



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

COVID-19 Y SU IMPACTO EN EL MIOCARDIO

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA
MÉDICA**

**AUTOR: FELIPE EDUARDO VALENZUELA DONOSO
PROFESOR GUÍA: DR. DANIEL GONZALEZ REINOSO
PROFESOR INFORMANTE: DR. ESTEBAN DURÁN LARA**

TALCA-CHILE

2021

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022

Dedicatoria

A mis padres, quienes me formaron, se esforzaron y me entregaron todas sus herramientas para ser la persona que hoy soy. Sin ellos, sin su esfuerzo y su amor hoy no estaría escribiendo este documento, como fruto de esfuerzo de años universitarios.

A mi pareja, quien estuvo en ese momento de flaqueza dándome ánimos para seguir y ser una mejor versión de mí.

A mi hermana, por ser un pilar y fuente de sabiduría.

Para todos ellos va dedicada esta ofrenda, ya que

Agradecimientos

Gracias a mi familia, amigos y profesores que formaron parte de este camino profesional y personal.

Gracias a la vida, por darme tanto. Me ha entregado dones y habilidades, que he podido potenciar con la ayuda de mucha gente que ha sido parte de este camino, que aún continúa.

Para todos ellos, van estos agradecimientos. Gracias por ser parte de este triunfo personal.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Pág.
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS	11
1. OBJETIVO GENERAL	11
2. OBJETIVO ESPECÍFICO	11
METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN	12
MARCO TEÓRICO	13
1. GENERALIDADES SOBRE SARS-CoV-2	13
1.1. Antecedentes taxonómicos del virus SARS-CoV-2	13
1.2. Morfología y características principales	16
2. MECANISMO DE PATOGENOCIDAD	19
2.1. Mecanismo de reconocimiento celular de SARS-CoV-2	19
2.2. Funciones de la Enzima convertidora de Angiotensina II (ACE-2)	23
2.3. Enzima Convertidora de Angiotensina II (ACE-2) y SARS-CoV-2	26
2.4. Patogénesis en el ser humano	27
2.5. Respuesta inmune	30
3. IMPACTO DE COVID-19 A NIVEL CARDIOVASCULAR	32
3.1. Disfunción endotelial durante infección por SARS-CoV-2	42
3.2. Enfermedades cardiovasculares asociadas a SARS-CoV-2	45
3.2.1. Lesión miocárdica y miocarditis	45

3.2.2. Mecanismos de lesión miocárdica.....	47
3.2.3. Curso clínico	48
3.2.4. Biomarcadores de lesión miocárdica.....	49
3.2.5. Estrategias de manejo.....	52
3.3. Otras afecciones cardiovasculares.....	54
3.3.1. Insuficiencia cardiaca.....	54
3.3.2. Infarto agudo al miocardio (IAM).....	54
3.3.3. Miocardiopatía de Takotsubo.....	55
3.3.4. Arritmias.....	56
3.3.5. Tromboembolismo venoso.....	57
4. EPIDEMIOLOGÍA SARS-COV-2.....	59
4.1. Situación Global.....	59
4.2. Situación Nacional	61
CONCLUSIONES	64
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	66

ÍNDICE DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Taxonomía de virus SARS-CoV-2	14
Tabla 2. Especies del género Coronavirus con capacidad infectiva en humanos.....	15
Tabla 3. Etapas clínicas de la infección por COVID-19 y cambios fisiopatológicos.....	49
Tabla 4. Antecedentes de comorbilidad y COVID-19.....	63

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Ilustración 1. Respresentación estructural del Coronavirus	16
Ilustración 2. Genoma del SARS-CoV-2	18
Ilustración 3. Replicación de SARS-CoV-2	21
Ilustración 4. Regulación de ACE-2 en lesiones cardiovasculares	35
Ilustración 5. Posibles mecanismos de lesiones cardiovasculares	41
Ilustración 6. Antecedentes de comorbilidad y COVID-19	62

RESUMEN

Nuestra comprensión del impacto de COVID-19 a nivel cardiovascular se encuentra en progreso. La aparición de investigaciones, reportes de casos clínicos e informes que relacionan directa o indirectamente la lesión miocárdica por SARS-CoV-2 mediada por ACE-2, hipoxia, alteración de la microcirculación, aumento de la coagulación y trombogénesis y la tormenta de citocinas, contribuyen a la comprensión de complicaciones cardiovasculares asociadas al agente viral, donde se denota la presencia de biomarcadores cardiovasculares alterados.

1. PROPÓSITO

Revisar, organizar e identificar los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el avance clínico de este virus, de tal manera de dejar en evidencia la existencia de la vinculación de SARS-Cov-2 y su impacto a nivel del miocardio.

2. METODOLOGÍA

Revisión y selección en base a criterios de calidad y adecuación a los objetivos de la revisión asociada a COVID-19 y su impacto cardiovascular en metabuscador PubMed y otras fuentes bibliográficas.

3. CONCLUSIÓN

Aún se requiere mayor evidencia clínica y experimental que permita esclarecer totalmente los eventos asociados al desarrollo de patologías cardiovasculares. Sin embargo, la evidencia clínica ha mostrado la existencia de una asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y la lesión o daño al miocardio.

Palabras claves: COVID-19, SARS-CoV-2, ACE-2, Angiotensina II, lesión miocárdica.

INTRODUCCIÓN

El impacto a nivel mundial y el persistente brote epidémico que comenzó en la ciudad de Wuhan en China, en diciembre de 2019 causado por el nuevo coronavirus de 2019 (COVID-19) o el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se ha transformado en una nueva problemática en la salud de millones de personas, tensando los sistemas nacionales de salud e impactando negativamente en la estabilidad de la economía a nivel mundial.

La infección causada por el SARS-CoV-2 se caracteriza por un cuadro clínico, que cuando es grave y sintomático, se evidencia un síndrome de dificultad respiratoria y disfunción multiorgánica (1). La afección por este virus no solo afecta el sistema respiratorio, sino que además se aprecia un marcado deterioro a nivel sistémico caracterizado por hiperinflamación, tormenta de citoquinas y elevación de biomarcadores de lesiones cardíacas (2). En este último punto, un porcentaje no menor de los pacientes confirmados y hospitalizados por COVID-19 ha presentado afecciones a nivel cardíaco, donde se incluye insuficiencia cardíaca congestiva y disfunción cardiorrespiratoria, siendo una de las causales de muerte a nivel hospitalario.

Varios estudios han reportado información acerca de la relación e impacto producido a nivel cardiovascular, resaltando la función etiopatológica de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) la cual actúa como correceptor para SARS-Cov-2, jugando un rol fundamental en el desarrollo de afecciones cardiovasculares (3).

Es por ello por lo que, frente a la nueva información reportada en la literatura científica, así como la creciente vinculación de afecciones cardiovasculares en pacientes

confirmados con COVID-19, hace necesario clarificar, organizar e identificar los mecanismos patológicos involucrados en el avance clínico de este virus, de tal manera de dejar en evidencia la existencia de la vinculación de SARS-Cov-2 y su impacto a nivel del miocardio.

OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

1.1. Actualizar conocimientos sobre el impacto de la enfermedad del coronavirus (COVID-19) a nivel del miocardio.

2. OBJETIVO ESPECÍFICO

2.1. Identificar en las diferentes fuentes de información actualizada los principales mecanismos de patogenicidad de SARS-CoV-2 a nivel sanguíneo y cardiaco.

2.2. Organizar y analizar los diferentes elementos identificados en la literatura y fuentes de información primaria, asociados al impacto y desarrollo de una patología cardiaca por etiología de SARS-CoV-2.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

El presente trabajo se trata de una revisión bibliográfica utilizando fuentes de información primarias, secundarias y terciarias. La selección abordará información y estudio desde de 2019 y 2021, utilizando como metabuscador el sitio web PubMed, quien recoge 146.842 publicaciones (a la fecha de 29-06-2021) relacionados con las siglas COVID-19 o SARS-CoV-2 y alrededor de 2980 publicaciones utilizando siglas relacionadas con COVID-19 y su impacto cardiovascular. La selección se ha realizado en base a criterios de calidad y adecuación a los objetivos de la revisión. Se ha recurrido a otras fuentes de información como libros, publicaciones de organismos oficiales, sitios webs comerciales y otros metabuscadores en menor medida. Gran parte del material utilizado posee soporte electrónico y fue recopilado y organizado mediante el software de Mendeley Desktop, lo que facilita la visualización y revisión del material utilizado como fuente de información.

Finalmente, debido a que el tema a tratar es de contingencia y en un breve margen de tiempo aparecerán nuevas publicaciones e investigaciones que actualizarán el conocimiento. Es posible que por la implementación de una visión retrospectiva variados conceptos, datos e interpretaciones utilizados en el presente trabajo se vean profundizados e incluso modificados a futuro, de lo cual el autor es consciente.

MARCO TEÓRICO

1. GENERALIDADES SOBRE SARS-CoV-2

1.1. Antecedentes taxonómicos del virus SARS-CoV-2

El agente etiológico del COVID-19 es el virus SARS-CoV-2, el cual corresponde a un tipo de Orthocoronavirinae de origen zoonótico. Fue descubierto y aislado por primera vez en Wuhan, China, tras provocar la epidemia de enfermedad por coronavirus de 2019-2021. El genoma del virus está formado por una sola cadena de RNAA, y se clasifica como virus RNA monocatenario positivo, esto quiere decir, que requiere para su replicación de la RNA-polimerasa (codificada por gen viral), para la fabricación de RNA tomando DNA como molde (4).

Taxonomicamente, en la Tabla 1 se puede apreciar la ubicación taxonómica de las especies de Betacoronavirus que infectan al ser humano. El virus de la especie SARS-CoV-2 pertenece al Superreino Riboviria, el cual incluye los taxones de virus que posean RNA.polimerasa dependiente de DNA. A su vez, se encuentra dentro de la orden Nidovirales, la cual incluye a los virus que usan un conjunto anidado de RNA mensajero (RNAm) para su replicación. Nidovirales contiene 7 subórdenes, entre las cuales se encuentra Cordinovirineae, quien incluye a la familia Coronaviridae, y dos subfamilias, dentro de las cual se encuentra Orthocoronavirinae. Genotípica y serológicamente se pueden identificar 4 géneros: Alfacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus, de los cuales tanto Alfacoronavirus y Betacoronavirus poseen capacidad infectiva en mamíferos, provocando cuadros respiratorios y procesos de gastroenteritis en algunos animales. Finalmente, basado en las relaciones filogenéticas y estructuras genómicas, SARS-CoV-2 pertenece al género de los Betacoronavirus, quien contiene 5 subgéneros (Embecovirus, Hibecovirus, Merbecovirus, Nobecovirus y Saarbecovirus) donde el subgénero Serbecoronavirus contiene una única especie correspondiente a “Severe

acute respiratory syndrome-related coronavirus”, en la que figuran los virus SARS-CoV y SARS-CoV-2 (5).

Tabla 1. *Taxonomía de virus SARS-CoV-2*

<i>Dominio</i>	<i>Virus</i>
<i>Reino</i>	<i>Riboviria</i>
<i>Orden</i>	<i>Nidovirales</i>
<i>Suborden</i>	<i>Cornidovirineae</i>
<i>Familia</i>	<i>Coronaviridae</i>
<i>Subfamilia</i>	<i>Orthocoronavirinae</i>
<i>Género</i>	<i>Betacoronavirus</i>
<i>Subgénero</i>	<i>Sarbecovirus</i>
<i>Especie</i>	“Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus”
<i>Subespecie</i>	SARS-CoV-2

Descripción: En la tabla 1 correspondiente a la taxonomía del virus SARS-CoV-2 elaborada a partir de fuente: Chen, Yu et al., 2020 (5).

SARS-CoV-2 no es el primer brote de enfermedad respiratoria grave causada por coronavirus (CoVs). Existen CoVs que circulan globalmente en la población humana, y en raras ocasiones, los coronavirus procedentes de otros mamíferos pueden mutar e infectar al ser humano para después propagarse de una persona a otra, pudiendo producir eventos infecciosos leves como graves según el grado de patogenicidad del virus. En base a esto podemos clasificarlos en virus poco o altamente patógenos, los CoV de baja patogenicidad corresponden a 229E, HKU1, OC43 y NL63, los que representan entre un 10 % y un 30 % de las infecciones del tracto respiratorio superior y que, por lo general, causan enfermedades respiratorias leves. Por el contrario, los CoV altamente patógenos

corresponden al Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y al Síndrome Respiratorio Medio Oriente (MERS-CoV), los cuales, infectan predominantemente las vías respiratorias inferiores y pueden causar neumonía fatal o cuadros con complicaciones mayores (6).

En la Tabla 2, se puede apreciar las diferentes afecciones asociadas a cuadros infecciosos producidos por los diferentes tipos de coronavirus identificados con capacidad infectiva en humanos.

Tabla 2. *Especies del género Coronavirus con capacidad infectiva en humanos*

<i>Virus</i>	<i>Afección</i>
<i>HCoV-229E</i>	Enfermedad respiratoria similar a una gripe.
<i>HCoV-HKU1</i>	Infección del tracto respiratorio superior leve.
<i>HCoV-OC43</i>	Enfermedad respiratoria similar a una gripe.
<i>HCoV-NL63</i>	Identificado en niño con bronquiolitis.
<i>SARS-CoV</i>	Síndrome respiratorio agudo Severo.
<i>MERS-CoV</i>	Síndrome respiratorio agudo Severo.

Descripción: En la tabla 2 correspondiente a Especies del género Coronavirus con capacidad infectiva en humanos elaborada a partir de fuente: Pastrian-Soto, Gabriel, 2020 (6).

1.2. Morfología y características principales

El coronavirus recibe dicho nombre debido a su estructura característica por corona de puntas que se aprecia alrededor del virus en imágenes de microscopía electrónica. Su estructura corresponde a un virión con envoltura (figura 1), aspecto esférico con un diámetro de 120 nm. El RNA genómico se asocia con la Proteína N para formar la nucleocápside. Dicha proteína, juega un papel central en el ensamblaje del virus, convirtiendo las membranas celulares en talleres donde los factores del virus y del hospedero se unen para producir nuevas partículas de virus (6) (7).

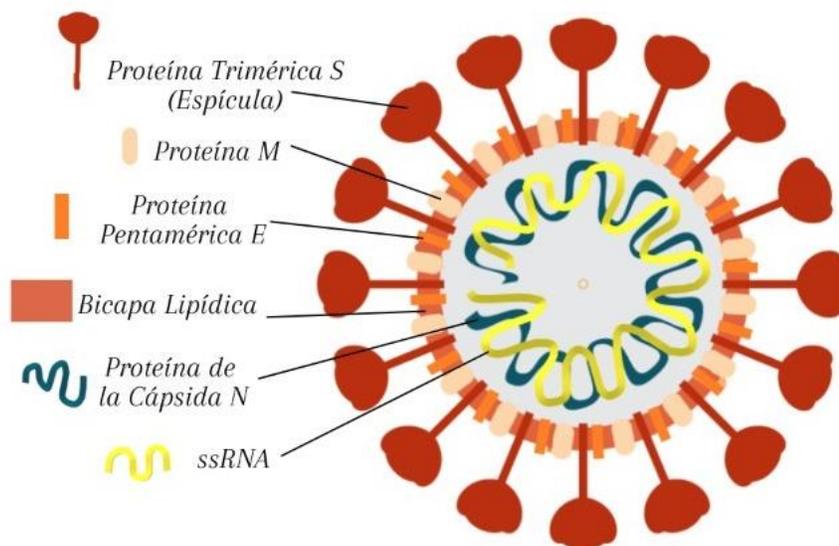


Ilustración 1. *Representación estructural del Coronavirus.* En la figura 1 se puede apreciar la estructura clásica de un virión con envoltura lipídica, el cual representa esquemáticamente los coronavirus ssRNA, “single strand RNA” (RNA monocatenario). Tomado y adaptado de Ruiz A. y Jiménez M., 2020 (7).

