

UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“MUERTE SÚBITA ASOCIADA A COVID 19”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

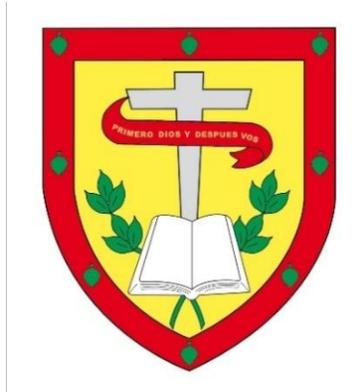
AUTOR: JESSICA ALEXANDRA JUNCAL ZHAGUI

DIRECTOR: DR. JOSÉ RODRIGO MENDOZA RIVAS

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

“MUERTE SÚBITA ASOCIADA A COVID 19”

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: JESSICA ALEXANDRA JUNCAL ZHAGUI

DIRECTOR: JOSÉ RODRIGO MENDOZA RIVAS

CUENCA - ECUADOR

2021

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORIA Y RESPONSABILIDAD

Jessica Alexandra Juncal Zhagui portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0106727944. Declaro ser el autor de la obra: "Muerte súbita asociada a COVID 19", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 08 de **noviembre de 2021**



Jessica Alexandra Juncal Zhagui

C.I. 010672794

RESUMEN

Antecedentes: la COVID-19 se manifiesta como una enfermedad sistémica afectando especialmente el componente cardiorrespiratorio (como infarto de miocardio, disfunción ventricular, arritmias e incluso muerte súbita (MS).

Objetivo: describir la muerte súbita asociada a COVID-19

Materiales y métodos: con base a los criterios de inclusión y exclusión, se realizó una búsqueda bibliográfica entre los años 2020 a 2021, 25 artículos fueron seleccionados para elaborar esta revisión bibliográfica.

Resultados: la fisiopatología de la MS es multifactorial, se evidencia que la afectación por la COVID-19 tiene el potencial de generar lesiones directas en el tejido cardiaco, lesión de la vasculatura cardiaca, además de efecto ligados a la respuesta inmune del huésped como la tormenta de citoquinas; generando una prevalencia del 10% de MS. Los factores de riesgo que la rodean son la edad, sexo masculino, comorbilidades como hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus o la susceptibilidad genética en afroamericanos. El diagnóstico oportuno de tromboembolia pulmonar y miocarditis, anticoagulación al existir elevación de los biomarcadores inflamatorios, desfibrilador implantable, control de las comorbilidades, ejercicio físico, figuran entre las recomendaciones para disminuir la MS.

Conclusiones: la fisiopatología de la MS por COVID-19 aún no se dilucida, pero entre ellos, la afectación de la vasculatura cardiaca es la más frecuente. El control de las comorbilidades y la formación de hábitos saludables es relevante para combatir este desenlace adverso de la COVID-19.

PALABRAS CLAVE: MUERTE SÚBITA, MUERTE SÚBITA CARDÍACA, SARS-COV-2, COVID-19, FISIOPATOLOGÍA, EPIDEMIOLOGIA, FACTORES DE RIESGO, ESTRATEGIAS DE SALUD.

ABSTRACT

Background: COVID-19 manifests as a systemic disease especially affecting the cardiorespiratory component (such as myocardial infarction, ventricular dysfunction, arrhythmias, and even sudden death (SD)). **Objective:** To describe sudden death associated with COVID-19. **Materials and methods:** Based on the inclusion and exclusion criteria, a literature search was performed between the years 2020 to 2021, 25 articles were selected to prepare this literature review. **Results:** The pathophysiology of SD is multifactorial, it is evident that involvement by COVID-19 has the potential to generate direct lesions in cardiac tissue, lesion of the cardiac vasculature, in addition to effects linked to the host immune response such as cytokine storm; generating a prevalence of 10% of SD. The risk factors that surround it are age, male sex, comorbidities such as arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, or genetic susceptibility in African Americans. Timely diagnosis of pulmonary thromboembolism and myocarditis, anticoagulation when inflammatory biomarkers are elevated, implantable defibrillator, control of comorbidities, physical exercise, are among the recommendations to reduce SD. **Conclusions:** the pathophysiology of SD due to COVID-19 has not yet been elucidated, but among them, cardiac vasculature involvement is the most frequent. The control of comorbidities and the formation of healthy habits are relevant to combat this adverse outcome of COVID-19.

KEYWORDS: SUDDEN DEATH, SUDDEN CARDIAC DEATH, SARS-COV-2, COVID-19, PATHOPHYSIOLOGY, EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, HEALTH STRATEGIES.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT	6
ÍNDICE.....	7
CAPÍTULO I	9
1.1 INTRODUCCIÓN.....	9
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
1.3 JUSTIFICACIÓN.....	13
CAPÍTULO II	14
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo general.....	14
2.2 Objetivos específicos	14
CAPÍTULO III	15
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	15
3.1 Tipo de estudio.....	15
3.2 Criterios de inclusión y exclusión	15
3.3 Adquisición de la evidencia.....	15
3.3.1 Búsqueda bibliográfica	15
3.4 Búsqueda de información.....	16
3.5 Bibliométrica	16
3.6 Características de los estudios incluidos	16
CAPÍTULO IV.....	17
4 RESULTADOS	17
4.1 Fisiopatología de la muerte súbita asociada a COVID-19.....	17
4.3 Perfil epidemiológico de la muerte súbita asociada a COVID-19.....	21
4.2 Factores de riesgo para la muerte súbita asociada a COVID-19.....	24
4.4 Recomendaciones médicas para pacientes con riesgo de muerte súbita asociada a COVID-19.....	26
CAPÍTULO V.....	28
5.1 DISCUSIÓN	28
5.2 Limitaciones.....	38
5.3 Implicaciones en la práctica clínica	38
CAPÍTULO VI.....	39

6.1	CONCLUSIONES.....	39
6.2	RECOMENDACIONES	39
CAPÍTULO VII.....		40
7.1	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	40
CAPÍTULO VIII		46
8 ANEXOS		46
8.1	Anexo N° 1. Diagrama de selección de artículos	46
8.2	Anexo N° 2. Oficio de aceptación de director	47
8.3	Anexo N° 3. Oficio de aceptación de asesor de metodología de investigación	48
8.4	Anexo N° 4. Informe de antiplagio	49
8.5	Anexo N° 5. Autorización de publicación en el repositorio institucional	50
CAPITULO IX.....		51
9.1.	Financiamiento.....	51
9.2.	Aspectos éticos.....	51
9.3.	Recursos humanos	51
9.4.	Cronograma de trabajo.....	51

CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

Desde su aparición en Wuhan, China, a finales de 2019, el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2), virus responsable de la denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), (1) ha infectado a nivel global a más de 182 millones de personas según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a pesar de la adopción de medidas destinadas a "aplanar la curva", ha cobrado la vida cerca de cuatro millones de personas, en Latinoamérica se reporta alrededor de 72 millones de casos y cerca de dos millones de muertes (a fecha de 01/07/2021) (2). Según el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos (EEUU) han ocurrido 120.2 millones de infecciones totales estimadas, 767000 muertes (a fecha de 29/05/2021) (3). En Ecuador, para el 29 de julio de 2021 hay 483733 casos confirmados y 31454 muertes (2).

El COVID-19 se manifiesta principalmente como una infección del tracto respiratorio, los datos indican que debe considerarse como una enfermedad sistémica que implica múltiples componentes, el renal, cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, hematopoyético, inmunológico (4)(5), demostrando predisposición a la trombosis venosa (embolia pulmonar) (6) y compromiso cardíaco como insuficiencia cardíaca aguda (3%-33%) (7), coque cardiogénico (9%-17%) (8), infarto de miocardio (0.9%-11%) (7), disfunción ventricular (izquierda [10%-41%], derecha [33%-47%], biventricular [3%-15%]) (9), arritmias (9%-17%) (7) e incluso muerte súbita (MS) (10).

Esta pandemia ha puesto un gran reto para la sanidad de todo el mundo (11) dejando a la comunidad médica en busca de respuestas, ya que los pacientes presentan variedad de síntomas en diferentes etapas de la infección (12). Algunos pacientes leves tienen el potencial de deteriorarse inesperadamente en primeras etapas de la enfermedad o el proceso de recuperación, mientras otros desarrollan rápidamente el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fallo multiorgánico (FMO) o MS (13), ésta última, es definida por la OMS como la muerte repentina e inesperada, ya sea dentro de la hora siguiente a la aparición de los síntomas (presenciada) o dentro de las 24 horas siguientes

a haber sido observada con vida y sin síntomas (no presenciada) (14). Según el Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón de 2016, que define la MS como "una muerte natural debida a causas cardíacas, anunciada por la pérdida repentina de pulso y respiración " (15).

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La MS se sitúa como una de las causas principales de muerte a nivel mundial, ya que representa entre el 15% y el 20% de todas las muertes registradas y más del 50% de las muertes de origen cardiovascular. Tradicionalmente se ha considerado que las arritmias ventriculares malignas en el marco de la enfermedad arterial coronaria (80% de casos) como el principal mecanismo de la MS y, en particular, de MS extrahospitalaria (16). En Occidente ocurren entre 450000 a 500000 muertes anuales (17). Aunque la asociación causal directa de la MS y la COVID-19 sigue sin demostrarse, el análisis de los datos sugiere una asociación plausible, siendo notificado un aumento en la incidencia de MS tanto en la parte hospitalaria como comunitaria (18).

Más del 40% de los síntomas en cardiología están relacionados con las arritmias, además del infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca, las arritmias suelen ser uno de los tres principales riesgos asociados a las infecciones víricas, debido a la miocarditis, los efectos proinflamatorios y el aumento de la estimulación simpática. En un informe de Wuhan, el 16,7% de pacientes hospitalizados y el 44,4% de cuidados intensivos con COVID-19 presentaban arritmias (19). Zhou et al. (20) observaron que al menos el 17% de los casos tenían un nivel elevado de troponina y el 23% presentaban insuficiencia cardíaca. Además, una causa no rítmica, como una embolia pulmonar o una insuficiencia respiratoria fulminante, es otra causa plausible de la MS de estos pacientes (21). Además, las interacciones farmacológicas para el tratamiento de COVID-19 pueden originar arritmias, cardiomiopatía o MS (22,23)

Se ha asociado la tormenta de citocinas con la MS, donde la interleuquina 6 (IL-6) rápidamente elevada tiene el potencial de provocar la MS en pacientes con COVID-19 crítico (24)(25), más allá de los factores fisiopatológicos que pueden explicar su mayor incidencia, existe un amplio informe sobre la carga desproporcionada del COVID-19 en las comunidades desfavorecidas (16). Los datos de Italia sugieren una asociación positiva y significativa con la propagación del COVID-19 y un mayor número de MS, incrementando un 58% en el número de MS en comparación con el año anterior, observado un aumento del doble de casos en París. Aunque la MS puede estar

relacionado en parte por COVID-19, efectos indirectos como el aislamiento, cambios de comportamiento y los problemas del sistema sanitario también pueden estar contribuyendo (18).

