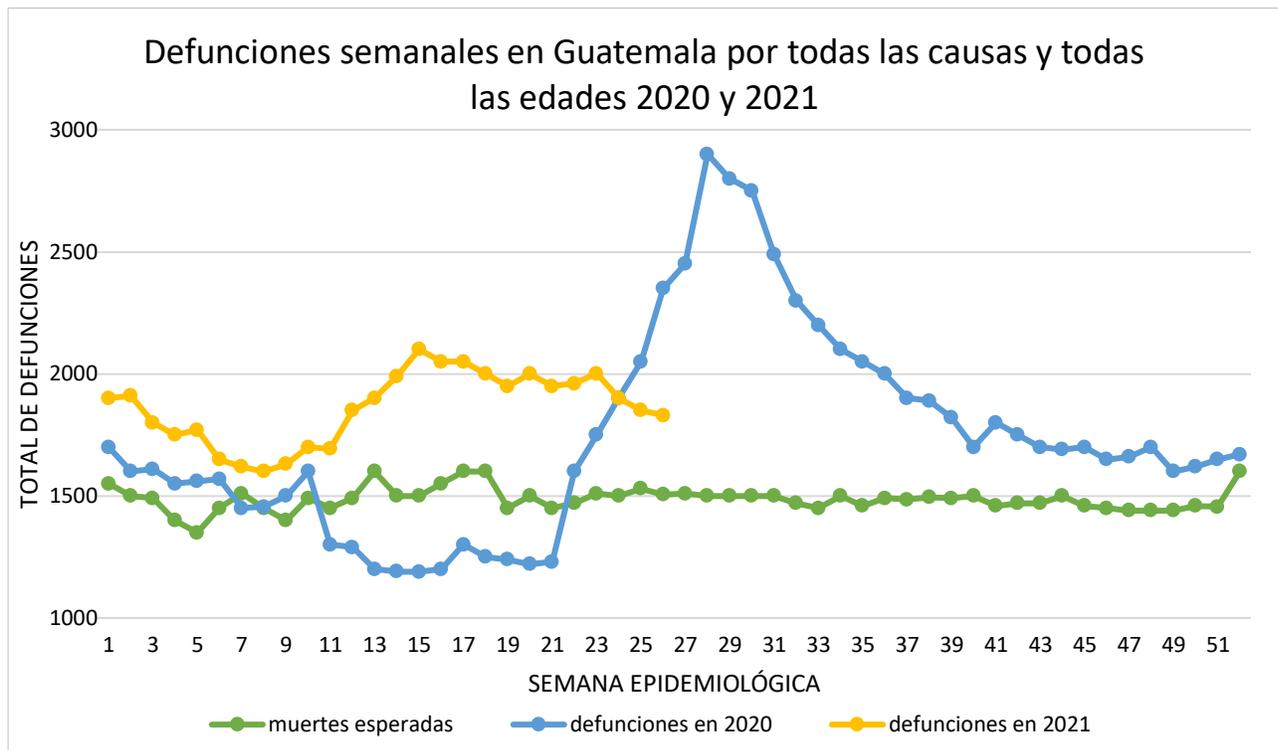
**Fuente:** Elaboración propia. Tomado de Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [en línea]. Guatemala: MSPAS; [actualizado 16 Jun 2021; citado 16 Jun 2021]. Situación de COVID-19 en Guatemala. [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://tablerocovid.mspas.gob.gt/> (3)

**ANEXO 7.** Imagen esquemática sobre mecanismos de lesión miocárdica aguda por SARS-CoV-2



Se ilustra los distintos mecanismos por los que la Covid-19 afecta al sistema cardiovascular. SARS-CoV2, síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2; TMPRSS2, receptor de serina 2 de proteasa transmembrana; ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2. **Fuente:** Elaboración propia en Biorender.com, tomado de Brizneda MV, Bansal A, Jain V, Kapadia S, Svensson LG, Menon V, et al. Coronavirus disease and the cardiovascular system: a narrative review of the mechanisms of injury and management implications. *Cardiovasc Diagn Ther* [en línea]. 2021 [citado 4 Ago 2021]; 11 (3): 939-953. doi: <http://dx.doi.org/10.21037/cdt-20-779> (93)