La envoltura del SARS-CoV-2 corresponde a una bicapa lipídica en la que se ensamblan 3 proteínas diferentes, correspondientes a la glicoproteína S, glicoproteína M y proteína E. La glicoproteína S forma trímeros que constituyen las espículas o peplómeros, que sobresalen hasta 20 nm de la superficie del virión. Cada monómero tiene una masa de unos 180 kilo Dalton (kDa), y contiene dos subunidades, S1, que actúa como el ligando que se une a receptores de la superficie de la célula diana, y S2, que interviene en la fusión de la envoltura del virión con la membrana citoplásmica de la célula. La glicoproteína M, corresponde a una estructura integrada en la envoltura lipídica, que cumple funciones en el ensamblaje de los viriones dentro de la célula infectada. Finalmente, la proteína E, corresponde a un pentámero no glicosilado, con monómeros de masa inferior a 8 kDa; es la más escasa de las proteínas de envoltura, y también es crucial en el ensamblaje. Por otro lado, a nivel citoplasmático se puede apreciar la proteína N, con un peso molecular de 46 kDa y que se asocia al genoma para formar la nucleocápside helicoidal (6)(7).

El RNA genómico del SARS-CoV-2 contiene aproximadamente treinta mil nucleótidos de longitud. Consta de cuatro genes para las proteínas estructurales características de los coronavirus que se designan con las letras S (homotrímero de glicoproteína cuyo ensanchamiento distal de sus pliegues forma las puntas de la superficie), E (pequeña proteína de la envoltura), M (proteína de la matriz que une la envoltura con el núcleo vírico) y N (fosfoproteína de la nucleocápside), además de los marcos de lectura abiertos (ORFs) que codifican proteínas no estructurales incluyendo las enzimas que aparecen durante su ciclo reproductivo intrahospedero.

Se define como ORF a un tramo contiguo de codones de RNA que comience con un codón de inicio, termine con un codón de terminación y sin codones de terminación intermedios en marco (8).

Los genomas del coronavirus codifican cinco ORFs incluida una poliproteína con desplazamiento de marco de 5' (ORF1a / ORF1ab) y cuatro proteínas estructurales canónicas 3', correspondientes a la espícula (S), la envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside. (N) proteínas, que son comunes a todos los coronavirus. Tal como se muestra en la figura 2.

Las poliproteínas ORF1a y ORF1ab contienen actividad proteasa que puede escindir las poliproteínas en una variedad de proteínas no estructurales (Nsp) capaces de facilitar la transcripción y replicación viral y modular la transcripción y traducción del hospedador. En la región aguas abajo de ORF1b, existe una disposición de ORF que codifican proteínas estructurales y accesorias que varían en contenido y orden en toda la familia CoV. Los ORF "accesorios", pueden ser específicos de la especie o estar presentes solo en algunas cepas de una especie. Se cree que las proteínas accesorias son prescindibles para la replicación en cultivo celular, pero aumentan la aptitud viral in vivo (9).

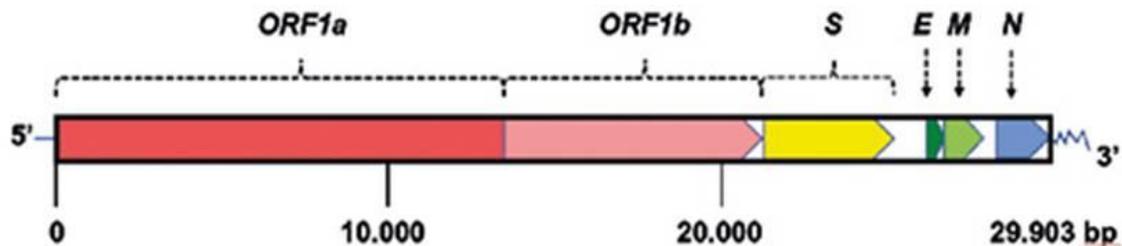


Ilustración 2. *Genoma del SARS-CoV-2.* El nucleótido modificado del extremo 5' constituye el cap. El conjunto de los ORFs 1a y 1b codifica para 16 proteínas no estructurales, entre ellas dos proteasas (los ORFs se traducen en poliproteínas que deben ser escindidas para liberar las proteínas individuales) y el complejo replicasa/transcriptasa que

incluye la RNA-polimerasa dependiente de RNA. Tomado y adaptado de Ruiz A. y Jiménez M., 2020 (7).

2. MECANISMO DE PATOGENOCIDAD

Para la entrada productiva en las células huésped, los virus se adhieren a moléculas receptoras específicas de la superficie celular. La selección de un receptor de entrada se rige por interacciones precisas que median la unión eficaz del virus a la superficie celular, así como la infección celular productiva. Los virus pueden utilizar una gran cantidad de moléculas de la superficie celular para penetrar en las células huésped; estas moléculas son los principales determinantes del tropismo y patogénesis del virus.

2.1. Mecanismo de reconocimiento celular de SARS-CoV-2

Las rutas de transmisión detalladas por SARS-CoV-2, incluyen la transmisión directa (tos, estornudo, transmisión por inhalación de gotitas) y la transmisión por contacto con las membranas mucosas orales, nasales y oculares. Como ya se ha mencionado, el receptor ACE-2 está presente en abundancia en todo el tracto respiratorio, así como en las células epiteliales de los conductos de las glándulas salivales, estableciendo dicho punto como principal puerta de entrada del virus. Por otro lado, la existencia de transmisión fecal-oral se asocia a la existencia de una expresión abundante de la proteína ACE-2 en los enterocitos del intestino delgado, pudiendo contribuir de esta forma a la vía de infección y manifestaciones de la enfermedad a nivel intestinal.

El primer paso del mecanismo de infección celular por coronavirus es la unión del virión a receptores en la superficie celular. La glicoproteína S de SARS-CoV-2 se une al receptor celular, correspondiente a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2).

Como se mencionó, la glicoproteína S se compone de 2 subunidades (S1 y S2); la interacción de la subunidad S1 con el receptor promueve la endocitosis del virión, mientras que el pH ácido y las proteasas endosomiales catalizan la escisión de las dos subunidades de S, y modifican S2 para que actúe como proteína de fusión, que facilita la fusión de las dos bicapas lipídicas, la envoltura del virión y la membrana de vesícula endocítica, liberando la nucleocápside en el citoplasma de la célula infectada (7)(10).

Diferentes estudios sugieren que la proteasa de serina TMPRSS2 parece ser una enzima crucial en la activación de S2 para la fusión y entrada de SARS-CoV-2 en el citoplasma, por lo que los agentes inhibidores de TMPRSS2 son capaces de bloquear la infección y podrían tener aplicación terapéutica (7)(11).

Tras la descapsidación, en el citoplasma se inicia la traducción del RNA genómico, el cual al poseer una polaridad positiva actúa como un mRNA. Se traducen los ORFs 1a y 1b, próximos al extremo 5', con lo que la célula fabrica las poliproteínas pp1a y pp1ab, compuestas 4.382 y 7.073 aminoácidos respectivamente. Dentro de las poliproteínas, solo dos poseen actividad proteasa: la replicasa del virus (RNA polimerasa dependiente de RNA), y las proteínas accesorias que catalizan la escisión de las propias poliproteínas en proteínas individuales (10).

Posteriormente, tomando como molde el RNA genómico, la replicasa fabrica la molécula complementaria completa (RNA genómico de polaridad negativa), que a su vez será tomada como molde, siendo un verdadero intermediario de replicación, que permitirá la síntesis de numerosas copias de genomas destinados a la progenie viral; y a su vez, RNAs subgenómicos, que se tomarán como moldes para los mRNAs correspondientes a los genes que codifican para las cuatro proteínas estructurales, de las cuales S y M son glicosiladas en el aparato de Golgi.

Finalmente, es necesaria una correcta distribución subcelular de las proteínas estructurales para el ensamblaje de los componentes de los nuevos viriones, proceso en el cual se incluye la encapsidación selectiva de las copias de RNA genómico y posterior liberación de la progenie viral, mediante vesículas emergentes del retículo endoplásmico, que se verán fusionadas a nivel de la membrana plasmática, de la célula afectada. De esta manera, la infección conduce a la muerte celular (apoptosis). En estudios con cultivos celulares pueden observarse efectos citopáticos, como: redondeamiento de las células infectadas, muerte y posterior desprendimiento del monocapa celular, dando evidencia del efecto apoptótico ocasionada por la maquinaria viral del coronavirus (12)(13). En la Figura 3, se puede apreciar de manera simplificada, un esquema del proceso de replicación del coronavirus.

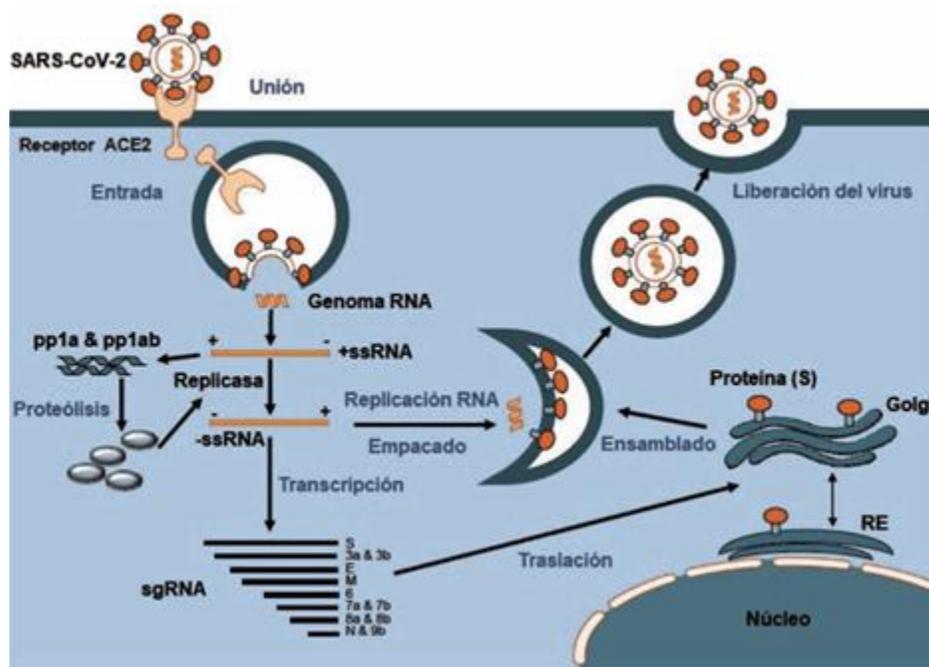


Ilustración 3. *Replicación de SARS-CoV-2.* El virión se une por su glicoproteína S (subunidad S1) al receptor celular (ACE-2) lo que induce la endocitosis. El pH ácido y las proteasas endosomiales escinden las subunidades S1 y S2 y modifican S2 para que actúe

promoviendo la fusión de la envoltura viral y la membrana de la vesícula endocítica. La traducción parcial del RNA genómico conduce a la síntesis de la RNA polimerasa dependiente de RNA, que fabrica el intermediario de replicación (RNA de polaridad negativa), el cual actúa como molde para la síntesis de los RNAs genómicos de los viriones hijos. También se producen mRNAs para la síntesis de las proteínas estructurales. El ensamblaje de los distintos componentes sintetizados produce los viriones hijos, que emergen del retículo endoplásmico (RE) en el interior de vesículas, las cuales se fusionan con la membrana citoplásmica para liberar la progenie viral. Tomado y adaptado de Pastrian G., 2020 (6).

Por otro lado, SARS-CoV-2 puede utilizar de manera alternativa la vía de entrada endosómica, donde a través del complejo ACE-2-virus se trasloca el endosoma; en tanto el cebado de la proteína S se realiza mediante las cisteínas proteasas endosómicas, captesina B y captesina L, después de lo cual el virus es liberado de la endosoma a la célula infectada. A nivel celular y seguido de la liberación del RNA genómico viral en el citoplasma, el primer ORF se traduce en poliproteínas pp1a y pp1ab, que luego son escindidas por proteasas virales en pequeñas proteínas no estructurales como RdRP. Luego, el RNA genómico viral se replica usando RdRP viral, y sus cuatro proteínas estructurales (S, E, M y N) quienes se traducen a través del retículo endoplásmico y el complejo de Golgi de la célula huésped. Finalmente, ocurre el ensamblaje del RNA genómico y las proteínas estructurales produciendo nuevas partículas virales, lo que lleva a su liberación por exocitosis para continuar generando dicho ciclo lítico a nivel celular (16)(17).

2.2. Funciones de la Enzima convertidora de Angiotensina II (ACE-2)

La enzima convertidora de angiotensina II (ACE-2) corresponde a el principal receptor de la superficie celular utilizado por SARS-CoV-2 para su unión e ingreso a la célula huésped. La infección por SARS-CoV-2 es capaz de alterar la función de ACE-2 contribuyendo de esta forma a la patogénesis por COVID-19 (18).

ACE-2 humana es clasificada como una carboxipeptidasa de membrana que posee en su estructura un ectodominio N-terminal fuertemente glicosilado contenedor del sitio activo de la enzima, un dominio transmembrana hidrófobo y una cola C-terminal intracelular corta. A nivel fisiológico, al ser parte de la familia de enzimas convertidoras de angiotensina poseen función esencial en la regulación de la presión arterial, función cardíaca y equilibrio hidrosalino (18)(19).

A diferencia de ACE, ACE-2 convierte la angiotensina I en angiotensina 1-9, correspondiente a un péptido de 9 aminoácidos sin función biológica conocida. Este péptido es utilizado por ACE para su conversión a angiotensina 1-7, con función vasodilatadora. Por su lado, ACE posee la capacidad de convertir a angiotensina I a angiotensina II, producto peptídico con acción vasoconstrictora es capaz de aumentar la presión sanguínea. En contraste, se ha determinado que ACE-2 no solamente es capaz de generar la conversión de angiotensina 1-9 a angiotensina 1-7, si no que a su vez es capaz de procesar directamente la angiotensina II y generar la producción de Ang 1-7. Por tanto, se define que ACE-2 es un inhibidor fisiológico de angiotensina II y permite la reducción de la vasoconstricción y otras actividades biológicas de dicho producto peptídico (18)(19).