Datos relacionados con el COVID-19 siguen desenmascarando las disparidades que los residentes negros e hispanos en Estados Unidos tienen en relación con la MS, afectándolos en mayor medida, posiblemente en relación con niveles de educación, la pobreza y el empleo (influyentes sociales de la salud), teniendo un impacto significativo en los resultados sanitarios, e indicadores de desigualdades estructurales (disparidades en la riqueza y educación) se han visto implicados en las altas tasas de mortalidad durante la pandemia de COVID-19 (16).

La MS ha surgido como una de las problemáticas más preocupantes de la infección por COVID-19 (18), ya que, pese a su incidencia general pequeña, su prevalencia es alta entre las personas en riesgo, fundamentalmente en la población masculina entre 35 a 40 años, dando como resultado un número de casos mayor de MS en general (26).

1.2.1 Pregunta de investigación

¿Cuál es la fisiopatología, epidemiología y recomendaciones médicas sobre la muerte súbita asociada a COVID-19?

1.3 JUSTIFICACIÓN

En el Plan Nacional para el Desarrollo en el Ecuador (2021-2025) (27) el acceso a los servicios sanitarios es contemplado en el objetivo N° 1, además que, en las Prioridades de Investigación del Ministerio de Salud Pública (MSP) (28) se encuentran las enfermedades cardiovasculares expresadas en el área N° 5 y según las estadísticas nacionales de Ecuador, reportando más 400 mil casos de COVID-19, y más 31 mil fallecidos (6.5%) (2), sostienen la realización este trabajo, debido a que el COVID-19, es un problema sanitario global que puede llegar a presentar mortalidad significativas de no ser tratada con los recursos y tiempo adecuados.

A pesar de que las medidas preventivas y terapéuticas para reducir la carga en el sistema de salud, su mortalidad permanece siendo elevada, para el cual es necesario que el personal sanitario posea una actualización acerca de los múltiples aspectos de esta patología, estableciendo patrones de conductas más precisas, por medio de identificación y tratamiento rápido a los pacientes con riesgo de muerte súbita, siendo esencial para reducir la mortalidad.

Este trabajo bibliográfico será planificado por etapas, las mismas que tienen que ser aprobadas por tutores y asesores, concluido este trabajo, el mismo será puesto a disposición del público general en la base de datos del repositorios de la Universidad Católica de Cuenca, cuyos beneficiarios directos serán los habitantes del Ecuador

CAPÍTULO II

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Describir la fisiopatología, epidemiología y recomendaciones médicas sobre la muerte súbita asociada a COVID-19.

2.2 Objetivos específicos

1. Describir la fisiopatología de la muerte súbita asociada a COVID-19.
2. Explicar la incidencia epidemiológica de la muerte súbita asociada a COVID-19.
3. Identificar los factores de riesgo para la muerte súbita asociada a COVID-19.
4. Establecer recomendaciones médicas para pacientes con riesgo de muerte súbita asociada a COVID-19.

CAPÍTULO III

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Estudio bibliográfico narrativo

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

3.2.1 Criterios de inclusión

- **Población/indicaciones clínicas:** estudios con poblaciones diagnosticadas con COVID-19 y muerte súbita.
- **Tiempo de publicación:** 2020 al 2021.
- **Idioma:** inglés y español.
- **Tipos de publicación:** metaanálisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados, estudios de cohortes, revisiones bibliográficas.

3.2.2 Criterios de exclusión

Cartas, editoriales, erratas, tesis de pregrado (literatura gris).

3.3 Adquisición de la evidencia

3.3.1 Búsqueda bibliográfica

Se realizó un estudio bibliográfico obteniendo artículos de relevancia científica desde las bases de datos públicas y acceso gratuito como PubMed, Web of Science, Science Direct y Scielo, utilizando términos del Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y operadores booleanos: Y, AND; NO, NOT y O, OR.

Términos MeSH: ((“Death, Sudden/epidemiology”[Mesh] OR “Death, Sudden/mortality”[Mesh] OR “Death, Sudden/physiopathology”[Mesh] OR “Death, Sudden/therapy”[Mesh])) AND “COVID-19”[Mesh]

Términos DeCS: muerte súbita, muerte súbita cardíaca, SARS-CoV-2, COVID-19, fisiopatología, epidemiología, factores de riesgo, estrategias de salud.

3.3.2 Selección de estudios.

Mediante el método PRISMA (29), se evaluó y seleccionó los diferentes artículos de rigor científico, los cuales cumplieron especificaciones de los criterios de inclusión y exclusión definidos en el protocolo de estudio. Todo este proceso de la selección de estudios se hizo constar en un diagrama de flujo que estratifica la pérdida de estudios en la identificación-cribado-elegibilidad-selección de los artículos científicos.

3.4 Búsqueda de información

Tras la búsqueda exhaustiva de documentos de las bases de datos mencionadas fueron identificados 375 artículos in extenso, 301 recopilados desde Pubmed, Science Direct 39, Web of Science 20, Cochrane 1 y 14 de Scielo. Fueron apartados 350 documentos ya que 15 eran duplicados y 334 no cumplieron con los criterios de inclusión. 25 artículos fueron estudiados y aceptados para la elaboración de esta revisión bibliográfica (Anexo N° 1).

3.5 Bibliométrica

Scimago Journal Rank fue utilizado para la métrica bibliográfica

Cuartil	Cantidad de revistas
Q1	52
Q2	10
Q3	10
Q4	8
TOTAL	80

3.6 Características de los estudios incluidos

Los documentos seleccionados fueron organizados con base a su relevancia e importancia científica, siendo plasmadas de manera resumida cada uno de ellos de la siguiente manera: autor/es, año, diseño, número participantes y resultados.

CAPÍTULO IV

4 RESULTADOS

4.1 Fisiopatología de la muerte súbita asociada a COVID-19.

El proceso de infección celular inicia con la unión de la proteína pico (proteína S) del virus SARS-COV-2 a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA 2) en la membrana de la célula huésped de la nasofaringe y parénquima pulmonar. La proteína S se divide en las poliproteínas S1 y S2 por medio de la relación con la proteasa transmembrana serina 2 del huésped. El virus ingresa en la célula mediante endocitosis donde el ARN se libera de su envoltura, e inicia su replicación usando la ARN polimerasa (30). pasa por el aparato de Golgi (para el embalado), luego va al retículo endoplásmico para su fusión y liberación en el citosol. El SARS-CoV-2 infecta predominantemente los neumocitos alveolares de tipo II, células endoteliales vasculares y macrófagos en los alvéolos del pulmón (figura N°1) (31) .

Hay al menos tres formas en las que el SARS-CoV2 puede afectar al corazón y al sistema vascular (figura N°2). El primero es que el virus puede infectar directamente las células del miocardio u otras células del corazón (figura N°1 y 2) (32), ingresando a las células mediante la unión de su proteína pico al receptor ECA-2, que están en el corazón, pulmones, intestinos y riñones (30,32).

En segundo lugar, el virus accede a las células utilizando la enzima de superficie de la membrana ECA 2 como receptor, que tiene importantes efectos funcionales en el sistema cardiovascular (CV), provocando un estado de hipercoagulabilidad sistémica (30).

La tercera forma en que el virus puede afectar al corazón y al sistema CV es a través de la desregulación e hiperactividad inmunitaria, con sobreexpresión de IL-1B, IFN- γ , IP-10 y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) (figura N°4) (13,18).

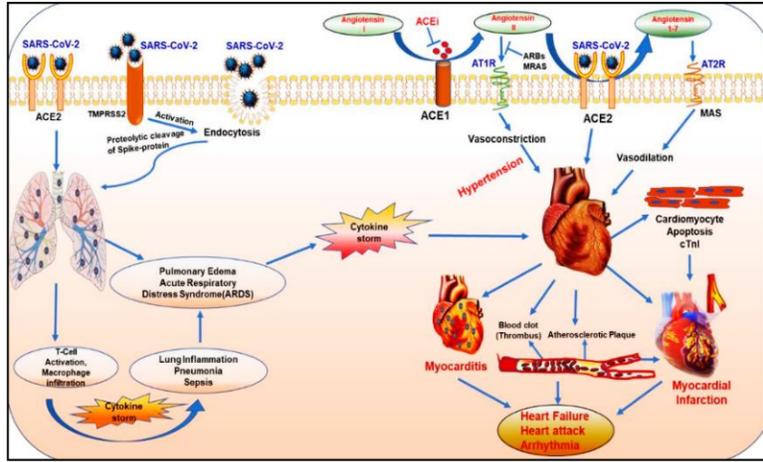


Figura N°1. Fisiopatología e la afectación cardiaca por el SARS-CoV-2 (fuente: Samidurai et al. (33))

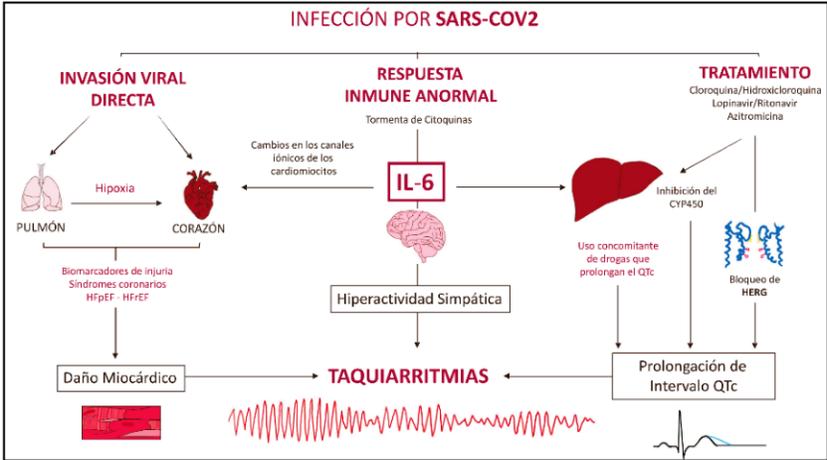


Figura N°2. Repercusiones cardiovasculares de la COVID-19. (fuente Fitz e al.(26))

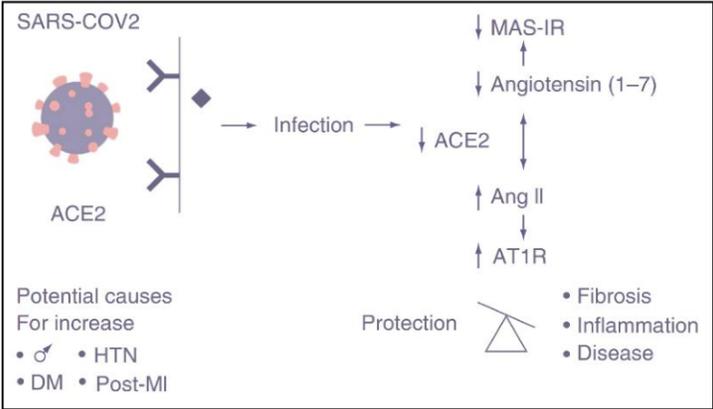


Figura N° 3. Enzima convertidora de angiotensina-2 y la infección por SARS-CoV-2. (fuente: Shah et al. (31))