**ANEXO 8.** Defunciones semanales en Guatemala por todas las causas y todas las edades 2020 y 2021



**Fuente:** Elaboración propia, tomada de Laboratorio de Datos GT [en línea]. Guatemala: Lab Datos GT; [actualizado 26 Jul 2021; citado 19 Ago 2021]; Exceso de mortalidad en Guatemala; [aprox. 5 pant.]. Disponible en: <https://storymaps.arcgis.com/stories/7bd7af95aea649d08e967901f321ac58> (91)

**ANEXO 9.** Matriz de términos de búsqueda para lesión miocárdica en enfermedad por la Covid-19

Descriptor en ciencias de la salud (DeCS)	Medical Subject Headings (MeSH)	Conceptos Relacionados	Ordenadores lógicos
“2019-ncov coronavirus epidemic “2019-ncov acute respiratory disease” “lesión miocárdica”; “covid-19”; “miocarditis”; “infección por covid-19”	“Myocardial injury”; “covid-19”; “myocarditis”, “Covid-19 infection”. “Cardiovascular disease complications. “Cytokine storm syndrome”	“enfermedad cardiovascular”, “hipertensión”, “insuficiencia cardiaca”, “arritmias”, “tromboembolia pulmonar”, “insuficiencia cardiaca”, “Trombosis	“and” “not” “or”

**Fuente:** Construcción propia, modificado de Ríos R y Descriptores en Ciencias de la Salud. (94,95)

**ANEXO 10.** Matriz de artículos utilizados según tipo de estudio

<b>TIPO DE ARTÍCULO</b>	<b>TÉRMINO UTILIZADO MeSH</b>	<b>NÚMERO DE ARTÍCULOS</b>
Todos los artículos	No filtrados	692
Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	(“COVID-19” [Mesh]) AND “myocardial injury” [Mesh] “SARS-CoV-2/pathogenicity” “COVID-19/diagnosis” “COVID-19/complications” “Cardiovascular disease/virology”	
Ensayos clínicos controlados		3
Revisión sistemática de estudios de cohorte		8
Estudio individual de cohortes de baja calidad		14
Revisión sistemática de casos y controles		1
Estudio individual de casos y controles		7
Serie de casos, estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad		2
Revisión de literatura		42
Tesis, manuales y libros		0

Fuente: Elaboración propia, modificado de Ríos R. (94)

## ANEXO 11

### A. PRIMERA ENTREVISTA

Entrevista a MD. MSC. Enrique Adolfo Pérez Jordán, Médico Internista quien actualmente labora como jefe de la emergencia de adultos del Hospital General San Juan de Dios y del Centro de Atención de Pacientes Respiratorios (CAPERE).

Guatemala, agosto de 2021

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO ENTREVISTA A EXPERTOS

Actualmente vivimos en un mundo mediático, en donde a pesar de los avances de la medicina contemporánea, se hace necesaria la caracterización detallada de las afecciones que produce la Covid-19 y en este sentido es válido afirmar que una investigación que defina la afección del virus y sus consecuencias sobre el sistema cardiovascular, tiene relevancia particular. La identificación de la lesión miocárdica aguda en los pacientes, es un factor pronóstico de la evolución de la enfermedad y tomando en cuenta que padecimientos crónicos como Hipertensión Arterial Esencial, Diabetes y Obesidad han aumentado en la población guatemalteca, se hace necesario un conocimiento que reúna la bibliografía y el análisis particular de estas asociaciones.

Yo, Dr. Enrique Adolfo Pérez Jordán, declaro que se me ha informado sobre el trabajo de graduación "Lesión miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por la Covid-19", realizada por los estudiantes de último año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, **Gerson Geovani Chen Xitumul**, carné: 201512715 y **José Guillermo Soria García**, carné: 201500436; quienes han solicitado mi participación por medio de una entrevista, la cual pretende aportar al conocimiento y realización de la investigación. Por lo tanto, doy plena autorización a los autores a grabar la entrevista en formato mp3 y utilizar mi nombre dentro del trabajo de investigación.