En cuanto a la modulación de la actividad de ACE-2, esta se encuentra regulada por la expresión a nivel celular, donde mediante el dominio ectoenzima se ve expuesta a péptidos vasoactivos circulantes. Además, se ha reportado su detección minoritaria en

plasma normal, debido a un desprendimiento proteolítico capaz de producir la forma soluble catalíticamente sin función fisiológica conocida. Se ha reportado altos niveles sanguíneos de ACE-2 en pacientes con comorbilidades y enfermedades como hipertensión, diabetes tipo 1, Síndrome respiratorio severo e insuficiencia cardiaca. (18) Este desprendimiento proteolítico es llevado a cabo por enzimas de la familia ADAM, en particular de ADAM17/TNF α (TACE), quien escinde las proteínas ancladas a nivel de la membrana de las células portadoras de este receptor patológico de SARS-CoV-2 (19)(20).

Como ACE-2 se expresa en una gran variedad de tejidos humanos, se ha evidenciado la existencia de RNAm de ACE-2 predominante en intestino delgado, testículos, riñones, tejido adiposo y corazón, mientras que mediante el análisis inmunohistoquímico se ha encontrado niveles proteicos de ACE-2 en células epiteliales alveolares, músculo cardiaco, endotelio coronario, enterocitos del intestino delgado, epitelio estomacal, epitelio tubular renal y capa basal epidérmica (18).

A nivel de las células endoteliales, ACE-2 se establece como un punto vital para la regulación de la función celular, esto se debe a que al ser un catalizador directo e indirecto de angiotensina I y II en angiotensina 1-7, antagoniza la función de angiotensina II, conllevando la disminución de efectos vasoconstrictores, proinflamatorios, proapoptóticos, protrombóticos, mitogénicos, metabólicos y efectos vasculares de Ang II. Esta función vaso protectora es mediada por la activación de receptores acoplados a proteína G a nivel celular (18).

Se ha descrito que Ang 1-7 posee la capacidad de reducir en células endoteliales la producción de sustancias reactivas de oxígeno, moléculas de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y proteína quimiotrayente de monocitos de quimiocinas 1 (MCP-1/CCL2); en consecuencia, atenúa la adhesión de monocitos a células endoteliales y maduración de células endoteliales en estructuras vasculares.

ACE-2 tiene una gama de efectos antihipertensivos, antiinflamatorios y antioxidantes que se oponen a los de la ang II en la vasculatura, que se ha evidenciado en modelos murinos con inhibición o ganancia de la función del receptor celular, como inducción de lesiones pulmonares e hipertensión. En la hipertensión experimental inducida por angiotensina II se ha visto su estrecha relación con cuadros trombóticos producto de alteraciones plaquetarias y estrés relacionado con evento hipertenso conllevando el estado protrombótico activo debido a lesión endotelial y eventos proinflamatorios. Finalmente, se ha descrito que la presencia de ACE-2 promueve una reducción de la unión plaquetaria al endotelio lesionado y tamaño de trombos formando, retrasando la oclusión de vasos sanguíneos en ratones, sin embargo, no se ha encontrado actividad antitrombótica concluyentes (20)(21).

Debido a la alta expresión de la proteína ACE-2 a nivel cardiaco, específicamente en vasos coronarios y en menor medida en cardiomiocitos, se ha demostrado su importancia funcional en conjunto con la generación de Ang 1-7. Donde en experimentos con ratones con deficiencia de ACE-2 se resulta en una hipertrofia y contractibilidad cardiacas alterada, la cual fue modulada positivamente mediante la administración de angiotensina 1-7 debido a su efecto cardioprotector, evitando de tal forma la generación de insuficiencia cardiaca (18)(21).

2.3. Enzima Convertidora de Angiotensina II (ACE-2) y SARS-CoV-2

Recapitulando y reiterando, tal como se mencionó en la sección 2.1. donde se detalla el mecanismo de reconocimiento viral, la proteína S viral posee dos subunidades: S1, que se une al receptor enzima convertidora de angiotensina 2, y S2 que facilita la fusión de la membrana del neumocito con el virus para ser incorporado a la célula mediante una vesícula endosómica.

La escisión de la proteína S viral, es realizada por la proteína transmembrana serina 2 (Transmembrane Serine Protease 2, TMPRSS2). A su vez, la enzima convertidora de angiotensina 2 puede ejercer sus efectos de dos maneras: en su forma estructural, como receptor funcional para el anclaje e ingreso de SARS-CoV-2 al neumocito tipo 2; y en su forma soluble, resultado de la liberación de la primera membrana celular por la metaloproteína ADAM17, la que a su vez es estimulada por los receptores tipo 1 de angiotensina 2 (AT1). Esta forma es incapaz de mediar el ingreso del virus a la célula al unirse a la subunidad S1, bloqueando al mismo tiempo su punto de anclaje a la forma estructural. Bajo este postulado, altas concentraciones de enzima convertidora de angiotensina 2 solubles, tendrían un efecto protector en la infección por SARS-CoV-2 (20).

No conforme, al producirse la internalización de ACE-2, a nivel intracelular se puede sufrir ubiquitinación y degradación mediada por angiotensina II, produciendo una reducción general de contenido de ACE-2 en células infectadas. Sumado a la reducción por acción viral, donde la proteína de espícula (S) de SARS-CoV purificada puede activar la enzima convertidora de TNF α celular (TACE) / ADAM17 provocando la eliminación de ACE-2 de la superficie celular y la liberación de una forma soluble del ectodominio de ACE-2. Evento que se ve acompañado de la liberación de citoquinas proinflamatorias TNF α biológicamente activa, citocinas proinflamatorias, quimiocinas y receptores proinflamatorios, desencadenando una respuesta inmune innata y adaptativa (18)(20).

En base a esto y debido a las características del sitio activo enzimático, se produce un desregulación y desequilibrio en los mediadores vasoactivos acompañado, en consecuencia, en aumento descontrolado de angiotensina II, desencadenante de una actividad vasoconstrictora aumentada, evento inflamatorio y estado procoagulante, que se ve asociado a diversas patologías cardiovasculares desencadenadas por acción del agente viral.

2.4. Patogénesis en el ser humano

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARSCoV-2 presentan un espectro que va desde la ausencia de síntomas hasta las formas más graves, que requieren cuidados intensivos y tienen una alta mortalidad. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos, dolor de garganta, disnea, escalofríos, diarrea y vómitos. Puede cursar con cuadros de neumonía (evidenciada por las imágenes radiográficas) moderada o grave; y en casos de mala evolución clínica se presenta insuficiencia respiratoria, shock séptico, coagulación intravascular y falla multiorgánica (2) (3).

La infección se inicia en la mucosa del tracto respiratorio superior, desde donde se extiende hacia las vías respiratorias inferiores, agravando el cuadro. Del pulmón, el virus pasa a la sangre y puede infectar órganos cuyas células expresen el receptor (ACE-2), tales como: corazón, riñón y tracto gastrointestinal. Esto se correlaciona algunas de las complicaciones que pueden derivar de la infección: daño cardíaco, fallo renal y diarrea (3)(14).

Algunos autores diferencian tres fases en la enfermedad. En la fase I, el virus se replica en la mucosa respiratoria y ocurre la viremia; los síntomas son los propios de la

infección respiratoria (tos seca), la viremia (fiebre) y, en su caso, la gastroenteritis (vómitos, diarrea). Por otro lado, con frecuencia moderada, un porcentaje de los casos informados presentaron episodios iniciales de linfopenia. En la fase II, la infección se sitúa a nivel pulmonar; se mantienen los síntomas de tos y fiebre, acompañándose por cuadros de neumonía. Dicho cuadro puede ser leve o cursar con signos de gravedad, tales como taquipnea e hipoxia; en donde se acentúa la linfopenia y existe una elevación en los niveles de dímero D (un indicador de trastornos de la coagulación). A partir de aquí, la evolución puede ser buena, con eliminación del virus y paulatina desaparición de los síntomas, o bien, el enfermo puede entrar en el estado crítico que caracteriza a la fase III: extrema dificultad respiratoria (el enfermo requiere respiración asistida) y un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, de “Systemic Inflammatory Response Syndrome”), con signos como el paso de fiebre a hipotermia, taquipnea, taquicardia e hipotensión; que puede llegar a un shock séptico, con presencia de hipotensión refractaria, coagulación intravascular, isquemia en extremidades y fallo multiorgánico. En esta etapa se evidencia elevación de los marcadores de inflamación (proteínas de fase aguda, ferritina) (14) (15).

Las primeras barreras defensivas frente a una infección viral se sujetan en la inmunidad innata: ciertos componentes virales son reconocidos por receptores celulares, que ponen en marcha respuestas de producción de interferón de tipo I y de citocinas proinflamatorias. En el caso de los coronavirus, el propio RNA del genoma viral, los complejos de RNA bicatenario formados con el intermediario de replicación (polaridad negativa) y los RNAs (polaridad positiva) son reconocidos por receptores intracelulares (TLR3, TLR7 y RIG-I/MDA5) desencadenando una respuesta inmune (14).

Los interferones son moléculas inespecíficas capaces de detener la replicación viral en células infectadas. La respuesta inflamatoria tiene valor defensivo, ya que promueve la salida de leucocitos de los vasos sanguíneos y su acumulación en los tejidos infectados; pero también conlleva una agresión al propio tejido, en consecuencia, de la liberación de radicales citotóxicos por las células inflamatorias. Por ello, es crucial la regulación de la

respuesta, ya que una inflamación excesiva incrementará la gravedad del proceso y en una situación extrema conllevar a una inflamación generalizada (SIRS).

Las respuestas de inmunidad específica corren a cargo de los linfocitos B (respuesta de anticuerpos) y T (inmunidad celular). Mientras que la inmunidad innata actúa de inmediato, la específica, más eficiente en la eliminación de patógenos, tarda algún tiempo en desarrollarse, ya que implica complejas interacciones celulares y mecanismos de activación, proliferación y diferenciación de linfocitos específicos. No todos los anticuerpos que se producen protegen frente a la infección; algunos son capaces de neutralizar la infectividad de los viriones y de acelerar su eliminación, pero otros carecen de eficacia e incluso algunos pueden facilitar la entrada del virus en células que carezcan de receptores para él, pero que posean receptores para la parte inespecífica de las inmunoglobulinas, como ocurre con los macrófagos, neutrófilos y algunas poblaciones linfocitarias. De hecho, este mecanismo, en el que determinados anticuerpos facilitan la infección de células inmunitarias, ha sido descrito en enfermos de SARS y se ha relacionado con la derregulación de las respuestas (14).

En cuanto a la inmunidad celular, incluye la generación de células T citotóxicas que destruyen de forma específica a las células infectadas que están expresando antígenos virales (12). Las células T también pueden contribuir a la “tormenta de citocinas”, aunque el hecho de que las fases II y III cursen con linfopenia sugiere que deben ser otras células (macrófagos y células dendríticas) los principales responsables de la respuesta inflamatoria (16).

2.5. Respuesta inmune

Como bien se mencionó, el ciclo biológico del virus SARS-CoV-2 comienza con la entrada a su célula huésped mediante la unión a receptores ACE-2, seguido de su replicación y transcripción RNA, como ensamblaje de proteínas virales a nivel de Retículo rugoso, para finalmente ser liberado mediante exocitosis por el aparato de Golgi. Dichas células infectadas o células huésped, presentan antígenos CoV a la célula T del sistema inmune del hospedero, conduciendo a la activación y diferenciación celular, como producción de citoquinas asociadas a los subconjuntos celulares Th1/Th17. De esta forma, mediante la producción de factores reclutadores (citoquinas) llegarán al sitio de infección linfocitos y leucocitos, y mediante la generación de una respuesta inmune de carácter adaptativo, generar no solo la diferenciación de linfocitos T, si no que consigo generar una activación de células B y plasmáticas que desencadenarán una respectiva respuesta humoral con producción de anticuerpos monoclonales (22) (23).

Todo este evento, se traduce en una respuesta proinflamatoria como resultado de una excesiva activación de células inmunes y desarrollo de quimiocinas y citocinas que inducen a el reclutamiento de células inmunitarias en el foco infeccioso, representadas principalmente por neutrófilos y macrófagos (22).

En consecuencia, una respuesta inmune regulada podrá inhibir la replicación del virus, promover la eliminación del virus, inducir la reparación de tejidos y desencadena una respuesta inmune adaptativa prolongada contra los virus. Mientras que, si se produce una excesiva respuesta inmunitaria desregulada, con la producción y liberación a nivel celular de moléculas dañinas, tales como metaloproteinasas de matriz y ROS, pueden originar la producción de un cuadro conocido como “tormenta de citocinas” el cual puede conducir a condiciones más graves a nivel sistemático (22) (24).

Si bien, la inmunidad innata sirve para ralentizar la infección viral antes de que la respuesta adaptativa, y mediante la secreción de IFN- γ constituir una primera barrera de defensa antiviral, existen variados estudios donde se determina que dicha secreción podría verse atenuada por la replicación viral e inhibición de la respuesta inmune adaptativa, lo que sumado a las condiciones hiperinflamatorias con alta producción exacerbada de citocinas y quimiocinas proinflamatorias por parte de neutrófilos y monocito/macrófagos, producirán cuadros clínicos críticos desencadenantes en Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) (22).

3. IMPACTO DE COVID-19 A NIVEL CARDIOVASCULAR

Aunque en la clínica, el cuadro predominante relacionado a COVID-19 corresponde a una neumonía de carácter viral, se ha señalado asociación y causalidad con trastornos cardiovasculares, tales como lesión del miocardio, arritmias, tromboembolismo, entre otros, asociados a la lesión endotelial evidenciada a causa de la replicación viral. Se han reportado casos clínicos de pacientes sin síntomas típicos de fiebre o tos, pero con existencia de manifestación cardiacas en primera instancia. En los cuales se ha demostrado estrecha asociación a comorbilidades cardiovasculares, tales como hipertensión y afecciones arteriales asociados a una elevada mortalidad por COVID-19, por tanto, son considerado como factores de riesgo dentro de la enfermedad (25).

Si bien la información de casos y experimentación referentes a la lesión miocárdica y eventos cardiovasculares asociadas es escasa, existen fuentes de investigación retrospectiva de casos asociados a COVID-19 que indican una respectiva correlación. Dichas manifestaciones cardiovasculares de COVID-19 incluyen miocarditis, miocardiopatía por estrés, infarto de miocardio y arritmia. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la lesión miocárdica en COVID-19 parece estar mediada predominantemente por la gravedad de la enfermedad crítica más que por la lesión directa del miocardio por partículas virales (26).

Existe reportes que localizan en el miocardio la presencia de partículas virales asociados a shock miocárdico, pacientes con afecciones cardiacas y asociadas a diabetes, que refutan la existencia de una afectación no solo secundaria a los cuadros pulmonares debido a la infección por SARS-CoV-2, sino además del compromiso directo ligado a el receptor expresado en sus membranas, correspondiente a ACE-2 (27)(28)(29). Específicamente, ACE-2 se ubica en los cardiomiocitos, fibroblastos cardiacos, pericitos, endotelio vascular y células lisas vasculares (31).