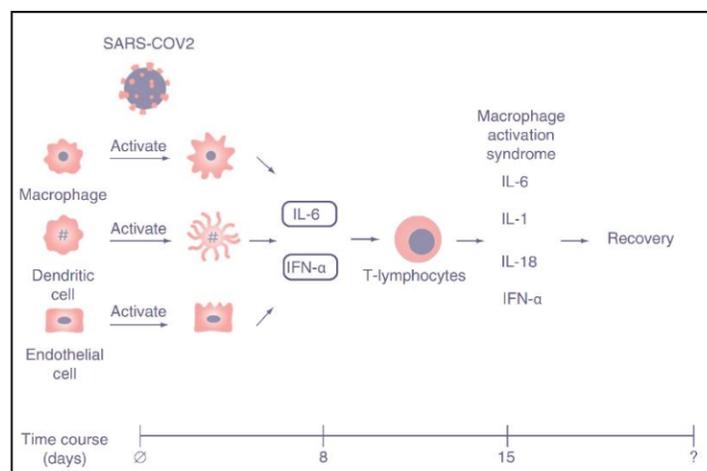


Figura N° 4. Las células inmunitarias son activadas por el SARS-CoV-2, lo que provoca la liberación de citoquinas, como la IL-6 y el IFN- α . (fuente: Shah et al. (31))

Hipoxia y desajuste entre la demanda y el suministro del miocardio

Tres fases delimitan la infección aguda por SARS-CoV2 y su progresión, siendo estas la fase de infección temprana, fase pulmonar y fase de hiperinflamación grave. En el transcurso de la fase temprana el virus se encarga de ingresar al tejido pulmonar e inicia su replicación, estimulando la respuesta inflamatoria innata con lo que aparecen las manifestaciones tempranas de la enfermedad. En la segunda fase hay incremento del daño pulmonar, con la subsecuente hipoxia y estrés cardiovascular (figura N°2); en un grupo de pacientes, la respuesta inflamatoria continúa extendiéndose hasta tornarse sistémica, pudiendo producir daños a órganos distantes del pulmón (32).

Terapia antiviral inducida

Se han empleado varias terapias antivirales para contrarrestar la infección por COVID-19; sin embargo, algunas han demostrado tener efectos secundarios perjudiciales para el sistema cardíaco. La cloroquina y la hidroxiclороquina provocan prolongación del intervalo QT, aumentando el peligro de Torsades de Pointes y predispone a la arritmia, especialmente cuando se combinan con azitromicina. Otros medicamentos como el Ritonavir y la Ribavirina potencian la hiperlipidemia; mientras que el Tocilizumab (TCZ) y el Interferón alfa 2B (IFN) provocan hipertensión, todo lo cual puede dar lugar a complicaciones cardíacas (figura N° 2) (32).

Tabla N° 1. Estudios sobre fisiopatología de la muerte súbita asociada a COVID-19

Autor	Año	Diseño	Resultados
Dhakal B. et al. (30)	2020	Revisión bibliográfica	Los niveles elevados de citoquinas pueden provocar una respuesta inflamatoria sistémica y una lesión miocárdica, que pueden predisponer a arritmias auriculares y ventriculares. Las taquiarritmias malignas de nueva aparición, como la taquicardia ventricular (TV) monomórfica sostenida y la TV polimórfica en el contexto de biomarcadores cardíacos elevados, deben hacer sospechar la existencia de una miocarditis.
Yadav R. et al. (18)	2020	Revisión bibliográfica	El mecanismo de la MS en COVID-19 puede ser multifactorial. Sin embargo, debido a la falta de datos, sigue siendo difícil determinar el mecanismo más común. Se han descrito tanto taquiarritmias como bradiarritmias en la COVID-19. Se han descrito arritmias que amenazan la vida en un porcentaje que oscila entre el 10 y el 16% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 grave, más comúnmente en el contexto de una troponina elevada que indica lesión miocárdica. Las arritmias y la MS a menudo se agrupan en la UCI en pacientes con enfermedades sistémicas más graves.
Fitz M. et al. (26)	2020	Revisión bibliográfica	Sumado a la invasión directa de tejidos, el SARS-CoV-2 también puede provocar una respuesta inmunitaria exagerada del huésped, que, con frecuencia, conduce a una tormenta de citoquinas, y este fenómeno puede contribuir significativamente a la disfunción multiorgánica. (13) De hecho, se han informado altos niveles de citoquinas circulantes en esta afección; particularmente la IL-6 se encuentra comúnmente aumentada en pacientes con COVID-19, lo que también se asocia con el aumento de la mortalidad intrahospitalaria.
Siripanthong B. et al. (34)	2020	Revisión bibliográfica	El SARS-CoV-2 consigue entrar en las células humanas uniendo su proteína de espiga a la proteína de membrana angiotensina-enzima convertidora 2 (ACE2). ²⁰ Sin embargo, la proteína de espiga debe ser primero escindida en los sitios S1/S2 y posteriormente en los sitios S2' para permitir la unión a ACE2. La escisión en el sitio S1/S2 parece estar mediada por la TMPRSS2, una proteína de serina. La ECA2 puede encontrarse en las células epiteliales columnares ciliadas del tracto respiratorio, en los neumocitos de tipo II y en los cardiomiocitos. Por lo tanto, es plausible que el SARS-CoV-2 infecte el corazón humano, especialmente en caso de insuficiencia cardíaca, ya que la ECA2 está regulada al alza, aunque la presencia de receptores virales no siempre predice el tropismo.
Samidurai A. et al. (33)	2020	Revisión bibliográfica	Aparte de la hipertensión y la edad, se han observado lesiones cardíacas agudas, daños cardíacos crónicos e insuficiencia cardíaca en pacientes tratados por la infección de COVID-19. Debido a la inflamación aguda, el estímulo procoagulante y la disfunción de las células endoteliales, varios virus de ARN de la gripe están implicados en el desarrollo de las placas ateroscleróticas humanas y la progresión de la aterosclerosis. La desestabilización de las placas ateroscleróticas vulnerables desencadena el infarto agudo de miocardio (IM) o la muerte cardiovascular.
Pellegrini D. et al. (35)	2021	Revisión bibliográfica	La causa patológica más común de la necrosis de los miocitos fueron los microtrombos. La composición de los microtrombos era diferente de la de los trombos intramiocárdicos de los sujetos COVID-19 negativos y de la de los trombos coronarios extraídos de los pacientes COVID-19 positivos y negativos con infarto de miocardio con elevación del segmento ST.
Raza H. et al. (32)	2121	Revisión narrativa	La muerte súbita cardíaca se ve comúnmente debido a las arritmias, que es una manifestación cardíaca común observada en los pacientes con COVID-19, especialmente aquellos con enfermedad cardiovascular (ECV) subyacente. La administración de hidroxiquina (HCQ) como opción de tratamiento potencial durante el SARS-CoV-2, inicialmente ganó popularidad, pero más tarde, su uso seguro se puso en duda debido a su seguridad cardiovascular, en gran parte derivada de los casos de arritmias cardíacas en COVID-19. La HCQ es una causa potencial de muerte súbita cardíaca en los pacientes con COVID-19.
Torre L. et al. (36)	2020	Revisión bibliográfica	El mecanismo puntual, a partir del cual esta infección por el nuevo coronavirus provoca daños en las células del corazón, no ha sido completamente aclarado; sin embargo, podrían tenerse en cuenta numerosos factores: desequilibrio entre la oferta y la demanda, respuesta inflamatoria sistémica, hipoxia, disfunción microvascular y la lesión miocárdica directa causada por el virus.
Ye Q. et al. (13)	2020	Revisión bibliográfica	Los experimentos celulares in vitro muestran que la liberación retardada de citoquinas y quimiocinas se produce en las células epiteliales respiratorias, las células dendríticas (CD) y los macrófagos en la fase inicial de la infección por el SARS-CoV. Posteriormente, las células secretan niveles bajos de los factores antivirales interferones (IFN) y niveles altos de citoquinas proinflamatorias (interleucina (IL)-1 β, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)) y quimiocinas (ligando de quimiocinas con motivo C-C (CCL)-2, CCL-3 y CCL-5). Al igual que el SARS, el MERS-CoV infecta a las células epiteliales de la vía aérea humana, a las células THP-1 (una línea celular de monocitos), a los macrófagos derivados de monocitos de la sangre periférica y a las CD, y produce niveles retardados pero elevados de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias.
Shah K. et al. (31)	2021	Revisión bibliográfica	Hay al menos tres formas en las que el SARS-CoV2 puede afectar directamente al corazón y al sistema vascular y causar enfermedad o agravar la enfermedad cardiovascular existente. En primer lugar, el virus puede infectar directamente las células del miocardio u otras células del corazón, causando efectos citopáticos directos y destrucción de los tejidos. Las pruebas de este hallazgo son limitadas, en parte debido a los pocos estudios de tejidos realizados en pacientes con COVID-19.
Zhang D. et al. (37)	2020	Revisión bibliográfica	La histopatología de los pacientes con COVID-19 mostró que los tejidos pulmonares y de otros órganos tenían reacciones inflamatorias graves. El 52% de los pacientes con COVID-19 tenían niveles elevados de IL-6 y el 86% de los pacientes tenían niveles elevados de proteína C reactiva. Tras la invasión del COVID-19, se activan factores inflamatorios, como MCP-1, TNF-α, IFN-α, IFN-β, IL-1 e IL-6, y las citoquinas producidas en exceso hacen que las células miocárdicas sufran apoptosis en cascada, lo que puede provocar lesiones miocárdicas e insuficiencia cardíaca.

4.3 Perfil epidemiológico de la muerte súbita asociada a COVID-19.

Diferentes publicaciones (38–41) han mostrado que, durante el periodo de refugio a principios de marzo de 2020, las incidencias semanales de infarto agudo de miocardio (IAM) disminuyeron hasta un 48% en comparación con un periodo similar en 2019. Planteándose que este fenómeno podría haber causado un aumento de la mortalidad por encima de la atribuible a las infecciones por COVID-19.

En el estudio realizado por Uy-Evanado et al. (42) confirmaron un número mayor de paradas cardíacas de emergencia con peor supervivencia entre el 1 de marzo al 31 de mayo de 2020 en comparación con el período similar de 2019 (hasta el 76% en comparación con el 65% en 2019). Dweck et al. (43) mencionan en su estudio en pacientes COVID-19 positivos y que no tenían una enfermedad cardíaca preexistente, el ecocardiograma era anormal en el 46%, donde la prevalencia de parada cardíaca súbita se manifestó en el 8% de pacientes según y la MS se produjo en 10% de pacientes (44)(45).

La lesión miocárdica se ha observado entre el 7% al 17% de los pacientes internados por la COVID-19 (46–48). Además, la incidencia de lesiones miocárdicas, llega al 22,2% de los pacientes que necesitaron atención en la UCI y al 59% de los pacientes que fallecieron (19,46). La miocarditis linfocítica aguda negativa al virus se ha asociado a la infección respiratoria por coronavirus (49,50). Los niveles elevados de citoquinas pueden provocar una respuesta inflamatoria sistémica y una lesión miocárdica, que pueden predisponer a arritmias auriculares y ventriculares. Las taquiarritmias malignas de nueva aparición, como la taquicardia ventricular (TV) monomórfica sostenida y la TV polimórfica en el contexto de unos biomarcadores cardíacos elevados, deben hacer sospechar una miocarditis. Se ha observado palpitaciones en el 7,3% de los pacientes (51,52) o arritmias en el 16,7%, siendo más frecuentes en los pacientes críticos de la UCI en comparación con los que no estaban en la UCI (44,4% frente al 6,9%) (19). Se han registrado casos de bloqueo cardíaco completo y fibrilación auricular en pacientes con infección por COVID-19 (53,54).