Dr. Enrique Adolfo Pérez Jordán,  
Medicina Interna  
Colegiado 8074

Sello y Firma

**Entrevistador: ¿Qué opina del manejo de la pandemia a nivel hospitalario en Guatemala? (gobierno, infraestructura, personal hospitalario)**

Dr. Pérez: Al principio no se midió la magnitud de las repercusiones que iba a tener la Covid-19, hemos analizado con mis compañeros que nos hemos quedado muy rezagados en todos los procesos. Por ejemplo, en Europa se establecieron medidas estrictas de contención, sin embargo, en Guatemala estas medidas fueron muy tardías. La gestión tardía conllevó a la adquisición de recursos hospitalarios a un costo elevado, por ejemplo, los esteroides, el tocilizumab y no digamos el equipo de protección. Con la vacunación pasó lo mismo ya que las vacunas han venido muy tarde y en su mayoría han sido donadas. Las vacunas deberían ser prioridad nacional. En nuestros hospitales hemos llegado a necesitar medicamentos por periodos largos debido a que no se tiene una programación adecuada para mantenernos siempre abastecidos, un ejemplo claro, es el tocilizumab que solo se cuenta por unos meses. Los hospitales nacionales de referencia han desbordado su capacidad al tratar pacientes Covid-19 incrementando el riesgo de infectar a pacientes que acuden por otras patologías. Debido a esto concluyo que desde el punto de vista gubernamental ha sido difícil decir que lo han manejado adecuadamente. Desde el punto de vista de los médicos nos hemos tenido que adaptar, enfrentado la pandemia de manera concreta y nunca hemos dejado de atender a la población.

**Entrevistador: ¿Cuál ha sido su experiencia al tratar pacientes con la Covid-19?**

Dr. Pérez: Son varios aspectos en esta experiencia, lo primero es temor, debido a que nos enfrentamos a algo que no se conoce y que en todas partes del mundo estamos aprendiendo. Después viene la impotencia porque se tiene dificultad de entender como se ha ido desarrollando el virus, cual fue el origen verdadero y como va afectando cada uno de los órganos de nuestro cuerpo. La frustración nos invade al ver a nuestros pacientes deteriorándose, con la necesidad de aire y no poder hacer nada mas que ofrecerles oxígeno. Luego viene una etapa de cansancio, de sentirnos agotados como se describe en el síndrome de burnout por la Covid-19, a causa de todo el estrés que provoca el trabajar con pacientes crónicamente enfermos, las horas laborales tan extenuantes y la limitación de comer o ir al baño debido a la dificultad que supone el cambio de traje. Y lógicamente todo el equipo de salud se ha ido acostumbrado a ver una cantidad de pacientes fallecidos algo que sucede en la guerra, eso en algún momento repercute en la sensibilización porque ya miras la enfermedad como algo normal y al paciente que va a fallecer.

**Entrevistador: ¿Cuáles son las complicaciones mas frecuentes de pacientes hospitalizados por la Covid-19?**

Dr. Pérez: Las complicaciones van orientadas a toda la tormenta inflamatoria que tienen los pacientes a nivel pulmonar, la Covid-19 se desarrolla en dos momentos: el primero, como una neumonía necrótica que avanza rápidamente, el paciente inicia con dificultad respiratoria y al realizar una radiografía se observa que ambos campos pulmonares están tomados, los pacientes consumen inicialmente 5 litros de oxígeno y progresivamente a las 6 horas consumen 10 litros esta condición se va haciendo más severa; el segundo momento, es cuando se forma un proceso de fibrosis, que hace que el intercambio de oxígeno sea inadecuado, vemos pacientes que incluso con 80% de FIO<sub>2</sub> es difícil ventilarlos. Eso es lo más evidente lógicamente vienen otros efectos asociados como la trombosis, que se ha descrito en hallazgos de necropsias y pacientes que han desarrollado dolor precordial a las 24 horas de ser positivos que al realizar un electrocardiograma se evidencia una cardiopatía. Lo que no se sabe si es una enfermedad propiamente aislada o es debido a un incremento del riesgo de una enfermedad que estaba latente.