Por otro lado, los pacientes con hipertensión en combinación con enfermedad renal tienen un alto riesgo de mortalidad asociada a COVID-19. Tanto el corazón como los riñones ayudan a mantener la homeostasis de líquidos y electrolitos y controlan la presión arterial. Ambos órganos expresan altos niveles de ACE-2, lo que los convierte en objetivos atractivos para la infección por SARS-CoV-2. En base a el papel fisiológico del ACE-2 en el corazón y el riñón, que permite regular las funciones del RAAS, sugiere una importancia vital en las complicaciones de la infección viral (30).

Como bien se mencionó, el daño del sistema cardiovascular se encuentra asociado la ACE-2 y su capacidad de degradar Ang-I a su forma inactiva e hidrolizar Ang-II, el cual es un potente vasodilatador promovedor de las enfermedades cardiovasculares. Debido a la distribución de ACE-2 facilita la invasión de SARS-CoV-2 dentro del tejido cardiaco, generando una lesión miocárdica como consecuencia directa de la interacción e ingreso del virus. Sin embargo, no es la única vía de lesión miocárdica establecida, si no que a su vez se ha establecido un daño de tipo indirecto asociado a la infección por COVID-19 relacionada a apoptosis inducida por hipoxia y daño celular relacionado con la tormenta de citocinas (31).

Durante el proceso de entrada viral, cuando la porción N-terminal de la unidad de proteína viral S1 se une a un bolsillo del receptor ACE-2, el virus puede activar la enzima convertidora del factor de necrosis tumoral α (TACE / ADAM17) y causar la escisión de la proteína ACE-2 y desprendimiento de su dominio extracelular (32)(33). Posteriormente, los viriones parecen causar una fusión de membrana posterior, lo que da como resultado la entrada en las células huésped, junto con el receptor de membrana (34). Como resultado, ACE-2 se elimina funcionalmente del sitio externo de la membrana (35).

Vinculado a dicho proceso, existe una regulación transcripcional negativa del RNAm de ACE-2 inducido por citoquinas, produciendo una baja en la regulación del péptido que se traduce en un efecto mejorado de Ang II, la ausencia de efecto cardioprotector de Ang 1-7 y la activación sostenida de ADAM-17 / TACE.

El aumento sostenido de expresión de Ang II puede conducir a múltiples resultados adversos, tales como hipertrofia cardíaca, trastornos de presión arterial, problemas de estrés oxidativo, inflamación y coagulación. Además, se estimula la producción de citoquinas inflamatorias como IL-6 y TNF- α , al acelerar la polarización de macrófagos fenotipo M1 o de otras células inmunes. Asociado a la continua activación de ADAM-17/TACE, estimula la expresión TNF- α , agravando aún más la lesión miocárdica.

Adicionalmente, se ha asociado la existencia de daño cardiovascular producto de la infección y replicación de SARS-CoV-2 a nivel de células neuronales del Sistema Nervioso Central y células renales. Se ha revelado que ACE-2 expresada a nivel del hipotálamo posee capacidades hipertensivas y simpatoríticas, por lo que la disminución de la expresión del receptor genera un impulso simpático mejorado y baroreflejo alterado que conlleva a daño cardiovascular (35). Por otro lado, la pérdida del receptor en el epitelio tubular a nivel renal contribuye a una alteración del transporte de sodio, aumentando la carga cardiovascular al inducir una elevación del volumen sanguíneo y presión arterial. En la figura 4 se puede evidenciar los principales mecanismos relacionados a complicaciones cardiovasculares vinculadas a SARS-CoV-2 y la baja regulación de ACE-2 (36).

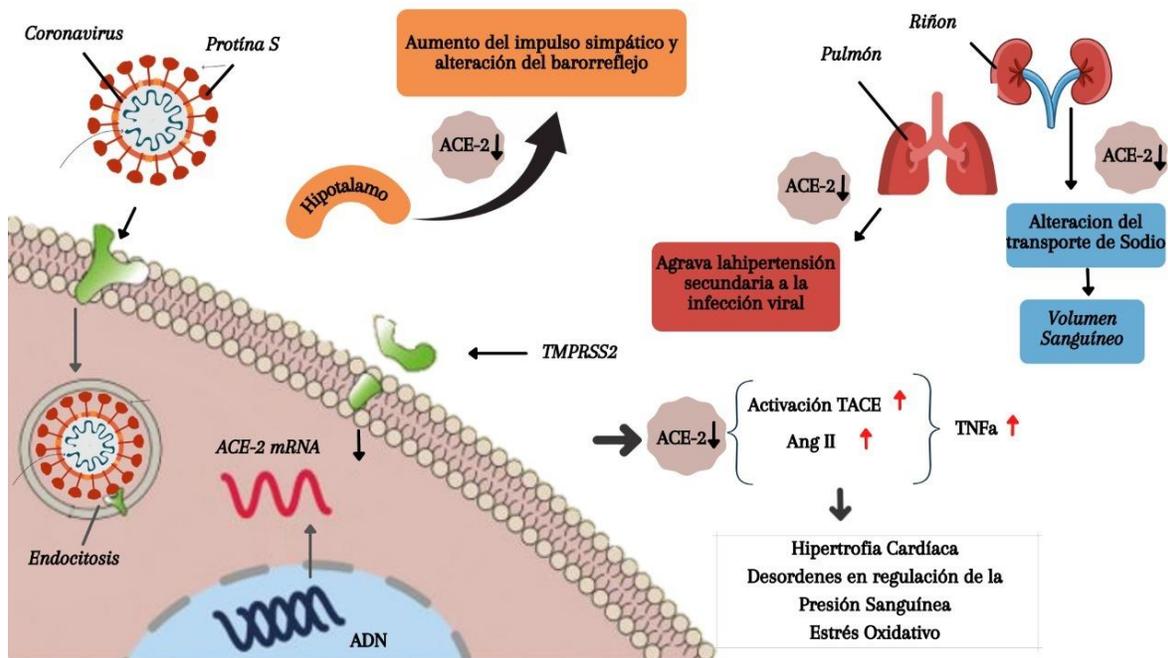


Ilustración 4. *Regulación de ACE-2 en lesiones cardiovasculares.* El SARS-CoV-2 regula a la baja la ACE-2 al suprimir la transcripción del gen ACE-2, cortando el segmento extracelular de ACE-2 y aumentando la internalización con ACE-2, lo que lleva a una mayor expresión de Ang II y activación de TACE, elevando así el nivel de expresión de TNF- α y el riesgo de eventos adversos cardiovasculares. La regulación a la baja de ACE-2 que ocurre en el corazón, pulmón, hipotálamo y riñón puede aumentar la carga sobre el sistema cardiovascular. Abreviaturas: Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE-2), Angiotensina II (Ang II), Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), Enzima convertidora del factor de necrosis tumoral alfa (TACE). Tomado y adaptado de Cao, Qingtai y col.,2021 (36).

A continuación, se evidencian los principales mecanismos implicados según Cao, Qingtai y col. (36) en la gran mayoría de las afectaciones cardiovasculares asociadas directa e indirectamente a SARS-CoV-2, las cuales se detallan a continuación:

I. Estrés Oxidativo

A nivel de laboratorio el aumento de la troponina y alteraciones en el electrocardiograma, suelen ser prevalentes en los casos reportados de pacientes hospitalizados por COVID-19 con afección cardíaca en transcurso, siendo un indicador de peor pronóstico y, por tanto, riesgo de muerte. El estrés oxidativo causado por hipoxia, citoquinas proinflamatorias elevada y baja expresión de ACE-2 induce un aumento de la troponina cardíaca. Esto se relaciona principalmente a una acumulación de Ang II, quien puede activar a NADPH oxidasa-2 (NOX-2) correspondiente a una enzima requerida en la generación de especies oxidantes reactivas (ROS) que, adicionalmente, se regula al alza en la producción de neumonía (37).

Sumado a ello, se ha demostrado que el estrés oxidativo mitocondrial juega un papel importante en el desarrollo del COVID-19. La abundancia de TNF- α e IL-6 existente en el suero de pacientes con COVID-19 puede interferir con la fosforilación oxidativa en las mitocondrias, junto con la producción de ATP y ROS asociados. La abundancia de mitocondrias en los cardiomiocitos los hace vulnerables a las citocinas patógenas que pueden alterar las funciones fisiológicas normales de las mitocondrias, que incluso puede extenderse al retículo endoplásmico (38).

La existencia de estrés en el RE acelera múltiples acontecimientos adversos cardíacos, como la apoptosis de los cardiomiocitos, la insuficiencia cardíaca y la aterosclerosis (39).

Finalmente, la capacidad de los virus inducir la formación de ROS debido al reclutamiento excesivo de células inflamatorias en los sitios de infección pueden conllevar un daño tisular. Con relación a ello, dado que las células cardiovasculares podrían ser células diana del SARS-CoV-2, la regulación positiva del estrés oxidativo relacionada con el virus podría ser una de las causas de daño a los tejidos cardíacos (40).

II. *Hipoxia*

El principal objetivo de SARS-CoV-2 es ACE-2 expresado a nivel de las células alveolares, produciendo lesiones respiratorias asociadas a tormenta de citoquinas y derivaciones pulmonares producto de vasodilatación inducida por el virus. Ello genera un alto riesgo de hipoxemia que daña el tejido cardiovascular por diverso mecanismo. Uno de ellos es la producción de IL-6. En artículos de revisión se nombra hallazgos obtenidos por Chouvarine et al (41) quien mide en modelos murinos la producción de TRAF6, IL-6 y CCL2 (MCP-1) a nivel del cardiomiocito, al ser sometidos a condiciones hipoxémicas. En dicho estudio se menciona además la existencia de un Factor mitógeno inducido por hipoxia (HIMF) (42), que es una proteína similar a las citocinas que se encuentra inicialmente en condiciones patológicas inducidas por hipoxia en los tejidos pulmonares, podría ser otro mediador proinflamatorio importante en lesiones cardiovasculares en COVID-19. Sus hallazgos indican que la hipoxia puede inducir HIMF y posteriormente regular al alza IL-6, una señal corriente abajo, para inducir hipertrofia o fibrosis de cardiomiocitos a través de las rutas MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos) y CaMKII (Ca²⁺ / proteína quinasa II dependiente de calmodulina) -STAT3 (transductores de señal y activadores de la transcripción 3).

III. *Factores inflamatorios*

Como se ha reiterado, la producción, amplificación y acumulación de citoquinas proinflamatorias son uno de los principales factores causales de las infecciones por SARS-COV-2 de carácter mortal. Es aquí donde IL-6 juega su mecanismo fisiopatológico en el desarrollo de cuadros patológicos a nivel cardiaco, correlacionándose con eventos de infartos agudos al miocardio (IAM) e insuficiencia cardiaca (IC).

IL-6 participa en la formación del infarto cuando el tejido experimenta isquemia, demostrado en modelos murinos con depleción de IL-6 (43). Además, se ha demostrado la capacidad de participar en la remodelación cardiaca por lo que se relaciona directamente en la generación de eventos de fibrosis asociado a eventos hipoxémicos mediante señalización TGF- β 1.

Otros factores proinflamatorios como IL-17, MCP-3, TNF y GM-CSF parecen estar potenciados en pacientes con COVID-19. Todas esas citocinas contribuyen a un entorno proinflamatorio, que está relacionado con desenlaces fatales en pacientes con COVID-19 e induce disfunción cardíaca (44).

IV. *Factores farmacológicos*

Actualmente no existe un medicamento específico para su uso en pacientes con COVID-19. El tratamiento generalmente usa medicamentos antipalúdicos, medicamentos antivirales y medicamentos antibacterianos. A continuación, se nombran algunos de los medicamentos postulados para el tratamiento de SARS-CoV, quienes pueden contribuir a consecuencias en el sistema cardiovascular:

- Cloroquina: Fármaco antipalúdico que posee la acción de alterar la replicación de los virus y reducir la liberación de factores proinflamatorios en estudios in vitro. Posee actividad iónica y bloquea los canales de potasio pudiendo causar arritmias potencialmente mortales (45)(46).
- Azitromicina: Medicamento antibacteriano utilizado para reforzar eficazmente los efectos antivirales de la hidroxicloroquina en COVID-19. Ha evidenciado características cardiotóxicas pudiendo aumentar el riesgo a largo plazo de arritmias ventriculares letales al aumentar la corriente de Na^+ y bloquear la corriente de salida de K^+ de los miocitos ventriculares, conllevando a cuadro de hipopotasemia (47).
- Antivirales: Gran parte de los medicamentos antivirales utilizados para tratar COVID-19 pueden causar insuficiencia cardíaca, arritmia u otras alteraciones cardiovasculares. La terapia con lopinavir / ritonavir en el sistema cardiovascular es un mayor riesgo de progresión de la aterosclerosis, que se manifiesta como un aumento del nivel de colesterol total y lipoproteínas de baja densidad (LDL) y una disminución del nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL). Además, se ha asociado a bloqueos auricoventriculares, parada sinusal y prolongación del intervalo QT y PR en el electrocardiograma (48).

Otro del mecanismo que han sido postulados es la capacidad de SARS-CoV-2 de poder atacar directamente células endoteliales vasculares, debido a su alta expresión de ACE-2 (evento abarcado en sección 3.2.1.) lo que puede conducir a una coagulación y microcirculación alterada. Estas afecciones pueden conllevar a eventos isquémicos regionales seguidos de lesiones miocárdicas focales y posterior difusión cardíaca (49). Un

estudio reciente ha demostrado que los pacientes con COVID-19 con Coagulación Intravascular Diseminada (CID) tienen una alta incidencia de lesión miocárdica (50).

En la figura 5 se detallan los posibles mecanismos de lesión cardiovascular después de la infección por SARS-CoV-2, donde se detalla a forma de resumen los diferentes mecanismos antes estipulados por Cao, Qingtai y col. (36). En la imagen se puede evidenciar los mecanismos de: a) Estrés: La regulación a la baja de ACE-2 podría conducir a una activación excesiva de Nox2, induciendo la acumulación de ROS. Los niveles altos de TNF- α e IL-6 pueden aumentar el estrés mitocondrial, lo que lleva a niveles más altos de estrés oxidativo. El estrés del RE puede desestabilizar la placa aterosclerótica mediante el aumento de GM-CSF inducido por NF- κ B. b) Hipoxia: la hipoxemia relacionada con el SARS-CoV-2 puede afectar el eje miR-146b-TRAF6-IL-6 / CCL2 (MCP-1) e inducir la expresión de HIMF, promoviendo la producción de citocinas proinflamatorias. c) La acumulación de citocinas proinflamatorias contribuye a las complicaciones cardiovasculares. d) Lesiones relacionadas con medicamentos: los medicamentos administrados para tratar el SARS-CoV-2 pueden causar complicaciones cardiovasculares. La cloroquina, lopinavir / ritonavir y azitromicina pueden afectar el ritmo normal del corazón. Lopinavir/ritonavir también puede aumentar el LDL y suprimir el HDL, desestabilizando la placa aterosclerótica. El interferón- α plegado puede conducir a la regulación positiva del TNF- α .