En un estudio de Zhou et al. la incidencia de insuficiencia cardiaca fue significativamente mayor en los no supervivientes que en los supervivientes (52% frente a 12%) (46). Además, continúa existiendo un alto riesgo de trombosis, donde la prevalencia de TEP fue del 15,8% (55).

Tabla N° 1. Estudios sobre incidencia epidemiológica de la muerte súbita asociada a COVID-19.

Autor	Año	Diseño	Participantes	Resultados
Xiao et al. (44)	2021	Estudio retrospectivo	141	Parada cardíaca súbita (8%), la miocarditis viral (5%), el infarto agudo de miocardio (3%)
Díaz C. et al.(56)	2021	Revisión sistemática y un meta-análisis	5199	Se notificaron 0,04% de prevalencia de MSC (IC del 95%, 0%-0,14%) en pacientes tratados con hidroxiclороquina/cloroquina + azitromicina
Yang N. et al. (45)	2021	Estudio de cohorte retrospectivo	281	La muerte súbita se produjo en 10% pacientes (14,3% ingresados en UCI).
Dweck et al. (43)	2020	Encuesta internacional prospectiva	1216	En los que no tenían una enfermedad cardíaca preexistente, el ecocardiograma era anormal en el 46%, y el 13% tenía una enfermedad grave. Los predictores independientes de las anomalías ventriculares izquierdas y derechas eran distintos, e incluían péptidos natriuréticos elevados (OR 2,96) y troponina cardíaca (OR 1,69) para los primeros, y gravedad de los síntomas COVID-19 (OR 3,19) para los segundos.

4.2 Factores de riesgo para la muerte súbita asociada a COVID-19.

El aumento de la edad > 61 años (OR: 2.81), el sexo masculino y las comorbilidades preexistentes como la hipertensión (HTA), la diabetes mellitus (DM), la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) figuran como principales elementos de riesgo de afectación cardiaca en la infección por SARS-COV-2 (57–59). Wu et al. demostraron incremento en la mortalidad en pacientes varones con edad avanzada y antecedentes de tabaquismo e hipertensión (79). Los estudios sugieren que las afecciones cardíacas preexistentes están presentes en el 8-25% de la población infectada, siendo la afección más grave en los ancianos (30,80,81). Además, un meta-análisis realizado por Li et al. (60) con 1527 pacientes en China indicó que la presencia de hipertensión, enfermedades cardíacas y diabetes era del 17,1%, 16,4% y 9,7%, respectivamente, entre las personas infectados.

Genéticamente hablando, el estudio de Giudicessi et al. (61) manifiesta la susceptibilidad para la muerte súbita cardíaca asociada a COVID-19 en afroamericanos, encontrando una variante común potencialmente pro-arrítmica, el gen p.Ser1103-Tyr-SCN5A, presente en 1 de cada 13 individuos de ascendencia africana. Ahmadizar et al. (62) informan que el uso de hidroxicloroquina se asoció con un aumento significativo de la duración del intervalo QTc de 8,1 ms. La asociación fue mayor entre los consumidores de dosis diarias altas (OR: 15,3) en comparación con los consumidores de dosis diarias bajas (OR: 5,5), por lo que el riesgo de MSC fue 3,7 veces mayor según Maurice et al. (63). Mientras que Antwi et al. (64) y Nafakhi et al. (65) encontraron que los marcadores electrocardiográficos de muerte súbita cardíaca son la fibrilación auricular o aleteo auricular y la depresión de segmento ST los cuales representan 4.79 y 5.47 veces el riesgo de MS

Savchenko et al. (66) concluyen en su estudio patomorfológico que las lesiones mixtas virales y bacterianas de los pulmones se detectaron con más frecuencia que la infección viral pura en las personas que murieron repentinamente por COVID-19 en comparación con las personas cuya muerte se produjo en los centros médicos.

Tabla N° 1. Estudios sobre factores de riesgo para la muerte súbita asociada a COVID-19.

Autor	Año	Diseño	Participantes	Resultados			
				Variable	OR	IC 95%	Valor p
Antwi et al. (64)	2021	Estudio retrospectivo	186	≥ 61 años	2.81	1.05–7.53	.04
				Depresión de segmento ST	5.47	1.17–25.59	.03
				Fibrilación auricular o aleteo auricular	4.79	1.63–14.11	.004
Nafakhi H. et al. (65)	2021	Estudio retrospectivo		Los marcadores ECG de arritmias malignas y muerte súbita cardíaca incluyeron el QTc, el intervalo T de pico a fin (Tp-e) y la relación QTc/Tp-e que representa la dispersión transmural de la repolarización (TDR)			
Giudicessi J. et al. (61)	2020	Estudio retrospectivo		Estudiaron la susceptibilidad genética para la muerte súbita cardíaca asociada a COVID-19 en afroamericanos, encontrando una variante común potencialmente pro-arrítmica, el gen p.Ser1103-Tyr-SCN5A, presente en 1 de cada 13 individuos de ascendencia africana, el cual tiene el potencial de aumentar el riesgo de arritmias ventriculares/muerte súbita cardíaca inducida por fármacos e hipoxia y contribuir a las disparidades de salud racial observadas en la pandemia de COVID-19.			
Ahmadizar F. et al. (62)	2020	Estudio de seguimiento longitudinal	14 594	El uso actual de [hidroxi]cloroquina se asoció con un aumento significativo de la duración del intervalo QTc de 8,1 ms (IC del 95%: 3,6; 12,6) en comparación con los no usuarios. La asociación fue mayor entre los consumidores actuales de dosis diarias altas [15,3 (IC del 95%: 7,0; 23,6)] en comparación con los consumidores actuales de dosis diarias bajas [5,5 (IC del 95%: 0,4; 10,7)]. En un análisis de regresión de riesgos proporcionales de Cox, el riesgo de MSC fue significativamente mayor en los participantes que eran usuarios actuales de [hidroxi]cloroquina que en los no usuarios [cociente de riesgos ajustado; 3,7 (IC del 95%: 1,1; 12,6)].			
Savchenko S. et al. (66)	2021	Estudio patomorfológicos	57	Las lesiones mixtas virales y bacterianas de los pulmones se detectaron con más frecuencia que la infección viral pura en las personas que murieron repentinamente por COVID-19 en comparación con las personas cuya muerte se produjo en los centros médicos. Esto permite hablar de la falta de una terapia antibiótica adecuada de forma ambulatoria.			

4.4 Recomendaciones médicas para pacientes con riesgo de muerte súbita asociada a COVID-19.

Las dos estrategias generales para superar este problema son la prevención primaria de la MSC o la mejora de la reanimación una vez que se ha producido la parada cardíaca extrahospitalaria (PCE. La identificación de los pacientes con riesgo de sufrir una MSC continúa siendo un reto (67) y las posibles estrategias para prevenir consisten en identificar a los pacientes de riesgo e iniciar las terapias preventivas adecuadas, como la medicación, el desfibrilador implantable (68) o los desfibriladores portátiles (69).

Con el reconocimiento de la insuficiencia respiratoria y cardíaca asociada al nuevo coronavirus, se ha debatido la importancia de los planes de seguimiento tras el alta hospitalaria, como la atención domiciliaria (incluso en los casos caracterizados al principio por síntomas leves) (70,71). Sugiriendo evitar el "aislamiento social" para minimizar las muertes en el hogar. Además, la incorporación de algunas herramientas objetivas como el uso del monitor de oximetría de pulso y la función de actualización diaria (72).

Tabla N° 1. Recomendaciones médicas para pacientes con riesgo de muerte súbita asociada a COVID-19.

Autor	Año	Diseño	Participantes	Resultados
Uy-Evanado et al. (42)	2021	Estudio retrospectivo	278	La proporción que recibió RCP por parte de los transeúntes fue menor en 2020 (61% a 51%, p=0,02) y el uso de desfibriladores externos automáticos por parte de los transeúntes (DEA) disminuyó (5% a 1%, p=0,02). El tiempo de respuesta del SEM aumentó (de 6,6 ± 2,0 a 7,6 ± 3,0 minutos, p<0,001), y un menor número de parada cardíaca extrahospitalaria sobrevivió al alta hospitalaria (14,7% a 7,9%, p=0,02).
Virani et al. (73)	2020	Estudio retrospectivo		La aplicación rápida de la reanimación cardiopulmonar (RCP) por parte del transeúnte y la desfibrilación precoz (para ritmos desfibrilables) o la aplicación precoz del soporte vital cardíaco avanzado pueden mejorar la supervivencia.
Olgin et al. (69)	2020	Ensayo clínico aleatorio	2302	La muerte por arritmia se produjo en el 1,6% de los participantes del grupo del dispositivo y en el 2,4% de los del grupo de control. La muerte por cualquier causa se produjo en el 3,1% de los participantes del grupo del dispositivo y en el 4,9% de los del grupo de control, y la muerte no arritmica en el 1,4% y el 2,2%, respectivamente.
Zachary et al. (74)	2020	Diseño de investigación cuantitativa descriptiva/correlacional	1200	El 91% de nuestra muestra declaró que ahora pasa más tiempo en casa que antes de COVID-19. El 22% de la muestra declaró haber ganado entre 5 y 10 libras. Dentro de los que aumentaron entre 5 y 10 libras, hubo un porcentaje significativamente mayor de la muestra total que declaró haber aumentado la ingesta en respuesta a la vista y el olfato (p = 0,048), comer en respuesta al estrés (p = 0,041), y picar después de cenar (p = 0,016) en comparación con los que declararon no haber cambiado esos comportamientos en absoluto.
Andelius et al. (75)	2020	Estudio observacional prospectivo	819	El personal de respuesta ciudadana fue alertado en 819 presuntas paradas cardíacas, de las cuales el 53,5% fueron paradas cardíacas confirmadas elegibles para su inclusión. Al menos un ciudadano llegó antes que el servicio de emergencias en el 42,0% de todas las PCE incluidas. Cuando los ciudadanos acudieron antes que los servicios de emergencia, las probabilidades de reanimación cardiopulmonar aumentaron (razón de momios: 1,76; intervalo de confianza del 95%: 1,07 a 2,91; p < 0,027) y las probabilidades de desfibrilación por parte de los ciudadanos se triplicaron (razón de momios: 3,73; intervalo de confianza del 95%: 2,04 a 6,84; p < 0,001) en comparación con las PCE en las que los ciudadanos llegaron después de los servicios de emergencia.

