



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES POR
COVID-19 EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS**

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

AUTOR: PAULA DANIELA GUILLÉN GALARZA

DIRECTOR: DRA. MARÍA DANIELA CARPIO TORO

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES POR COVID-19 EN
PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS

TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO

AUTOR: PAULA DANIELA GUILLÉN GALARZA

DIRECTOR: DRA. MARÍA DANIELA CARPIO TORO

CUENCA - ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Paula Daniela Guillén Galarza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0105503015**. Declaro ser el autor de la obra: "**Complicaciones cardiovasculares por COVID-19 en pacientes mayores de 60 años**", 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, 23 de marzo del 2022



PAULA DANIELA GUILLÉN GALARZA

C.I. 0105503015

CLAÚSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Yo, PAULA DANIELA GUILLÉN GALARZA, portadora de la cédula de ciudadanía No. 0105503015, en calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "**COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES POR COVID-19 EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS**", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación, son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 23 de marzo del 2022.



PAULA DANIELA GUILLÉN GALARZA

CI: 0105503015

DEDICATORIA

Antes que nada, quiero dedicar el presente trabajo de investigación de manera especial a Dios quien ha sido la mayor muestra de amor incondicional, lo que me ha permitido construirme como ser humano y asumir cada circunstancia de mi vida con valentía, entrega y dedicación.

En segundo lugar, a mi madre Tania Galarza por ser mi maestra y enseñarme que el amor es el principal elemento en toda circunstancia que se nos presente en la vida, y sobre todo, por forjar en mi responsabilidad y deseos de superación.

Finalmente, dedico este trabajo a mi abuelita Mery González por ser el pilar de mi motivación e inspiración en esta carrera, por afianzar mi pasión de servicio a los demás.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mis padres y hermanos por su apoyo incondicional en este proceso; mis padres quienes con su sacrificio y amor me han encaminado construir mi esencia, valores, principios, carácter y firmeza para conseguir mis objetivos. Mis hermanos quienes han sido mi ejemplo de lucha y constancia a pesar de las adversidades.

A la Universidad Católica de Cuenca por ser mi hogar durante 5 años, a todos los profesores que formaron parte en este proceso de formación profesional. Gracias por permitirme desarrollar y fortalecer todo mi potencial.

A mi directora de tesis, Dra. Daniela Cerapio por ser mi guía y ejemplo de perseverancia y tenacidad para alcanzar las metas propuestas. Gracias por la paciencia, disposición y entrega para desarrollo de nuestro proyecto

Paula Daniela Guillén Galarza

RESUMEN

Antecedentes: En el mes de noviembre del 2019 se originó una enfermedad denominada como Coronavirus Disease-2019 causada por el virus coronaviridae conocido como SARS-CoV-2. Covid-19 que se distingue inicialmente como una enfermedad que afecta al sistema respiratorio, no obstante, se conoce que repercute en el sistema cardiovascular ocasionando lesiones cardíacas agudas y daño crónico. En la actualidad constituye el 10,5 % de la tasa de mortalidad en pacientes mayores de 60 años con enfermedades cardiovasculares subyacentes.

Objetivo: Determinar las complicaciones cardiovasculares durante la enfermedad de la Covid-19 en adultos mayores de 60 años.

Métodos: La investigación se efectuó en las bases de datos de Scopus, Taylor & Francis Online y Web of Science; se incluyeron 20 estudios desde 2020 hasta 2022 cuyos resultados se acogieron a los criterios de inclusión.

Resultados: Dentro de la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares proponen dos mecanismos, el daño directo inducido por el virus y el daño secundario debido a la tormenta de citoquinas y las respuestas inflamatorias. Cabe señalar el perfil epidemiológico de las complicaciones cardíacas más frecuentes incluyen lesión miocárdica (19,7%-27,8%), arritmias (16,7%), miocarditis (7%), insuficiencia cardíaca (23%), tromboembolismo arterial (3,7%) y venoso (2%). Los factores de riesgo integran enfermedades cardiovasculares preexistentes, sexo masculino, edad avanzada, factores cardiometabólicos como la hipertensión, la diabetes y la obesidad.

Conclusiones: La fisiopatología aún no está definida debido a falta de datos, pero, el mecanismo principal puede ser la lesión directa de las células del miocardio.

Palabras Clave: SARS-COV-2, COVID-19, SISTEMA CARDIOVASCULAR, ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, MAYORES DE 60 AÑOS.

ABSTRACT

Background: In November 2019, a disease originated as Coronavirus Disease-2019 caused by the coronaviridae virus known as SARS-CoV-2. Covid-19 is initially distinguished as a disease affecting the respiratory system; however, it is known to impact the cardiovascular system causing acute cardiac lesions and chronic damage. It currently accounts for 10.5% of the mortality rate in patients over 60 years of age with underlying cardiovascular disease.

Objective: To determine cardiovascular complications during Covid-19 disease in adults over 60 years of age.

Methods: The research was performed in Scopus, Taylor & Francis Online, and Web of Science databases; 20 studies from 2020 to 2022 whose results met the inclusion criteria were included.

Results: Within the pathophysiology of cardiovascular complications, they propose two mechanisms, direct damage induced by the virus and secondary damage due to cytokine storm and inflammatory responses. The epidemiological profile of the most frequent cardiac complications include myocardial injury (19,7%-27,8%), arrhythmias (16,7%), myocarditis (7%), heart failure (23%), arterial thromboembolism (3,7%), and venous thromboembolism (2%). Risk factors integrate pre-existing cardiovascular diseases, male sex, advanced age, cardiometabolic factors such as hypertension, diabetes, and obesity.

Conclusions: The pathophysiology is not yet defined due to lack of data, but the main mechanism may be a direct injury to myocardial cells.

KEYWORDS: SARS-COV-2, COVID-19, CARDIOVASCULAR SYSTEM, CARDIOVASCULAR DISEASES, OVER 60 YEARS OF AGE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DECLARATORIA	1
CLAÚSULA DE PROPIEDAD INTELECTUAL	3
DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTO	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
CAPÍTULO I	10
1.1. INTRODUCCIÓN	10
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.4. JUSTIFICACIÓN	17
CAPÍTULO II	19
2. OBJETIVOS	19
2.1. OBJETIVO GENERAL	19
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	19
CAPÍTULO III	20
3. FUNDAMENTO TEÓRICO	20
Covid-19.....	20
Epidemiología.....	20
Factores de riesgo	21
• Factores genéticos	21
• Edad y sexo.....	22
• Comorbilidad	22
• Obesidad	23
Complicaciones cardiovasculares	24
CAPÍTULO IV	26
4. MATERIALES Y MÉTODOS	26
4.1. Tipo de estudio.....	26
4.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	26
4.2.1. Criterios de inclusión.....	26
4.2.2. Criterios de exclusión.....	26
4.3. Diseño y estrategias de búsqueda.....	26
4.3.1 Búsqueda bibliográfica.....	26
4.3.2. Selección de estudios	27
4.3.3. Búsqueda de información.....	27
4.4. Bibliométrica.....	27
4.5. Características de los estudios incluidos	27
CAPÍTULO V	28
5. RESULTADOS	28

5.1. Describir la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con Covid-19.	28
5.2. Conocer la incidencia de las complicaciones cardiovasculares en adultos mayores con Covid-19.	33
5.3. Identificar los factores de riesgo de las complicaciones cardiovasculares asociados a severidad y mortalidad en Covid-19.	36
CAPÍTULO VI	39
6. DISCUSIÓN	39
Limitaciones	46
Implicaciones	46
CAPÍTULO VII	47
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	47
7.1. CONCLUSIONES	47
CAPÍTULO VIII	48
8. BIBLIOGRAFÍA	48
CAPÍTULO IX	58
9. ANEXOS	58
ANEXO 1. Diagrama de Flujo Método PRISMA	58

CAPÍTULO I

1.1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo SARS-CoV-2, constituye una reciente especie de coronavirus que perjudica al individuo, ésta se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas correspondientes a un daño pulmonar secundario a una neumonía de extensión e intransigencia incierta, el mismo que originó la enfermedad Covid-19 de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (1).

En la actualidad se han manifestado 4.685.658 defunciones, integrando el 46.4 % de los decesos a nivel mundial prevaleciendo en la región de las Américas, en su mayoría en América del Norte con el 51% de defunciones, mientras que, en América del Sur los decesos han disminuido en comparación con América del Norte obteniendo el 47% de defunciones(2). En el 2020, Covid-19 generó 1.5 millones de muertes constituyendo el 9.6% de tasa de mortalidad global, haciendo hincapié, en los individuos con enfermedades cardiovasculares subyacentes abarcando el 10.5% principalmente en pacientes mayores de 60 años (3).

Por este motivo, los pacientes con comorbilidades cardiovasculares preexistentes sostienen un riesgo significativo de padecer la enfermedad Covid-19 grave, produciendo distintas afecciones, como, por ejemplo, choque séptico, eventos tromboembólicos, entre otros. Además, poseen mayor posibilidad de requerir ventilación mecánica y estos representan el 20% de mortalidad absoluta, conservando un pronóstico incierto (4). En un estudio reciente realizado por Wu y McGoogan (5) indican que el 15-40% de los pacientes infectados por Covid-19 presentaron complicaciones cardiovasculares graves como hipertensión, arritmia, lesión miocárdica e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

Una definición que se considera importante mencionar es la de injuria miocárdica, la cual hace referencia a la evidencia de reporte de troponinas cardíacas (cTn) aumentadas por lo menos 1 valor con respecto al límite superior de referencia (LSR) del percentil 99 (6). Por consiguiente, de acuerdo a varias investigaciones realizadas se ha analizado que los valores de troponina I cardíaca anormal (cTnI) aumentada juega un papel crítico en los pacientes infectados con Covid-19 y su nivel debe ser monitoreado independientemente de la condición de enfermedad coexistente ya que una proporción significativa de pacientes experimentaron

crucial deterioro miocárdico evidenciados con enzimas miocárdicas elevadas particularmente troponina I cardíaca anormal mencionada anteriormente (7).

Por lo general, tenemos dos mecanismos principales por los cuales las complicaciones cardiovasculares se manifiestan más en pacientes con Covid-19: la primera, implica una lesión directa de las células del miocardio mediada por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 provocando miocarditis viral, aunque, se ha observado que el daño miocárdico es causado por una demanda cardiometabólica aumentada relacionada con la infección sistémica y la hipoxia generada por la neumonía grave (7), mientras que, el segundo mecanismo puede deberse a la inflamación sistémica que causa una lesión indirecta de los miocitos debido al síndrome de liberación de citocinas afectando múltiples tejidos incluido el endotelio vascular (8).

En el estudio realizado por Kwenandar et al. (9) señalan que las manifestaciones cardiovasculares se exponen como probables manifestaciones tardías de la transmisión respiratoria viral constituyendo un tema que se debe predecir en pacientes con Covid-19. Pese a ello, la minoría presenta signos y síntomas cardiovasculares como manifestación inicial (3). Según Tajbakhsh, et al. (10) exponen que determinados pacientes en China presentaron en primer lugar manifestaciones clínicas de origen cardíaco, tales como, sensación de opresión torácica y palpitaciones.

Por otra parte, un campo interesante para futuras investigaciones son los mecanismos fisiopatológicos acerca de la infección por Covid-19 que produce lesión miocárdica. Desde esta perspectiva podemos también mencionar que se está desarrollando un nuevo fármaco que puede inhibir específicamente la reproducción viral, el mismo que dispone de enzimas convertidoras de angiotensina recombinante (ACE2) que opera como una artimaña contra los receptores S del virus, la cual reducirá la morbimortalidad e inclusive previene signos y síntomas cardiovasculares de Covid-19 (8).

Por esta razón, la finalidad de esta revisión bibliográfica fue determinar las complicaciones cardiovasculares durante la enfermedad de Covid-19 en adultos mayores de 60 años y de esta manera, se busca predecir la sobrevivencia del paciente y es de suma importancia que todos los trabajadores de la salud tengan siempre en consideración las complicaciones cardiovasculares, que como se ha demostrado ya es un contribuyente significativo de la

mortalidad de Covid 19.

1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La manifestación de un reciente virus como Covid-19 implica una condición inescrutable, en particular, si esta se convierte en epidemia de extensión y gravedad característica. El Covid-19 se identificó inicialmente el 1 de diciembre en Wuhan, Hubei, en China Central, en el momento en que se evidenció neumonía no identificada en un grupo de personas, relacionadas especialmente con trabajadores del mercado mayorista de mariscos del Sur de Wuhan, y, en poco tiempo, la enfermedad se propagó rápidamente a otras partes del mundo y se convirtió en una pandemia (11), es así que, se originó una enfermedad causada por el virus coronaviridae conocido genéticamente como SARS-CoV-2, en otras palabras, Síndrome Respiratorio Agudo Severo, también conocido como Covid-19. Hoy en día, se han registrado 251.9 millones de casos confirmados globalmente, evidenciando a Estados Unidos, India y Brasil entre los países con mayor número de casos confirmados de coronavirus obteniendo 47.7 millones, 34.4 y 21.9 millones respectivamente (12).

En el 2020, Covid-19 generó 1.5 millones de decesos constituyendo el 9.6% de tasa de mortalidad global. Hasta el momento, el país que ha obtenido mayor número de defunciones es Estados Unidos superando 780. 800 decesos, seguido de Brasil con 610.300 (13). En un estudio realizado por Wu y McGoogan (5) en China, observaron en un total de 72.314 registros de casos de los cuales 62% son casos confirmados, el grupo etario mayormente perjudicado oscila entre 30-79 años integrando el 87% de la población. Asimismo, la mortalidad observada es de 2.3%, conformando el 14.8% en individuos mayores de 80 años.