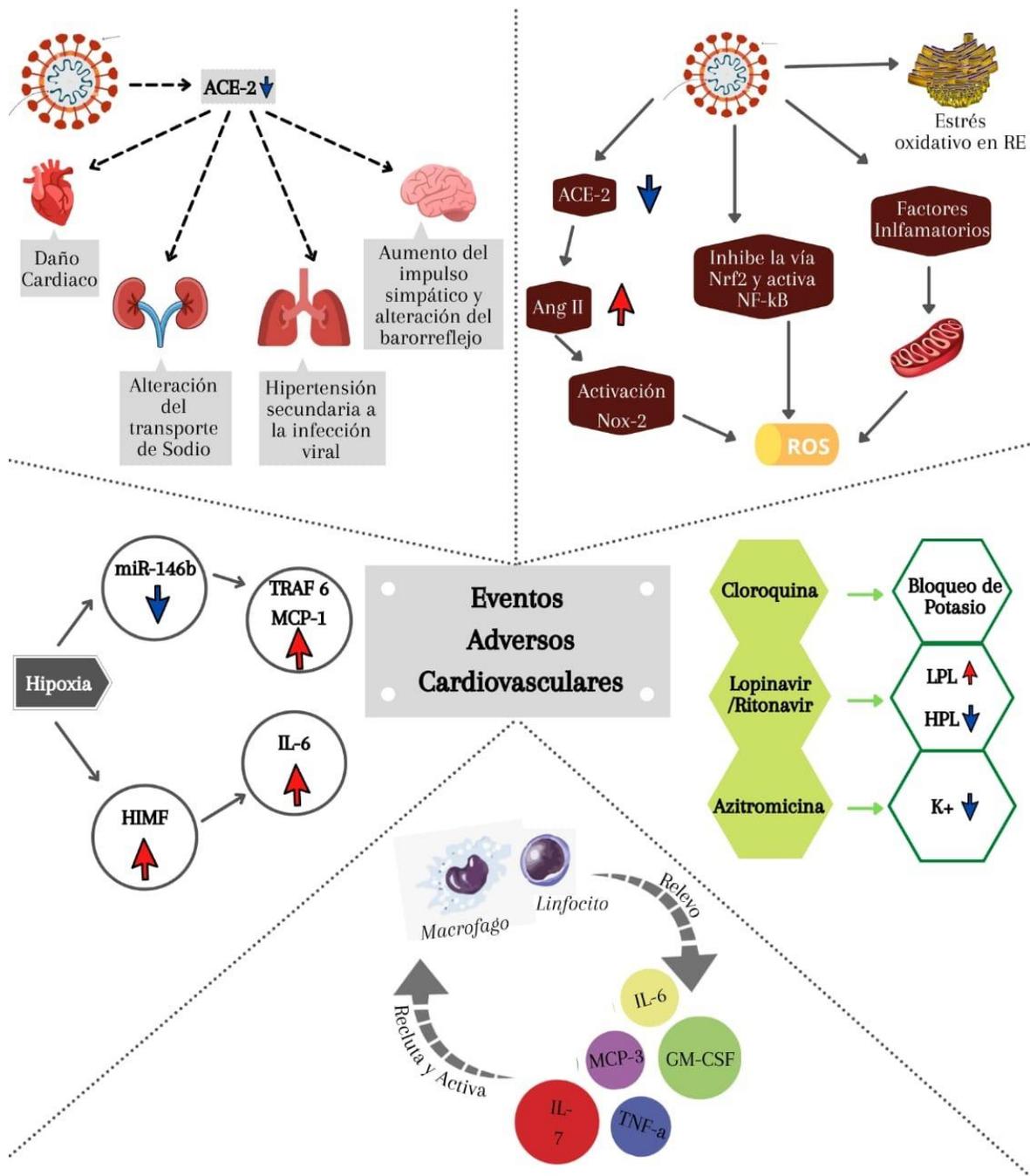


Ilustración 5. Posibles mecanismos de lesiones cardiovasculares. Abreviaturas: Enzima Convertidora de Angiotensina 2(ACE-2), Angiotensina II (Ang II), retículo endoplasmático (RE), Lipoproteína de baja densidad (LDL), Lipoproteína de alta densidad (HDL), Interleucina 6 (IL-6), Interleucina 7 (IL-7), Proteína 3 quimiotáctica de monocitos humanos (MCP-3), Factor de Necrosis tumoral alfa (TNF- α), Factor estimulante de colonias de

granulocitos y macrófagos (GM-CSF), Proteína 1 quimiotáctica de monocitos humanos (MCP-1), factor mitogénico inducido por hipoxia (HIMF), microRNA 146b (miR-146b), proteína humana TRAF 6(TRAF6). Tomada y adaptada de Cao, Qingtai y col., 2021(36).

3.1. Disfunción endotelial durante infección por SARS-CoV-2

Algunos estudios describen la participación de las células endoteliales y su afección por la producción de cuadros clínicos típicos por SARS-CoV-2, donde se denota la existencia de inclusiones virales a nivel celular, así como evidencia de un cuadro inflamatorio con reclutamiento de neutrófilos y células mononucleares asociadas a órganos como riñón, pulmón, corazón e hígado. De esta forma se ha determinado el papel crucial existente de las células endoteliales, ya que participan en el mantenimiento de la homeostasis, la permeabilidad vascular y la reología sanguínea, y su disfunción puede participar activamente en procesos trombo inflamatorios que finalmente dan como resultado vasculopatía por COVID-19, desajuste ventilación-perfusión y un fenotipo clínico de insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (ARDS) refractario (52).

De esta forma, y tal como se ha descrito a lo largo de esta revisión, SARS-CoV-2 puede infectar las células endoteliales humanas, pudiendo replicarse a nivel vascular. Sumado al cuadro patognomónico por SARS-CoV-2, la inducción de la internalización y eliminación de ACE-2 confiere a las células endoteliales un fenotipo proinflamatorio, procoagulante, y proapoptótico (18).

La pérdida de ACE-2 conduce a un desequilibrio de óxido nítrico y disfunción vascular. El desequilibrio del óxido nítrico disminuye la biodisponibilidad del óxido nítrico utilizado por el músculo liso para promover la vasodilatación. De esta forma, cuando la fase replicativa viral aumenta a nivel celular, la expresión de ACE-2 de superficie se expresa en menor medida a nivel extracelular, lo que disminuye su efecto vasodilatador en la

vasculatura. Esto conlleva a la generación de una contracción prolongada de las arterias dando como resultado la disfunción y el aumento de la inflamación, lo que conduce a un daño cardiovascular significativo (53).

Las células endoteliales muestran una importante función inmunológica, debido a que participan en la regulación de reacciones inmunitarias e inflamatorias locales y sistémicas. En vista de ello, éstas pueden interactuar con las proteínas del complemento, quimiocinas, citoquinas y componentes humorales, generando una respuesta que produce normalmente la resolución de eventos inflamatorios (52).

Una de las citoquinas proinflamatoria de mayor relevancia es IL-6, la cual es inducible en diferentes tipos celulares, tales como monocitos, linfocitos, fibroblastos y células endoteliales. Su expresión se ve activada por interleucina-1 β (IL-1 β) y TNF- α , infección viral y angiotensina II, e induce la activación de la fase inicial de la inflamación, conllevando un aumento de la permeabilidad vascular, secreción de sustancias proinflamatorias y quimio atrayentes celulares (IL-6, IL-8 MCP-1), además de la activación del complemento C5a (52)(54).

Otra citoquina que ha demostrado relevancia en pacientes COVID-19 es IL-2, secretada principalmente por linfocitos T auxiliares activados, ejerciendo funciones inmunitarias estimulantes y reguladoras. Asociado a ella, se ha demostrado que el aumento de niveles séricos de IL-2R en células endoteliales y su respuesta puede estar implicada directamente en la fisiopatología de COVID-19 por acción directa a nivel del endotelio (52)(55).

Finalmente, en el ámbito proinflamatorio, es importante mencionar que las citoquinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6 y TNF α elevadas en pacientes infectados por

SARS-CoV-2 induce a pérdida de funciones antitrombóticas y antiinflamatorias normales de las células endoteliales, desencadenando desregulación de la coagulación, del sistema del complemento, activación plaquetaria y reclutamiento de leucocitos en microvasculatura (51)(55).

3.2. Enfermedades cardiovasculares asociadas a SARS-CoV-2

3.2.1. Lesión miocárdica y miocarditis

Las presentaciones graves por COVID-19 aparentemente son capaces de inducir una agresión al miocardio, definida como pacientes que presentan un aumento de los niveles de troponina, siendo un indicador de peor diagnóstico y mortalidad de pacientes infectados. Con ella se ven aumentados el recuento de leucocitos, niveles de dímero D, PCR, ferritina e IL-6 plasmático, correlacionado con la hiperactividad inflamatoria y lesión miocárdica asociada o no a SDRA. A modo de definición, la miocarditis es una enfermedad inflamatoria del corazón caracterizada por infiltrados inflamatorios y lesión miocárdica sin causa isquémica (56).

Dentro de la literatura, se ha buscado evaluar la presencia de lesión miocárdica en pacientes recuperados por la enfermedad por COVID-19 para poder apreciar el impacto que posee la infección viral a nivel del miocárdico. La gran mayoría de los estudios son de cohorte de tipo retrospectivo. Puntmann, et al. (57) incluyó dentro de sus estudios 100 pacientes alemanes, los cuales distribuyó en pacientes controles sanos y emparejados por factores de riesgo controlando en ellos diferentes valores de laboratorio relacionados con complicaciones cardíacas vinculadas a lesión miocárdica. Se encontró que la troponina T de alta sensibilidad (hsTnT) era detectable (3 pg-/mL o más) en 71 pacientes recientemente recuperados de COVID-19 (71%) y significativamente elevada (13,9 pg/mL o más) en 5 pacientes (5%). Al comparar pacientes control sanos y emparejados por factor de riesgo, evidenció que los pacientes que se recuperaron recientemente de COVID-19 tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo más baja, volúmenes del ventrículo izquierdo más altos, una masa del ventrículo izquierdo más alta y T1 y T2 nativos elevados. Por otro lado, un 78% de los casos registrados tuvieron hallazgos anormales en la RMC, incluyendo aumento de T1 nativo del miocardio (n = 73), aumento de T2 nativo del miocardio (n = 60), realce tardío de gadolinio del miocardio (n = 32) y realce pericárdico (n = 22). Todos estos

resultados revelan la existencia de un compromiso e inflamación cardiacos asociado a SARS-CoV-2.

Giustino, Gennaro et al. (58), caracterizaron la lesión miocárdica en pacientes con COVID-19 mediante un estudio de cohorte multicéntrico que incluyó 7 hospitales de Nueva York y Milán. Los pacientes hospitalizados habían sido sometidos a evaluación electrocardiográfica y ecocardiográfica transtorácica (ETT) durante su hospitalización inicial. Se observó la presencia de lesión miocárdica en 190 pacientes (62,3%). Al comparar estos pacientes con aquellos sin lesión miocárdica, los pacientes con lesión miocárdica tenían más anomalías electrocardiográficas, biomarcadores inflamatorios más altos y una mayor prevalencia de anomalías ecocardiográficas importantes que incluían anomalías del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo, disfunción global del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo grado II o III, disfunción ventricular derecha y derrames pericárdicos. Además, se atribuyó que la lesión miocárdica produce un aumento de la mortalidad hospitalaria, especialmente si existen anomalías ecocardiográficas.

Los informes de casos de miocarditis en COVID-19 proporcionan evidencia de inflamación cardíaca. Las autopsias muestran infiltrados inflamatorios compuestos de macrófagos y, en menor medida, linfocitos T CD4 +. Estos infiltrados mononucleares están asociados a regiones de necrosis de cardiomiocitos que, según los criterios de Dallas, define la miocarditis. Un estudio que mostró mediante análisis de PCR en tiempo real del tejido cardíaco detección del genoma viral en el 35% de los pacientes muertos por SARS-CoV-2. Esto es indicativo de la generación de daño directo o indirecto producto del cuadro clínico sistémico originado por SARS-CoV-2, pero aún se requieren más estudios para respaldar la presencia directa viral a nivel del cardiomiocito (2).

3.2.2. Mecanismos de lesión miocárdica

Bavishi, Chirag y col. (35) organizan y atribuyen seis posibles mecanismos causales de lesión miocárdica en pacientes infectados por SARS-CoV-2: hiperinflamación y tormenta de citocinas mediada a través de células T y monocitos que conducen a miocarditis, insuficiencia respiratoria e hipoxemia que provocan daño a los miocitos cardíacos, regulación negativa de la expresión de ACE-2 y vías de señalización protectoras posteriores en los miocitos cardíacos, hipercoagulabilidad y desarrollo de trombosis microvascular coronaria, lesión endotelial difusa y “endotelitis” en varios órganos, incluido el corazón como consecuencia directa de la participación viral del SARS-CoV-2 y / o como resultado de la respuesta inflamatoria del hospedero, e inflamación y / o estrés que provocan la rotura de la placa coronaria o un desajuste entre la oferta y la demanda que conduce a isquemia / infarto de miocardio (IM).

Se ha podido esclarecer que producto de la tormenta de citoquinas desencadenada por la respuesta inmune descontrolada por SARS-COV-2 y consiguiente inflamación sistémica, pudiese resultar en daño miocárdico. Dicho evento desencadena la inflamación miocárdica que puede resultar en una disminución abrupta de la contractilidad cardíaca, generando déficit inotrópico, aumento de las presiones de llenado e insuficiencia cardíaca aguda (25)(56).

La miocarditis relacionada con el SARS-CoV-2 se ha descrito como una disfunción ventricular aguda importante asociada con edema miocárdico difuso e incluso se ha enfatizado que ésta pudiese ocurrir incluso sin presencia de sintomatología de afección del tracto respiratorio mayor (56).

Esfandiarei y McManus et al. (60) que la fisiopatología de la miocarditis viral es resultado de una combinación entre lesión celular directa y citotoxicidad mediada por

linfocitos T, lo cual puede verse agravado con la tormenta de citoquinas. La principal citoquina en este fenómeno parece ser la interleucina 6 (IL-6), quien desencadena las respuestas proinflamatorias de las células inmunitarias, incluidos los linfocitos T. Este proceso provoca la activación de los linfocitos T y una mayor liberación de citocinas inflamatorias, que estimulan más linfocitos T, lo que conduce a un ciclo de retroalimentación positiva de activación inmune y daño miocárdico. Se cree que el cardiotropismo de los linfocitos T surge de la interacción entre el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) producido por el corazón y c-Met, un receptor de HGF en linfocitos T naïve.

En cuanto al mecanismo directo de daño cardiovascular por SARS-CoV-2, uno de los modelos fisiopatológicos propuestos y descritos en la literatura por Siripanthong, B. y colaboradores (19) establece que SARS-CoV-2 utiliza la proteína de espícula (preparada por TMPRSS2) para unirse a ACE-2 y permitir la entrada a las células. SARS-CoV-2, a nivel intracelular podría afectar la formación de gránulos de estrés a través de su proteína accesoria, de esta forma sin la presencia de gránulos de estrés el virus puede replicarse y dañar la célula. Los linfocitos T naïve se pueden cebar para antígenos virales a través de células presentadoras de antígeno y cardiotropismo por el HGF producido por el corazón. En el caso de los linfocitos T CD8 + cebados migran al miocardio y causan inflamación a través de citotoxicidad mediada por células (56).