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

Actualmente hay una situación particular representada por la enfermedad pandémica por coronavirus, que deja bajo un interrogante todo lo aprendido hasta la fecha y nos confronta a una situación compleja, el daño cardiovascular y el incremento consiguiente de arritmias ventriculares malignas, tanto en pacientes sanos como en sujetos con enfermedades preexistentes, poniendo de manifiesto un incremento en la incidencia de episodios de muerte súbita (MS) de forma universal (26). El mecanismo de la MS en la COVID-19 puede ser multifactorial, sin embargo, debido a la falta de datos, es difícil determinar el mecanismo más común (18).

En el curso de un segundo año de pandemia, se ha entendido ampliamente sobre este nuevo virus, cómo infecta las células y cómo se transmite tan eficazmente de persona a persona. Pero se conoce limitadamente sobre las repercusiones de la COVID-19 y los mecanismos subyacentes de las manifestaciones clínicas atribuibles su infección viral, desde infección asintomática, enfermedad limitada a las vías respiratorias superiores, enfermedad sistémica o enfermedad letal (76).

Dentro de la fisiopatología, se describe 3 situaciones en las que el virus puede afectar al sistema CV, causando enfermedad o agravando la existente. Donde la forma directa de infección, pero aun en discrepancia, puede causar efectos citopáticos directos y destrucción de los tejidos como corazón, pulmones, intestinos y riñones (30)(32). La infección es más crítica en comparación con el SARS-COV-1, porque el SARS-COV-2 presenta afinidad diez veces mayor de unión a la ECA-2. Dado que más del 7,5% de las células del corazón llevan el dominio de unión al receptor ECA-2, el virus entra directamente en él, provocando cardiotoxicidad y lesión miocárdica aguda con daño cardíaco crónico (32). En consonancia con esto, los niveles elevados de troponina cardíaca y creatina quinasa en pacientes con COVID-19 también indican la destrucción directa de los miocitos por el virus, lo que conduce a la miocarditis (34).

Las consecuencias de la miocarditis debida al SRAS-CoV-2 son desconocidas a largo plazo. Hasta que no se dilucidan las características únicas del SARS-CoV-2 en el músculo cardiaco, los estudios anteriores sobre la miocarditis viral no pueden trasladarse a los pacientes durante esta pandemia (33). Los estudios de autopsia con pacientes de edad avanzada descubrieron que los hallazgos histopatológicos cardiacos son comunes, mientras que la miocarditis es rara. A falta de datos clínicos específicos, es razonable considerar el cribado de la disfunción cardiaca en los pacientes que se recuperan de la enfermedad, especialmente en aquellos que presentan síncope cercanos, intolerancia al ejercicio o palpitaciones (77).

La segunda forma es que, al acceder a las células, el virus utiliza el receptor de superficie de la ECA-2, que tiene importantes efectos funcionales en el sistema CV, ya que puede infectar a las células del endotelio de arterias coronarias, miocitos, fibroblastos y adipocitos epicárdicos, provocando un estado de hipercoagulabilidad sistémica asociado a la vasculitis (30). Por consiguiente, la trombosis microvascular coronaria resultante de la coagulopatía intravascular es otro mecanismo potencial que puede ayudar a la lesión miocárdica (78). Además, la activación de la cascada protrombótica es un acontecimiento clave en la patogénesis de la disfunción orgánica. El receptor ECA-2, también se encuentra en las células endoteliales donde el virus puede causar endotelitis, con disfunción endotelial, conduciendo finalmente a la trombogénesis (35).

Se ha visto que los pacientes con una infección grave tenían niveles séricos altos de FvW (factor de Von Willebrand), que participa en la incorporación y suma de las plaquetas en los muros de los vasos, lo cual produce obstrucción (36). La tormenta de citoquinas en los pacientes críticos favorece el desarrollo del estado procoagulante y protrombótico, logrando desarrollo de la coagulación intravascular diseminada (CID). Por lo tanto, los trombos en los vasos coronarios, junto con una respuesta inflamatoria exagerada, pueden contribuir a la rotura de placas aterogénicas inestables, manifestándose como infarto de miocardio (32).

La tercera forma en que el virus puede afectar al corazón y al sistema CV es a través de la desregulación e hiperactividad inmunitaria (30)(31). Esta tormenta de citoquinas es fundamental en la patogénesis inmunológica de la COVID-19. Una liberación masiva

como consecuencia de la activación de las células T, puede provocar una lesión directa de las fibras miocárdicas (32), lo que conduce al aturdimiento del miocardio y disfunción contráctil (32). Los niveles elevados de marcadores inflamatorios como la PCR, la ferritina, la IL-6 y la deshidrogenasa láctica (LDH) pueden asociarse con marcadores elevados de lesión miocárdica como la creatina quinasa y mioglobina, que se relacionan con la severidad e incremento de la mortalidad (18,36). Conjuntamente, existen altos niveles de citoquinas producidas por células Th2 (como la IL-4 y la IL-10), que inhiben la respuesta inflamatoria (13)(18).

Terapia antiviral inducida

Se han empleado varias terapias antivirales para contrarrestar la infección por COVID-19; sin embargo, algunas han demostrado tener efectos secundarios perjudiciales para el sistema cardíaco. La cloroquina y la hidroxiclороquina provocan prolongación del intervalo QT, aumentando el peligro de Torsades de Pointes y predispone a la arritmia, especialmente cuando se combinan con azitromicina. Otros medicamentos como el Ritonavir y la Ribavirina potencian la hiperlipidemia; mientras que el Tocilizumab (TCZ) y el Interferón alfa 2B (IFN) provocan hipertensión, todo lo cual puede dar lugar a complicaciones cardíacas (32).

Epidemiología

La infección por SARS-CoV-2 se extendió rápidamente por todo el mundo en 2020, durante la cual ha surgido la preocupación por los pacientes con síntomas y síndromes cardiovasculares graves y agudos que han estado evitando los hospitales (79). Los datos de Oakland, California mostraron que durante la pandemia de COVID-19, después de que se dieran órdenes de refugio a principios de marzo de 2020, las incidencias semanales de IAM disminuyeron hasta un 48% en comparación con un periodo similar en 2019 (38). Estudios similares mostraron una disminución de las tasas de ingreso por infarto de miocardio o angina inestable en Estados Unidos y/o Europa (39–41), planteándose así, que esto podría haber causado un aumento de la mortalidad por encima de la atribuible a las infecciones por COVID-19.

Además, se ha observado, un número mayor de paradas cardíacas de emergencia con peor supervivencia entre el 1 de marzo al 31 de mayo de 2020 en comparación con el período similar de 2019 (hasta el 76% en comparación con el 65% en 2019), hubo menos reanimación cardiopulmonar (RCP) por parte de los transeúntes en un 10% (51% en 2020 frente al 61% en 2019), un menor uso de DEA, y un aumento de 1,1 minutos en la respuesta del sistema de emergencias. también, la supervivencia al alta hospitalaria disminuyó del 14,7% al 7,9% en 2020 (42).

Aunque la asociación causal directa de la MSC y la COVID-19 sigue sin demostrarse, el análisis de los datos sugiere una asociación plausible. Se ha informado de un aumento de la incidencia de la MSC comunitaria como hospitalaria (18). Mientras que datos de Italia sugieren una asociación positiva y significativa entre la transmisión del SARS-COV-2 y el aumento del casos de MS, incrementando un 58% en el número de MS en comparación con el año anterior. Aunque puede estar relacionado en parte por COVID-19, efectos indirectos como el aislamiento, cambios de comportamiento y los problemas del sistema sanitario también pueden estar contribuyendo (18).

Se evidenció una prevalencia del 46% ecocardiografía anormal en pacientes con COVID-19 sin antecedentes cardiológicos (43), 8% de parada cardíaca súbita (44) y 10% de prevalencia de MS (45). Donde la fatiga fue el síntoma más frecuente en las MS (47,8%) frente a las muertes no súbitas (17,2%), acompañados de niveles plasmáticos más elevados de procalcitonina, proteína C reactiva, dímero D, alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, gamma-glutamil transferasa, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina y péptido pro-naturético cerebral N-terminal (56).

La lesión miocárdica, se ha observado entre el 7% al 17% de los pacientes (46–48). Además, la incidencia de lesiones miocárdicas, tal y como se ha informado en China, aumenta con la gravedad de la enfermedad, llegando al 22,2% de los pacientes que necesitaron atención en la UCI y al 59% de los pacientes que fallecieron (19,46). El síndrome coronario agudo (SCA) puede ser una de las presentaciones iniciales de la infección por COVID-19, pudiendo ir desde el IAM con elevación del ST hasta cardiomiopatía de Takotsubo (19,46,80), en la que la isquemia miocárdica e infarto

pueden ser secundarios a la rotura de placa desencadenada por una respuesta de estrés o a trombosis secundaria por hipercoagulabilidad (46,57).

Cualquier incremento en los niveles de troponina sérica debe interpretarse en el contexto del escenario clínico y de los resultados de una evaluación adicional mediante angiografía invasiva o angiografía coronaria por tomografía computarizada (TC) (81). Los pacientes con riesgo elevado pueden necesitar el ingreso en el hospital para su tratamiento posterior según las directrices de la práctica clínica, mientras que, los pacientes con riesgo menor pueden ser dados de alta en el servicio de urgencias tras discutir el plan de seguimiento adecuado en caso de recurrencia de los síntomas (82).

El escaso conocimiento de esta enfermedad conduce a una brecha de conocimiento aún más profunda que necesita ser llenado urgentemente. Teniendo en cuenta la aparición de nuevos patógenos, como el SARS-CoV2, en combinación con la mejora de las herramientas de diagnóstico, se espera un nuevo aumento de la incidencia de la miocarditis en la próxima década, por lo que serán necesarias colaboraciones internacionales para avanzar en el desarrollo de terapias eficaces para esta creciente población de pacientes.

Las taquiarritmias malignas de nueva aparición, derivadas por la tormenta de citocinas, como la taquicardia ventricular (TV) monomórfica sostenida y la TV polimórfica, deben hacer sospechar una miocarditis. En 137 pacientes ingresados por la enfermedad COVID-19 en la provincia de Hubei, se observaron palpitaciones como uno de los síntomas presentes en el 7,3% de los pacientes (51,52). En otro estudio con 138 pacientes con síntomas de COVID-19 e internados, se observaron arritmias en el 16,7% de ellos, siendo más frecuentes en los pacientes críticos de la UCI en comparación con los que no estaban en la UCI (44,4% frente al 6,9%) (19). Se han registrado también, casos de bloqueo cardíaco completo y fibrilación auricular en pacientes con infección por COVID-19 (53,54). Además, un 0.04% de MSC se ha producido cuando son tratados con hidroxiclороquina/clороquina + azitromicina, poniendo en relevancia la necesidad de una cuidadosa monitorización cardíaca durante el tratamiento, especialmente en los pacientes con riesgo cardiovascular elevado (83).

En un estudio de Zhou et al. (46) la incidencia de insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor en los no supervivientes que en los supervivientes (52% frente a 12%), todo ello desencadenado por aumento de las citoquinas inflamatorias y la dificultad respiratoria. Es probable que la insuficiencia cardíaca derecha se produzca debido a una presión arterial pulmonar elevada por complicaciones pulmonares (70). En las primeras fases, puede producirse una exacerbación de la falla cardíaca previa debido a los intentos agresivos de reanimación con líquidos, y en las últimas fases de la enfermedad, cuando los niveles de citoquinas aumentan, se ha informado de una insuficiencia cardíaca sistólica aguda que conduce a un choque cardiogénico (46).