No obstante, de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, 41 millones de personas fallecen cada año debido a afecciones crónicas no transferibles particularmente en adultos, no menos importante es mencionar que las enfermedades cardiovasculares se mantienen en el primer lugar en las causas de muerte constituyendo el 31% de decesos a nivel mundial, con alrededor de 17 millones de muertes al año; todo esto se agrava en el momento en que la persona contrae la enfermedad de Covid-19 generando una morbimortalidad inquietante. Dentro de las enfermedades crónicas las cuales provocan importantes amenazas asociadas directamente con las complicaciones de Covid-19 se encuentran enfermedades respiratorias, cardiovasculares y metabólicas (14). En consecuencia, el índice de mortalidad en pacientes con Covid-19 que presenten complicaciones cardiovasculares precedentes es del 10,5%; pacientes con antecedentes de hipertensión arterial integran el 6%, y pacientes sin

antecedentes instauran el 0.9% (3).

La enfermedad por Covid-19 provoca destrucción en el sistema cardiovascular, implicando la inflamación sistémica, invasión directa del tejido cardiovascular, todo esto, se produce por el ingreso de la glicoproteína spike (S) al tejido miocárdico destruyendo la célula huésped facilitando la liberación de señales de peligro y la activación de la respuesta inmunitaria del huésped ocasionando lesión miocárdica o miocarditis, además la entrada del virus en las células precursoras mesenquimales perivasculares provoca inflamación y una disfunción micro vascular grave y en consecuencia, un infarto de miocardio. Asimismo, la combinación del daño causado al miocardio en conjunto con un síndrome coronario agudo inducido por Covid-19 puede contribuir a arritmias. Por último, la invasión directa del endotelio vascular a través de los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) puede contribuir a la tormenta de citocinas junto con la liberación de patrones moleculares asociados al daño (DAMP), que pueden desencadenar la formación de trombos (15); a más de producir alza térmica y una condición inflamatoria e hipoxemia, integrando una reacción dañina hacia el sistema vascular y el miocardio. Por lo general, las complicaciones cardiovasculares que se manifiestan regularmente en pacientes con Covid-19 se establecen de dos clases: la trombosis y el daño miocárdico (16). Los mecanismos de daño miocárdico por Covid-19 están relacionados tanto con el proceso inflamatorio sistémico, que acaba afectando al miocardio con diferentes grados de miocarditis, como por las consecuencias de la hipoxemia, la fiebre y la taquicardia, equivalentes a un infarto de tipo 2 o infarto por desbalance oferta-demanda (5). Además, Covid-19 comprende una proteína S, spike, posibilitando la asociación con la enzima convertidora de angiotensina 2. Se conoce que el virus se comunica con el receptor ECA 2 de los neumocitos tipo 2, los mismos que se encuentran en el pulmón, intestinos y corazón. Todo esto, representa un incremento en la incidencia de manifestaciones cardiovasculares como disnea, dolor torácico, arritmias, disfunción aguda del ventrículo izquierdo por Covid-19 (10).

En el estudio realizado en China por Zhou et al. (17) reportaron que los pacientes hospitalizados el sexo que predominaba era el masculino con una media de edad de 56 años; en el cual el 26 % requirió cuidados en la Unidad de Cuidados Intensivos y hubo una tasa de mortalidad del 28 %. Sin embargo, existen diferencias significativas entre China y Estados Unidos dado que Richardson et al. (18) expuso en su estudio en New York que durante la hospitalización predominó el sexo masculino con una media de edad de 68 años el 12,2%

fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos y 21% fallecieron. No obstante, se pretende exponer esta divergencia, debido a que existe entre ambos países diferencias de tasas de tabaquismo y prevalencia de comorbilidades, por lo que, se considera importante traer a discusión los factores de riesgo cardiovascular asociados a severidad y mortalidad en Covid-19 constituyendo la edad de los pacientes sobretodo mayores de 80 años, el sexo masculino y condiciones médicas preexistentes, que entre las más comunes se encuentra a la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, enfermedad respiratoria crónica y cáncer(19).

En análisis de pacientes con Covid-19 realizados en China se observó que el 17% presenta arritmias cardíacas y esta complicación fue representativa en pacientes hospitalizados en el área de Unidad de Cuidados Intensivos, en contraste con los pacientes no hospitalizados en esta unidad, además se observó trastornos del ritmo tanto supra ventriculares como ventriculares. No obstante, no se puede definir si las arritmias ocurren posteriores a la infección por Covid-19, o más bien a causa de trastornos metabólicos, daños hipóxicos o descompensación hormonal (20).

Del mismo modo, en estudios realizados en Wuhan, se evidenciaron que el 19,7% de pacientes hospitalizados manifestaba daño miocárdico definido comúnmente como elevación sustancial de los niveles de troponina cardíaca de alta sensibilidad y se ha informado que estos niveles elevados están asociados con mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad (16). Otro estudio ejecutado en Wuhan donde analizaron 138 pacientes con Covid-19, de los cuales 36 pacientes requirieron cuidados intensivos, los niveles de biomarcadores de lesión miocárdica fueron significativamente mayores que en los no tratados en la Unidad de Cuidados Intensivos, sugiriendo que los pacientes con síntomas graves usualmente tienen complicaciones que implican una lesión aguda del miocardio (9). Por lo tanto, se propone un seguimiento de marcadores de daño cardíaco como troponina, N-terminal pro tipo B péptido natriurético y creatina cinasa durante la hospitalización por esta enfermedad, ya que se considera que podría ayudar en la identificación de pacientes con posibles manifestaciones cardíacas, para permitir una intervención temprana y más agresiva (16).

Se conoce que los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca y afección de las arterias coronarias constituyen el grupo más vulnerable consecuencia de la ruptura de la placa coronaria secundario a la inflamación sistémica ocasionada por virus; por tanto, se ha

planteado el empleo estricto de elementos estabilizadores de la placa tales como estatinas y aspirina como un plan terapéutico viable. De igual forma, se investiga en los pacientes alteraciones de la coagulación y arritmias, sin embargo el mecanismo se desconoce (9).

Ante esta situación nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Cuáles son las complicaciones cardiovasculares durante la enfermedad de Covid-19 más relevantes en adultos mayores de 60 años?

1.4.JUSTIFICACIÓN

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo analizar las complicaciones cardiovasculares durante la enfermedad de Covid-19 en adultos mayores de 60 años, en vista de que, entre los diversos tipos de presentaciones clínicas debido al SARS-CoV-2, la enfermedad cardíaca es de suma importancia ya que las manifestaciones clínicas se presentan a través de acontecimientos arrítmicos, posterior a miocarditis u otras alteraciones cardíacas. Además, determinados tipos de complicaciones cardiovasculares se relacionan con alto riesgo de defunción en pacientes que presenten Covid-19, demostrando la tasa de incidencia de muerte de, cada 10 pacientes 5 manifiestan el riesgo de fallecimiento y de estos tienen una edad promedio de 68 años y mortalidad hospitalaria del 29% (21).

En estudios recientes se evidenció una asociación entre anticoagulantes y óptima sobrevivencia hospitalaria en pacientes con Covid-19 críticos graves con nivel alto de dímero D o parámetros de coagulación anormales dentro y fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos, de esta manera, se recomienda tratamiento anticoagulante en aquellos casos de Covid-19 grave con riesgo tromboembólico elevado, definido entre otros como nivel elevado de dímero D o parámetros pro inflamatorios elevados. Se evidenció que los anticoagulantes administrados por vía oral, subcutánea o intravenosa cumple un papel indispensable en la atención de los pacientes con Covid-19, y a su vez pueden precaver probables eventos letales relacionados con esta enfermedad, entre ellos accidente cerebrovascular, tromboembolia, ataque cardíaco (22).

El impacto social de la enfermedad es de suma importancia dado que en este tiempo ha aumentado la senectud, instituyendo el 10% de la población, en donde se evidencia una serie de problemas tales como carencia de accesos al área de salud, educación, comorbilidad, residencias inoportunas como maltrato, exclusión y susceptibilidad, grieta que en la pandemia ha incrementado. Actualmente, la Organización Panamericana de la Salud corrobora que las personas que suelen padecer complicaciones graves asociados a la Covid-19 son adultos mayores de 60 años, adultos mayores con enfermedades subyacentes y adultos mayores que residen en un ambiente de limpieza insuficiente, analizando que constituyen causas sociales, económicas y demográficas que demuestran la ausencia de recursos para respetar las medidas preventivas elementales sugeridas en esta pandemia (23).

Por esta razón, nos enfocamos en puntualizar las diversas complicaciones cardiovasculares de Covid-19 en los adultos mayores con la finalidad de extender la información renovada para la población global, estudiantes y profesionales de la salud y como se mencionó anteriormente la etiología de las principales complicaciones que produce esta infección constituyen son las cardiovasculares. En análisis iniciales el contexto epidemiológico acerca de Covid-19, predomina la asociación con enfermedades cardiovasculares, de la misma manera, el incremento de índices de mortalidad absoluta en relación con la edad en particular en adultos mayores de 60 años. Por consiguiente, teniendo en consideración la emergencia de salud pública producida por el nuevo coronavirus, los profesionales de la salud deben estar preparados para identificar, diferenciar y prevenir las infecciones por Covid-19 y a su vez las complicaciones cardiovasculares generadas por la misma, de esta manera, mejorar el tratamiento y realizarlo de la manera más adecuada y si es posible prevenir las complicaciones con mayor riesgo de mortalidad.

CAPÍTULO II

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GENERAL

Determinar las complicaciones cardiovasculares durante la enfermedad de la Covid-19 en adultos mayores de 60 años.

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.** Describir la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con Covid-19.
- 2.** Conocer la incidencia epidemiológica de las complicaciones cardiovasculares en adultos mayores con Covid-19.
- 3.** Identificar los factores de riesgo de las complicaciones cardiovasculares asociados a severidad y mortalidad en Covid-19.

CAPÍTULO III

3. FUNDAMENTO TEÓRICO

Covid-19

A finales de diciembre del 2019 se informó de un caso de neumonía no determinado en Wuhan, provincia de Hubei, República Popular China descrita por signos y síntomas entre ellos implica tos seca, astenia, alza térmica e imágenes radiológicas incompatibles con las de neumonía causada por bacterias y virus habituales, asociados a síntomas gastrointestinales en la mayoría de los casos. Posterior a análisis de muestras respiratorias, manifiestan que la neumonía, más tarde denominada como neumonía por nuevo coronavirus (NCP), fue provocada por el virus coronaviridae nombrado genéticamente como “Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2” (SARS-CoV-2) por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (24). De esta manera, la Organización Mundial de la Salud declara el 11 de marzo del 2020 a la afección como pandemia, el número mundial de infecciones, al 23 de diciembre del 2020, era de aproximadamente 79 millones, con más de 1.7 millones de muertes, estableciendo una emergencia sanitaria mundial y denominando oficialmente a la enfermedad “Covid-19” (15).

Este virus forma parte de la familia de los β -coronavirus, dentro de la subfamilia de Coronavirinae, que surge de la familia de Coronaviridae. Es un virus de ARN de sentido positivo envuelto y no segmentado con una longitud de alrededor de 29,9 kb con una gran diversidad genómica (15). Actualmente, se ha reconocido siete especies de coronavirus que producen enfermedades en humanos, la mayoría se presentan con manifestaciones clínicas parecidas al resfriado común (12). Por lo tanto, mantiene relación con los virus que provocaron el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV1) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV2).

Epidemiología

En relación al sexo, los hombres poseen mayor riesgo de ingreso hospitalario, morbilidad y mortalidad durante la enfermedad de Covid-19. La base de datos de los Estados Unidos informó que los hombres representaban el 52,9 % de la población hospitalizada, en comparación con el 47,1 % de las mujeres (25).

En cuanto a la edad, existe una relación directa entre la edad y el riesgo de contraer Covid-19. La investigación de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en los Estados Unidos indica que los pacientes menores de 20 años que padezcan Covid-19 tienen una tasa de hospitalización del 2 % al 3 % en relación con más del 31 % de los pacientes mayores de 85 años. Además, en Estados Unidos ha aumentado la mortalidad en relación con la edad, obteniendo tasas de letalidad del 0,1 % al 0,2 % en pacientes menores de 44 años y del 10,4 % al 27,3 % en pacientes de 85 años o más (25).

Factores de riesgo

- **Factores genéticos**

El gen ACE2 se caracteriza por una serie de polimorfismos, que se han asociado a la diversidad de patologías del sistema RAAS, como la hipertensión esencial. Sin embargo, el origen genético de la expresión y funcionalidad de ACE2 en diferentes poblaciones en relación con Covid-19 es desconocido. El análisis sistemático comparativo de variantes región-codificación y expresión loci de rasgos cuantitativos (eQTL) las variantes de ACE2 en diferentes poblaciones mostraron mayores frecuencias alélicas de las variantes de eQTL asociadas con mayores niveles de expresión tisular de ACE2 en Asia Oriental en comparación con las poblaciones europeas. Esto puede implicar una susceptibilidad diferencial a la infección por Covid-19 en diferentes poblaciones (26).

No obstante, no se obtuvieron pruebas que respaldaran posibles mutantes ACE2 resistentes a la unión de proteínas S, por lo que, se utilizaron modelos estructurales y análisis de superposición del complejo de proteínas nativas ACE2 y ACE2-S para estudiar los cambios en las variantes de ACE2 y las interacciones intermoleculares con la proteína S. La mayoría de las variantes de codificación ACE2 mostraron una alta similitud estructural y una afinidad de unión muy similar con la proteína S de Covid-19. Pese a lo cual, se identificaron dos variantes alélicas que demostraron una variación considerable en la interacción intermolecular con la proteína S, mostrando una orientación espacial variable de los residuos clave de interacción de ACE2. Por consiguiente, estas variaciones genéticas de ACE2 pueden proporcionar una base para una resistencia potencial relativa o completa contra la infección por Covid-19 (26).