3.2.3. Curso clínico

En la tabla 4 se muestra las Etapas clínicas de la infección por COVID-19 y cambios fisiopatológicos estipulados por Bavishi, Chirag y col. (35) hasta el desarrollo del daño miocárdico. Se pueden evidenciar las diferentes etapas según gravedad asociado a sus signos y síntomas y cuadros clínicos y fisiopatológicos asociados.

Tabla 3. Etapas clínicas de la infección por COVID-19 y cambios fisiopatológicos

	<i>Etapa Temprana (Protección inmune)</i>		<i>Etapa avanzada (Hiperinflamación)</i>		
Etapas clínicas	<i>Asintomático/ Infección presintomática</i>	<i>Enfermedad Leve</i>	<i>Enfermedad moderada</i>	<i>Enfermedad severa</i>	<i>Enfermedad crítica</i>
Sintomatología clínica	Test positivo para SARS-CoV-2 pero sin síntomas	Signos y síntomas (fiebre, tos, dolor de garganta, malestar general, dolor de cabeza, dolor muscular) sin dificultad para respirar, disnea o imágenes anormales	Evidencia de enfermedad de las vías respiratorias inferiores por evaluación clínica o imagenología y SpO ₂ > 93% en aire ambiente	Frecuencia respiratoria > 30 latidos por minuto, SpO ₂ ≤ 93% en el aire ambiente, PaO ₂ / FiO ₂ < 300 o infiltrados pulmonares > 50%	Insuficiencia respiratoria, shock séptico y / o disfunción multiorgánica
Signos clínicos		Lifocitopenia, leucopenia, PCR elevada.	Imágenes anormales y alteraciones leves en los marcadores hematológicos e inflamatorios	Trastornos marcados en marcadores hematológicos, cardíacos, hepáticos, de coagulación e inflamatorios.	
	<i>Fase de respuesta al virus</i>			<i>Fase de respuesta inmune del huésped</i>	
	<i>Daño agudo al miocardio</i>				

Descripción: En la tabla 3 se visualizan los estadios clínicos basados en las pautas de tratamiento del Instituto Nacional de Salud. La lesión miocárdica aguda se observa típicamente en etapas avanzadas de la enfermedad y se asocia con un peor pronóstico. Tomada y modificada de Bavishi, Chirag y col., 2020 (35).

3.2.4. Biomarcadores de lesión miocárdica

En la exploración física se ha informado la presencia de hipotensión, taquicardia, taquipnea, signos de bajo gasto cardíaco y un tercer ruido cardíaco. El electrocardiograma (ECG) puede mostrar elevación difusa del segmento ST con morfología cóncava en asociación con un aumento significativo de troponina, péptido natriurético cerebral (BNP) /

NT-proBNP y evidencia de actividad inflamatoria. Además, la ecocardiografía transtorácica puede demostrar hipocinesia difusa con engrosamiento del miocardio y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mientras que la resonancia magnética cardíaca revela edema intersticial difuso (56).

Los niveles de biomarcadores de lesión miocárdica se ven afectados por muchos factores, como infección, hipoxia y función renal, por lo tanto, se debe considerar la posibilidad de "falsos positivos" de lesión miocárdica en pacientes con COVID-19. Más específicamente, la presencia o ausencia de lesión miocárdica o miocarditis no debe basarse únicamente en biomarcadores de lesión miocárdica, sino que debe alcanzarse después de una cuidadosa consideración de todos los parámetros clínicos del paciente, junto con los resultados de los procedimientos y pruebas auxiliares, tales como electrocardiograma (ECG), imagenología y patología.

En base a lo estipulado por Bavishi C, et al. (35) acerca de biomarcadores cardíacos en la infección por COVID-19 aclara que la lesión miocárdica aguda en COVID-19 puede variar desde elevación asintomática de troponinas cardíacas hasta miocarditis fulminante y choque circulatorio. Para realizar un análisis de los biomarcadores Bavishi C, et. al. analiza documentación tales como Guía clínica china para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía por COVID-19 (séptima edición), documento 40 de la Organización Mundial de la Salud: Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha la enfermedad COVID-19 (versión 1.2, 13 de marzo de 2020), y protocolos de tratamiento sobre el manejo hospitalario de COVID-19 de varios hospitales de EE. UU.

La Guía clínica china para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía por COVID-19 (séptima edición) recomienda evaluar las enzimas miocárdicas en pacientes ingresados con infección por COVID-19. De manera similar, el documento 40 de la Organización Mundial de la Salud: Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave

cuando se sospecha la enfermedad COVID-19 (versión 1.2, 13 de marzo de 2020) también recomienda pruebas de laboratorio para la lesión miocárdica aguda al ingreso y según esté clínicamente indicado. El Colegio Americano de Cardiología establece que 'solo medir la troponina si el diagnóstico de Infarto Agudo al Miocardio (IAM) se está considerando por motivos clínicos. Los protocolos de tratamiento sobre el manejo hospitalario de COVID-19 de varios hospitales de EE. UU. han incluido hs-troponina como parte de la evaluación de laboratorio de rutina. Se debe considerar la evaluación de NT-proBNP si está clínicamente indicado. La resonancia magnética cardíaca y la biopsia endomiocárdica son pruebas más definitivas (35).

Los hallazgos electrocardiográficos de la lesión miocárdica relacionada con COVID-19 se puede evidenciar diferentes escenarios tales como: depresión e inversión de la onda T, depresión del segmento ST y ondas Q, todos compatibles con isquemia miocárdica (49).

A nivel imagenológico, la ecocardiografía puede evaluar morfológicamente los cambios estructurales y funcionales en el miocardio lesionado por la infección por SARS-CoV-2. Se ha informado de una reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y del movimiento anormal de la pared que se muestra en el ecocardiograma en pacientes hospitalizados con COVID-19 con lesión miocárdica. Sin embargo, estos cambios en la imagen cardíaca pueden ser, hasta cierto punto, atribuibles a trastornos cardíacos preexistentes (61). Por otro lado, el signo de edema miocárdico e hipocinesia ventricular encontrado por ecocardiografía o resonancia magnética sugiere un estado crítico de los pacientes con COVID-19. En cuanto a la tomografía computarizada también se aprovecha para explorar la aparición de lesión miocárdica en pacientes con COVID-19. La densidad del tejido adiposo epicárdico evaluada por la tomografía computarizada de tórax puede servir como un parámetro valioso de la lesión miocárdica con una mayor producción de citocinas y activación inflamatoria (49).

Hasta hoy en día las complicaciones crónicas y a largo plazo por miocarditis relacionada a COVID-19 no se han descrito, siendo la inflamación aguda y la lesión del corazón el foco actual de atención. La mayoría de los pacientes infectados experimentan síntomas leves y autolimitados, por lo que son gestionables en la comunidad y no se someten a pruebas clínicas como Electrocardiogramas (ECG) o imágenes cardíacas. Sin embargo, se ha reportado en algunos de estos pacientes sobreviviente al episodio agudo, pueden tener riesgo de arritmias posteriores. Mientras que, en un estudio de pacientes con miocarditis activa y curada, la taquicardia ventricular monomórfica y las arritmias ventriculares regulares fueron más frecuentes en aquellos con miocarditis curada que en la aguda (59)(56).

3.2.5. Estrategias de manejo

El tratamiento de COVID-19 se ha restringido principalmente a medidas de atención de apoyo, ya que se dispone de pocas terapias específicas para tratar esta enfermedad. Aunque la enfermedad respiratoria es la manifestación clínica dominante de la infección por COVID-19, para los pacientes graves y en estado crítico, además del tratamiento centrado en el soporte respiratorio, la evaluación y el tratamiento de la insuficiencia multiorgánica es vital (35).

El examen clínico de cabecera, complementado con una ecografía manual, si está disponible, por el mismo médico puede ayudar a diagnosticar los primeros signos de descompensación cardíaca y respiratoria y puede reducir potencialmente las pruebas posteriores. La medición inicial de hs-troponina en el momento de la hospitalización con monitorización longitudinal (según el curso clínico) durante la estancia hospitalaria puede ayudar a identificar un subconjunto de pacientes con evidencia de lesión miocárdica aguda y peor pronóstico. La ecocardiografía y otras modalidades de imágenes, incluidas la

resonancia magnética cardíaca y la tomografía computarizada cardíaca, solo deben realizarse si se espera que proporcionen un beneficio clínico significativo (35)(49).

En pacientes en los que la probabilidad previa a la prueba de un evento coronario agudo es baja, las troponinas elevadas suelen ser un marcador de enfermedad sistémica crítica. La elevación persistente de hs-troponina debe revisarse junto con otros marcadores de inflamación como ferritina sérica, IL-6, enzimas hepáticas, panel de coagulación y debe intensificarse el tratamiento para abordar la etiología subyacente. se debe considerar iniciar la anticoagulación sistémica después de sopesar los riesgos y los beneficios. Por otro lado, Varios agentes antivirales y antiinflamatorios se utilizan / están bajo investigación en pacientes con COVID-19, sin embargo, se esperan pruebas concluyentes con respecto a su eficacia y seguridad (49).

Los pacientes con lesión miocárdica aguda que se tratan de forma conservadora y aquellos que se recuperan de la infección por COVID-19 deben ser seguidos de cerca para garantizar el cumplimiento de la terapia médica dirigida por las pautas. En conclusión, todas las decisiones clínicas, incluidas las intervenciones, deben individualizarse y adaptarse cuidadosamente en función de una revisión exhaustiva de los riesgos / beneficios.

3.3. Otras afecciones cardiovasculares

3.3.1. Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca se genera como consecuencia de diferentes mecanismos de agresión miocárdica directa por acción viral, daño inflamatorio directo e indirecto, hipoxia y aumento de aterotrombosis como consecuencia de la desestabilización inflamatoria de las placas de ateroma como resultado de la disfunción miocárdica aguda (25).

A nivel fisiopatológico, el daño directo causado por SARS-CoV-2 se da como resultado de la unión de la glicoproteína S1, después de la activación por las proteasas de transmembrana serina 2 ubicada en los receptores ACE-2 a nivel de pericitos miocárdicos principalmente. En consecuencia, se lleva a un daño tisular directo y una regulación baja de los receptores a nivel del tejido (31)(56).

Nuevamente, el aumento de troponina sérica es informado en pacientes con enfermedades cardiovasculares de pacientes de este tipo, el cual se correlacionó con un aumento de la mortalidad y marcador de mal pronóstico (56).

3.3.2. Infarto agudo al miocardio (IAM)

Existen variadas hipótesis que relacionan la presencia de IAM con cuadros clínicos de COVID-19. La existencia de inflamación agravada, hipoxemia, inmovilización y CID pueden culminar en un estado protrombótico del paciente, por lo que en base a la Cuarta Definición Universal de IAM, se puede precipitar en IAM tipo 1, relacionada a la presencia de una placa aterosclerótica inestable, desencadenante en trombosis coronaria y posterior infarto (56)(59).

En otro ámbito, se ha sugerido que algunas proteínas de unión y glicoproteínas de la envoltura viral pueden unirse tanto a la porfirina como a la cadena β de la hemoglobina. Este evento puede conducir a la disminución de la hemoglobina sérica disponible, hipoxemia y consecuencias pulmonares y cardíacas. La incapacidad para realizar intercambio gaseoso a nivel pulmonar recae en una intensa inflamación pulmonar, y en base a la Cuarta Definición de IAM, se define un IAM tipo 2, que se produce debido a una demanda de oxígeno del miocardio que no es satisfecha, que se produce por la hipoxemia asociada a un aumento de la demanda cardíaca debido a una infección sistémica (56).

3.3.3. Miocardiopatía de Takotsubo

La miocardiopatía de takotsubo corresponde a un diagnóstico diferencial importante en la lesión miocárdica, donde se detalla la existencia de cambios en pruebas de laboratorio y ECG típicos; como aumento de troponina NTPro-BNP, inversión de la onda T y elevación del segmento ST, además de un ecocardiograma transtorácico que revela disfunción del ventrículo izquierdo. asociada con hipercinesia en el abombamiento apical, característica de la miocardiopatía de takotsubo (56)(59).

Esta enfermedad es una miocardiopatía no isquémica caracterizada por el debilitamiento transitorio de los miocitos y la posterior inflamación apical del ventrículo izquierdo. Sus manifestaciones clínicas imitan las del síndrome coronario agudo (dolor torácico, anomalías del ECG y elevaciones de biomarcadores cardíacos). Sin embargo, la miocardiopatía takotsubo generalmente está precedida por un factor de estrés emocional o físico (2).

Clínicamente se han descrito informes de casos de pacientes COVID-19 que presentaron el síndrome de takotsubo relacionado con la infección vírica, donde se detallaba signos de insuficiencia cardiaca leve (62).

Aunque el mecanismo por el cual la infección por SARS-Cov-2 puede precipitar el del síndrome de takotsubo no está del todo claro, la infección vírica se ha asociado con un estado de inflamación sistémica que podría actuar como desencadenante.

3.3.4. Arritmias

Existe poca evidencia en la literatura que correlacione fisiopatológicamente las arritmias a SARS-CoV-2, pero ésta se puede ver potencialmente relacionada con el cuadro de miocarditis viral por COVID-19. Se especifica que la miocarditis fulminante asociada a un choque cardiogénico puede estar relacionada con el desarrollo de arritmias ventriculares y auriculares. La principal causa es la inflamación del miocardio acompañada de necrosis severa, desarrolla puntos de reentrada en el circuito eléctrico evolucionando en taquicardia y fibrilación ventriculares (56)(64)(51).

Por otro lado, se ha evidenciado que los pacientes que evolucionan con una fase inflamatoria severa desarrollan hipoxemia severa y desorden hidroelectrolítico, causando arritmias potencialmente relacionadas con desequilibrio del potasio, describiendo a su vez bloqueo auriculoventricular completo transitorio en pacientes críticos, lo que aumenta ante la posibilidad de miocarditis o debido al aumento de la presión en la arteria pulmonar (59).

En conclusión, las arritmias no se deben a un efecto directo de la infección por COVID-19, sino que probablemente sean el resultado de una enfermedad sistémica. Por tanto, pueden deberse principalmente a hipoxia causada por la afectación viral directa del

tejido pulmonar, miocarditis o respuesta inmune anormal del hospedero, o secundariamente como resultado de isquemia miocárdica, distensión miocárdica debido a hipertensión pulmonar, alteraciones electrolíticas, volumen intravascular desequilibrios y efectos secundarios de los medicamentos (51)(63).

3.3.5. Tromboembolismo venoso

El tromboembolismo venoso, corresponde a una enfermedad potencialmente mortal que se produce cuando partes de un trombo se desprenden desde alguna parte del territorio venoso, migra y se enclava en las arterias pulmonares. Dicho evento, conlleva afecciones a nivel pulmonar y cardiaco, la oclusión genera un aumento de la presión dentro de la arteria pulmonar debilitando el ventrículo derecho. Mientras, que a nivel pulmonar se produce una disminución notable de la circulación generando una deficiente oxigenación de la sangre que repercutiendo negativamente en la oxigenación de tejidos y órganos (65).