Continúa existiendo un alto riesgo de trombosis y en informes recientes se ha demostrado que en estos pacientes la tromboembolia pulmonar (TEP) es una causa de muerte súbita. La prevalencia de TEP fue del 15,8%, representando una prevalente complicación de la enfermedad grave por SARS-CoV-2, debiendo mantenerse una alta sospecha clínica para su diagnóstico en los pacientes críticos (55).

Al final concluimos que, la muerte súbita asociada a la COVID-19 se debe a complicaciones cardiovasculares como miocarditis, que provoca arritmias ventriculares malignas, al desencadenar actividad eléctrica cardíaca caótica que no es capaz de generar latido cardíaco efectivo, cesando el bombeo sanguíneo, donde esta asociación ha sido relacionada con malos resultados, y la TEP (que genera obstrucción del tracto arterial pulmonar)

Factores de riesgo

Múltiples factores ya conocidos en otras enfermedades se han visto inmiscuidos ahora en la MS por COVID-19, en la que tiene un papel determinante la edad >61 años, el sexo masculino, comorbilidades preexistentes (HTA, DM, EAC, ICC), que figuran como principales elementos de riesgo de afectación cardíaca en la infección (57–59)(60). Además, los hábitos nocivos también se han inmiscuido en el riesgo, donde el tabaquismo destaca entre ellos (79). Se ha notificado también factores genéticos, que manifiestan la susceptibilidad para la MSC en afroamericanos, que tiene la capacidad de elevar el riesgo de arritmias ventriculares/MS inducida por fármacos e hipoxia y

contribuir a las disparidades de salud racial observadas en la pandemia de COVID-19. Por lo tanto, el uso de terapias dirigidas a la COVID-19 que prolongan el QTc y que no han sido probadas, sobre todo la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina, debe limitarse a entornos en los que se pueda llevar a cabo una cuidadosa monitorización cardíaca (61)

Como se describió anteriormente, el uso de hidroxiclороquina se asoció con un aumento significativo de la duración del intervalo QTc de 8,1 ms (62). La asociación fue mayor entre los consumidores de dosis diarias altas (OR: 15,3) en comparación con los consumidores de dosis diarias bajas (OR: 5,5), por lo que el riesgo de MSC fue 3,7 veces mayor según Maurice et al. (63), con fuertes asociaciones de MSC cuando hay en el electrocardiograma fibrilación auricular y depresión de segmento ST (OR 4.79 y 5.47, respectivamente) (64,65).

También, se ha descrito que las lesiones mixtas virales y bacterianas de los pulmones se detectaron con más frecuencia que la infección viral pura en las personas que murieron repentinamente por COVID-19 en comparación con las personas cuya muerte se produjo en los centros médicos. Esto permite hablar de la falta de una terapia antibiótica adecuada de forma ambulatoria. Las características de la infiltración pulmonar mononuclear en la COVID-19 con predominio de una reacción moderadamente pronunciada de los linfocitos T y una leve reacción de los linfocitos B indican una disminución de la reactividad inmunológica (66).

Recomendaciones

La MSC se mantiene como un significativo problema sanitario global, la mejora de los tratamientos farmacológicos e intervencionistas y el uso de desfibriladores implantables (DEA) en pacientes adecuadamente seleccionados han cambiado el paradigma de los mecanismos subyacentes a la muerte súbita cardíaca. La actividad eléctrica sin pulso y la asistolia representan un porcentaje cada vez mayor de las paradas cardíacas extrahospitalarias (PCE), siendo asociados a malos resultados (73). Las dos estrategias generales para superar este problema de salud pública son la prevención primaria de la MSC o la mejora de la reanimación una vez que se ha producido la PCE. La identificación

de los pacientes con riesgo de sufrir una MSC sigue siendo un reto. Además, debido a los diferentes mecanismos disrítmicos que pueden evolucionar hacia una PCE, resulta aún más difícil predecir el riesgo de la misma (67).

Las posibles estrategias para prevenir los malos resultados en los pacientes con riesgo de sufrir una PCE consisten en identificar a los pacientes de riesgo e iniciar las terapias preventivas adecuadas, como la medicación, el desfibrilador implantable (68) o los desfibriladores portátiles (69). Cabe destacar que la mayoría de los pacientes que sufrirán una PCE no tendrán indicación de un desfibrilador implantable, lo que pone de manifiesto el enorme impacto en la salud pública que puede tener la identificación y el tratamiento adecuados de estas personas (68). Se ha realizado un esfuerzo concertado para mejorar la cadena de supervivencia extrahospitalaria (73,84). Está claro que la aplicación rápida de la reanimación cardiopulmonar (RCP) por parte del transeúnte y la desfibrilación precoz (para ritmos desfibrilables) o aplicación precoz del soporte vital cardíaco avanzado pueden mejorar la supervivencia (73).

El papel que desempeña el diagnóstico oportuno es fundamental en el manejo y el seguimiento de los episodios cardíacos agudos, como miocarditis, trastornos pulmonares, como la TEP, en las urgencias durante la pandemia de COVID-19, suponiendo un gran reto especialmente en las fases pre y post hospitalaria. Aun cuando las pruebas científicas de hoy y las características de los estudios publicados logren dar por sentado una limitación de cara a implantar sugerencias en el campo extrahospitalario, dada la repercusión vista en el curso evolutivo de la coronavirus, y referente a la muerte súbita, es necesaria también la utilización de anticoagulantes en especial cuando existan pacientes con biomarcadores alterados (proteína C reactiva, dímero D, ferritina, linfocitopenia) (85).

Con el reconocimiento de la insuficiencia respiratoria y cardíaca asociada al nuevo coronavirus, se ha debatido la importancia de los planes de seguimiento tras el alta hospitalaria, como la atención domiciliaria (incluso en los casos caracterizados al principio por síntomas leves) (70,71). En todo el mundo, el número de informes sobre muertes domiciliarias inesperadas con la COVID-19 han aumentado (72,86). Se ha observado que la estancia domiciliaria bajo la estrecha vigilancia de profesionales

médicos disminuía la probabilidad de muerte súbita inesperada por COVID-19. Sugiriendo evitar el "aislamiento social" para minimizar las muertes en el hogar. Además, la incorporación de algunas herramientas objetivas para evaluar el estado del paciente. Como la implementación del uso de la oximetría de pulso y su función de actualización diaria, pudiendo ser útil para el reconocimiento temprano del empeoramiento de los pacientes (72).

A medida que nos instalamos en una nueva "normalidad" durante esta pandemia, corresponde a los médicos, funcionarios de salud pública y otros, alentar a los pacientes a obtener atención cardiovascular aguda, urgente y de rutina. Es más importante que nunca animar a los pacientes a optimizar los factores de riesgo. La inactividad física que se ha visto exacerbada por las restricciones vigentes durante esta pandemia y el aumento de peso durante los encierros domiciliarios (74) también pueden aumentar el riesgo general de sufrir eventos cardiovasculares, incluidas las PCE. Además, la obesidad y la hipertensión son factores de riesgo de morbilidad y mortalidad asociados a la COVID-19, lo que debería añadir un impulso para controlar estos factores. Una posible solución del siglo XXI a las bajas tasas de reanimación cardiopulmonar y de uso de DEA por parte de los transeúntes puede ser el uso de aplicaciones para teléfonos inteligentes que envíen a transeúntes voluntarios a los lugares donde se ha producido una parada cardíaca y que localicen el DEA más cercano para mejorar la reanimación cardiopulmonar y el uso de DEA (75).

Aunque se desconoce la duración y la gravedad de la pandemia de COVID-19, es seguro que seguiremos teniendo una epidemia de enfermedades cardiovasculares y factores de riesgo asociados (como la obesidad). La información proporcionada por las cohortes bien establecidas presentadas por Uy-Evanado et al. (42) son fundamentales para dar respuestas correctivas a condiciones cambiantes y para destacar la necesidad de nuevos enfoques de salud pública para abordar la MSC.

Del mismo modo, el papel de la reanimación está claramente demostrado. En última instancia, hay que vincular la prevención a la cadena de supervivencia de la PCE y evaluar si podemos reducir de forma sustancial la MSC en los estudios basados en la comunidad. Es importante que no perdamos de vista nuestro deber de animar a los

pacientes a cumplir con las intervenciones farmacológicas y de estilo de vida probadas, así como con la atención hospitalaria para los síndromes coronarios agudos, para mejorar su salud cardiovascular, incluso durante una pandemia. No obstante, se necesitan esfuerzos para llevar a cabo ensayos basados en la estratificación del riesgo para identificar mejor qué pacientes necesitan y no necesitan terapia con desfibrilador implantable u otras posibles intervenciones que pueden ser efectivas para la prevención de la muerte súbita.

5.2 Limitaciones

Debido a las limitaciones financieras y al acceso a grandes bases de datos como SCOPUS, el acceso a una gran cantidad de artículos destacables estadísticamente es limitado.

5.3 Implicaciones en la práctica clínica

El mecanismo de la MS en la COVID-19 puede ser multifactorial, sin embargo, debido a la falta de datos, sigue siendo difícil determinar el mecanismo más común.

Teniendo en cuenta la aparición de nuevos patógenos, como el SARS-CoV2, en combinación con la mejora de las herramientas de diagnóstico, se espera un nuevo aumento de la incidencia de la miocarditis en la próxima década, por lo que serán necesarias colaboraciones internacionales para avanzar en el desarrollo de terapias eficaces para esta creciente población de pacientes.

Está claro que la aplicación rápida de la reanimación cardiopulmonar (RCP) por parte del transeúnte y la desfibrilación precoz (para ritmos desfibrilables) o la aplicación precoz del soporte vital cardíaco avanzado pueden mejorar la supervivencia.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

1. El mecanismo de la MS en la COVID-19 puede ser multifactorial, sin embargo, debido a la falta de datos, sigue siendo difícil determinar el mecanismo más común, pero se destacan la afección directa del virus sobre los miocardiocitos, sistema endotelial con estado procoagulante y la tormenta de citocinas.
2. La prevalencia de muerte súbita es de alrededor del 10%.
3. La edad, el sexo, las comorbilidades preexistentes como la HTA, DM, EAC y la ICC, la susceptibilidad genética en afroamericanos, el uso de terapias farmacológicas como la hidroxiclороquina y azitromicina, confieren riesgo de complicaciones y de muerte súbita en pacientes con COVID-19.
4. Optimizar el tratamiento de los factores de riesgo, especialmente en pacientes hipertensos, diabéticos u obesos, además, el realizar ejercicio físico.

6.2 RECOMENDACIONES

Realizar estudios retrospectivos en Ecuador que permitan analizar la muerte súbita dentro de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, permitiendo comprender su epidemiología y características clínicas.