**Entrevistador: ¿En su hospital cual ha sido el abordaje terapéutico de los pacientes Covid-19?**

Dr. Pérez: Seguimos el abordaje nacional y del CDC; clasificamos a los pacientes según el grado de severidad. Si el cuadro clínico del paciente es leve, el tratamiento es sintomático en su domicilio; también ha quedado en desuso la azitromicina e ivermectina debido a carencia científica que lo respalde. Los pacientes leves-moderados que presentan una saturación que varía entre 90-95% según la actividad física y con mucha sintomatología, les realizamos marcadores inflamatorios como: interleucina-6, dímero-D y exámenes de laboratorio de rutina. Si el paciente presenta hipoxemia en reposo se le brinda soporte ventilado y son candidatos a recibir dexametasona y remdesivir, este último se utiliza si el paciente tiene menos de 10 días de síntomas. Realizamos un consenso con los reumatólogos del hospital por el uso de dexametasona, debido a que en pacientes con lupus, la respuesta inflamatoria es menor que la observada en la Covid-19 por lo que la utilización de dexametasona en dosis alta brinda un mayor beneficio. En el paciente grave, con hipoxemia, IL-6 alta, con alteraciones en rayos x o tomografía y ferritina elevada son candidatos a tocilizumab, y si llegase a existir sobreinfección se añade antibioticoterapia. La trombopprofilaxis se realiza en pacientes con factores de riesgo de trombosis y dímero-D arriba de 2000, con base a dosis estándar como se utiliza en pacientes sin la Covid-19, siempre valorando el riesgo de sangrado.

**Entrevistador: Se ha descrito elevaciones de biomarcadores cardiacos en pacientes diagnosticados con la Covid-19. En este contexto, ¿Cuáles han sido las manifestaciones cardiovasculares mas frecuentes en pacientes hospitalizados por esta enfermedad?**

Dr. Pérez: Hemos visto pacientes con la Covid-19 que han presentado cardiopatía isquémica y troponinas elevadas, y es difícil asociar si es una afectación cardiovascular propiamente del virus o por asociación sistémica. En el hospital tuvimos dos pacientes con cardiopatía isquémica que se estableció a las 48 horas de ingreso por la Covid-19. También se tuvo el caso de un paciente que manifestó bloqueo a las 24 horas de su ingreso hospitalario por la Covid-19. Tras la vacunación una colega consultó por presentar un cuadro clínico de disnea, mareo y ortopnea, se le realizó un ecocardiograma que reportó fracción de eyección baja sugestivo de miocardiopatía dilatada y miocarditis. Ha sido difícil definir la lesión miocárdica por la Covid-19 en nuestro hospital porque no contamos con monitores cardiacos para cada uno de los pacientes, no realizamos biomarcadores cardiacos de rutina y otro obstáculo es la identificación clínica de las manifestaciones cardiacas debido a que la sintomatología de la Covid-19 se superpone a estas.

**Entrevistador: ¿Cual es su recomendación para el estudio de los pacientes que manifiesten lesión cardiovascular asociado a la Covid-19?**

Dr. Pérez: Debería de ignorarse una unidad que se dedique al estudio cardiovascular por la Covid-19. Tenemos que mantener un monitoreo más estrecho de los pacientes a su ingreso mediante: monitores cardiacos, electrocardiograma, troponinas basales con sus controles seriados a las 24, 46 y 72 horas, y en el seguimiento post Covid-19 realizar un ecocardiograma y evaluación clínica periódica. Teniendo todos estos datos se puede comparar si la manifestación fue propiamente por la Covid-19 o si fue una patología de base.

## ANEXO 12.

### B. SEGUNDA ENTREVISTA

Entrevista a MD. MSC. Pablo José González Velásquez. Internista, Cardiólogo y ecocardiografista quien labora en la unidad de Cardiología del Hospital General San Juan de Dios.

Guatemala, agosto de 2021

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO ENTREVISTA A EXPERTOS

Actualmente vivimos en un mundo mediático, en donde a pesar de los avances de la medicina contemporánea, se hace necesaria la caracterización detallada de las afecciones que produce la Covid-19 y en este sentido es válido afirmar que una investigación que defina la afección del virus y sus consecuencias sobre el sistema cardiovascular, tiene relevancia particular. La identificación de la lesión miocárdica aguda en los pacientes, es un factor pronóstico de la evolución de la enfermedad y tomando en cuenta que padecimientos crónicos como Hipertensión Arterial Esencial, Diabetes y Obesidad han aumentado en la población guatemalteca, se hace necesario un conocimiento que reúna la bibliografía y el análisis particular de estas asociaciones.