- **Edad y sexo**

Se ha sugerido que la expresión de ACE2 en los pulmones y la carga viral del SARS-CoV-2 aumentan con la edad, lo que podría explicar la mayor gravedad de la enfermedad observada en pacientes mayores con Covid-19. Por ello, la edad avanzada se reconoce cada vez más como uno de los mayores predictores de Covid-19 grave. Los adultos mayores (mayores de 60 años) poseen mayor riesgo de contraer Covid-19 grave con complicaciones considerables y tasas de mortalidad altas (26).

La mayor parte de la información expone la existencia de una predisposición a Covid-19 asociada al género, siendo los hombres más propensos a desarrollar enfermedades graves que las mujeres. Todo esto se podría explicar mediante la expresión de ACE2 que actúa como un factor contribuyente a esta asociación ya que la transcriptómica unicelular demostró que la expresión ACE2 era más alta entre los hombres asiáticos que entre las mujeres asiáticas (26). En un estudio observacional realizado por Yang et al. (27) encontraron mayor prevalencia de varones entre pacientes críticamente enfermos. Por lo que, se encontraban mayores cifras de pacientes masculinos fallecidos en comparación con los pacientes recuperados. En efecto, las posibles explicaciones de la predominancia masculina entre los pacientes con Covid-19 pueden ser diferencias en la exposición, comportamientos como fumar, otros factores de estilo de vida, diferencias en la expresión de ACE2 cromosómica, expresión de ACE2 en el tejido testicular, regulación del sistema inmune impulsado por hormonas sexuales, o diferencias de género en la regulación de la RAAS (26).

- **Comorbilidad**

Un metanálisis reciente realizado por Yang. et al. (28) observaron 46 248 pacientes diagnosticados con Covid-19 evidenciaron que la enfermedad grave estaba asociada con hipertensión, enfermedad respiratoria crónica y enfermedad cardiovascular. En otro informe, Wu y McGoogan (5) encontraron que más de 44.000 pacientes con Covid-19 confirmado, la hipertensión, enfermedad respiratoria crónica, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y cáncer integraban como las comorbilidades más comunes. Muchas de estas comorbilidades se caracterizan por un aumento o disminución de la expresión y actividad de ACE2, así como un cambio en el equilibrio ACE/ACE2 en ambas direcciones. Todo esto podría estar relacionado con las condiciones subyacentes y con el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). Sin embargo, la contribución relativa de cada una de estas

condiciones subyacentes a la gravedad de la enfermedad y la mortalidad sigue siendo indeterminada. Muchos de los informes de que se dispone en la actualidad no están adaptados a posibles factores de confusión, como la edad, el sexo y el estilo de vida, como el tabaquismo y la dieta (26).

- **Obesidad**

Los pacientes obesos con Covid-19 pueden tener un mayor riesgo de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos y mortalidad. Aunque los pacientes obesos suelen presentar hipoventilación mecánica la misma que conduce a una insuficiencia respiratoria hipercápnica, en cambio los pacientes con Covid-19 presentan insuficiencia respiratoria hipóxica. Esto llevó a discusiones sobre un papel potencial del tejido graso en la patogénesis de Covid-19 en relación con la expresión de ACE2 considerando que la obesidad predispone al desarrollo de enfermedades crónicas, la obesidad también podría ser un factor de riesgo independiente para Covid-19 (26).

El índice de masa corporal (IMC) es significativamente mayor entre los pacientes con Covid-19 con enfermedad crítica que requiere ingreso en la UCI en comparación con los casos menos graves. Asimismo, la proporción de pacientes con $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ fue significativamente elevada en pacientes fallecidos en comparación con los sobrevivientes. Un estudio multicéntrico chino realizado por Wu et al. (29) reportaron valores de IMC significativamente más altos entre los pacientes con enfermedad grave en comparación con los pacientes con enfermedad leve. En otras grandes series de casos emergentes, la obesidad sigue siendo común y puede ser un factor de riesgo de dificultad respiratoria, que eventualmente requiere ventilación mecánica. Además, la inflamación derivada del tejido adiposo en la obesidad conduce a alteraciones metabólicas sustanciales que podrían conducir finalmente a complicaciones como dislipidemia, hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular e insuficiencia respiratoria crónica.

En la Figura N°1 se mencionan los riesgos y complicaciones asociados con Covid-19 que se describieron anteriormente.

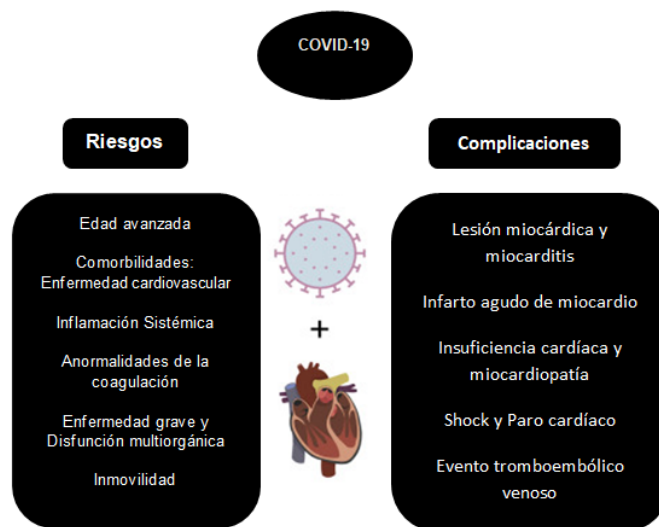


Figura N° 1. Covid-19 y el sistema cardiovascular. (Fuente: Long et al. (28))

Complicaciones cardiovasculares

Al tratarse de una investigación sobre las complicaciones cardiovasculares es necesario conocer generalidades tales como las principales definiciones de estas patologías, por lo que iniciamos con la lesión miocárdica, definida como anomalías en el electrocardiograma o un aumento en los niveles séricos de enzimas cardíacas y biomarcadores, como la troponina (cTnT), inducido por isquemia o causas no isquémicas(31).

La clasificación clínica de la lesión miocárdica aguda tras una cuidadosa evaluación clínica y comprensión del contexto clínico en el que se obtuvieron las mediciones de troponinas cardíacas cTn, los pacientes con aumentos de cTn deben clasificarse según el tipo de infarto; los más comunes en estos pacientes son: infarto agudo de miocardio tipo 1, infarto agudo de miocardio tipo 2, además de lesión miocárdica aguda no isquémica (32).

En el caso del infarto de miocardio tipo 1 se produce por la rotura de una placa aterosclerótica y trombosis en el vaso coronario, mientras que el infarto de miocardio tipo 2 se produce debido a un desequilibrio en el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio en el contexto de una enfermedad aguda que puede ser secundario a taquiarritmia, hipoxia o hipotensión sin aterotrombosis aguda (33). En cambio, la lesión miocárdica aguda no isquémica es probablemente la razón predominante de los aumentos de troponinas cardíacas (cTn). Las etiologías cardíacas comunes incluyen miocarditis, síndrome de Tako-Tsubo e insuficiencia cardíaca aguda debida a disfunción sistólica o diastólica. Las afecciones no cardíacas primarias, como la embolia pulmonar, la enfermedad crítica y la sepsis,

probablemente también causen lesión miocárdica (32).

Por otro lado, la miocarditis que hace referencia a una enfermedad inflamatoria del miocardio que se presenta con una amplia gama de síntomas; los criterios histológicos, inmunológicos e inmunohistoquímicos establecidos denominados criterios de Dallas se utilizan actualmente para diagnosticar esta enfermedad, basándonos en los criterios de Dallas, la miocarditis aguda se define como un infiltrado inflamatorio del miocardio con necrosis y degeneración de los miocitos adyacentes que no es típico del daño isquémico asociado con la enfermedad arterial coronaria (34).

Es necesario destacar que, los pacientes con Covid-19 también pueden presentar arritmias, estas definidas como ritmos cardíacos anormales que pueden manifestarse como taquicardia (latidos cardíacos anormalmente rápidos), bradicardia (latidos cardíacos anormalmente lentos) o latidos cardíacos irregulares (31). En consecuencia, la alteración del ritmo más común observada en pacientes con Covid-19 es la taquicardia sinusal (34).

Cabe señalar, que la insuficiencia cardíaca es una condición en la que el gasto cardíaco es insuficiente para satisfacer la demanda de oxígeno del cuerpo. Por lo que, la insuficiencia cardíaca puede ser causada por Covid-19 como resultado de un síndrome coronario agudo (después del éxtasis de la placa) o alteración entre el suministro y la demanda de oxígeno debido a una insuficiencia respiratoria hipóxica o una miocardiopatía viral, esta complicación se caracteriza por un aumento del péptido natriurético de tipo b N-terminal pro (NT-proBNP) sérico y una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (31).

Así mismo, las anomalías de la coagulación, incluida la arterial y especialmente la tromboembolia venosa, son características reconocidas de la infección grave por Covid-19, que se manifiestan en trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, entre otros. La inflamación, la activación endotelial, el aumento de la reactividad plaquetaria, las alteraciones en los factores de coagulación y la estasis predisponen a la trombosis tanto arterial como venosa (32).

CAPÍTULO IV

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Tipo de estudio

La presente investigación es una revisión bibliográfica.

4.2. Criterios de inclusión y exclusión.

4.2.1. Criterios de inclusión.

Se tomó en consideración estudios que tuvieron como población adultos mayores de 60 años diagnosticados con Covid-19 y que presenten complicaciones cardiovasculares durante la enfermedad buscados tanto en el idioma español como inglés de tipo observacional, retrospectivo, prospectivo, de cohorte, meta-análisis, revisiones bibliográficas. Se optó por el más reciente de acuerdo a la fecha de publicación y con mayor validez científica.

4.2.2. Criterios de exclusión.

Estudios sin veracidad científica, reporte de casos, revisiones narrativas, cartas al editor, serie de casos, revisiones sistemáticas, información inadecuada o deficiente, tesis de grado (literatura gris) que obtengan asociación con el tema que se va a investigar, blogs, libros o artículos que estén publicados, y no cumplan dentro de los cuartiles ya establecidos.

4.3. Diseño y estrategias de búsqueda.

4.3.1 Búsqueda bibliográfica.

La investigación se efectuó en las bases de datos de Scopus, Taylor & Francis Online y Web of Science, se utilizó diferentes términos del Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptores en ciencias de la salud (DeCS) y operadores booleanos tales como AND (Y), NOT (NO) Y OR (O).

Términos MeSH: (("cardiovascular complication/physiopathology " [MeSH] OR "cardiovascular complication/epidemiological incidence " [MeSH] OR "cardiovascular complication/risk factors" [MeSH] AND COVID-19 [MeSH] OR SARS-CoV-2 [MeSH] AND NOT "under the age of 60"))

Términos DeCS: complicaciones cardiovasculares, Covid-19, SARS-CoV-2, mayores de 60 años, fisiopatología, incidencia, epidemiología, factores de riesgo.

4.3.2. Selección de estudios

Para la evaluación de los resultados se dispuso del método PRISMA (35), se examinó y seleccionó los diferentes estudios con validez científica, los cuales deben englobar las características de los criterios de inclusión y exclusión propuestos anteriormente. Este procedimiento de selección de estudios se representa a través de un diagrama de flujo (Anexo1) el mismo que detalla la eliminación de artículos en la identificación, cribaje, elegibilidad y estudios incluidos.

4.3.3. Búsqueda de información

Mediante la estrategia de búsqueda minuciosa de estudios en las bases de datos de acceso gratuito, se distinguieron 4277 artículos, obteniendo de este modo 196 en la base de datos de Scopus, 3083 en Taylor & Francis Online y 998 en Web of Science. Posteriormente, seguido de un análisis de títulos se obtuvo 568 estudios, de los cuales 80 eran duplicados. Por último, por medio de revisión y análisis de los resúmenes respectivos a los artículos se eliminaron 398, quedando 90 estudios, 70 estudios se excluyeron debido a que no brindan impacto conforme a los criterios de inclusión de esta revisión bibliográfica. De esta manera se incluyen 20 estudios para ejecutar el presente trabajo de investigación.

4.4. Bibliométrica

CUARTIL	CANTIDAD DE REVISTAS
Q1	60
Q2	18
Q3	10
Q4	2
TOTAL	90

4.5. Características de los estudios incluidos

Para la recopilación y obtención de los datos de distintos artículos científicos se distribuyó en una tabla, con los siguientes apartados: Autor, año de publicación, diseño de estudio, muestra, edad media y resultados.

CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

5.1.Describir la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con Covid-19.

El procedimiento de infección celular por Covid-19 inicia al unir la proteína S del virus a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la membrana de la célula anfitriona tanto en el parénquima pulmonar como en la nasofaringe. Sin embargo, la proteína S primero debe ser escindida en el S1 y S2 por medio de la proteína proteasa transmembrana serina 2 de la célula huésped. Mediante la endocitosis, el virus invade la célula y el ARN de cadena positiva se desprende de su envoltura, el siguiente paso en el ciclo de vida viral es comenzar el proceso de replicación utilizando ARN polimerasa, después que el genoma viral se ha replicado, utiliza el aparato de Golgi para ensamblarse. Desde aquí, el virus se mueve al retículo endoplásmico en preparación para la fusión y liberación al citosol (36-37).

Es muy importante tomar en cuenta que, a pesar de que los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se encuentran mayormente expresadas en el pulmón principalmente células alveolares tipo II, de igual manera, se encuentran en el tejido cardiovascular, incluyendo células endoteliales, miocitos cardíacos, fibroblastos y células del músculo liso facilitando la penetración del virus en la célula, por ende, prolonga el ciclo de vida del virus y optimizando la replicación del virus (38).