Alentar a los pacientes a obtener atención cardiovascular aguda, urgente y de rutina

CAPÍTULO VII

7.1 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giudicessi J, Roden D, Wilde A, et al. Genetic susceptibility for COVID-19–associated sudden cardiac death in African Americans. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1487–92. **(Q1)**
2. Pan American Health Organization. COVID-19 Daily Update - Region of the Americas - PAHO/WHO. WHO. 2021.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Estimated COVID-19 Burden. CDC. 2021.
4. Casas G, León I, Alvarado C, et al. Acute kidney injury in patients with severe COVID-19 in Mexico. *PLoS One*. 2021;16(2):13–20. **(Q1)**
5. Lim M, Pranata R, Huang I, et al. Multiorgan Failure With Emphasis on Acute Kidney Injury and Severity of COVID-19: Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Heal Dis*. 2020;7(4):1–12. **(Q2)**
6. Franco A, Muñoz N, Mestre B, et al. Tromboembolismo pulmonar y COVID-19: un cambio de paradigma. *Rev Clínica Española*. 2020;220(7):459–61. **(Q3)**
7. Argenziano M, Bruce S, Slater C, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020;36(9):19-26. **(Q1)**
8. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–9. **(Q1)**
9. Nepogodiev D, Bhangu A, Glasbey JC, et al. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. *Lancet* . 2020;396(10):27–38. **(Q1)**
10. Dhakal B, Sweitzer N, Indik J, et al. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart Lung Circ* . 2020;29(7):973–87. **(Q2)**
11. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2020;14(3):247–50. **(Q2)**
12. Abkouh D, Tusha J, Khanam V, Giri P, Kumar S. sudden cardiac death and the peculiar covid-19 case. *Chest*. 2020;158(4):27-31. **(Q1)**
13. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-1. *J Infect* . 2020;80(6):607–13. **(Q1)**
14. Martínez R, Carrero A, Cisneros L, et al. Estudio retrospectivo de muerte súbita cardiovascular intrahospitalaria en el Hospital Enrique Cabrera Cossío. *CorSalud* . 2018;10(1):32–9. **(Q4)**

15. Tseng Z, Salazar J, Olgin J, et al. Refining the World Health Organization Definition. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* . 2019;12(7):1–11. **(Q1)**
16. Mountantonakis S, Epstein L, Coleman K, et al. The Association of Structural Inequities and Race With Out-of-Hospital Sudden Death During the COVID-19 Pandemic. *Circ Arrhythmia Electrophysiol*. 2021;14(5):479–87. **(Q1)**
17. Bayés A, Massó A, Escobar L, et al. Actualización de la muerte súbita cardiaca: epidemiología y estratificación del riesgo. *Rev Española Med Leg* . 2018;44(1):5–12. **(Q3)**
18. Yadav R, Bansal R, Budakoty S, et al. COVID-19 and sudden cardiac death: A new potential risk. *Indian Heart J*. 2020;72(5):333–6. **(Q3)**
19. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* . 2020;323(11):10-15. **(Q1)**
20. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* . 2020;395(10):1054–62. **(Q1)**
21. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* . 2020;324(8):782. **(Q1)**
22. Clark D, Parikh A, Dendy J, et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in Athletes With Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). *Circulation* . 2021;143(6):609–12. **(Q1)**
23. Vlachakis P, Tentolouris A, Tousoulis D, et al. Current data on the cardiovascular effects of COVID-19. *Hell J Cardiol* . 2020;61(1):46–8. **(Q4)**
24. Shirazi S, Mami S, Mohtadi N, et al. Sudden cardiac death in COVID-19 patients, a report of three cases. *Future Cardiol* . 2021;17(1):113–8. **(Q3)**
25. Hu Z, Li S, Song X. Cytokine storm with rapidly elevated interleukin-6 indicates sudden death in patients with critical COVID-19. *Cytokine Growth Factor Rev* . 2021 ;58(6):30–5. **(Q1)**
26. Fitz M, Di F, Formica N, et al. Muerte súbita en el ámbito prehospitalario en época de COVID-19. *Rev Argent Cardiol*. 2020;88(3):247–52. **(Q4)**
27. Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo. Plan nacional de desarrollo 2021-2025. 2021;1:1-84.
28. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Prioridades de investigación en salud, 2013-2017. 2013;1:1–38 p.
29. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11..

30. Dhakal B, Sweitzer N, Indik J, et al. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Hear Lung Circ* . 2020;29(7):973–87. **(Q2)**
31. Shah K, Hale M, Drakos S, et al. SARS-CoV-2 as an inflammatory cardiovascular disease: current knowledge and future challenges. *Future Cardiol* . 2021;8(6):125-131. **(Q3)**
32. Raza HA, Tariq J, Agarwal V, et al. COVID-19, hydroxychloroquine and sudden cardiac death: implications for clinical practice in patients with rheumatic diseases. *Rheumatol Int*. 2021;41(2):257–73. **(Q3)**
33. Samidurai A, Das A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *Int J Mol Sci* . 2020;21(18):67-70. **(Q1)**
34. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Hear Rhythm*. 2020;17(9):1463–71. **(Q1)**
35. Pellegrini D, Kawakami R, Guagliumi G, et al. Microthrombi as a Major Cause of Cardiac Injury in COVID-19: A Pathologic Study. *Circulation*. 2021;143(6):1031–42. **(Q1)**
36. Torre L de la. Myocardial injury in patients with COVID-19. *CorSalud* . 2020;12(2):171–83. **(Q4)**
37. Zhang D-M, Chen S-L. Cytokine storms caused by novel coronavirus 2019 and treatment for cardiac injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(23):527–35. **(Q2)**
38. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* . 2020;383(7):691–3. **(Q1)**
39. Filippo O, D’Ascenzo F, Angelini F, et al. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. *N Engl J Med*. 2020;383(1):88–9. **(Q1)**
40. Mafham M, Spata E, Goldacre R, et al. COVID-19 pandemic and admission rates for and management of acute coronary syndromes in England. *Lancet* . 2020;396(10):381–9. **(Q1)**
41. Garcia S, Albaghdadi M, Meraj P, et al. Reduction in ST-Segment Elevation Cardiac Catheterization Laboratory Activations in the United States During COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(22):2871–2. **(Q1)**
42. Uy-Evanado A, Chugh H, Sargsyan A, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest Response and Outcomes During the COVID-19 Pandemic. *JACC Clin Electrophysiol*. 2021;7(1):6–11. **(Q1)**
43. Dweck M, Bularga A, Hahn R, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2020;21(9):949–58. **(Q1)**
44. Xiao YJ, Dong X, Yang HZ, et al. Clinical features of 141 fatal cases of coronavirus disease in Jinyintan Hospital in Wuhan, China. *Chinese J Tuberc Respir Dis* .

2021;44(4):354–9. **(Q4)**

45. Yang N, Tian K, Jin M, et al. Sudden death of COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *J Glob Health*. 2021;11:50-6. **(Q1)**
46. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91–5. **(Q1)**
47. Mehta P, McAuley D, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* . 2020;395(109):1033–4. **(Q1)**
48. Hu H, Ma F, Wei X, et al. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin. *Eur Heart J*. 2021;42(2):206–206. **(Q1)**
49. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1861–2. **(Q1)**
50. Kim I, Kim J, Kim H, et al. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient . *European Heart Journal*. Oxford Academic; 2020;41(19):18-21. **(Q1)**
51. Liu K, Fang Y, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(9):1025–31. **(Q3)**
52. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–60. **(Q1)**
53. Azarkish M, Laleh far V, Eslami M, Mollazadeh R. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2131–5. **(Q1)**
54. Grein J, Ohmagari N, Shin D, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2327–36. **(Q1)**
55. Desai R, Gandhi Z, Singh S, et al. Prevalence of Pulmonary Embolism in COVID-19: a Pooled Analysis. *SN Compr Clin Med* . 2020;2(12):2722–5. **(Q4)**
56. Diaz C, Brañez A, Hernandez A. QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* . e 2021;30(6):694–706. **(Q2)**
57. Kwong J, Schwartz K, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018;378(4):345–53. **(Q1)**
58. Bonow R, Fonarow G, O’Gara P, et al. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):751-8. **(Q1)**
59. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* . 2020;5(7):802–10. **(Q1)**
60. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(5):531–8. **(Q1)**

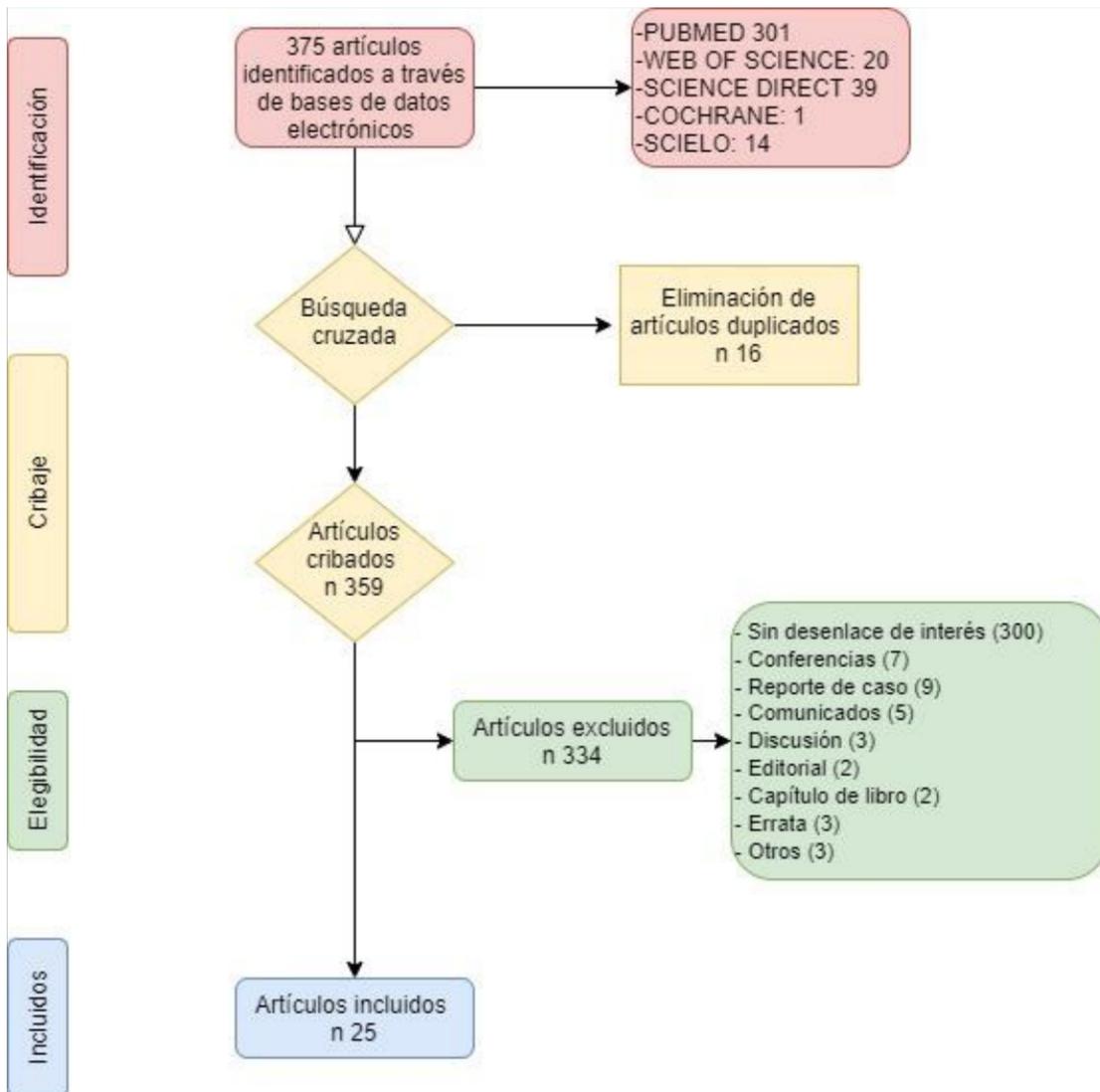
61. Giudicessi JR, Roden D, Wilde A, et al. Genetic susceptibility for COVID-19–associated sudden cardiac death in African Americans. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1487–92. **(Q1)**
62. Ahmadizar F, Soroush N, Ikram MA, et al. QTc-interval prolongation and increased risk of sudden cardiac death associated with hydroxychloroquine. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;2019():198-210. **(Q1)**
63. Maurice F, González E. Hydroxychloroquine and azithromycin : cardiovascular risk , QTc prolongation and sudden death in the new COVID-19 outbreak. *CorSalud*. 2020;12(1):54–9. **(Q4)**
64. Antwi D, Beutler B, Singh S, et al. Association between electrocardiographic features and mortality in COVID-19 patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2021;26(4):128-33. **(Q3)**
65. Nafakhi H, Alareedh M, Al-Buthabhak K, Predictors of adverse in-hospital outcome and recovery in patients with diabetes mellitus and COVID-19 pneumonia in Iraq. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2021;15(1):33–8. **(Q2)**
66. Savchenko S, Gritsinger V, Tikhonov V, et al. Clinical and anatomical analysis of mortality from COVID-19 in sudden death and in those who died in health care facilities. *Sud Ekspert*. 2021;64(3):5-8. **(Q3)**
67. Goldberger J, Basu A, Boineau R, et al. Risk Stratification for Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2016;129(4):516–26. **(Q1)**
68. Al-Khatib S, Stevenson W, Ackerman J, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary. *Circulation* . 2018;138(13):e210–71. **(Q1)**
69. Olgin J, Pletcher M, Vittinghoff E, et al. Wearable Cardioverter–Defibrillator after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2020;379(13):1205–15. **(Q1)**
70. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–55. **(Q1)**
71. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020;323(13):1245–6. **(Q1)**
72. Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Novel Coronavirus (COVID-19). 2021
73. Virani S, Alonso A, Benjamin E, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* . 2020;141(9):139–46. **(Q1)**
74. Zachary Z, Brianna F, Brianna L, et al. Self-quarantine and weight gain related risk factors during the COVID-19 pandemic. *Obes Res Clin Pract* . 2020;14(3):210–6. **(Q2)**
75. Andelius L, Malta C, Lippert F, et al. Smartphone Activation of Citizen Responders to