Se ha descrito que la infección causada por COVID-19 predispone a un estado protrombótico por mecanismos directos, tal como microvasculitis por daño viral, o indirectos, como regulación baja de ACE-2, hipoxia y CID. Este mecanismo fisiopatológico está respaldado por los altos valores de dímero D en pacientes con TEP y COVID-19, que presentan una alta sensibilidad y especificidad para la presencia de trombos en la angiotomografía de tórax. De esta forma, el este evento puede incrementar el riesgo de trombosis arterial y venoso, como la trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar (56).

Varios estudios informaron la activación de la coagulación, especialmente en pacientes críticamente enfermos con infección por SARS-CoV-2. Se ha notificado en pacientes sobrevivientes de eventos trombóticos niveles significativamente más altos de dímero D y producto de degradación de fibrina (FDP), mayor tiempo de protrombina y

tiempo de tromboplastina parcial activada. Además, la actividad del factor von Willebrand (vWF) y el antígeno vWF (vWF Ag) aumentaron considerablemente, así como el factor VIII, lo que indica un estado procoagulante activado por el endotelio mediado por inflamación (18).

El principal inhibidor fibrinolítico descrito en la patogenia del SDRA es el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), el cual se encuentra elevado en el SARS-CoV, lo que indica un estado hipofibrinolítico asociado con el estado procoagulante. Asociado a ello, la invasión viral directa de las células endoteliales o la activación indirecta mediada por el complemento podrían ser responsables de la disfunción endotelial y la exocitosis de multímeros de vWF inusualmente grandes, así como de la activación plaquetaria, lo que conduce a la microtrombogénesis (18).

4. EPIDEMIOLOGÍA SARS-COV-2

4.1. Situación Global

En base a datos epidemiológicos extraídos desde la Organización Panamericana de Salud (OPS) en su última actualización epidemiológica (66), desde la confirmación de los primeros casos de COVID-19 hasta el 13 de abril de 2021, han sido notificados 136.115.434 casos acumulados confirmados de COVID-19, incluidas 2.936.916 defunciones en todo el mundo, de los cuales 43% de los casos y 48% de las defunciones fueron aportadas por la región de las Américas.

Se menciona, además, las subregiones de América del Norte y América del Sur contribuyeron con la mayor proporción de casos y defunciones, aportando 59% y 60% y 39% y 38%, respectivamente, durante el último trimestre. Donde hasta el 13 de abril de 2021, los 56 países y territorios de la Región de las Américas han notificado 58.571.081 casos confirmados acumulados de COVID-19, incluidas 1.419.170 defunciones desde la detección de los primeros casos en la Región en enero del 2020.

La evidencia epidemiológica y los reportes clínicos demuestran la relación existente del mal pronóstico de las infecciones respiratorias virales en pacientes con patología respiratoria crónica, cáncer activo o inmunosupresión. En tal caso, se ha mostrado la marcada predilección de SARS-CoV-2 por los pacientes con alto riesgo cardiovascular (fenómeno en investigación), donde tal como se ha abordado a lo largo de la revisión, el COVID-19 posee la capacidad de producir daño y disfunción miocárdica. Todo ello evidenciado mediante la elevación de la troponina y las anomalías electrocardiográficas como hallazgos frecuentes.

En la literatura, gran cantidad de revisiones recurren a la asociación de la patología cardíaca y SARS-CoV-2 mediante reportes de casos clínicos. Uno de los casos clínicos recurridos y analizados corresponde a pacientes de China, donde se subraya la importancia de la lesión cardíaca en la COVID-19 severa. En dichos reportes, se ha constatado que en alrededor del 20% de los pacientes se observó elevación de la troponina I y hs-TNI (troponina ultrasensible). Indicando una prevalencia de hipertensión arterial (59,8% vs 23,4%, $p < 0,001$), diabetes (24,4% vs 12,0%, $p = 0,008$), enfermedad coronaria (29,3% vs 6,0%, $p < 0,001$) e insuficiencia cardíaca crónica (14,6 vs 1,5%, $p < 0,001$). Sin embargo, el dato más relevante es la fuerte relación entre lesión cardíaca y mortalidad por COVID-19: 51,2% con lesión vs 4,5% sin ella ($p < 0,001$).

4.2. Situación Nacional

En Chile, en base a datos obtenidos de “Informe de Epidemiología N° 124 por Enfermedad de SARS-CoV-2 (COVID-19)” generado por el departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud (67). Hasta el 27 de mayo de 2021 han ocurrido 1.621.748 casos de COVID-19, con una tasa de 8.334,5 por 100.000 habitantes. Esta tasa es la incidencia acumulada, es decir, el total de casos diagnosticados (confirmados y probables) desde el 3 de marzo 2020, fecha del primer caso, hasta la fecha de emisión de este informe.

Demuestraban la existencia de mayores tasas de incidencia acumulada por 100.000 habitantes, según casos confirmados por laboratorio se localizaban en la Región de Magallanes (17.170,7), Región de Tarapacá (11.713,7) y Región de Los Ríos (10.516,1).

Asimismo, se menciona, en base a los datos de casos notificados confirmados y probables notificados en EPIVIGILA, que la mediana de edad es de 38 años, donde el 8,00% correspondieron a menores de 15 años, el 26,33% a personas de 15-29 años, el 29,22% a personas de 30-44 años, el 27,00% a personas de 45-64 años, mientras que el 9,45% restante a adultos de 65 y más años.

En base al área de investigación, existe una importante relación entre la existencia de comorbilidades cardiovasculares y complicaciones sistémicas, que requerirán el ingreso a una unidad de cuidados intensivos. Se ha estimado una proporción de casos por COVID-19 notificados con antecedentes de hospitalización o no, donde son nombrados los antecedentes de hipertensión, enfermedad cardiovascular y cardiopatía crónica como comorbilidades asociadas a la infección viral, tal como muestra la figura 6 y tabla 4.

Estos datos permiten evidenciar una clara relación en el grado de mal pronóstico y comorbilidades de tipo cardiovascular, metabólicas, respiratorias y de otro tipo.

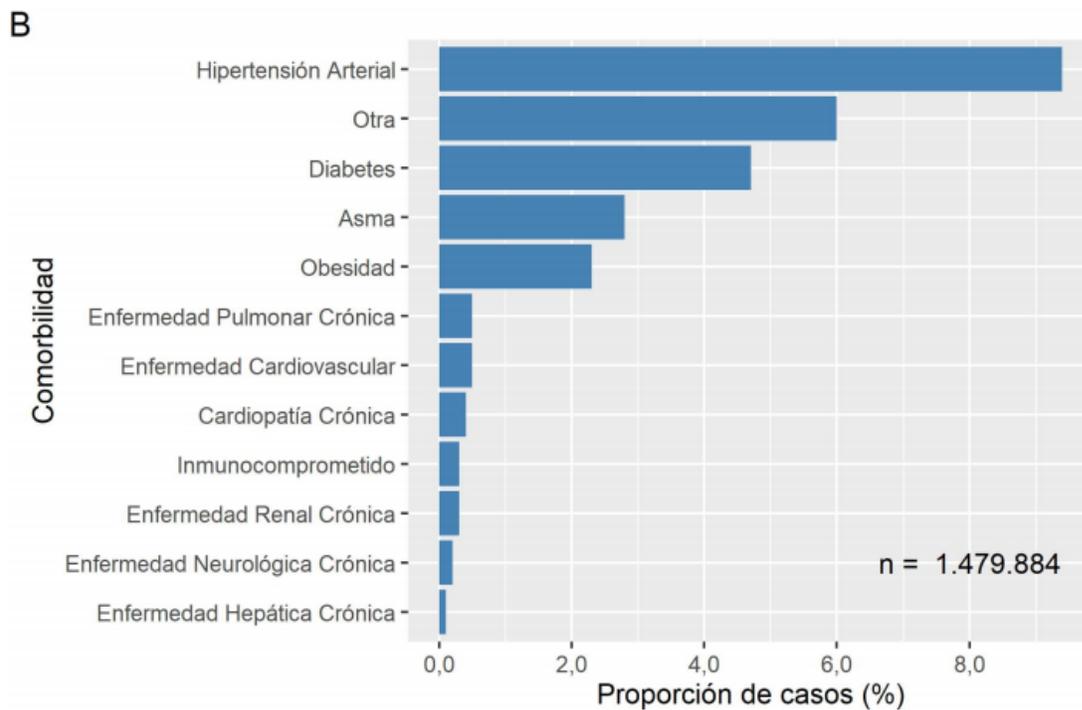


Ilustración 6. *Antecedentes de comorbilidad y COVID-19.* En la figura N° 4 se indica la proporción de casos por COVID-19 notificados (confirmados y probables) con antecedentes de hospitalización (A) o no (B) según presencia de comorbilidades. Chile, al 27 de mayo de 2021. Tomada desde: Departamento de Epidemiología MINSAL, 2021 (67).

Tabla 4. *Antecedentes de comorbilidad y COVID-19*

Comorbilidades	Hospitalizados		Sin Hospitalización	
	N°	%	N°	%
Hipertensión Arterial	44.881	35,7	139.104	9,4
Diabetes	27.784	22,1	69.115	4,7
Otra	17.206	13,7	88.288	6
Obesidad	8.850	7	33.883	2,3
Enfermedad Pulmonar Crónica	5.405	4,3	6.954	0,5
Enfermedad Renal Crónica	4.567	3,6	4.752	0,3
Asma	4.383	3,5	41.447	2,8
Cardiopatía Crónica	4.125	3,3	6.106	0,4
Enfermedad Cardiovascular	4.115	3,3	6.910	0,5
Inmunocomprometido	2.570	2	4.812	0,3
Enfermedad Neurológica Crónica	2.503	2	3.583	0,2
Enfermedad Hepática Crónica	1.150	0,9	861	0,1

Descripción: En la tabla 4 se visualizan los datos asociados a figura 6, mediante el cual el departamento de epidemiología del MINSAL apoyó material gráfico. Tomada desde: Departamento de Epidemiología MINSAL, 2021 (67).

Si bien la evidencia epidemiológica determina que la mayor cantidad de casos reportados en Chile presentan presentaciones clínicas pulmonares asociadas a COVID-19, la presencia de comorbilidades cardiovasculares, como patologías cardiacas asociadas al efecto viral (aunque son presentadas en menor medida) son un ámbito interesante en el estudio epidemiológico y clínico. Cabe destacar que en la literatura científica chilena el reporte de casos clínicos de SARS-CoV-2 asociado a afecciones cardiovasculares es escaso, por lo que gran parte de la literatura se sujeta de reportes internacionales que demuestran una asociación cardiovascular y vírica.

CONCLUSIONES

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 han surgido diversas publicaciones que reportan y asocian mecanismos patológicos relacionados con la lesión miocárdica y SARS-CoV-2. Muchos reportes clínicos e informes muestran factores patogénicos directos e indirectos inducidos por la infección viral, como la infección de cardiomiocitos por SARS-CoV-2 mediada por ACE-2, hipoxia, alteración de la microcirculación, aumento de la coagulación y trombogénesis y la tormenta de citoquinas, que podrían contribuir al desarrollo de lesión miocárdica en COVID-19.

En cuanto al impacto a nivel del miocardio, si bien los eventos cardiovasculares son reportados en menor medida y normalmente se asocian a patologías de base, se ha asociado significativamente la lesión miocárdica y eventos cardiovasculares que involucran alteración de electrocardiogramas y biomarcadores cardiacos, con un mal pronóstico en los pacientes infectados por el virus.

Epidemiológicamente, se ha evidenciado que la mayor cantidad de casos reportados de COVID-19 tanto a nivel nacional como mundial cursan con presentaciones clínicas pulmonares asociadas a SARS-COV-2. La presencia de comorbilidades cardiacas, así como de patologías cardiovasculares asociadas al agente viral son menores, pero que toma relevancia en el desarrollo de cuadros con un mayor riesgo de muerte. Es por esto que clarificar, organizar e identificar los mecanismos patológicos involucrados en el avance clínico de este virus a nivel cardiovascular es de relevancia, lo que permitiría una mayor comprensión del evento fisiopatológico y poder determinar un mejor manejo clínico y diagnóstico asociado COVID-19 y su impacto cardiovascular.

Cabe destacar el importante rol etiopatológico de ACE-2, por lo que conocer el mecanismo de interacción y proteínas y/o moléculas asociadas a la internalización del SARS-CoV-2 puede ser de gran ayuda a nivel terapéutico y científico.

Aún se requiere de mayor evidencia clínica y experimental que permitan esclarecer totalmente los eventos asociados al desarrollo de patologías cardiovasculares vinculadas directa o indirectamente a SARS-CoV-2. Es por ello que la adición de nuevas evidencias clínicas y de investigación experimental permitirán la mejor comprensión de los mecanismos asociados a COVID-19 y su impacto a nivel del miocardio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soy, M., Keser, G., Atagündüz, P., Tabak, F., Atagündüz, I., & Kayhan, S. (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. In *Clinical Rheumatology* (Vol. 39, Issue 7, pp. 2085–2094). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05190-5>
2. Akhmerov, A., & Marbán, E. (2020). COVID-19 and the Heart. In *Circulation Research* (Vol. 126, Issue 10, pp. 1443–1455). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>
3. South, A. M., Diz, D. I., & Chappell, M. C. (2020). COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. In *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* (Vol. 318, Issue 5, pp. H1084–H1090). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/AJPHEART.00217.2020>
4. Aragón-Nogales, R., Vargas-Almanza, I., & Miranda-Novales, M. G. (2019). COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr*, 86(6), 213–218. <https://doi.org/10.35366/91871>
5. Chen, Y., Liu, Q., & Guo, D. (2020). Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. In *Journal of Medical Virology* (Vol. 92, Issue 4, pp. 418–423). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/jmv.25681>
6. Pastian-Soto, G. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *International Journal of Odontostomatology*, 14(3), 331–337. <https://doi.org/10.4067/s0718-381x2020000300331>
7. Ruiz-Bravo, A., Jiménez-Valera, M., Ruiz-Bravo, A., & Jiménez-Valera, M. (2020). SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 61(2), 63–79. <https://doi.org/10.30827/ars.v61i2.15177>
8. Jungreis, I., Nelson, C. W., Ardern, Z., Finkel, Y., Krogan, N. J., Sato, K., Ziebuhr, J., Stern-Ginossar, N., Pavesi, A., Firth, A. E., Gorbalenya, A. E., & Kellis, M. (2021). Conflicting and ambiguous names of overlapping ORFs in the SARS-CoV-

- 2 genome: A homology-based resolution. *Virology*, 558, 145–151. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.02.013>
9. Nomburg, J., Meyerson, M., & DeCaprio, J. A. (2020). Pervasive generation of non-canonical subgenomic RNAs by SARS-CoV-2. *Genome Medicine*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-020-00802-w>
10. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
11. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001017>
12. Park, W. B., Kwon, N. J., Choi, S. J., Kang, C. K., Choe, P. G., Kim, J. Y., Yun, J., Lee, G. W., Seong, M. W., Kim, N. J., Seo, J. S., & Oh, M. D. (2020). Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 35(7). <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84>
13. Lin, L., Lu, L., Cao, W., & Li, T. (2020). Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. In *Emerging Microbes and Infections* (Vol. 9, Issue 1, pp. 727–732). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>
14. Siddiqi, H. K., & Mehra, M. R. (2020). COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. In *Journal of Heart and Lung Transplantation* (Vol. 39, Issue 5, pp. 405–407). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
15. Shi, Y., Wang, Y., Shao, C., Huang, J., Gan, J., Huang, X., Bucci, E., Piacentini, M., Ippolito, G., & Melino, G. (2020). COVID-19 infection: the perspectives on