A pesar de ello, se desconoce el mecanismo exacto del compromiso vascular en Covid-19, por lo tanto, se han propuesto tres mecanismos probables; la infección miocárdica directa a través de receptores ACE2 expresados en tejido miocárdico, lesión indirecta por respuesta inflamatoria sistémica y aumento del estrés cardíaco por hipoxemia (Figura N°2) (39). La lesión miocárdica directa se origina de la toxicidad viral directa a través de la unión a los receptores ACE2 presente en el músculo cardíaco. Mientras que, las lesiones cardíacas indirectas se atribuyen a la desregulación del sistema inmunitario con la liberación de citocinas, trombo-inflamación, disfunción microvascular, daño celular endotelial y desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) (38). Además, el daño cardiovascular mediado por Covid-19 también puede resultar de la vía inmune mediada por las células T y B activadas, lo que conduce a una tormenta de citoquinas que no es más que la secreción exagerada de mediadores inflamatorios, es decir, interleucina (IL-) 1B, IL-2, IL-6,

factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), proteína quimioatrayente monocito-1 (MCP-1) que puede ejercer un efecto inotrópico negativo, promover la apoptosis y fibrosis de cardiomiocitos e inducir la liberación de factores pro-coagulantes. Generalmente, el aumento de biomarcadores cardíacos rastrea con elevación de marcadores inflamatorios, lo que sugiere la relación entre la tormenta de citoquinas y la lesión miocárdica (39).

La evidencia sugiere que el ACE2 juega un doble papel en la complicación cardiovascular por Covid-19. En primer lugar, el ACE2 se expresa en gran medida por células precursoras mesenquimales perivasculares miocárdicas, representando por tanto un portal potencial de entrada viral, resultando en muerte celular e inflamación. Por otro lado, la replicación viral parece inducir una disminución de la regulación del ACE2, esto puede alterar el equilibrio ACE/ACE2 llevando a la hiperactivación del sistema ACE/Ang II/AT1, responsable de efectos vasoconstrictivos, pro-inflamatorios y pro-oxidantes, potencialmente culminando en insuficiencia cardíaca aguda, disfunción endotelial y coagulopatía intravascular (Figura N°3). Además, la hipoxia prolongada debida a insuficiencia respiratoria conduce a apoptosis de cardiomiocitos, hipertensión pulmonar, y sobrecarga de presión del ventrículo derecho. Finalmente, el daño endotelial causado por Covid-19 causa lesión vascular con consecuencias severas como la liberación aguda de citocinas, activador de plasminógeno el cual es el responsable de altos niveles de dímero D y factor Von Willebrand , llevando a un estado pro-trombótico y a una microangiopatía trombótica (39).

Desde este enfoque, es necesario describir la fisiopatología de cada complicación cardiovascular más relevante en la práctica clínica durante la enfermedad de Covid-19 (Figura N°3). Por su parte, la fisiopatología de la miocarditis luego de que el proceso de infección celular descrito anteriormente cumpla su papel, el SARS-CoV-2 intracelular podría afectar la formación de gránulos de estrés a través de su proteína accesoria, por este motivo, sin los gránulos de estrés, se permite que el virus se replique y dañe la célula. A más de, los linfocitos T vírgenes pueden prepararse para antígenos virales a través de células presentadoras de antígenos y cardiotropismo por el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) producido por el corazón, el factor de crecimiento de hepatocitos se une a c-Met, un receptor de factor de crecimiento de hepatocitos en los linfocitos T. Los linfocitos T CD8+ cebados migran a los cardiomiocitos y causan inflamación del miocardio a través de la citotoxicidad mediada por células. En efecto, en el síndrome de tormenta de citoquinas, en el que se liberan citocinas proinflamatorias a la circulación, aumenta la activación de los

linfocitos T y se liberan más citocinas. Dando como resultado un bucle de retroalimentación positiva de activación inmunitaria y daño miocárdico (37).

Por otra parte, en las arritmias se ha observado un estado hiperinflamatorio asociado con la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias de respuesta temprana (factor de necrosis tumoral, IL-6, e IL-1 β). Esta hipercitocinemia en particular los niveles elevados de IL-6 sirve como un factor de riesgo pro-arrítmico significativo a través del bloqueo Herg (40). Además los posibles procesos de la fisiopatología incluyen daño directo a los cardiomiocitos que alteran la membrana plasmática y la conducción eléctrica; infección del pericardio que causa edema masivo; isquemia por enfermedad microvascular debido a una posible infección de los pericitos, arritmias de reentrada debidas a fibrosis o cicatrices miocárdicas; y citocinas proinflamatorias que predisponen a la arritmogenicidad (37).

Mientras que, la insuficiencia cardíaca es causada por el daño o la pérdida de cardiomiocitos y contribuye a la disminución del rendimiento sistólico y la disfunción diastólica en el corazón que falla, la insuficiencia cardíaca implica cambios en la estructura cardíaca, la composición del miocardio, la deformación de los miocitos y múltiples alteraciones bioquímicas y moleculares, denominadas colectivamente remodelado miocárdico adverso(41).

Asimismo, el mecanismo de las complicaciones tromboembólicas asociadas con la infección por Covid-19 no se comprende completamente, sin embargo, se determina que la hipercoagulabilidad relacionada con Covid-19 es probablemente multifactorial: infección viral directa de la célula endotelial que conduce a inflamación endotelial difusa, aumento de factores procoagulantes como el factor VIII, factor de Von Willebrand, fibrinógeno y estado inflamatorio alto asociado con la tormenta de citoquinas que conduce a la coagulación y activación de la fibrinólisis (42).

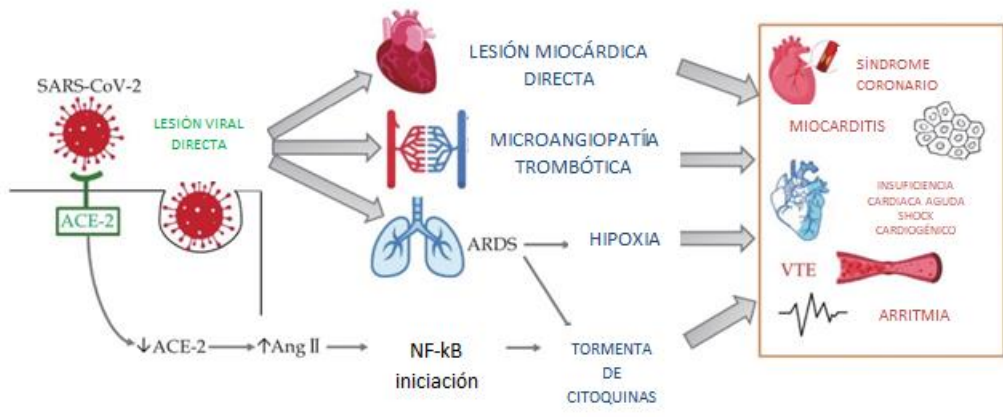


Figura N°2. Posibles mecanismos de lesión cardiovascular por Covid-19. Fuente: Colombo et al. (39))

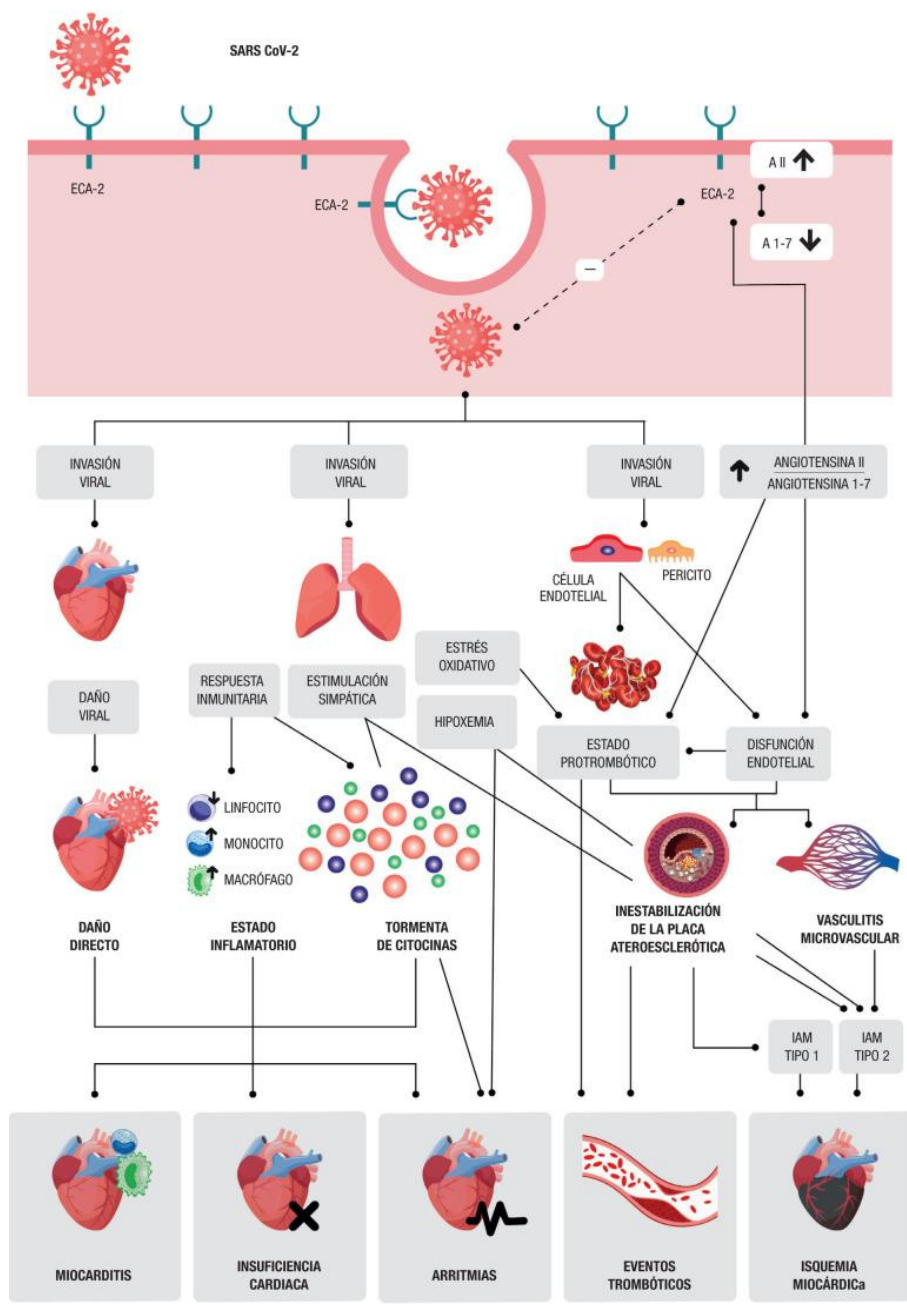


Figura N°3. Fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares asociadas a la Covid-19. (Fuente: Rozado et al. (43))

Tabla N°1. Estudios sobre fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares relacionadas con Covid-19.

Autor	Año	Diseño	Resultados
Cenko E. et al.(32)	2021	Revisión bibliográfica	Dado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se expresa ampliamente en células endoteliales, cardioblastos, cardiomiocitos células epiteliales pulmonares, vasculatura pulmonar, riñón, tejido adiposo, hígado, intestino y sistema nervioso central , la pérdida de la función ACE2 después de la unión de la proteína S y el desprendimiento mediado por metaloproteínasa 17 (ADAM17) junto con la tormenta de citoquinas, son probablemente involucrados en la disfunción de múltiples órganos, incluyendo las manifestaciones cardiovasculares de Covid-19.
Akhmerov A, Marban E. (44)	2020	Revisión bibliográfica	Los mecanismos de la lesión cardíaca no están bien establecidos, pero es probable que impliquen un aumento del estrés cardíaco debido a insuficiencia respiratoria e hipoxemia, infección miocárdica directa por SARS-CoV-2, lesión indirecta por la respuesta inflamatoria sistémica o una combinación de los 3 factores.
Nishiga M. et al.(45)	2020	Revisión bibliográfica	Los mecanismos fisiopatológicos que vinculan la lesión miocárdica con Covid-19 aún están evolucionando. Algunos mecanismos propuestos incluyen aumento de la inflamación sistémica y tormenta de citocinas, insuficiencia respiratoria e hipoxemia, hipercoagulabilidad que conduce a un aumento de la trombosis coronaria y daño directo de los cardiomiocitos a través de la unión viral.
Ramadan M. et al.(46)	2021	Revisión bibliográfica	Se han descrito varios mecanismos de las arritmias cardíacas en Covid-19, entre ellos se menciona el daño directo del SARS-CoV-2 a los cardiomiocitos que conduce a la miocarditis viral podría predisponer a las arritmias ventriculares. Además, los pacientes con Covid-19, especialmente si están hospitalizados, desarrollan trastornos electrolíticos o inflamación sistémica.
Bader F. et al (47)	2021	Revisión bibliográfica	Los mecanismos de la insuficiencia cardíaca se adjudican en primer lugar, siendo consecuencia de la descompensación de una insuficiencia cardíaca crónica previa. Los diferentes mecanismos pueden contribuir, incluida la hiperinflamación, las anomalías de la coagulación y el aumento de los requisitos metabólicos. En segundo lugar, la insuficiencia cardíaca puede aparecer en pacientes previamente sanos.
Capone V. et al.(48)	2020	Revisión bibliográfica	Los eventos trombóticos en pacientes con Covid-19 se atribuyen a la reacción inflamatoria sistémica y local inducida por el virus afecta la función de las células endoteliales, lo que conduce a un daño en la pared del vaso que da como resultado una generación excesiva de trombina y el cierre de la fibrinólisis, lo que contribuye a un estado de hipercoagulabilidad. Además, la hipoxia significativa que sigue a la inflamación pulmonar contribuye a la activación excesiva de la cascada de la coagulación a través de los factores de transcripción inducibles por hipoxia (HIF) de las plaquetas.
Avezedo R. et al (49)	2021	Revisión bibliográfica	La patogenia del daño miocárdico puede reflejar un proceso de replicación y diseminación viral dentro de los propios cardiomiocitos. Además, cabe señalar que la hipercitocinemia provocada por el SARS-CoV-2 con la consiguiente inflamación sistémica puede inducir daño miocárdico. Además, la inflamación miocárdica consecuente puede resultar en una disminución abrupta de la fuerza de contractilidad cardíaca, generando déficit inotrópico, aumento de las presiones de llenado e insuficiencia cardíaca aguda.