Yo, Dr. Pablo José González Velásquez declaro que se me ha informado sobre el trabajo de graduación "Lesión miocárdica aguda en pacientes hospitalizados por la Covid-19", realizada por los estudiantes de último año de la carrera de Médico y Cirujano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, **Gerson Geovani Chen Xitumul**, carné: 201512715 y **José Guillermo Soria García**, carné: 201500436; quienes han solicitado mi participación por medio de una entrevista, la cual pretende aportar al conocimiento y realización de la investigación. Por lo tanto, doy plena autorización a los autores a grabar la entrevista en formato mp3 y utilizar mi nombre dentro del trabajo de investigación.



*Dr. Pablo J. González*  
Cardiología Clínica Ecocardiografía  
Medicina Interna  
Col.: 17,111

Dr. Pablo José González Velásquez.

Sello y Firma

**Entrevistador: ¿Qué opina del manejo de la pandemia a nivel hospitalario en Guatemala? (gobierno, infraestructura, personal hospitalario)**

Dr. González: Desde mi experiencia y desde el punto de vista médico en el Hospital San Juan de Dios, podría decir que, sí se tuvo un adecuado manejo de la pandemia. Puesto que hay áreas aislada para los pacientes con sintomatología respiratoria y positivos para la Covid-19 y en otra se encuentran el resto de los pacientes con otras patologías. También el equipo de protección personal que se nos brinda al entrar al área de CAPERE es completo, el manejo de los pacientes ha sido el adecuado y de forma interdisciplinaria, con base a las necesidades de cada uno de ellos. Ahora bien, desde el punto de vista del Gobierno, me parece que la situación de la pandemia se ha gestionado de mala manera puesto que no se establecieron oportunamente los espacios hospitalarios, así como se aperturaron los hospitales temporales y luego estos se quedaron sin abastecimiento de medicamentos ni personal. Los hospitales públicos grandes de la república han detenido la atención que se brinda en consulta externa y todos los pacientes que venían de todas los departamentos del país a cita con un especialista que no pueden costear, han sido desamparados. Por lo que opino que el Gobierno fracasó en la gestión hospitalaria. Otro aspecto importante es el proceso de la vacunación que actualmente se vive en el país. Estamos cursando la tercera oleada de casos y debido al bajo porcentaje de personas vacunadas, la capacidad de los hospitales se está sobrepasando, y no solamente de los hospitales públicos sino también de los privados.

**Entrevistador: ¿Cuál ha sido su experiencia al tratar pacientes con la Covid-19?**

Dr. González: Actualmente estoy dando consulta de forma ambulatoria para pacientes Covid-19 que manifiesten un cuadro clínico leve, que en su mayoría únicamente manifiestan síntomas de vía aérea superior. También estoy tratando pacientes que cursan con cuadros de neumonía, en los que me he dado cuenta que todos presentan marcados de inflamación muy por encima de los valores de referencia. Ahora bien, los paciente que suelen resolver el cuadro clínico de la Covid-19, desde un punto de vista cardiovascular, suelen desarrollar hipertensión arterial; esto se debe a la disautonomía y también por el uso prolongado de esteroides.

**Entrevistador: ¿Cuáles son las complicaciones mas frecuentes de pacientes hospitalizados por la Covid-19?**

Dr. González: En su mayoría, las complicaciones más frecuentes han sido de origen cardiovascular. En Guatemala no he visto complicaciones cardiacas graves, sin embargo, en México observé un caso de miocarditis fulminante por la Covid-19. En el Hospital General San

Juan de Dios he visto infartos agudos al miocardio asociados a la inflamación que provoca la Covid-19, debido a la lesión endotelial que activa la cascada de coagulación y desestabiliza las placas de ateroescleróticas. También he visto tromboembolia pulmonar como otra complicación frecuente.