- immune responses. In *Cell Death and Differentiation* (Vol. 27, Issue 5, pp. 1451–1454). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
16. Tizaoui, K., Zidi, I., Lee, K. H., Ghayda, R. A., Hong, S. H., Li, H., Smith, L., Koyanagi, A., Jacob, L., Kronbichler, A., & Shin, J. Il. (2020). Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission for coronavirus disease 19 (Covid-19). In *International Journal of Biological Sciences* (Vol. 16, Issue 15, pp. 2906–2923). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/ijbs.48812>
 17. Nishiga, M., Wang, D. W., Han, Y., Lewis, D. B., & Wu, J. C. (2020). COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. In *Nature Reviews Cardiology* (Vol. 17, Issue 9, pp. 543–558). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0413-9>
 18. Labò, N., Ohnuki, H., & Tosato, G. (2020). Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. In *Cells* (Vol. 9, Issue 7). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/cells9071583>
 19. Bourgonje, A. R., Abdulle, A. E., Timens, W., Hillebrands, J. L., Navis, G. J., Gordijn, S. J., Bolling, M. C., Dijkstra, G., Voors, A. A., Osterhaus, A. D. M. E., van der Voort, P. H. J., Mulder, D. J., & van Goor, H. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). In *Journal of Pathology* (Vol. 251, Issue 3, pp. 228–248). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/path.5471>
 20. Amraei, R., & Rahimi, N. (2020). COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. In *Cells* (Vol. 9, Issue 7). NLM (Medline). <https://doi.org/10.3390/cells9071652>
 21. Li, Y., Zhou, W., Yang, L., & You, R. (2020). Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. In *Pharmacological Research* (Vol. 157, p. 104833). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104833>
 22. Tizaoui, K., Zidi, I., Lee, K. H., Ghayda, R. A., Hong, S. H., Li, H., Smith, L., Koyanagi, A., Jacob, L., Kronbichler, A., & Shin, J. Il. (2020). Update of the current knowledge on genetics, evolution, immunopathogenesis, and transmission

- for coronavirus disease 19 (Covid-19). In *International Journal of Biological Sciences* (Vol. 16, Issue 15, pp. 2906–2923). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/ijbs.48812>
23. Pons, S., Fodil, S., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020). The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. In *Critical Care* (Vol. 24, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
 24. Liang, Y., Wang, M. L., Chien, C. S., Yarmishyn, A. A., Yang, Y. P., Lai, W. Y., Luo, Y. H., Lin, Y. T., Chen, Y. J., Chang, P. C., & Chiou, S. H. (2020). Highlight of Immune Pathogenic Response and Hematopathologic Effect in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-Cov-2 Infection. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 11, p. 1022). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01022>
 25. Bansal, M. (2020). Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 14(3), 247–250. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>
 26. Chilazi, M., Duffy, E. Y., Thakkar, A., & Michos, E. D. (2021). COVID and Cardiovascular Disease: What We Know in 2021. In *Current Atherosclerosis Reports* (Vol. 23, Issue 7). Springer. <https://doi.org/10.1007/s11883-021-00935-2>
 27. Tavazzi, G., Pellegrini, C., Maurelli, M., Belliato, M., Sciutti, F., Bottazzi, A., Sepe, P. A., Resasco, T., Camporotondo, R., Bruno, R., Baldanti, F., Paolucci, S., Pelenghi, S., Iotti, G. A., Mojoli, F., & Arbustini, E. (2020). Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European Journal of Heart Failure*, 22(5), 911–915. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1828>
 28. D’Onofrio, N., Scisciola, L., Sardu, C., Trotta, M. C., De Feo, M., Maiello, C., Mascolo, P., De Micco, F., Turriziani, F., Municinò, E., Monetti, P., Lombardi, A., Napolitano, M. G., Marino, F. Z., Ronchi, A., Grimaldi, V., Hermenean, A., Rizzo, M. R., Barbieri, M., ... Marfella, R. (2021). Glycated ACE2 receptor in diabetes: open door for SARS-COV-2 entry in cardiomyocyte. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01286-7>

29. Laurence, C., Haini, M., Thiruchelvam, T., Derrick, G., Burch, M., Yates, R. W. M., & Simmonds, J. (2020). Endomyocardial Biopsy in a Pediatric Patient with Cardiac Manifestations of COVID-19. *Circulation: Heart Failure*, 13(11), 690–692. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007384>
30. Dhakal, B. P., Sweitzer, N. K., Indik, J. H., Acharya, D., & William, P. (2020). SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. In *Heart Lung and Circulation* (Vol. 29, Issue 7, pp. 973–987). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.05.101>
31. Hafiane, A. (2020). SARS-CoV-2 and the cardiovascular system. In *Clinica Chimica Acta* (Vol. 510, pp. 311–316). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.019>
32. Haga, S., Yamamoto, N., Nakai-Murakami, C., Osawa, Y., Tokunaga, K., Sata, T., Yamamoto, N., Sasazuki, T., & Ishizaka, Y. (2008). Modulation of TNF- α -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- α production and facilitates viral entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(22), 7809–7814. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711241105>
33. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
34. Verdecchia, P., Cavallini, C., Spanevello, A., & Angeli, F. (2020). The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. In *European Journal of Internal Medicine* (Vol. 76, pp. 14–20). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037>
35. Bavishi, C., Bonow, R. O., Trivedi, V., Abbott, J. D., Messerli, F. H., & Bhatt, D. L. (2020). Special Article - Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. In *Progress in Cardiovascular Diseases* (Vol. 63, Issue 5, pp. 682–689). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.05.013>

36. Cao, Q., Lei, H. Y., Yang, M. L., Wei, L., Dong, Y. M., Xu, J. H., Nasser, M., Liu, M. Q., Zhu, P., Xu, L. Y., & Zhao, M. Y. (2021). Impact of cardiovascular diseases on COVID-19: A systematic review. In *Medical Science Monitor* (Vol. 27, pp. e930032-1). International Scientific Information, Inc. <https://doi.org/10.12659/MSM.930032>
37. Khan, Z., Shen, X. Z., Bernstein, E. A., Giani, J. F., Eriguchi, M., Zhao, T. V., Gonzalez-Villalobos, R. A., Fuchs, S., Liu, G. Y., & Bernstein, K. E. (2017). Angiotensin-converting enzyme enhances the oxidative response and bactericidal activity of neutrophils. *Blood*, *130*(3), 328–339. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-752006>
38. Saleh, J., Peyssonnaud, C., Singh, K. K., & Edeas, M. (2020). Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. In *Mitochondrion* (Vol. 54, pp. 1–7). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.06.008>
39. Omidkhoda, N., Wallace Hayes, A., Reiter, R. J., & Karimi, G. (2019). The role of MicroRNAs on endoplasmic reticulum stress in myocardial ischemia and cardiac hypertrophy. In *Pharmacological Research* (Vol. 150, p. 104516). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104516>
40. Komaravelli, N., & Casola, A. (2014). Respiratory Viral Infections and Subversion of Cellular Antioxidant Defenses NIH Public Access. In *Journal of pharmacogenomics & pharmacoproteomics* (Vol. 5, Issue 4). NIH Public Access. [/pmc/articles/PMC4288774/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2488774/)
41. Chouvarine, P., Legchenko, E., Geldner, J., Riehle, C., & Hansmann, G. (2019). Hypoxia drives cardiac miRNAs and inflammation in the right and left ventricle. *Journal of Molecular Medicine*, *97*(10), 1427–1438. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01817-6>
42. Angelini, D. J., Su, Q., Yamaji-Kegan, K., Fan, C., Skinner, J. T., Champion, H. C., Crow, M. T., & Johns, R. A. (2009). Hypoxia-induced mitogenic factor (HIMF/FIZZ1/RELM α) induces the vascular and hemodynamic changes of pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*, *296*(4), L582. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90526.2008>

43. Jong, W. M. C., ten Cate, H., Linnenbank, A. C., de Boer, O. J., Reitsma, P. H., de Winter, R. J., & Zuurbier, C. J. (2016). Reduced acute myocardial ischemia–reperfusion injury in IL-6-deficient mice employing a closed-chest model. *Inflammation Research*, 65(6), 489–499. <https://doi.org/10.1007/s00011-016-0931-4>
44. Wang, J., Jiang, M., Chen, X., & Montaner, L. J. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. In *Journal of Leukocyte Biology* (Vol. 108, Issue 1, pp. 17–41). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/JLB.3COVR0520-272R>
45. Bauman, J. L., & Tisdale, J. E. (2020). Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Era of SARS – CoV2: Caution on Their Cardiac Toxicity. In *Pharmacotherapy* (Vol. 40, Issue 5, pp. 387–388). Pharmacotherapy Publications Inc. <https://doi.org/10.1002/phar.2387>
46. Principi, N., & Esposito, S. (2020). Chloroquine or hydroxychloroquine for prophylaxis of COVID-19. In *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 20, Issue 10, p. 1118). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30296-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30296-6)
47. Yang, Z., Prinsen, J. K., Bersell, K. R., Shen, W., Yermalitskaya, L., Sidorova, T., Luis, P. B., Hall, L., Zhang, W., Du, L., Milne, G., Tucker, P., George, A. L., Jr., Campbell, C. M., Pickett, R. A., Shaffer, C. M., Chopra, N., Yang, T., ... Murray, K. T. (2017). Azithromycin Causes a Novel Proarrhythmic Syndrome. *Circulation. Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(4). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.115.003560>
48. Limsreng, S., Marcy, O., Ly, S., Ouk, V., Chanroern, H., Thavary, S., Boroath, B., Canestri, A., Viretto, G., Delfraissy, J. F., & Ségéral, O. (2016). Dyslipidemias and elevated cardiovascular risk on lopinavir-based antiretroviral therapy in Cambodia. *PLoS ONE*, 11(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160306>
49. Wei, Z. Y., Geng, Y. J., Huang, J., & Qian, H. Y. (2020). Pathogenesis and management of myocardial injury in coronavirus disease 2019. In *European*

- Journal of Heart Failure* (Vol. 22, Issue 11, pp. 1994–2006). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1967>
50. Wang, Y. D., Zhang, S. P., Wei, Q. Z., Zhao, M. M., Mei, H., Zhang, Z. L., & Hu, Y. (2020). COVID-19 complicated with DIC: 2 cases report and literatures review. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi = Zhonghua Xueyexue Zazhi*, 41(3), 245–247. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0001>
51. Dherange, P., Lang, J., Qian, P., Oberfeld, B., Sauer, W. H., Koplán, B., & Tedrow, U. (2020). Arrhythmias and COVID-19: A Review. In *JACC: Clinical Electrophysiology* (Vol. 6, Issue 9, pp. 1193–1204). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2020.08.002>
52. Pons, S., Fodil, S., Azoulay, E., & Zafrani, L. (2020). The vascular endothelium: The cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. In *Critical Care* (Vol. 24, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03062-7>
53. Ashraf, U. M., Abokor, A. A., Edwards, J. M., Waigi, E. W., Royfman, R. S., Hasan, S. A. M., Smedlund, K. B., Hardy, A. M. G., Chakravarti, R., & Koch, L. G. (2021). Sars-cov-2, ace2 expression, and systemic organ invasion. In *Physiological Genomics* (Vol. 53, Issue 2, pp. 51–60). American Physiological Society. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00087.2020>
54. Laudes, I. J., Chu, J. C., Huber-Lang, M., Guo, R.-F., Riedemann, N. C., Sarma, J. V., Mahdi, F., Murphy, H. S., Speyer, C., Lu, K. T., Lambris, J. D., Zetoune, F. S., & Ward, P. A. (2002). Expression and Function of C5a Receptor in Mouse Microvascular Endothelial Cells. *The Journal of Immunology*, 169(10), 5962–5970. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.169.10.5962>
55. Zhang, J., Tecson, K. M., & McCullough, P. A. (2020). Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. In *Reviews in Cardiovascular Medicine* (Vol. 21, Issue 3, pp. 315–319). IMR Press Limited. <https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126>
56. Azevedo, R. B., Botelho, B. G., Hollanda, J. V. G. de, Ferreira, L. V. L., Junqueira de Andrade, L. Z., Oei, S. S. M. L., Mello, T. de S., & Muxfeldt, E. S. (2021).

- Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. In *Journal of Human Hypertension* (Vol. 35, Issue 1, pp. 4–11). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41371-020-0387-4>
57. Puntmann, V. O., Carerj, M. L., Wieters, I., Fahim, M., Arendt, C., Hoffmann, J., Shchendrygina, A., Escher, F., Vasa-Nicotera, M., Zeiher, A. M., Vehreschild, M., & Nagel, E. (2020). Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, 5(11), 1265–1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
58. Giustino, G., Croft, L. B., Stefanini, G. G., Bragato, R., Silbiger, J. J., Vicenzi, M., Danilov, T., Kukar, N., Shaban, N., Kini, A., Camaj, A., Bienstock, S. W., Rashed, E. R., Rahman, K., Oates, C. P., Buckley, S., Elbaum, L. S., Arkonac, D., Fiter, R., Goldman, M. E. (2020). Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(18), 2043–2055. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.069>
59. Siripanthong, B., Nazarian, S., Muser, D., Deo, R., Santangeli, P., Khanji, M. Y., Cooper, L. T., & Chahal, C. A. A. (2020). Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*, 17(9), 1463–1471. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
60. M, E., & BM, M. (2008). Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis. *Annual Review of Pathology*, 3, 127–155. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.PATHMECHDIS.3.121806.151534>
61. Deng, Q., Hu, B., Zhang, Y., Wang, H., Zhou, X., Hu, W., Cheng, Y., Yan, J., Ping, H., & Zhou, Q. (2020). Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *International Journal of Cardiology*, 311, 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.03.087>
62. Oyarzabal, L., Gómez-Hospital, J. A., & Comin-Colet, J. (2020). Tako-tsubo syndrome associated with COVID-19. *Revista Espanola de Cardiologia*, 73(10), 846. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.06.022>

63. Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2020). Cardiovascular complications in COVID-19. In *American Journal of Emergency Medicine* (Vol. 38, Issue 7, pp. 1504–1507). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
64. Babapoor-Farrokhran, S., Gill, D., Walker, J., Rasekhi, R. T., Bozorgnia, B., & Amanullah, A. (2020). Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sciences*, 253, 117723. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117723>
65. Información básica sobre tromboembolismo venoso (coágulos de sangre) | CDC. (n.d.). Revisada el 5 de mayo, 2021, desde <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/dvt/facts.html>
66. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 14 de abril de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS;2021 [citado 23 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-11-marzo-2021>
67. Informe epidemiológico N°124 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) [Internet]. Chile; 2021 [citado 23 mayo 2021]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/nuevo-coronavirus-2019-ncov/informe-epidemiologico-covid-19/>