5.2. Conocer la incidencia de las complicaciones cardiovasculares en adultos mayores con Covid-19.

La frecuencia exacta de lesión miocárdica en pacientes con Covid-19 es difícil de determinar debido a las variaciones en los ensayos de troponinas cardíacas (cTn), los umbrales, las poblaciones estudiadas y las condiciones clínicas. Pese a ello, la lesión miocárdica se ha demostrado en el 7-40% de los pacientes con Covid-19 según las áreas geográficas, con una mayor prevalencia entre los pacientes que requieren cuidados intensivos (32). Sin embargo, en otro estudio realizado en Wuhan, China en 416 pacientes por Shi. et al. (50) observaron que la lesión cardíaca se manifiesta en el 19-28% de los pacientes diagnosticados con Covid-19. Además, es importante mencionar la mortalidad integrando aproximadamente el 22 % entre los pacientes con cTn por encima del límite superior de referencia y el 61,5 % para aquellos con niveles de cTn 10 veces mayor del límite superior de referencia (32).

Dentro de este contexto, la prevalencia de la miocarditis entre los pacientes con Covid-19 no está clara, en parte porque los primeros informes a menudo carecían de las modalidades de diagnóstico específicas para evaluar la miocarditis basándose en niveles clínicos de biomarcadores y criterios de imágenes para el diagnóstico de lesión miocárdica. Algunos argumentaron que hasta el 7 % de las muertes relacionadas con Covid-19 eran atribuibles a la miocarditis (37). También, se observaron tasas de mortalidad asociadas con miocarditis oscilando entre 13% y 26% inclusive fueron más altas que la mortalidad general informada por Covid-19 (46).

La incidencia de las arritmias es difícil de establecer debido a las barreras para la realización de un electrocardiograma completo de 12 derivaciones en pacientes infectados por Covid-19 y, por lo tanto, podría subestimarse. En un estudio realizado a 137 pacientes ingresados por la enfermedad Covid-19 en la provincia de Hubei, la arritmia se observó como uno de los síntomas de presentación en el 7,3% de los pacientes (51). No obstante, en otro estudio de 138 pacientes hospitalizados con Covid-19, se observó arritmia en el 16,7 % de los pacientes y fue más común en los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (44,4%) en comparación con los pacientes que no estaban en la Unidad de Cuidados Intensivos (6,9%) (52).

En cambio, Zhou et al. (17) informaron que el 23% de los pacientes con infección confirmada por Covid-19 tenían evidencia de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con insuficiencia cardíaca también tenían menos probabilidades de sobrevivir a la hospitalización en comparación con los que no la tenían (51,9 % frente a 11,7 %). El metanálisis de un estudio de casos y controles hospitalario demostró que la insuficiencia cardíaca se asoció con un mal resultado y mortalidad (53).

Por su parte, Klok et al. (54) observaron a 184 pacientes con neumonía por Covid-19 comprobada ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, la incidencia acumulada del resultado compuesto de tromboembolismo venoso (TEV) y complicaciones trombóticas arteriales fue del 31 %, de los cuales la angiografía pulmonar por tomografía computarizada o la ecografía confirmaron tromboembolismo venoso conformando el 27 % y eventos trombóticos arteriales integrando el 3,7%. La embolia pulmonar aguda fue la complicación trombótica más frecuente con el 81%.

Tabla N°2. Estudios sobre incidencia de las complicaciones cardiovasculares en adultos mayores con Covid-19.

Autor	Año	Diseño	Muestra	Edad media	Resultados
Zhou. et al (17)	2020	Cohorte retrospectivo	191	60 años	El 23% del total de pacientes presentó insuficiencia cardíaca, el 19% coagulopatía y el 17% lesión cardíaca aguda.
Shi. et al (50)	2020	Cohorte retrospectivo	416	64 años	El 19,7% manifestó lesión cardíaca aguda, el 7,3% de pacientes con lesión cardíaca presentó trastornos de la coagulación. Además, de los pacientes con lesión cardíaca, solo 22 (26,8%) se sometieron a examen de electrocardiograma (ECG) después de la admisión, y 14 de 22 ECG (63,6%) se realizaron durante los períodos de elevación de biomarcadores cardíacos. Los 14 ECG fueron anormales, con hallazgos compatibles con isquemia miocárdica, como depresión e inversión de la onda T, depresión del segmento ST y ondas Q.
Lala. et al. (55)	2020	Cohorte retrospectivo	2.736	66 años	La lesión miocárdica reflejada por concentraciones de troponina por encima del límite de referencia superior de 0,03 ng/ml estuvo presente en el 36 % de los pacientes hospitalizados con enfermedad por Covid-19. Incluso pequeñas cantidades de lesión miocárdica atribuyendo a troponina I >0,03 a 0,09 ng/ml representa el 16,6 % se asociaron con la muerte, mientras que cantidades mayores troponina I >0,09 ng/dl conformando el 19,4 % se asociaron con un riesgo de muerte más pronunciado.
Aggarwal. et al (56)	2020	Estudio retrospectivo	43	65 años	El 25% del total de pacientes presento síndrome coronario agudo, 31 6% arritmia, el 13% insuficiencia cardíaca de nueva aparición, la lesión cardíaca aguda ocurrió en tres (19%) pacientes.
Si. et al (57)	2020	Cohorte retrospectivo	1159	61 años	El 14,7% tenían resultados que mostraban lesión cardíaca. Se observaron arritmias auriculares o ventriculares en un 25,9%, solo con arritmias auriculares (20,6%), taquicardia auricular/fibrilación auricular (10,6%), solo con arritmias ventriculares (1.2%), taquicardia ventricular/fibrilación ventricular (0,6 %), mientras que con arritmias tanto auriculares como ventriculares (4.1%), taquicardia auricular como ventricular/fibrilación auricular como ventricular (1,8%).
Badarji. et al (58)	2020	Estudio retrospectivo	186	67 años	El 21,5% presentó lesión miocárdica, el 12,9 % manifestó infarto de miocardio tipo 2.
Wang. et al (59)	2021	Estudio retrospectivo	88	61,5	El 21,6% de pacientes presento trombosis venosa profunda

5.3. Identificar los factores de riesgo de las complicaciones cardiovasculares asociados a severidad y mortalidad en Covid-19.

Varios estudios han demostrado consistentemente que las enfermedades cardiovasculares preexistentes y los factores de riesgo cardiometabólicos, como la hipertensión, la diabetes, la obesidad y el tabaquismo, son factores de riesgo importantes para el aumento de la gravedad y la mortalidad de Covid-19 (60). Todo esto, figura en un estudio realizado por Richardson et al (18) donde reportaron que las comorbilidades más frecuentes conforman la hipertensión (56,6 %), la obesidad (41,7 %) y la diabetes (33,8 %). Además, en un estudio realizado en Italia mostraron que las comorbilidades cardiovasculares fueron las más asociadas comúnmente con el riesgo de muerte por Covid-19, en particular la hipertensión (70 %), la cardiopatía isquémica (30 %), la fibrilación auricular (20 %) y la insuficiencia cardíaca (15%)(61).

La hipertensión por su parte demostró que se asoció con un riesgo casi 2,5 veces mayor de enfermedad grave, hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos y mortalidad (62). En un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Yang et al. (63) observaron a 126 pacientes con Covid-19 e hipertensión preexistente, y 125 pacientes emparejados por edad y sexo con Covid-19 sin hipertensión. Entre los hipertensos, el 21,3 % tenía una infección por Covid-19 más grave y una tasa de mortalidad más alta, 10,3 % frente a 6,4 %, en comparación con el grupo sin hipertensión, indicando que la hipertensión es un factor de riesgo crítico asociado con peores resultados clínicos.

No obstante, se ha informado una mayor prevalencia de diabetes en pacientes con enfermedad grave constituyendo el 16,2% en comparación con aquellos con enfermedad leve a moderada integrando el 5,7 % (27). Además, la tasa de letalidad no ajustada de Covid-19 fue mayor entre los pacientes diabéticos (7,3%) que entre los pacientes no diabéticos (2,3 %) (5).

De igual modo, la obesidad es un factor de riesgo significativo para desarrollar neumonía grave debido a Covid-19 (64). En un estudio realizado en Nueva York por Lighter et al (65) encontraron que un IMC entre 30 y 34 tenían dos veces más probabilidades de ingresar en cuidados críticos, y los pacientes con un IMC ≥ 35 tenían 3,6 veces más probabilidades de ingresar en cuidados críticos que los pacientes con un IMC < 30 .

La edad incluye otro factor de riesgo crucial asociado a la mortalidad, los datos revelan que la tasa de mortalidad aumenta con la edad el 3,6% en los 60s, 8% en los 70s y 15% en los 80s. En un estudio realizado por Márquez et al. (66) observaron aumento de la mortalidad obteniendo 25% en sus 70s y 31% en sus 80s. Además, en lo referente al sexo, es interesante notar que la razón de letalidad hombre-mujer está por encima de 1,1, llegando a 1,7 en algunos países como España, Italia, Inglaterra, Bélgica, Grecia, Dinamarca y Holanda (60).

Por otra parte, fumar es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular aterosclerótica y un factor asociado positivamente con enfermedades respiratorias, sistema inmunológico deteriorado y, en consecuencia, una mayor incidencia de enfermedades infecciosas. Se ha demostrado que fumar regula la expresión de ACE2, especialmente en el tracto respiratorio inferior, lo que podría hacer que los fumadores actuales sean vulnerables a la infección por Covid-19 en comparación con los exfumadores o individuos que nunca han fumado. Dicho lo anterior, se observó un aumento de 1,79 veces en la mortalidad hospitalaria en los fumadores actuales en comparación con los exfumadores o nunca fumadores (32). Cabe señalar que la prevalencia de fumadores fue mayor entre los pacientes con lesión miocárdica evaluada por el aumento de los niveles de troponina T cardíaca en comparación con los no fumadores (13,5 % frente a 8,1 %) (67).

Tabla N°3. Estudios sobre factores de riesgo de las complicaciones cardiovasculares asociados a severidad y mortalidad en Covid-19.

Autor	Año	Diseño	Muestra	Edad media	Resultados
Shi. et al (50)	2020	Cohorte retrospectivo	416	64 años	El 30,5% de los pacientes presentaba como comorbilidad hipertensión, el 14,4% diabetes, el 10,6% enfermedad coronaria, el 5,3% enfermedad cerebrovascular, el 2,2% cáncer
Zhou. et al (17)	2020	Cohorte retrospectivo	191	60 años	El 30% de los pacientes presentaba hipertensión como comorbilidad, el 19% diabetes, el 8% enfermedad coronaria, el 1% cáncer, y el 6% eran actuales fumadores
Williamson. et al. (68)	2020	Estudio de cohortes	17.278.392	70 años	Dentro de las comorbilidades que presentan los pacientes encontramos la presión arterial dentro de la categoría alta el 14,4%, grado I 32,1% y Grado II 21,6%, siendo la Grado II que presentó mayor mortalidad con un 0,09%; el 6,8% manifestó enfermedad cardíaca crónica como comorbilidad obteniendo el 0,33% de mortalidad; la diabetes definida como HbA1c \geq 58 mmol/mol se encontró en el 2,8% con una mortalidad del 0,26%; mientras que el cáncer diagnosticado hace 5 años (3,1%) con una mortalidad de 0,21%, sin embargo, se observó que el tabaquismo anterior con un 32,9% de frecuencia obtuvo una mortalidad mayor del 0,11% en comparación del tabaquismo actual con un 0,02% de mortalidad y 17% de frecuencia. Por otra parte, la obesidad (IMC 25-29,9) obtuvo el 27,1% de frecuencia con un 0,07% de mortalidad. Además la incidencia acumulada general de muerte 90 días después del inicio del estudio aumentó a 0,67 % y 0,44 % en hombres y mujeres respectivamente de 80 años o más.
Clift. et al. (69)	2020	Estudio de cohortes	2517	80 años	La mortalidad de las comorbilidades de diabetes tipo 1 fue de 0,82%, mientras que en la diabetes tipo 2 32,32 %, en cambio, de la enfermedad coronaria el 23,68%, mientras que, en cuanto al IMC del rango de 25-29,9 (29.45%), de 30-34,99 (16.83%) y \geq 35(10.49%), pacientes no fumadores obtuvieron mayor mortalidad 52.74% frente a un ex fumador 39.58%.
Docherty. et al. (70)	2020	Cohortes prospectivo observacional	20 133	73 años	Las comorbilidades mayores más frecuentes fueron cardiopatía crónica (30,9%), diabetes sin complicaciones (20,7%). El 6% de los pacientes eran fumadores actuales, el 30,8% eran fumadores anteriores.
Hou. Et al (71)	2020	Cohorte retrospectivo	101	60 años	El 29,7% tenían una o más comorbilidades. La hipertensión (20,8%), las enfermedades cardiovasculares (10,9%), la diabetes (5,9%) y las neoplasias malignas (5,0%).

CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

En el transcurso de dos años de pandemia se ha comprendido extensamente acerca de este reciente virus de la forma en la que actúa en las células, métodos de transmisión. Sin embargo, se posee información insuficiente acerca de los mecanismos subyacentes de las manifestaciones clínicas extrapulmonares en este caso el compromiso cardiovascular a partir de infección asintomática, sistémica o viral.

Dentro de la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares en Covid-19, se plantea que el mecanismo de lesión miocárdica puede producirse a causa de múltiples fundamentos entre ellos, la lesión directa de las células del miocardio en el cual el SARS-CoV-2 utiliza los receptores de angiotensina II (ACE2) como punto de entrada a la célula, por ende, provoca cambios en las vías de ACE2 que causan lesiones agudas en los pulmones, el corazón y las células endoteliales. También se encuentran, los niveles elevados de citocinas proinflamatorias asociados con la enfermedad grave de Covid-19 produciendo lesiones en múltiples órganos, incluidos los miocitos cardíacos. Cabe señalar que, la ruptura aguda de la placa como parte de la inflamación sistémica y el aumento de catecolaminas característico de esta enfermedad puede originar una mayor vulnerabilidad de la placa y una posible ruptura que ocasione un síndrome coronario agudo. Asimismo, la falta de confluencia entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio debido a una mayor demanda cardiometabólica asociada con la infección sistémica y la hipoxia resultante debido a una neumonía grave o al síndrome de dificultad respiratoria aguda causa un suministro inadecuado, lo que resulta en daño miocárdico. Por otra parte, en calidad de cualquier enfermedad crítica, las alteraciones del potasio y otros electrolitos pueden provocar arritmias graves, especialmente en pacientes con enfermedades cardíacas. Las arritmias graves inducidas por hipopotasemia son de particular interés debido a la interacción del SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina (72).

Shah et al (73) encontraron que existe tres formas en que el SARS-CoV2 puede afectar directamente al corazón y al sistema vascular y causar enfermedad o agravar la enfermedad cardiovascular existente. La primera forma y la más destacada es que el virus puede infectar directamente las células miocárdicas u otras células del corazón, causando efectos citopáticos directos y destrucción de tejidos. Aunque, la evidencia de este hallazgo es insuficiente, a

causa de que existen escasos estudios tisulares realizados en pacientes con Covid-19. Sin embargo, a partir de los datos de la autopsia sugiere que la miocarditis significativa es rara. Por el contrario, el 48% de los casos de autopsia mostraron algunos trombos o inflamación dentro de los vasos del corazón, lo que sugiere que los efectos citopáticos en los vasos cardíacos son un mecanismo prevalente (74).

En segundo lugar, el virus adquiere acceso a las células mediante el uso de la enzima de superficie de membrana ACE2 como receptor, que tiene importantes efectos funcionales en el sistema cardiovascular. Cabe señalar que el virus puede infectar las células endoteliales a través del receptor ACE2 y provocar un estado sistémico de hipercoagulabilidad asociado con la vasculitis inducida por virus. Para comprender mejor, los receptores de angiotensina II (ACE2), un homólogo de la ECA, es una monoxipeptidasa que convierte la angiotensina II (Ang II) en angiotensina 1-7 (Ang 1-7), en virtud de que sus acciones sobre el receptor de Mas acoplado a proteína G (MasR), se opone a los efectos moleculares y celulares de Angiotensina II. De esta manera, los receptores de angiotensina II (ACE2) conforman un importante regulador del sistema renina-angiotensina capaz de mitigar las acciones deletéreas mediadas por el receptor Ang II y Ang II tipo 1. Así mismo, el sistema renina-angiotensina tiene efectos de amplio alcance en el sistema cardiovascular, incluyendo hipertensión, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias y cardiopatía diabética, por lo que, al convertir Ang II a Ang 1-7, los receptores de angiotensina II (ACE2) cambia el equilibrio al eje cardioprotector ACE2/Ang 1-7/MasR, con esta conversión, provocan un aumento de las consecuencias patológicas, incluida la inflamación y la fibrosis (75).

La tercera forma en que el virus puede afectar el corazón y el sistema cardiovascular es a través de la desregulación inmune y la hiperactividad. Para comprender mejor, las células dendríticas en el pulmón se activan por la exposición al antígeno viral o a la infección. En consecuencia, éstas circulan a los ganglios linfáticos drenantes donde participan en la activación de las células T, que luego migran al sitio infectado y producen una variedad de citoquinas que incluyen IFN- γ , TNF- α , IL-2, ligandos de quimiocinas 9, 10, 11 y moléculas citotóxicas granzima B y perforina. Por lo cual, los subconjuntos auxiliares de células T (CD4) y citotóxicos (CD8) se activan con la producción de moléculas citotóxicas granzima B y perforina y la activación de linfocitos B, células asesinas naturales y macrófagos. De modo que, las citoquinas se unen a las células endoteliales, que aumentan la expresión de citoquinas. El IFN- γ inhibe la replicación viral, y las quimiocinas reclutan otras células

inmunes innatas y adaptativas para combatir el patógeno. Las moléculas citotóxicas matan directamente las células infectadas para eliminar el virus invasor (75).

Por otra parte, la afección de Covid-19 a diferencia de muchas otras infecciones virales, hay una reducción dramática temprana en los linfocitos T a pesar de la evidencia obvia de activación. El mecanismo de esta linfopenia no está claro en la actualidad, pero puede representar la supresión del interferón inducida viralmente (antagonismo de la señalización de IFN- β) y anomalías de las células asesinas naturales. Por consiguiente, El IFN- γ induce la activación e infiltración dramática de macrófagos, lo que puede causar una segunda ola de elaboración de citoquinas de la vía del interferón no tipo 1, incluyendo IL-6, IL-1, IL-18, IFN- γ y factor estimulante de colonias en un intento de eliminar la infección. Tal segunda ola a menudo genera un daño tisular excesivo, incluso frente a la eliminación efectiva del virus en el pulmón. Así pues, la señalización de IL-6 en los linfocitos aumenta la generación de células CD-8 positivas y promueve la maduración de las células B activadas. Es importante destacar que también puede anclarse a células no inmunes, incluidas las células endoteliales, donde sus acciones pueden incluir la liberación de citoquinas, la promoción de la permeabilidad vascular y el reclutamiento de monocitos y neutrófilos (75).

Con respecto a la incidencia de las complicaciones cardiovasculares en adultos mayores con Covid-19. Varios estudios disponen distintos resultados para cada complicación cardíaca de esta manera encontramos que en un meta-análisis realizado por Zhao et al (76) encontraron que las complicaciones cardiovasculares más frecuentes en pacientes con Covid-19 fueron lesión miocárdica (21,2 %, IC 95 % 12,3-30,0 %) y arritmia (15,3 %, IC 95 % 8,4-22,3 %), seguidas por insuficiencia cardíaca (14,4%, IC 95% 5,7-23,1%) y síndrome coronario agudo (1,0%, IC 95% 0,5-1,5%).

Debido a que la lesión miocárdica directa en individuos con Covid-19 puede ocurrir por isquemia miocárdica o por procesos no isquémicos como en la miocarditis (17). Los estudios de Covid-19 han definido la lesión miocárdica como la elevación de la troponina cardíaca I (TnI) o la troponina T (TnT) mayor del percentil 99 del límite superior de referencia o la presencia de nuevas anomalías electrocardiográficas. Esto se determinó en un estudio de Huang et al (77) donde reportaron niveles elevados de troponina cardíaca I de alta sensibilidad (hs -cTnI) (>28 pg/ml) en 5 de 41 pacientes; además se observó que se requirió ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos en 4 de cada 5 pacientes con niveles

significativamente más altos de hs-cTnI, lo que es indicativo de la gravedad de la lesión miocárdica en pacientes con Covid-19. En estudios de cohortes retrospectivos de China, la lesión cardíaca aguda se informó en el 7,2% al 17 % de los pacientes hospitalizados con la enfermedad de Covid-19 y fue más común entre pacientes de Unidad de Cuidados Intensivos (22,2 %) y no sobrevivientes (59 %) (17). Por otra parte, Shi et al (50) observaron la correlación entre la lesión miocárdica en sujetos con Covid-19 y la mortalidad. De los 416 pacientes evaluados en el estudio, hubo 57 que no sobrevivieron. Entre los no sobrevivientes, se informó enfermedad arterial coronaria (CAD) en el 10,6% de los pacientes, el 5,3% tenía enfermedad cerebrovascular y el 4,1% tenía insuficiencia cardíaca. Aproximadamente 82 pacientes (19,7 %) tenían lesión cardíaca manifestada por niveles de hs-TnI superiores al límite de referencia superior del percentil 99 %. La tasa de mortalidad fue mayor en los pacientes con daño miocárdico significativo (51,2%) que en los que no lo tenían (4,5 %).

En el caso de miocarditis los patógenos virales comúnmente causan esta patología, que se define como una inflamación marcada de los músculos del corazón. Hasta el momento se han notificado pocos casos de pacientes con Covid-19 con diagnóstico definitivo de miocarditis; algunos de ellos mostraron la presencia de SARS-CoV-2 en biopsias de miocardio mientras que en otros solo se encontraron infiltrados inflamatorios (78). La lesión miocárdica y la miocarditis no solo parecen asociarse con la Covid-19, sino que también empeoran su pronóstico. En un estudio, los pacientes que presentaban lesión cardíaca (troponina elevada > percentil 99) tenían más probabilidades de requerir ventilación mecánica (no invasiva: 46,3 % frente a invasiva: 22 %), tenían más complicaciones multisistémicas, como Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (58,5 % frente a 14,7 %), además de una mayor mortalidad (51,2 % frente a 4,5 %) (49). Esto también se observó en una revisión sistemática reciente de casos con miocarditis, donde al menos el 80% de los pacientes hospitalizados con miocarditis sobrevivieron, el 50% (7/14) necesitó vasopresores durante su hospitalización, el 25% (4/14) requirió soporte inotrópico y El 14% (2/14) requirió oxigenación por membrana extracorpórea (79).

Además, la insuficiencia cardíaca aguda es una presentación menos frecuente de Covid-19. Sin embargo, un número creciente de estudios muestra evidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con Covid-19 incluso sin enfermedades cardiovasculares preexistentes (80). La afectación cardíaca en pacientes infectados con SARS-CoV-2 puede manifestarse como síndrome cardiovascular agudo por Covid-19 que, entre otras presentaciones, también abarca

todo el espectro de síntomas de insuficiencia cardíaca aguda (81). En un estudio retrospectivo de 799 pacientes hospitalizados con Covid-19 en Wuhan, la insuficiencia cardíaca fue un hallazgo positivo en el 24 % de los pacientes y se asoció con un alto riesgo de mortalidad (82). Sin embargo, todavía existe incertidumbre si la insuficiencia cardíaca en Covid-19 es consecuencia de una nueva miocardiopatía o es un agravamiento de una insuficiencia cardíaca anterior no identificada. A pesar de, se ha evidenciado que entre los pacientes hospitalizados con Covid-19, las tasas informadas de insuficiencia cardíaca aguda variaron del 23 % al 33 % (83). Así mismo, en un estudio realizado por Yang et al. (28), la incidencia de insuficiencia cardíaca fue significativamente mayor en los no supervivientes de la infección en comparación con los supervivientes (52 % frente a 12 %).

Por otra parte, las anomalías de la coagulación son un hallazgo peculiar en los pacientes con Covid-19. Esta afección provoca la probabilidad de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), especialmente en su curso de hospitalización (84). La inmovilidad durante la hospitalización y una enfermedad viral aguda incipiente, como la neumonía, son los principales factores de riesgo para iniciar eventos trombóticos. Recientemente, un estudio realizado por Chang et al (85) encontraron evidencia concreta del desarrollo de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes hospitalizados con Covid-19, obteniendo el 46,1% de los pacientes desarrollaron trombosis venosa profunda, siendo la TVP distal dos veces más común que la TVP proximal (65,2% vs 34,8%). Además, la presencia de trombosis venosa profunda se relacionó con un peor pronóstico de la enfermedad, incluida una alta tasa de mortalidad y una menor probabilidad de ser dado de alta. Pese a ello, múltiples análisis y revisiones sistemáticas han mostrado una carga sustancial de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con Covid-19, con una incidencia de TEV de hasta un 25 % y una incidencia de embolia pulmonar de hasta un 20 % en pacientes hospitalizados, en particular aquellos con enfermedades más graves que requieren cuidados intensivos y entre aquellos que no reciben anticoagulación profiláctica o terapéutica (86).

Según información reciente de la literatura, más del 7 % de los pacientes con Covid-19 pueden experimentar palpitaciones (51). Este porcentaje se disparó al 44 % en los sujetos con Covid-19 que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos. De este modo, en las primeras series de casos de pacientes hospitalizados informaron tasas que oscilaron entre el 8 y el 17 % y entre el 44 y el 60 % en el entorno de la Unidad de Cuidados Intensivos y los casos fatales, respectivamente (52). La bradicardia sinusal, por otro lado, se observó en el 14,9% de los

pacientes y la fibrilación auricular se informó en solo 1 de cada 121 individuos. Sin embargo, en una gran encuesta internacional reciente de más de 4500 pacientes, se produjeron arritmias en el 18 % de los casos, siendo la fibrilación auricular el trastorno más común en Covid-19 (32). Por otra parte, las arritmias potencialmente mortales (taquicardia ventricular/fibrilación ventricular) pueden ocurrir en el 4-6 % de los pacientes hospitalizados con Covid-19 y son más comunes en aquellos con troponinas cardíacas elevadas (72).

Los factores de riesgo cardiovasculares y cardiometabólicos importantes se han asociado con la gravedad de la progresión de Covid-19 y mayor tasa de mortalidad integrando la edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo actual, obesidad, hipertensión, diabetes y comorbilidades basales (especialmente enfermedades crónicas renales, respiratorias y cerebrovasculares) (86). Por consiguiente, en un análisis de evaluación de riesgos comparativo reciente en pacientes con Covid-19 de los Estados Unidos, casi el 30 % de las hospitalizaciones fueron atribuibles a la obesidad, el 26 % a la hipertensión, el 21 % a la diabetes mellitus y el 12 % a la insuficiencia cardíaca. El estudio estimó que una reducción del 10 % en los factores de riesgo cardiometabólico podría potencialmente prevenir el 11 % de las hospitalizaciones por Covid-19 (87).

A nivel mundial, se estima que 1.130 millones de personas en todo el mundo tienen hipertensión, y la mayor carga se presenta en personas de 60 años o más. Es así que, los datos preliminares mostraron que la incidencia de hipertensión osciló entre el 32,6 % y el 34 % entre los pacientes confirmados con Covid-19 (80). Entre los pacientes con lesión miocárdica y niveles elevados de troponina T cardíaca, el 63,5% tenía hipertensión (72). Aunque los intervalos varían entre los estudios, los datos dentro del estudio sugieren que la hipertensión es una afección clínica asociada con la gravedad de Covid-19. En un análisis de regresión de Cox bivariado, la hipertensión se asoció con un aumento significativo del 82% en el riesgo de desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) en pacientes con Covid-19, en comparación con los pacientes con Covid-19 no hipertensos (88).

De igual forma, la prevalencia mundial estimada de diabetes tipo 2 es del 9,3 % (463 millones de personas); por lo tanto, no sorprende que la diabetes sea un factor de riesgo cardiometabólico común en pacientes con Covid-19 (87). Los primeros datos informaron una mayor prevalencia de diabetes en pacientes con enfermedad grave en comparación con aquellos con enfermedad leve a moderada (16,2 % frente a 5,7 %) (27). Cabe mencionar que,

la diabetes se asoció con un aumento significativo del 134% en el riesgo de que los pacientes con Covid-19 desarrollaran Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda, en comparación con los pacientes con Covid-19 no diabéticos, así como un aumento no significativo del 58% en el riesgo de mortalidad (88).

De este modo, la obesidad constituye el principal factor contribuyente a las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad. Alcanzar un peso metabólicamente saludable es un modificador de riesgo asociado con una mejor función cardíaca y vascular. En un estudio descriptivo de una pequeña muestra de 24 pacientes (63% eran hombres) pacientes críticos diagnosticados con Covid-19, fue uno de los primeros en reportar datos de IMC (3 pacientes con un IMC en la categoría normal, 7 con sobrepeso, 13 con obesidad y 1 con datos faltantes). Aunque los números son demasiado pequeños para análisis estadísticos significativos, el 85 % de los pacientes con obesidad requirieron ventilación mecánica y el 62 % de los pacientes con obesidad fallecieron, estas proporciones son superiores a las de los pacientes sin obesidad, en los que el 64% requirió ventilación mecánica y el 36% falleció(89). Esto se ve reflejado en un pequeño estudio de un hospital universitario de Lille, Francia, que informó datos de 124 pacientes con Covid-19, la necesidad de ventilación mecánica invasiva se asoció con un $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, independientemente de otras comorbilidades(90).

Por último, la edad avanzada se ha identificado como un factor de riesgo independiente de mortalidad en el SARS-CoV-2. Para comprender mejor, la edad parece ser el predictor más fuerte de enfermedad grave y mortalidad en Covid-19, lo que puede deberse a inmunosenescencia, inflamación, señalización exagerada de AT 1 proinflamatoria, protrombótica y profibrótica (32). Por otra parte, en un metanálisis realizado por Shi et al(86) encontraron que los pacientes que fuman actualmente tenían 2,95 veces más probabilidades de morir que los no fumadores, esto se debe a la regulación positiva de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las vías respiratorias. Además, indicaron que el sexo masculino se asoció con un aumento del 30 % en el riesgo de mortalidad entre los pacientes con Covid-19. Aunque los factores que explican la diferencia de sexo en la incidencia de muerte siguen sin conocerse, se sugiere que fumar podría ser uno de los factores contribuyentes. Cabe destacar que los estudios incluidos fueron principalmente de China, donde la proporción de hombres adultos que fuman (> 50 %) es mucho más alta que la proporción de mujeres adultas que fuman (< 3 %).

Limitaciones

La calidad de evidencia fue limitada en vista de que en gran parte de los estudios corresponden a otros países inclusive otros continentes, ningún estudio fue nacional limitando a conocer datos en nuestro país. Las limitaciones financieras y el ingreso a información como por ejemplo SCOPUS, Web Of Science, a un número considerable de artículos relevantes para un estudio estadístico.

Implicaciones

La fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares agudas durante la enfermedad de Covid-19 pueden intervenir varios factores, sin embargo, conviene destacar que a causa de carencia de información sigue siendo complejo establecer el proceso habitual. Cabe resaltar que, la herramienta diagnóstica sobre la miocarditis no fue certera debido a que a principios de la pandemia no se estipuló una correcta forma de diagnosticar la miocarditis, el cual sería atribuido a los criterios de Dallas, pese a ello, el diagnóstico se basaba en el aumento de troponinas cardíacas (cTn), además, la falta de biopsia del músculo cardíaco, por lo que, existen limitados datos acerca de este tema.

CAPÍTULO VII

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

7.1.CONCLUSIONES

- La fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares aún no está definida debido a falta de datos, sin embargo, los mecanismos causantes pueden ser la lesión directa de las células del miocardio, estado de hipercoagulabilidad y desregulación inmune y la hiperactividad.
- Las complicaciones cardíacas agudas como la miocarditis, arritmia, insuficiencia cardíaca, lesión miocárdica, tromboembolia provocadas por la infección por el SARS-CoV-2, aumentan la dificultad y complejidad del tratamiento de los pacientes. Por lo tanto, reconocer a los pacientes con complicaciones cardíacas desarrolladas durante el curso de la enfermedad es de suma importancia debido al impacto adverso en el resultado además que tienen peor resultado o pronóstico que los pacientes que no presentan estas complicaciones.
- La edad avanzada, sexo masculino, tabaquismo, obesidad, hipertensión, diabetes y comorbilidades basales como la cardiopatía isquémica, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca son factores de riesgo cardíaco y enfermedad metabólica cardiovascular asociados a tener un mayor riesgo de desarrollar Covid-19 con una enfermedad más grave y peores resultados clínicos.

7.2.RECOMENDACIONES

Como recomendación, se podría llevar a cabo una investigación retrospectiva en Ecuador teniendo como objetivo analizar cada una de las complicaciones cardiovasculares agudas durante la enfermedad de Covid-19, de esta manera, identificar los factores de riesgo que intervienen en nuestra población, establecer la epidemiología y su fisiopatología, en consecuencia, prever enfermedades relacionadas con este virus, como SARS-CoV-2 e incentivar la atención a enfermedades cardiovasculares agudas de rutina.

CAPÍTULO VIII

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Chatterjee P, Nagi N, Agarwal A, Das B, Banerjee S, Sarkar S, Gupta N, Gangakhedkar, R. The 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic: A review of the current evidence. *Indian Journal of Medical Research*. 2020;151(2-3):147-59. **(Q2)**
2. Elola F, Bas M, Pérez J, Macaya C. Public healthcare expenditure and COVID-19 mortality in Spain and in Europe. *Revista Clínica Española*. 2021;221(7):400-3. **(Q3)**
3. Hulot J. COVID-19 in patients with cardiovascular diseases. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2020;113(4):225–6. **(Q2)**
4. 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 G, Wu G, Gao G, Phill D, Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727–33. **(Q1)**
5. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42. **(Q1)**
6. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Chaitman B, Bax J, Morrow D, White H. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231–64. **(Q1)**
7. Yang C, Jin Z. An Acute Respiratory Infection Runs Into the Most Common Noncommunicable Epidemic—COVID-19 and Cardiovascular Diseases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):743–44. **(Q1)**
8. Xiong T, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020;41(19):1798-00. **(Q1)**
9. Kwenandar F, Japar K, Damay V, Hariyanto T, Tanaka M, Lugito, N, Kurniawan A. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review. *IJC Heart & Vasculature*. 2020; 29(1):10055-7. **(Q2)**

10. Tajbakhsh A, Gheibi S, Taghizadeh H, Akbari A, Inabadi M, Savardashtaki A, Johnston T, Sahebkar A. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Review of Anti-infective Therapy*.2021;19(3):345-57. **(Q2)**
11. Samidurai A, Das A. Cardiovascular Complications Associated with COVID-19 and Potential Therapeutic Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(18):6790-17. **(Q1)**
12. Adu-Amankwaah J, Mprah R, Adekunle A, Ndzie M, Adzika G, Machuki J, Sun H. The cardiovascular aspect of COVID-19. *Annals of Medicine*. 2021;53(1):227-36. **(Q1)**
13. Roser M, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Hasell J. Coronavirus Pandemic (COVID- 19). Our World in Data [Dataset]; 2020. <https://ourworldindata.org/coronavirus>
14. Iqubal A, Kashif M, Hoda F, Kalam A, Ehtaishamul S. COVID-19 and cardiovascular complications: an update from the underlying mechanism to consequences and possible clinical intervention. *Expert Review of Anti-infective Therapy*.2021;19(9):1083-92.**(Q2)**
15. Lee C, Ali K, Connell D, Mordi I, George J, Lang E, Lang C. COVID-19-Associated CardiovascularComplications.*Diseases*.2021;9(3):47-60. **(Q1)**
16. Han Y, Zeng H, Jiang H. CSC expert consensus on principles of clinical management of patients with severe emergent cardiovascular diseases during the COVID-19 epidemic. *Circulation*. 2020;141(20):810–16. **(Q1)**
17. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054–62. **(Q1)**
18. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Davidson K, Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*.2020;323(20):2052–59. **(Q1)**
19. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin J, Masoumi A, Jain S, Burkhoff D, Kumaraiyah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648–55. **(Q1)**

20. Gupta M, Girish M, Yadav G, Shankar A, Yadav R. Coronavirus disease 2019 and the cardiovascular system: Impacts and implications. *Indian Heart Journal*. 2020;72(1):1-6. **(Q3)**
21. MohammadEbrahimi S, Mohammadi A, Bergquist R, Dolatkahh F, Olia M, Tavakolian A, Kiani, B. Epidemiological characteristics and initial spatiotemporal visualisation of COVID-19 in a major city in the Middle East. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1-18. **(Q1)**
22. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients. *Medicina Intensiva*. 2021;45(1):42-55. **(Q3)**
23. Castro A, Carpio S. Relación entre las comorbilidades y la morbilidad y la mortalidad en la COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba*. 2021;11(2):936-43. **(Q4)**
24. Wang L, Wang Y, Ye D, Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;55(6):10594-98. **(Q1)**
25. Niazi S, Niazi F, Doroodgar F, Safi M. The Cardiac Effects of COVID-19: Review of articles. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(2):10098-1. **(Q2)**
26. Bourgonje A, Abdulle A, Timens W, Hillebrands J, Navis G, Gordijn S, Bolling M, Dijkstra G, Voors A, Osterhaus A, Van der Voort P, Mulder D, Van Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of pathology*. 2020;251(3):228–48. **(Q1)**
27. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*. 2020;8(5):475–81. **(Q1)**
28. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*. 2020; 94(1):91–5. **(Q1)**
29. Wu J, Li W, Shi X, Chen Z, Jiang B, Liu J, Wang D, Liu C, Meng Y, Cui L, Yu J, Cao H, Li L. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *Journal of internal medicine*. 2020; 288(1):128–38. **(Q1)**
30. Long B, Brady W, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19.

The American Journal of Emergency Medicine.2020;38(7):1504-7. **(Q1)**

31. Sato K, Sinclair J, Sadeghirad H, Fraser J, Short K, Kulasinghe A. Cardiovascular disease in SARS-CoV-2 infection. *Clinical & Translational Immunology*.2020;10(9):1343-53. **(Q1)**
32. Cenko E, Badimon L, Bugiardini R, Claeys M, De Luca G, Wit C, Derumeaux G, Dorobantu M, Duncker D, Eringa E, Gorog D, Hassager C, Heinzel F, Huber K, Manfrini O, Milicic D, Oikonomou E, Padro T, Trifunovic-Zamaklar D, Vasiljevic-Pokrajcic Zorana, Vavlukis M, Vilahur G, Tousoulis D. Cardiovascular disease and COVID-19: a consensus paper from the ESC Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation, ESC Working Group on Thrombosis and the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Cardiovascular Research*. 2021; 117(14):2705–29. **(Q1)**
33. Wereski R, Kimenai D, Bularga A, Taggart C, Lowe D, Mills N, Chapman A, on behalf of the High-STEACS Investigators. Risk factors for type 1 and type 2 myocardial infarction. *European Heart Journal*.2022;43(2):127–135. **(Q1)**
34. Farshidfar F, Koleini N, Ardehali H. Cardiovascular complications of COVID-19. *JCI Insight*. 2021; 6(13):14898-0. **(Q1)**
35. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, Moher D. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*.2021;74(9):790-99. **(Q3)**
36. Shah K, Hale Hammond M, Drakos S, Anderson J, Fang J, Knowlton K, Shaw R. SARS-CoV-2 as an inflammatory cardiovascular disease: current knowledge and future challenges. *Future cardiology*.2021;17(7):1277–91. **(Q3)**
37. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji M, MBBCh, Cooper L, Chahal A. Recognizing COVID-19–related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm*. 2020;17(9):1463-7. **(Q1)**
38. Sobh E, Reihan M, Hifnawy T, Abdelsalam K, Awad S, Mahmoud N, Sindi N, Alhadrami H. Cardiovascular system and coronavirus disease-2019 (COVID-19): mutual injuries and unexpected outcomes. *Egypt Heart J*. 2021;73(1):1-13. **(Q3)**

39. Colombo C, Garatti L, Ferrante G, Casadei F, Montalto C, Crimi G, Cogliati C, Ammirati E, Savonitto S, Morici N. Cardiovascular injuries and SARS-COV-2 infection: focus on elderly people. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18(7):534–48. **(Q2)**
40. Karamchandani K, Quintili A, Landis T, Bose S. Cardiac Arrhythmias in Critically Ill Patients With COVID-19: A Brief Review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.*2021;35(12):3789-96. **(Q2)**
41. Patel V, Zhong J, Grant M, Oudit G. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circulation research.* 2016;118(8):1313–26. **(Q1)**
42. Singh B, Aly R, Kaur P, Gupta S, Vasudev R, Virk H, Shamoof F, Bikkina M. COVID-19 Infection and Arterial Thrombosis: Report of Three Cases. *Annals of Vascular Surgery.* 2021;70(1):314-17. **(Q2)**
43. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas, P.Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca. *Revista Española de Cardiología Suplementos.*2020;20(1): 2-8. **(Q4)**
44. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation research.*2020; 126(10):1443–55. **(Q1)**
45. Nishiga M, Wang D, Han Y, Lewis D, Wu J. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives.*Nat Rev Cardiol.*2020; 17(9):543–58. **(Q1)**
46. Ramadan M, Bertolino L, Marrazzo T, Florio M, Durante-Mangoni E, The Monaldi Hospital Cardiovascular Infection Study Group. Cardiac complications during the active phase of COVID-19: review of the current evidence. *Internal and emergency medicine.*2021; 16(8):2051–61. **(Q1)**
47. Bader F, Manla Y, Atallah B, Starling R. Heart failure and COVID-19. *Heart failure reviews.*2021; 26(1):1-10. **(Q1)**
48. Capone V, Cuomo V, Esposito R, Canonico M, Ilardi F, Prastaro M, Esposito G, Santoro C. Epidemiology, prognosis, and clinical manifestation of cardiovascular disease in COVID-19, Expert Review of Cardiovascular Therapy.2020;18(8):531-39. **(Q2)**

49. Azevedo R, Botelho B, de Hollanda J, Ferreira L, de Andrade L, Oei S, Muxfeldt E. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *Journal of human hypertension*.2021; 35(1):4-11. **(Q2)**
50. 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)**
51. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, Xie, X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews. Cardiology*.2020;17(5):259–60. **(Q1)**
52. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng, Z.Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*.2020;323(11);1061–69. **(Q1)**
53. Yonas E, Alwi I, Pranata R, Huang I, Lim M, Gutierrez E, Yamin M, Siswanto B, Virani S. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 - A meta analysis and systematic review. *The American journal of emergency medicine*.2021;46(1):204–11. **(Q1)**
54. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K, Kaptein F, van Paassen J, Stals M, Huisman M, Endeman H.Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*.2020;191(1):145–47. **(Q1)**
55. Lala A, Johnson K, Januzzi J, Russak A, Paranjpe I, Richter F, Zhao S, Somani S, Van Vleck T, Vaid A, Chaudhry F. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of the American college of cardiology*. 2020;76(5):533-46.**(Q1)**
56. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry B. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): early report from the United States. *Diagnosis (Berl)*. 2020;7(2):91–96. **(Q3)**
57. Si D, Du B, Ni L, Yang B, Sun H, Jiang N, Liu G, Massé S, Jin L, Nanthakumar J, Bhaskaran A, Yang P, Nanthakumar K. Death, discharge and arrhythmias among patients with COVID-19 and cardiac injury. *CMAJ:Canadian Medical Association journal*.2020;192(28):791-

98.(Q1)

58. Bardají A, Carrasquer A, Sánchez-Giménez R, Lal-Trehan N, del-Moral- Ronda V, Peiró Ó., Boqué C. Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital. *Revista Española de Cardiología*.2020;74(1):24-32. (Q3)
59. Wang W, Sun Q, Bao Y, Liang M, Meng Q, Chen H, Li J, Wang H, Li H, Shi Y, Li Z, Wang X, Zhao S, Wang H, Xiao J, Chen L, Zheng Y, Wang D, Han K. Analysis of Risk Factors for Thromboembolic Events in 88 Patients with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China: A Retrospective Descriptive Report. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*.2021;2(1)7:1-11 (Q2)
60. Mechanick J, Rosenson R, Pinney S, Mancini D, Narula J,Fuster V.Coronavirus and Cardiometabolic Syndrome: JACC Focus Seminar. *Journal of the American College of Cardiology*.2020;76(17):2024–35. (Q1)
61. Penna C, Mercurio V, Tocchetti C, Pagliaro P.Sex-related differences in COVID-19 lethality. *British journal of pharmacology*.2020; 177(19):4375-85. (Q1)
62. Lippi G, Wong J, Henry B. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*.2020;130(4):304-9. (Q3)
63. Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, He, S. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study. *Hypertension*.2020;76(1):51-58. (Q1)
64. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, Xu L.Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes care*.2022; 43(7):1392-98. (Q1)
65. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clinical Infectious Diseases*.2020;71(15):896-97. (Q1)
66. Márquez E, Trowbridge J, Kuchel G, Banchereau J, Ucar, D The lethal sex gap: COVID-19. *Immunity & Ageing*.2020;17(1):1-8. (Q2)

67. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*.2020; 395(10223):497-6. **(Q1)**
68. Williamson E, Walker A, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton C, Curtis H, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J , McDonald H, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas I, Rentsch C, Mathur R, Wong A, Grieve R, Harrison D, Goldacre B . Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*.2020;584(7821):430–36. **(Q1)**
69. Clift A, Coupland C, Keogh R, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison E, Hayward A, Hemingway H, Horby P, Mehta N, Benger J, Khunti K, Spiegelhalter D, Sheikh A, Valabhji J., Lyons R, Robson J, Semple M, Kee F, Johnson P,Hippisley-Cox J. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*.2020;371(1):373-81. **(Q1)**
70. Docherty A, Harrison E, Green C, Hardwick H, Pius R, Norman L, Holden K, Read J, Dondelinger F, Carson G, Merson L. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020; 369(1):1985-97. **(Q1)**
71. Hou W, Zhang W, Jin R, Liang L, Xu B, Hu Z. Risk factors for disease progression in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study, *Infectious Diseases*.2020; 52(7):498-5. **(Q2)**
72. Guo, T., Fan, Y., Chen, M., Wu, X., Zhang, L., He, T., Lu, Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*,2020;5(7):811-18. **(Q1)**
73. Alwaqfi N, Ibrahim K.COVID-19: an update and cardiac involvement. *Journal of cardiothoracic surgery*.2020;15(1):1-6. **(Q2)**
74. Shah K, Hale Hammond M, Drakos S, Anderson J, Fang J, Knowlton K, Shaw R. SARS-CoV-2 as an inflammatory cardiovascular disease: current knowledge and future challenges. *Future cardiology*.2021;17(7):1277–91. **(Q3)**

75. Halushka M, Vander Heide R. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*. 2021;50(7809):10730-40. **(Q2)**
76. Zhao Y, Zhao L, Yang X, Wang P. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 infection (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *Reviews in cardiovascular medicine*. 2021;22(1): 159–165. **(Q2)**
77. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020; 395(10223):497-6. **(Q1)**
78. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, Arbustini E. (2020). Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European journal of heart failure*. 2020;22(5):911-15. **(Q1)**
79. Sawalha K, Abozenah M, Kadado A, Battisha A, Al-Akchar M, Salerno C, Islam A. Systematic review of COVID-19 related myocarditis: insights on management and outcome. *Cardiovascular Revascularization Medicine*. 2021;23(1):107-13. **(Q3)**
80. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, Ning, Q. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *Bmj*. 2020;368(1):1091-3 **(Q1)**
81. Hendren N, Drazner M, Bozkurt B, Cooper L. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020; 141(23):1903–14. **(Q1)**
82. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo F, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020; 323(16):1612-14. **(Q1)**
83. Danzi G, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1858. **(Q1)**
84. Chang H, Rockman C, Jacobowitz G, Speranza G, Johnson W, Horowitz J, Barfield M. Deep

- vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*.2021;9(3):597-04. **(Q2)**
85. Zhang C, Shen L, Le K, Pan M, Kong L, Gu Z, Xu H, Zhang Z, Ge W, Lin H. Incidence of Venous Thromboembolism in Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in cardiovascular medicine*.2020;7(1):151-9. **(Q1)**
86. Shi C, Wang L, Ye J, Gu Z, Wang S, Xia J, Lin, N. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*.2021; 21(1):1-15. **(Q1)**
87. O'Hearn M, Liu J, Cudhea F, Micha R, Mozaffarian D. Coronavirus Disease 2019 Hospitalizations Attributable to Cardiometabolic Conditions in the United States: A Comparative Risk Assessment Analysis. *Journal of the American Heart Association*.2021;10(5):1925-9. **(Q1)**
88. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, Huang H, Zhang L, Zhou X, Du C, Zhang Y, Song J, Wang S, Chao Y, Yang Z, Xu J, Zhou X, Chen D, Xiong W, Xu L, Zhou F, Jiang J, Bai C, Zheng J, Song Y. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. **(Q1)**
89. Bhatraju P, Ghassemieh B, Nichols M, Kim R, Jerome K, Nalla A, Mikacenic C. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *New England Journal of Medicine*.2020;382(21):2012-22. **(Q1)**
90. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, Verkindt H. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*.2020;28(7):1195-99. **(Q1)**

CAPÍTULO IX.

9. ANEXOS

ANEXO 1. Diagrama de Flujo Método PRISMA

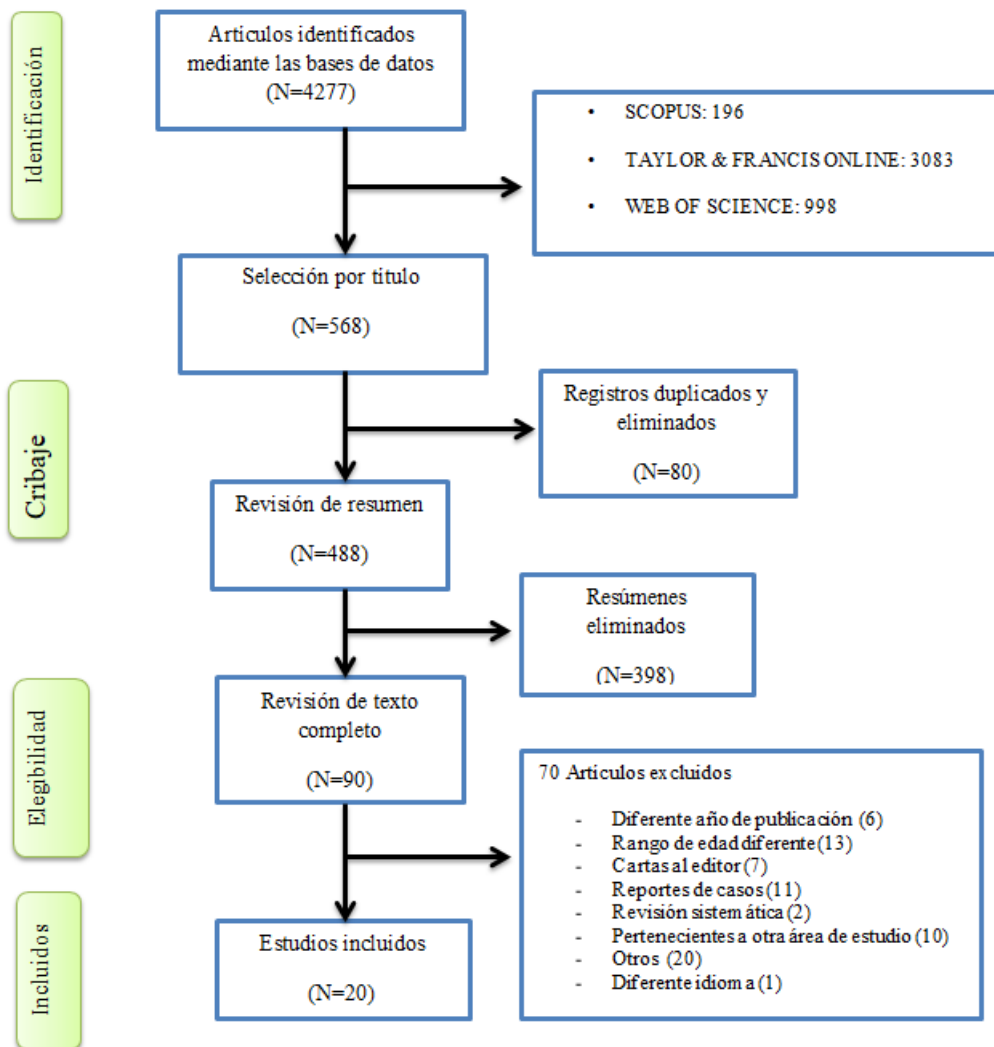


Figura 1. Método PRISMA. Procedimiento de búsqueda y selección de estudios para esta revisión bibliográfica

**PERMISO DEL AUTOR DE TESIS PARA SUBIR AL REPOSITORIO
INSTITUCIONAL**

Yo, PAULA DANIELA GUILLÉN GALARZA, portadora de la cédula de ciudadanía No. 0105503015, en calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES POR COVID-19 EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS”**, de conformidad a lo establecido en el artículo 114 del 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; asimismo, autorizo a la Universidad para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 23 de marzo del 2022.



PAULA DANIELA GUILLÉN GALARZA

CI: 0105503015