- Facilitate Defibrillation in Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *J Am Coll Cardiol* . 2020;76(1):43–53. **(Q1)**
76. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells*. 2020;9(7):15-33. **(Q1)**
77. Raukar N, Cooper L. Implications of SARS-CoV-2-Associated Myocarditis in the Medical Evaluation of Athletes. *Sport Heal A Multidiscip Approach* . 2021;13(2):145–8. **(Q4)**
78. Hendren N, Drazner M, Bozkurt B, et al. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation* . 2020;141(23):1903–14. **(Q1)**
79. Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, et al. Epidemiological Impact of Myocarditis. *J Clin Med*. 2021;10(4):603. **(Q1)**
80. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. *N Engl J Med* . 2020;382(25):2478–80. **(Q1)**
81. Welt F, Shah P, Aronow H, et al. Catheterization Laboratory Considerations During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* . 2020;75(18):2372–5. **(Q1)**
82. Parsonage W, Cullen L, Brieger D, et al. CSANZ Position Statement on the Evaluation of Patients Presenting With Suspected Acute Coronary Syndromes During the COVID-19 Pandemic. *Heart Lung and Circulation*. 2020;29(7):105–10. **(Q2)**
83. Eftekhar S, Kazemi S, Barary M, et al. Effect of Hydroxychloroquine and Azithromycin on QT Interval Prolongation and Other Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Confirmed Patients. *Cardiovasc Ther*. 2021;2021:1–7. **(Q2)**
84. Berg D, Bobrow B, Berg R. Key components of a community response to out-of-hospital cardiac arrest. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):407–16. **(Q1)**
85. Piera A, Frías M, García O, et al. COVID-19 and thromboprophylaxis: Recommendations for our clinical practice in Primary Care. *Semergen*. 2020;46(7):479–86.**(Q3)**
86. Goyal P, Choi J, Pinheiro C, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372–4. **(Q1)**

CAPÍTULO VIII

8 ANEXOS

8.1 Anexo N° 1. Diagrama de selección de artículos



8.2 Anexo N° 2. Oficio de aceptación de director

Cuenca, 21 de Junio De 2021.

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO DIRECTOR DE REVISION BIBLIOGRAFICA

Yo, Dr. Rodrigo Mendoza con C.C.: 0151890050, docente de Cardiología de la Carrera de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca, acepto asesorar el trabajo de Titulación- Revisión Bibliográfica "**MUERTE SUBITA ASOCIADA A COVID 19**", perteneciente al estudiante Jessica Alexandra Juncal Zhagui.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente;


Dr. Rodrigo Jesús Mendoza Rivas
CARDIÓLOGO CLÍNICO
E INTENSIVISTA
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA Y CARDIOVASCULAR
MSP 06461297 / C.C. 0151890050 / 0524116462

Dr. Rodrigo Mendoza

Catedrático de la Universidad Católica de Cuenca

8.3 Anexo N° 3. Oficio de aceptación de asesor de metodología de investigación

Cuenca, Cuenca 21 de JUNIO del 2021.

CARTA DE ACEPTACIÓN COMO DIRECTOR Y ASESOR DE REVISION BIBLIOGRAFICA

Yo, Dr. Rodrigo Mendoza., con C.C.: 0151890050, docente de CARDIOLOGIA de la Carrera de MEDICINA de la Universidad Católica de Cuenca, acepto asesorar el trabajo de Titulación-Revisión Bibliográfica "**MUERTE SUBITA ASOCIADA A COVID 19**", perteneciente al estudiante Jessica Alexandra Juncal Zhagui.

Con sentimientos de distinguida consideración.

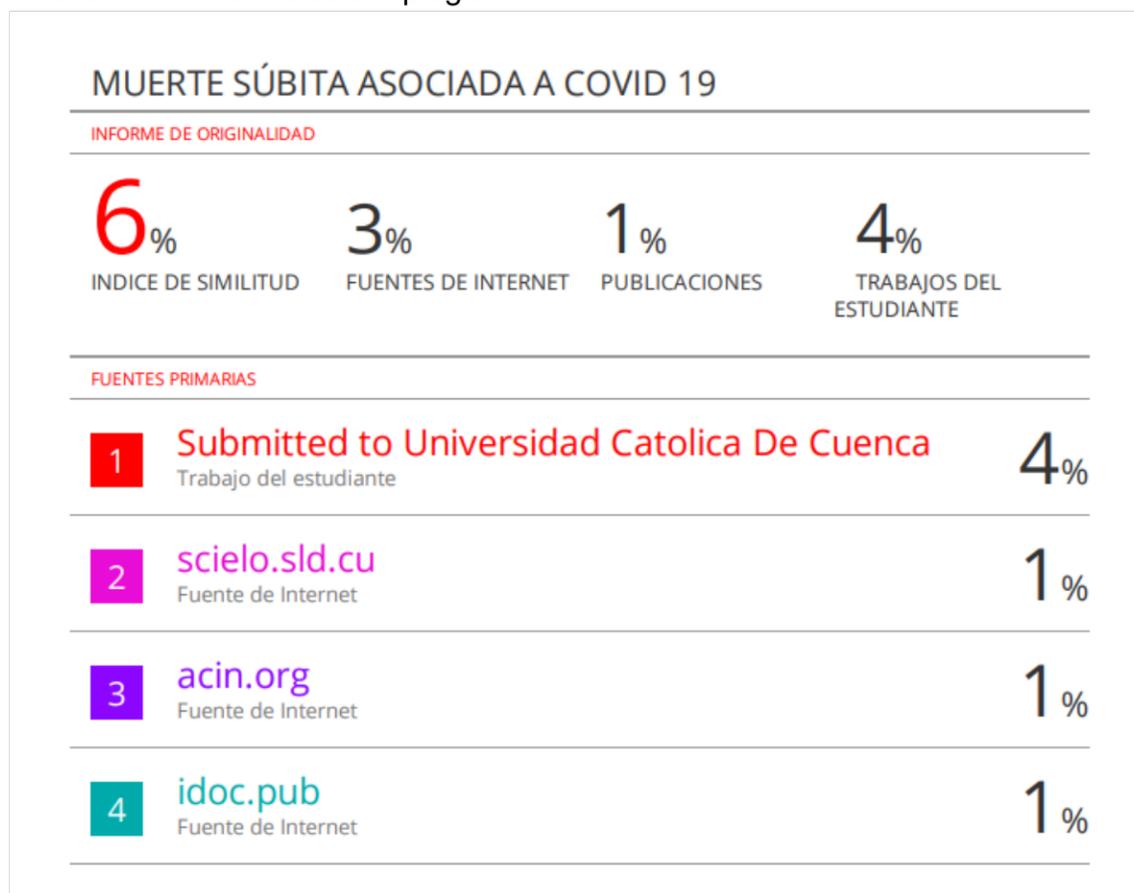
Atentamente,

Dr. Rodrigo Mendoza.

Catedrático de la Universidad Católica de Cuenca


Dr. Rodrigo José Mendoza Rivas
CARDIÓLOGO CLÍNICO
INTERVENCIÓNISTA
ESPECIALISTA EN CATERIZACIÓN CARDIOVASCULAR
MSP 664617 07 02/06/2011 0224115641

8.4 Anexo N° 4. Informe de antiplagio



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Jessica Alexandra Juncal Zhagui portador(a) de la cédula de ciudadanía N°. 0106727944. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**Muerte súbita asociada a COVID 19**" de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 08 de noviembre de 2021



Jessica Alexandra Juncal Zhagui

C.I. 010672794

CAPITULO IX

9.1. Financiamiento

Trabajo autofinanciado.

9.2. Aspectos éticos

No se tiene conflictos de intereses.

9.3. Recursos humanos

Autor: Jessica Alexandra Juncal Zhagui

Director: Dr. Rodrigo Mendoza Rivas

Asesor Metodológico: Dr. Rodrigo Mendoza Rivas

9.4. Cronograma de trabajo

Actividades \ Tiempo	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
Aprobación del tema	X			
Elaboración del protocolo	X	X		
Recopilación de los artículos científicos		X		
Análisis crítico		X		
Elaboración del informe final			X	
Sustentación de la revisión bibliográfica				X