**Entrevistador: ¿En su hospital cual ha sido el abordaje terapéutico de los pacientes Covid-19?**

Dr. González: Dentro del hospital se suelen atender casos moderados y graves, a quienes todos se les coloca oxígeno en cánula binasal, como requerimiento mínimo. También se ha iniciado el uso de dexametasona. Los pacientes suelen tener deterioro clínico a pesar del uso de estas dos medidas, por lo que se utiliza también el remdesivir, y en pacientes con marcadores inflamatorios muy elevados, el tocilizumab. Como tratamiento coadyuvante también se emplean las heparinas de bajo peso molecular como profilaxis antitrombótica.

**Entrevistador: Se ha descrito elevaciones de biomarcadores cardiacos en pacientes diagnosticados con la Covid-19. En este contexto, ¿Cuáles han sido las manifestaciones cardiovasculares mas frecuentes en pacientes hospitalizados por esta enfermedad?**

Dr. González: He observado que se suelen elevar los niveles de troponina I y el NT-ProBNP, en pacientes que han tenido falla cardiaca y tromboembolia pulmonar, y a quienes la Covid-19 les exacerbó su cuadro clínico de base. En Guatemala no he visto casos de miocarditis por la Covid-19, pero esto sucede porque en los hospitales no realizamos de forma rutinaria la medición de estos biomarcadores cardiacos por lo menos en los pacientes que ingresan con un cuadro clínico severo, y sí se debería de realizar porque está respaldado el estudio de las complicaciones miocárdicas.

**Entrevistador: ¿Cual es su recomendación para el estudio de los pacientes que manifiesten lesión cardiovascular asociado a la Covid-19?**

Dr. González: Se debe de estudiar a todo paciente que durante su ingreso presente valores elevados de troponinas cardiacas. Con las herramientas que se encuentran en el Hospital General San Juan de Dios (rayos X, electrocardiograma y exploración física) no se puede realizar un diagnóstico certero para estos pacientes. Se tiene que profundizar en el estudio de la función cardiovascular mediante ecocardiograma y resonancia magnética cardiovascular que son estudios indicados para el diagnóstico de miocarditis o secuelas de esta misma. Por lo que todo paciente que se identifique que desarrolle lesión miocárdica aguda, definida por la elevación de troponinas durante el curso de la Covid-19, hay que darle un seguimiento cardiológico.

## Abreviaturas

<b>ACE2</b>	Enzima Convertidora de Angiotensina II
<b>AT1R</b>	Receptor tipo 1 de angiotensina
<b>AT2R</b>	Receptor tipo 2 de angiotensina
<b>CID</b>	Coagulación intravascular diseminada
<b>COVID-19</b>	Enfermedad por el Coronavirus 2019
<b>CTSL</b>	Catepsina L
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>HDL</b>	Lípidos de alta densidad
<b>HS-cTn</b>	Troponina cardiaca ultrasensible
<b>HS-cTnI</b>	Troponina I ultrasensible
<b>HS-cTnT</b>	Troponina T ultrasensible
<b>IAM</b>	Infarto agudo de Miocardio
<b>IFN</b>	Interferón
<b>IL-6</b>	Interleucina 6
<b>JAK</b>	Cinasas Janus
<b>LDL</b>	Lípidos de baja densidad
<b>NADPH</b>	Nicotiamida-Adenina dinucleotido fosfato
<b>NET</b>	Trampas extracelulares de neutrófilos
<b>NF-kB</b>	Factor nuclear kappa B
<b>NT-ProBNP</b>	Propéptido natriurético cerebral N-terminal
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>RAAS</b>	Sistema renina angiotensina aldosterona
<b>RECOVERY</b>	Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy - por sus siglas en ingles- Evaluación randomizada de la terapia para la Covid-19

<b>RMC</b>	Resonancia magnética
<b>RT-PCR</b>	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
<b>SARS-COV-2</b>	Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2
<b>SDRA</b>	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
<b>STAT3</b>	Transductor de señal y activador de transcripción 3
<b>TLR4</b>	Receptor tipo toll 4
<b>TMPRSS2</b>	Serina proteasa transmembrana 2
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular