



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**TÍTULO: “LESIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES
HOSPITALIZADOS POR COVID-19”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA**

PRESENTA

DR. ANDRES ROBERTO LUGO GUADARRAMA

TUTOR

DR. JOSE LUIS SALAS PACHECO

AGUASCALIENTES, AGS, FEBRERO DEL 2021



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

Contigo al 100

Aguascalientes, Aguascalientes a lo de Julio del 2020

DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
PRESENTE

Por medio del presente me permito informar a usted que el **Dr. Andrés Roberto Lugo Guadarrama** Residente de tercer año de Cardiología, se autoriza la realización del protocolo de estudio: "**Lesión Miocárdica en pacientes hospitalizados por COVID-19**", el cual será realizado en el área de Cardiología de esta unidad, con la asesoría del **Dr. José Luis Salas Pacheco**, el cual será llevado a cabo del 1o de Marzo del 2020 al 31 de Agosto del 2020.

Sin mas por le momento le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. EUFACINO SANDOVAL RODRIGUEZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA

Recibi

02/07/2020

César Mauricio Alb Peña

Maria de la Luz Torres Soto
c.c.p. Interesado

c.c.p. Dra. Maria de la Luz Torres Soto Jefa de Departamento de Enseñanza e Investigación
c.c.p. Interesado



DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

27 de Noviembre del 2020

PRESENTE

Estimada Dra. Torres:

En respuesta a la petición hecha al médico residente *Lugo Guadarrama Andrés Roberto*, relacionada a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

"Lesión Miocárdica en pacientes hospitalizados por COVID-19"

Me permito informarle que, una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. José Luis Salas Pacheco

ASESOR DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

c.c.p. Coordinación de Investigación, CHMH.
 c.c.p. Secretaría de Investigación y Posgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
 c.c.p. Archivo

**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/082/20
Aguascalientes, Ags., a 25 de Septiembre de 2020

DR. ANDRES ROBERTO LUGO GUADARRAMA
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión Virtual (por contingencia) del día 20 de Agosto de 2020, con número de registro 2020-R-28, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"LESION MIOCARDICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE



DR. JOSE MANUEL ARREOLA GUERRA
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JMAG/cmva*



AUTORIZACIONES



[Handwritten signature]

Dra. María De La Luz Torres-Soto
Jefe de Departamento de Investigación y Enseñanza

P.A.

[Handwritten signature]

Dr. Eufracino Sandoval Rodríguez
Jefe de Servicio de Cardiología

[Handwritten signature]

Dr. José Luis Salas Pacheco
Profesor Titular del Curso de Posgrado de Cardiología

[Handwritten signature]

Dr. José Luis Salas Pacheco
Asesor de Tesis y Metodológico



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación UU/HH/MM/AA. 06/12/20

NOMBRE: ANDRES ROBERTO LUGO GUADARRAMA

ID 251050

ESPECIALIDAD: CARDIOLOGÍA LGAC (del posgrado):

Gabinete de Cardiología

TIPO DE TRABAJO: (X) Tesis () Trabajo práctico

TITULO: LESIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS POR COMPLICACIONES CRÓNICAS ASOCIADAS A COVID19, PERMITIRÁ PREVENIR ESTAS.

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)
El egresado cumple con lo siguientes:
SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (a) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado

SI No

FIRMAS

Revisó:

NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO:

Dr. Ricardo Enrique Ramírez Orjuela

Autorizó:

NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO:

Dr. Jorge Prieto Macías

Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por mostrarme y acompañarme en el camino

A mis profesores por enseñarme tanto en mi formación tanto de medicina como de otros aspectos importantes para la vida.

A mi Familia porque su amor y apoyo incondicional siempre han sido la motivación para seguir adelante.

A Perla por ser mi compañera en este camino que inicio en Medicina Interna.

A Romelia por su apoyo e invaluable amistad.

A Claudia, Margarita, Martita, Gerardo y al resto del servicio de enfermería que me apoyaron en mi formación.

DEDICATORIAS

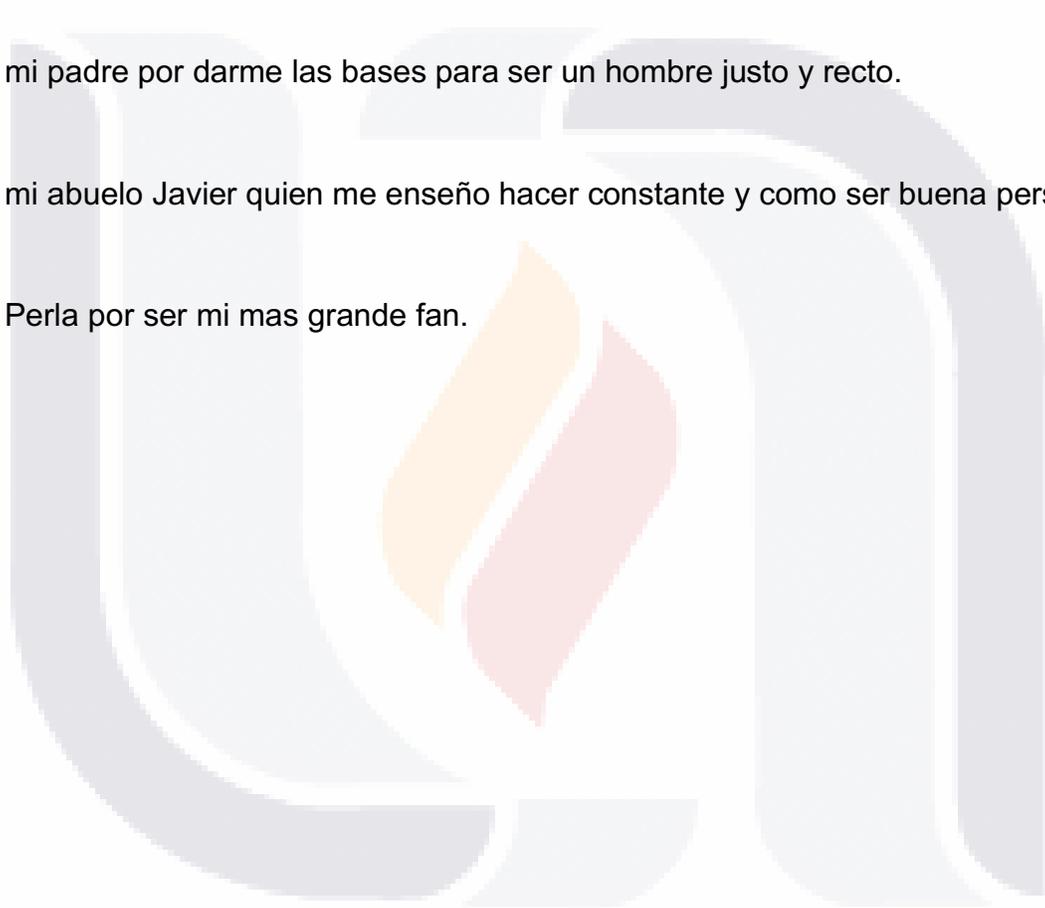
A mi Madre quien me lo ha dado todo en esta vida, sin su apoyo y amor no lo habria logrado

A mi hermano quien su inteligencia y tenacidad siempre son una inspiracion.

A mi padre por darme las bases para ser un hombre justo y recto.

A mi abuelo Javier quien me enseñó hacer constante y como ser buena persona.

A Perla por ser mi mas grande fan.



ACRONIMOS

ACE2 Enzima Convertidora De Angiotensina 2

ARNm Ácido Ribonucleico Mensajero

ECV Enfermedades Cardiovasculares

COVID-19 Enfermedad Por Coronavirus 2019

cTnI Troponina I Cardíaca De Alta Sensibilidad

FE Fracción de Eyección

IC Insuficiencia Cardíaca

IMC índice de Masa Corporal

MERS-CoV Síndrome respiratorio de Oriente Medio

OMS Organización Mundial de la Salud

SARS-CoV Síndrome Respiratorio Agudo Grave Por Coronavirus

SDRA Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

TMPRSS2 Serina Proteasa Transmembrana Tipo 2

Índice General

I.	RESUMEN	- 3 -
II.	ABSTRACT	- 4 -
III.	INTRODUCCION.....	- 5 -
	A. Síndrome Respiratorio Agudo Severo Por Coronavirus	- 6 -
	B. Ciclo de vida y mecanismo de infección	- 7 -
	C. Troponinas I y lesión miocárdica en COVID-19.....	- 11 -
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	- 17 -
V.	JUSTIFICACIÓN.....	- 18 -
VI.	OBJETIVOS DE LA INTERVENCION	- 20 -
	A. Objetivo Principal:.....	- 20 -
	B. Objetivo Secundario:	- 20 -
VII.	HIPÓTESIS.....	- 20 -
VIII.	DISEÑO DE LA INTERVENCION.....	- 20 -
	A. Criterios de selección	- 20 -
	B. Criterios de exclusión	- 21 -
	C. Definición de las variables de seguimiento.....	- 21 -
	D. Análisis estadístico	- 22 -
	E. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	- 23 -
IX.	RESULTADOS DE LA INTERVENCION	- 24 -
X.	DISCUSION	- 33 -
XI.	CONCLUSIONES	- 35 -
XII.	BIBLIOGRAFIA.....	- 37 -
XIII.	ANEXOS.....	- 40 -

Índice de Tablas

Tabla 1: Entidades clínicas asociadas a elevación de troponina en relación con lesión miocárdica ^{16,17} - 12 -

Tabla I. Características de los pacientes..... - 28 -

Tabla II. Complicaciones y evolución clínica en pacientes con COVID 19 - 29 -

Tabla III. Características de los estudios de laboratorio e imagen - 32 -

Índice De Figuras

Figura 1 | Estructura y genoma del SARS-CoV-2⁵. - 6 -

Figura 2 | Ciclo de Vida del SARS-CoV-25..... - 9 -

Figura 3 | Fisiopatología del SARS-CoV-2 - 11 -

Figura 4 | Afectación cardiovascular en COVID-19 severo manifestaciones y mecanismos hipotéticos - 15 -

Figura 5. | Principales causas de lesión miocárdica estratificadas mediante Troponinas de alta sensibilidad - 18 -

Figura 6 | Selección de pacientes..... - 25 -

Índice de Graficas

Grafica 1 | Lesión miocárdica - 26 -

Grafica 2 | Lesión miocárdica y género - 27 -

Grafica 3 | Comorbilidades y Lesión Miocárdica..... - 30 -

Grafica 4 | Evolución clínica y lesión miocárdica - 31 -

I. RESUMEN

La enfermedad de coronavirus 2019 la cual se identificó en China a fines de diciembre de 2019 fue declarada pandemia mundial. Las manifestaciones son, disnea, ataque al estado general, mialgia, fatiga, fiebre, tos no productiva alteración en la determinación de leucocitos normales o disminuidos, hallazgos en estudios de imagen de neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda. La enfermedad de coronavirus 2019 tiene la propensión para causar trombosis venosa, y arterial y por lo tanto exacerbando lesión en diversos órganos como lo son riñón, corazón, pulmón e intestino, ya que la unión e internalización del SARS COV 2 a través del receptor para la enzima convertidor de angiotensina 2 la cual se expresa principalmente en el pulmón, riñón y sistema cardiovascular, siendo estos órganos diana susceptibles al virus y lesión mediada por el sistema inmune, por lo que la elevación de ciertos biomarcadores como la Troponinas las cuales se detectan en estos pacientes es frecuente y se puede asociar con resultados adversos y aumento de la mortalidad. Por lo que la utilidad de determinar el grado de lesión miocárdica evidenciado por la elevación de Troponinas de alta sensibilidad en pacientes con COVID 19 en el pronóstico no ha sido bien definido.

RESULTADOS: Se seleccionaron 127 pacientes los cuales reunieron los criterios de inclusión, de estos el 76.4% desarrollaron lesión miocárdica, en cuanto a la evolución de estos pacientes el 71.6% desarrollaron una o más complicaciones. En cuanto a la mortalidad en el grupo de pacientes con lesión miocárdica se presentó una mortalidad del 26.7%.

CONCLUSIONES: La elevación de niveles de troponina de alta sensibilidad son frecuentes en pacientes con COVID-19 pero en el presente trabajo no se logró asociar significativamente con desenlaces fatales intrahospitalarios pero si a desarrollo de complicaciones. Es necesario la realización de estudios con mayor duración y número de pacientes adicionales de estos mecanismos y puede influir en la búsqueda de formas de evaluar el impacto de la lesión miocárdica en el pronóstico a largo plazo de pacientes con COVID-19.

II. ABSTRACT

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) which was identified in China in late December 2019 was declared a global pandemic. The manifestations are dyspnea, attack on general condition, myalgia, fatigue, fever, non-productive cough, alteration in the determination of normal or decreased leukocytes, findings in imaging studies of pneumonia and acute respiratory distress syndrome (ARDS). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has the propensity to cause venous and arterial thrombosis and therefore exacerbating injury in various organs such as the kidney, heart, lung and intestine, since the union and internalization of SARS COV 2 through the receptor for the angiotensin converting enzyme 2 which is expressed mainly in the lung, kidney and cardiovascular system, these target organs being susceptible to the virus and injury mediated by the immune system, therefore the elevation of certain biomarkers such as Troponins, which are detected in these patients, are frequent and can be associated with adverse outcomes and increased mortality.

Therefore, the usefulness of determining the degree of myocardial injury evidenced by the elevation of high sensitivity Troponins in patients with COVID 19 in the prognosis has not been well defined.

RESULTS: 127 patients were selected who met the inclusion criteria, of these 76.4% developed myocardial injury, in terms of the evolution of these patients, 71.6% developed one or more complications. Regarding mortality in the group of patients with myocardial injury, a mortality of 26.7% was presented.

CONCLUSIONS: The elevation of high sensitivity troponin levels are frequent in patients with COVID-19, but in the present work it was not possible to significantly associate it with in-hospital fatal outcomes but with the development of complications. It is necessary to carry out studies with a longer duration and number of additional patients of these mechanisms and may influence the search for ways to assess the impact of myocardial injury on the long-term prognosis of patients with COVID-19.

III. INTRODUCCION

A finales del 2019 en Wuhan, Hubei China se dieron los primeros reportes de casos de neumonía de causa desconocida cuya presentación clínica eran semejantes a las de una neumonía viral. Al realizarse los estudios de secuenciación de las muestras obtenidas del tracto respiratorio de los primeros pacientes los resultados revelaron un nuevo coronavirus el cual se denominó inicialmente como el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV)¹.

Los coronavirus son virus envueltos con sentido positivo, genoma de ARN monocatenario pertenecientes a la familia Coronaviridae y el orden Nidovirales y ampliamente distribuido en humanos y otros mamíferos. Los coronavirus son virus de ARN monocatenarios, grandes y envueltos que se encuentran en humanos y otros mamíferos como son vacas, perros, cerdos, pollos y otras aves. Se sabe que los coronavirus causan una gran variedad de enfermedades siendo las más importantes en este espectro las respiratorias, gastrointestinales y neurológicas^{1,2,3}.

La mayoría de las infecciones por coronavirus en humanos son leves, sin embargo, se tiene el antecedente de epidemias de dos betacoronavirus, el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) fueron causantes de más de 10 000 casos acumulados en las últimas dos décadas, con tasas de mortalidad del 10% para el SARS-CoV y 37% para MERS-CoV^{1,2}.

En cuanto a la estructura del SARS-CoV-2 es un betacoronavirus el cual tiene diámetro de 60 nm a 140 nm y espigas distintivas, que van de 9 nm a 12 nm, dando a los viriones la apariencia de una corona, siendo esta característica la que le otorga su nombre.

Esta estructura en forma de corona va a consistir en cuatro proteínas estructurales conocidas como espiga o pico (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) (Figura 1). El genoma viral rodeado por la proteína N es un ARN

monocatenario de sentido positivo que funciona como genoma y como ARNm. Al igual que otros coronavirus, el genoma del SARS-CoV-2 tiene aproximadamente 30 kb de longitud y contiene diez marcos de lectura abiertos u open reading frames (ORF) por sus siglas en ingles que codifican 24–27 genes. Los dos tercios del extremo 5' del genoma codifica las poliproteínas pp1a y pp1ab, que se cortan en 16 proteínas no estructurales, como las dependientes de ARN polimerasa (RdRP).

Como mecanismo de adaptación el coronavirus puede mediante recombinación genética y variación, para poder infectar nuevos hospedadores. Siendo así que inicialmente se tenía la hipótesis de que mediante este mecanismo eran los murciélagos un reservorio natural para SARS-CoV-2, sin embargo, se ha propuesto que los humanos se infectaron con SARSCoV-2 a través de un hospedador intermedio, como el pangolin^{3,4,5}.

A. Síndrome Respiratorio Agudo Severo Por Coronavirus

El coronavirus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2), que es responsable de la enfermedad COVID-19 (enfermedad por coronavirus 2019). La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) es una enfermedad contagiosa causada por coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el cual fue designado como una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020.^{6,7,8}.

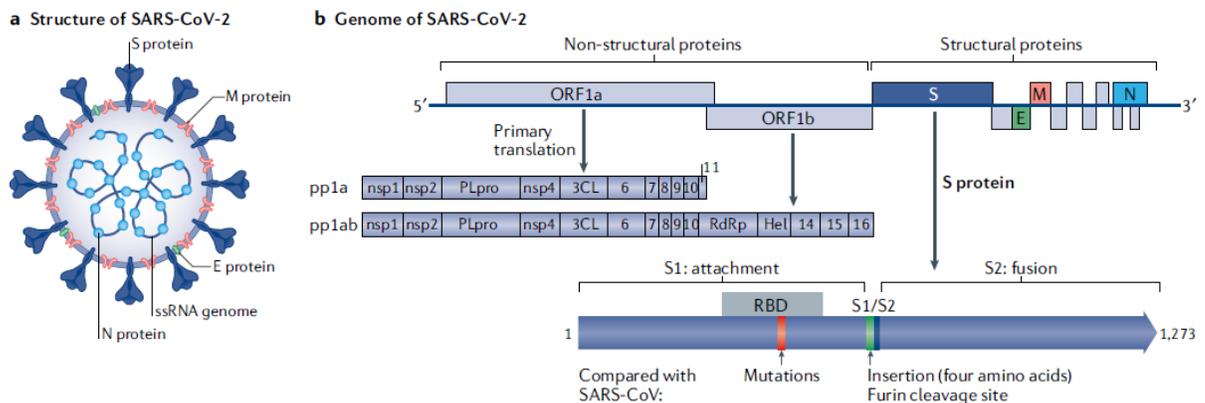


Figura 1 | Estructura y genoma del SARS-CoV-2⁵.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una pandemia que ha afectado a más de 1.8 millones de personas y resultó en más de 100,000 muertes². Esta es una enfermedad con un espectro muy amplio la cual va desde pacientes asintomáticos o sin manifestaciones o incluso síntomas respiratorios leves respiratorios hasta un proceso neumónico de tipo viral severo, SIRA, complicaciones cardiovasculares, fracaso multiorgánica y muerte^{6,7}.

Los principales síntomas clínicos se desarrollan alrededor de los 11.5 días [95% de confianza intervalo (IC) 8.2–15.6 días] e incluye fiebre, tos seca, fatiga, ageusia, anosmia y dolor de cabeza. Otros síntomas no específicos también han sido informados, que incluía congestión nasal, rinorrea, dolor de garganta, mialgia, falta de apetito y diarrea. La fiebre y la tos suelen aparecer concomitantemente, seguido de falta de aliento y fatiga severa, que aparecen alrededor del día 6 – 7 y están asociados con el desarrollo de neumonía grave^{5,7}.

B. Ciclo de vida y mecanismo de infección

El mecanismo principal para la infección por SARS-CoV-2 es la unión del patógeno a la membrana a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) con esto se podrá llevar posteriormente el ingreso del complejo viral a la célula huésped. La enzima convertidora de angiotensina 2 es una glicoproteína y metaloproteasa, que existe en formas unidas a la membrana y solubles. La forma unida a la membrana contiene un dominio transmembrana que ancla su dominio extracelular a la membrana plasmática, mientras que en su forma soluble, es escindido y secretado, ya que el ectodominio N-terminal es apenas medible en circulación^{10,11}.

La enzima convertidora de angiotensina 2 es predominantemente expresado por las células epiteliales de pulmón, intestino, riñón, corazón y vasos sanguíneos. Mientras que la la enzima convertidora de angiotensina 2 escinde angiotensina I a angiotensina II y conduce a efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y prooxidativos a través del receptor de angiotensina II tipo 1 (AT-1), ACE2 conduce a los efectos antiinflamatorios, antioxidantes y vasodilatadores a través del

complejo receptor de angiotensina 1-9-Mas. El efecto protector de ACE2 en pulmón está bien definido y, por lo tanto, baja la regulación de ACE2 debido a la unión viral a este receptor juega un papel clave en la lesión pulmonar y síndrome de Insuficiencia respiratoria ^{8,9}.

Entre las proteínas estructurales, la proteína S tiene roles fundamentales en la inserción y entrada del virus y la patogénesis de la enfermedad. En SARS- CoV 1 y 2 será esta unión de la proteína S viral a ACE 2 es el mecanismo de entrada de virus en la célula huésped. Por lo tanto, la interacción entre la proteína S y ACE2 se ha considerado ser un objetivo terapéutico prometedor para el desarrollo de vacunas anticuerpos neutralizantes y antivirales para el tratamiento del SARS-CoV y SARS-CoV-2⁵.

La proteína S se une al receptor de la ACE 2 a través de la serina proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), esta proteína se puede encontrar en las células siendo de esta la forma en que se promueve absorción viral mediante la escisión de la ACE2 y activando la proteína S del SARS-CoV-2, que media entrada de coronavirus en las células hospedadoras (Figura 3.2). ^{5,12}.

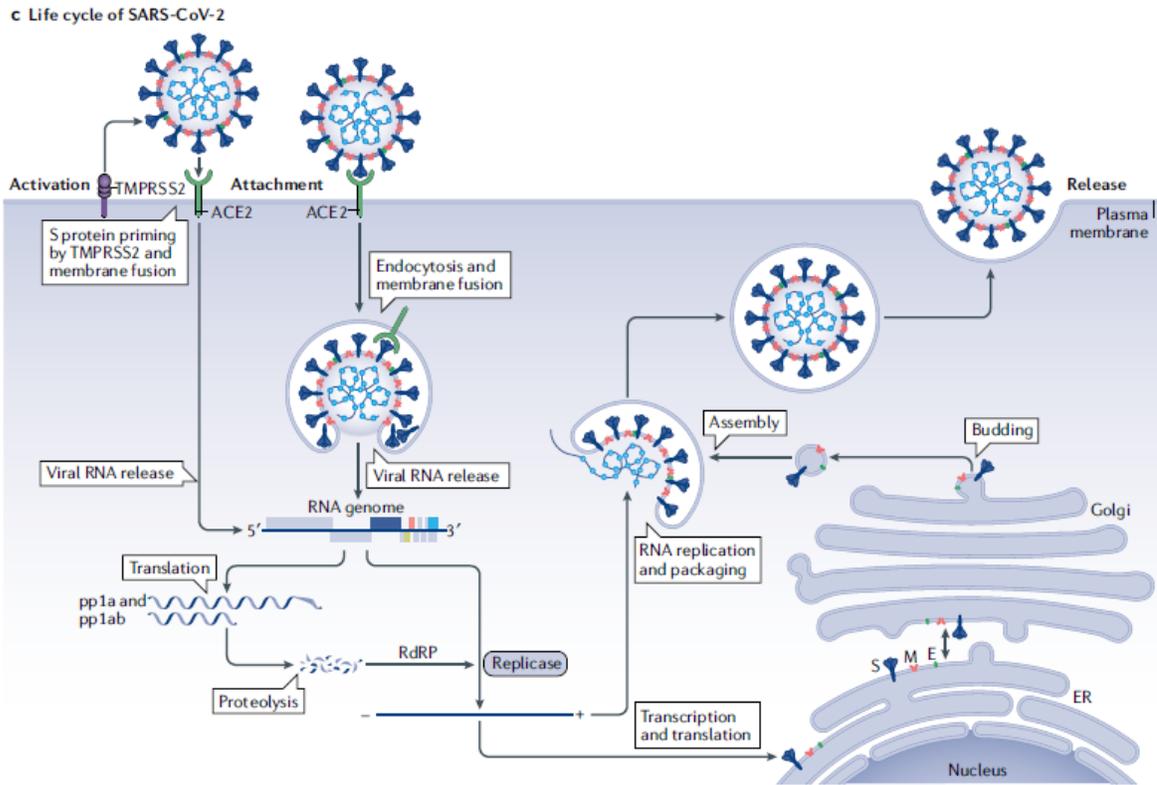


Figura 2 | Ciclo de Vida del SARS-CoV-25

Posteriormente en etapas tardías de la infección, se presenta una acelerada replicación viral por lo que la integridad de la barrera endotelio-epitelial se ve comprometida, así mismo el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares acentuando la respuesta inflamatoria y desencadenando una respuesta local por monocitos y neutrófilos. En autopsias se ha observado la presencia del engrosamiento difuso de la pared alveolar por la invasión de mononucleares y macrófagos, así como infiltración de espacios aéreos y el desarrollo de endotelitis¹³.

También en esta etapa se desarrollan infiltrados mononuclear intersticiales inflamatorios y edema que aparecen como opacidades en vidrio esmerilado en imágenes tomográficas computarizadas. La aparición de edema pulmonar y la posterior formación de membrana hialina es causante de SIRA¹³.

El angioedema a nivel tejido respiratorio es bradiquinina dependiente puede contribuir a la enfermedad. La disrupción de la barrera endotelial condiciona que el

intercambio alveolocapilar se vuelva disfuncional y un deterioro de la capacidad de difusión de oxígeno son característicos de la infección por SARS Cov 2. (Figura 3.3)^{13,14}.

Así mismo en el COVID-19 severo, la activación de la coagulación y el consumo de los factores de coagulación ocurren, asociado a la inflamación de tejidos pulmonares las células endoteliales pulmonares lo cual resulta en la formación de micro trombos y con ello el desarrollo de complicaciones trombóticas, como trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar, y complicaciones trombóticas arteriales como lo son la isquemia de extremidades, accidente cerebrovascular isquémico, miocardio del infarto en pacientes con COVID-19, lo cual también favorece al desarrollo de sepsis viral, lo cual posteriormente derivar en falla orgánica múltiple y muerte.^{13,14}.

Muchos de las manifestaciones más severas tales como SDRA, lesión renal aguda, (LRA) y lesiones miocárdicas, tienden a ocurrir tanto como 8 a 14 días después del inicio de los síntomas y se asocian con peores resultados como se observó en los primeros estudios multicéntricos de cohorte en pacientes chinos a finales del 2019 e inicios del 2020^{7,15}.

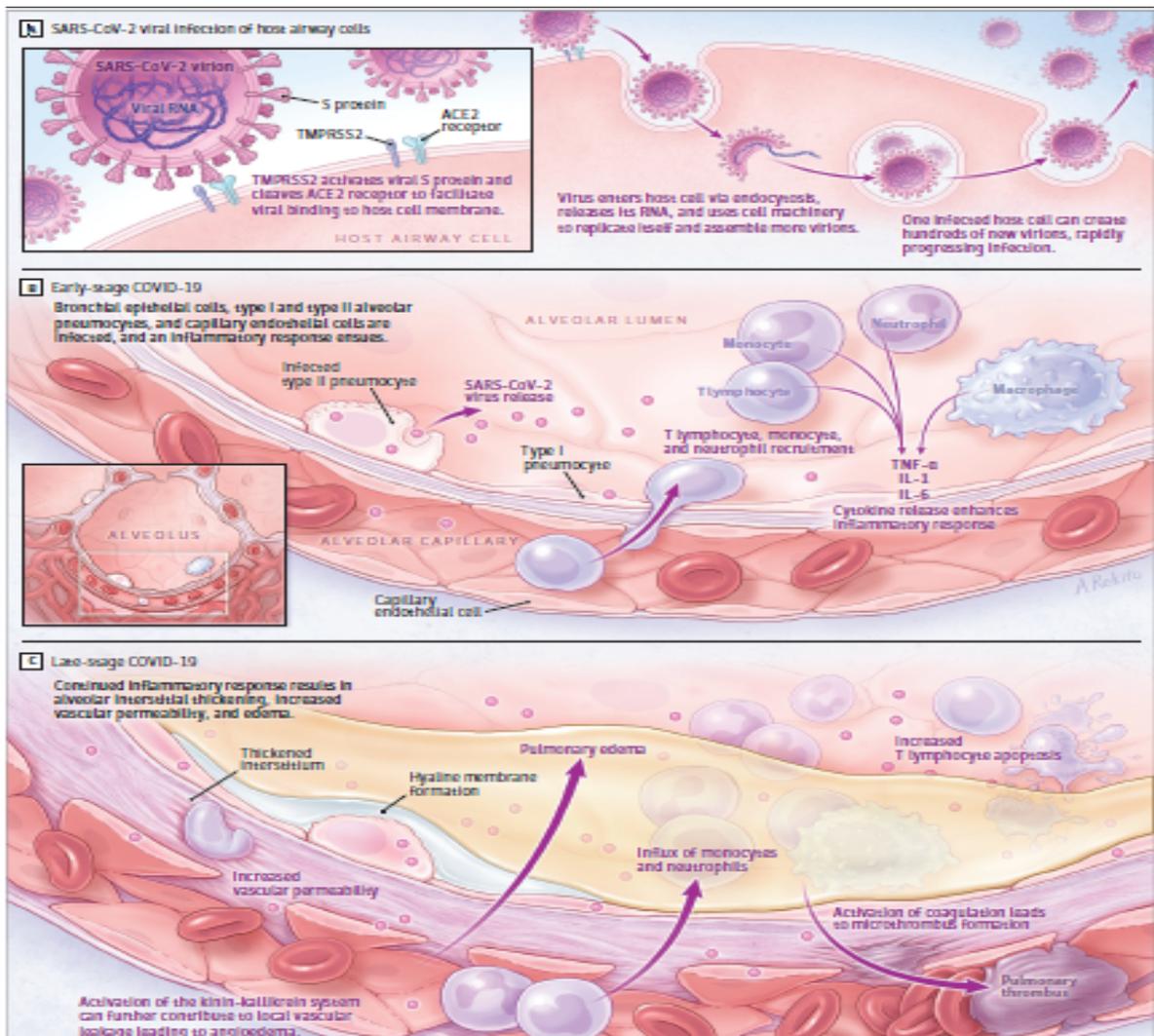


Figura 3 | Fisiopatología del SARS-CoV-2

C. Troponinas I y lesión miocárdica en COVID-19

Son proteínas las cuales forman parte la estructura funcional de las células miocárdicas exclusivamente las cuales son útiles como biomarcadores séricos cuando se busca daño o necrosis en el musculo cardiaco y a pesar de que la elevación de estas proteínas en sangre indica lesión miocárdica no siempre se puede establecer el mecanismo subyacente responsable de la presencia de dicha elevación.

Es posible detectar evidencia a nivel histológico de daño en el músculo miocárdico incluso hasta la necrosis en condiciones clínicas asociadas a una condición no isquémica.

Estos marcadores bioquímicos de daño miocárdico los cuales pueden ser de distinta severidad y presentarse en un amplio abanico de entidades como posterior a la realización de procedimientos quirúrgicos o percutáneos, entidades como la insuficiencia cardiaca o renal, o en eventos de miocarditis, episodios de arritmias, o durante un cuadro de embolismo pulmonar sin ser precisamente la elevación por isquemia. ^{16,17,18}

Existen múltiples patologías se asocian a la elevación sérica de estos biomarcadores (Tabla 3.1).

Entidades clínicas asociadas a elevación de troponina en relación con lesión miocárdica
Lesión miocárdica relacionado con isquemia miocárdica primaria
<ul style="list-style-type: none"> • Ruptura de placa de ateroma • Trombo coronario intraluminal
Lesión miocárdica relacionado con desequilibrio oferta/demanda de flujo sanguíneo
<ul style="list-style-type: none"> • Arritmias (Taquiarritmias / bradiarritmias) • Disección aórtica • Valvulopatía aórtica severa • Miocardiopatía hipertrófica • Shock cardiogénico, hipovolémico o séptico • Insuficiencia respiratoria severa • Anemia severa • Hipertensión con o sin hipertrofia miocárdica/hipotensión • Espasmo coronario • Embolismo coronario o vasculitis • Disfunción coronaria endotelial sin obstrucción coronaria significativa
Lesión miocárdica no relacionado con isquemia miocárdica
<ul style="list-style-type: none"> • Contusión cardiaca, cirugía cardiaca • Ablación, estimulación por marcapasos, descargas de desfibrilador • Rabdomiólisis con afectación cardiaca • Miocarditis • Polimiositis/dermatomiositis • Agentes cardio tóxicos
Lesión miocárdica miocárdico multifactorial o indeterminado:
<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia cardiaca • Miocardiopatía por estrés (Tako-Tsubo). • Embolismo pulmonar severo o hipertensión pulmonar • Sepsis y pacientes críticamente enfermos • Insuficiencia renal • Enfermedad neurológica aguda severa (ictus, hemorragia subaracnoidea...) • Enfermedades infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis) • Ejercicio extenuante

Tabla 1 | Entidades clínicas asociadas a elevación de troponina en relación con lesión miocárdica ^{16,17}

La elevación de troponina de alta sensibilidad por encima del LSN sin evidencia isquemia miocárdica será necesario realizar el abordaje de otras patologías que cursan lesión miocárdica. La forma de realizar la diferenciación entre el desarrollo de lesión miocárdica no isquémica y la lesión miocárdica de tipo isquémica como el que se da en el contexto de un infarto agudo del miocardio requiere o solo la elevación de biomarcadores séricos así como la conjunción de síntomas isquémicos y cambios en el electrocardiograma, o el hallazgo de la nueva alteración de la movilidad regional y/o o una zona nueva de necrosis en estudios de imagen, o la presencia de un trombo en la circulación coronaria ya se encontrado mediante por angiografía o durante la autopsia ^{16,17,19}.

El mecanismo de la lesión miocárdica en COVID-19 aún no está bien entendido. Los mecanismos de la lesión miocárdica incluyen:

- 1) Inflamación y tormenta de citoquinas mediado a través de células T patológicas y monocitos que conducen a miocarditis
- 2) Insuficiencia respiratoria e hipoxemia que provocan daño a los miocitos cardiacos
- 3) Regulación negativa de la expresión de ACE2 y posteriores vías de señalización protectora en miocitos cardíacos,
- 4) Hipercoagulabilidad y desarrollo de trombosis microvascular coronaria.
- 5) Lesión endotelial difusa e inflamación en corazón por la participación del SARS-CoV2
- 6) Inflamación y/o estrés que causa ruptura de la placa coronaria o desajuste de la oferta y la demanda que conduce a isquemia y/o infarto de miocardio (IM)

Debido a la presencia de receptores ACE2 en el corazón, infiltración directa de miocardio cardíaco por SARS-CoV-2 el virus también es una posibilidad¹¹.

Desde los primeros análisis de datos en China, la elevación de Troponinas cardiacas se ha observado en una proporción sustancial de pacientes, lo que

implica una lesión miocárdica como posible mecanismo patogénico que contribuye a enfermedades graves y mortalidad.²

Existe evidencia de que la lesión miocárdica manifestada como aumento de los niveles de Troponina I cardíaca de alta sensibilidad (cTnI) en los primeros reportes de la enfermedad se detectó en 5 pacientes de los 41 enfermos por COVID-19 en Wuhan y de estos 5 pacientes 4 requirieron ser ingresados a la UCI lo cual sugiere que pacientes con lesión miocárdica aguda tienen síntomas más graves a menudo tienen complicaciones^{1,20}, sin embargo en informes más recientes indican que 7.2% 21 a 17% 32 de los hospitalizados^{8,20}.

Los mecanismos subyacentes a la lesión miocárdica siguen siendo desconocidos y no está claro si reflejan un proceso inflamatorio sistémico local y / o sistémica y o un proceso isquémico. Aún no se sabe si la lesión miocárdica aguda es un fenómeno debido a la infección primaria o secundaria a enfermedad pulmonar⁸.

En el COVID-19 severo se asocia con una inflamación sistémica que progresa rápidamente, presentando una tormenta de citocinas proinflamatorias y sepsis, lo que lleva a falla multiorgánica y muerte (Figura 4).

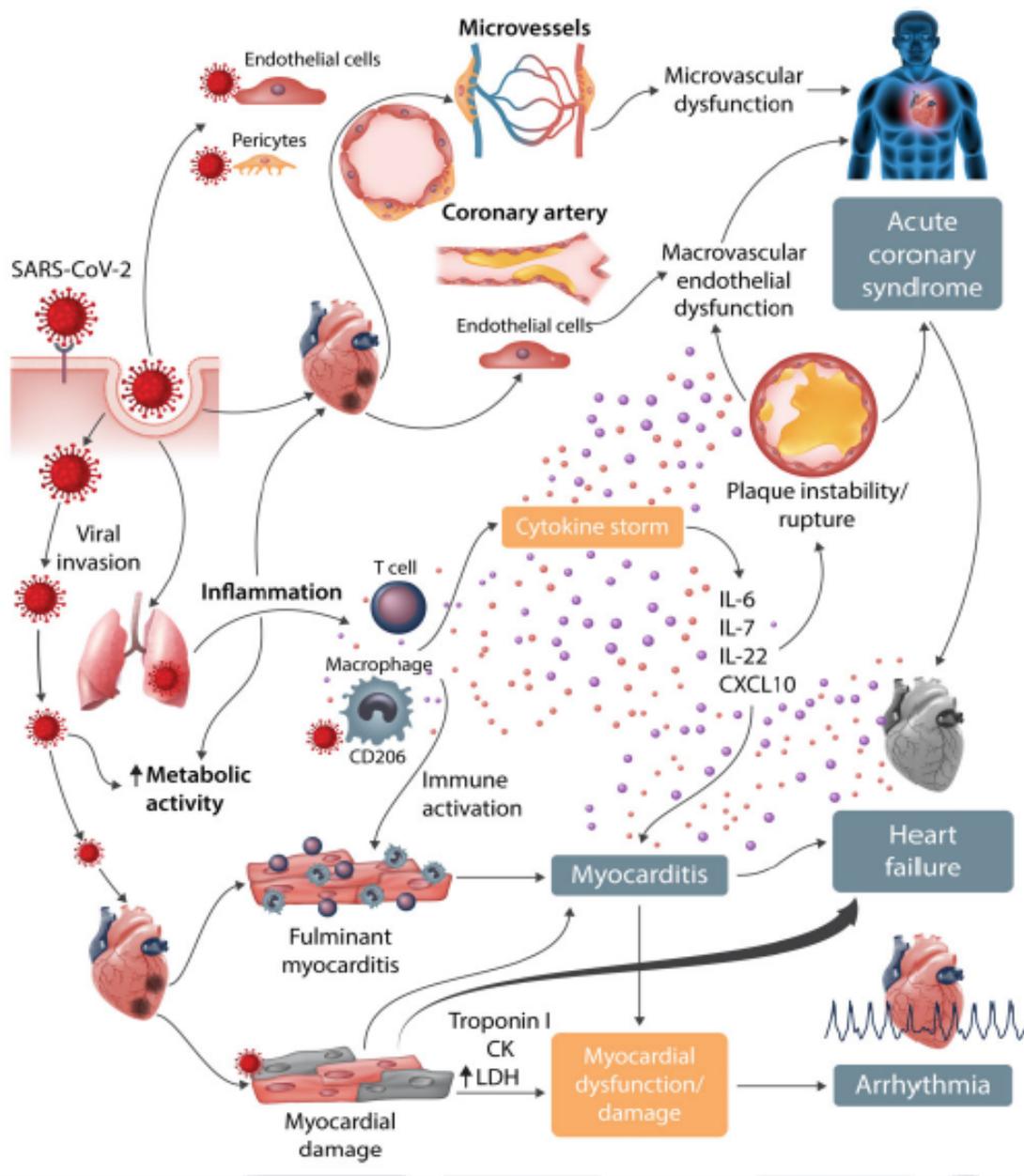


Figura 4 | Afectación cardiovascular en COVID-19 severo manifestaciones y mecanismos hipotéticos

La tasa reportada de lesión cardíaca varía entre estudios, del 7% al 28% de los pacientes hospitalizados, un número que probablemente dependa parcialmente de la definición utilizada y gravedad de los casos en el hospital de donde se extrajeron los datos ⁸.

En particular, los pacientes con evidencia de lesión cardíaca tienden a ser mayor en pacientes con más comorbilidades, siendo de mayor importancia la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria crónica, e insuficiencia cardíaca. En estos reportes los estudios, la lesión cardíaca se asocia con peores resultados, incluyendo ingreso y estancia en la UCI y muerte.⁸

El poder pronóstico de los biomarcadores cardíacos circulantes, su utilidad y patrón de liberación en pacientes con COVID 19, no se han definido claramente, sin embargo existen estudios multicentricos en enfermos de COVID 19 que requirieron hospitalización donde se para estimar las asociaciones y el poder pronóstico de marcadores de lesión cardíaca con resultados adversos en pacientes con COVID 19, así mismo también se observó que estos pacientes los puntos de corte de esos biomarcadores cardíacos para el pronóstico efectivo de la mortalidad a 28 días de COVID-19 eran mucho más bajos que para la enfermedad cardíaca regular en aproximadamente el 49% de los umbrales recomendados actualmente. Los pacientes con marcadores de lesión cardíaca elevados por encima de los límites establecidos recientemente se asociaron con un riesgo significativamente mayor de muerte por COVID-19. Por lo que se ha propuesto que las elevaciones de los biomarcadores cardíacos están asociados significativamente con la muerte a los 28 días en pacientes con COVID 19.

Estos hallazgos consistentes con lesión miocárdica con la elevación de los niveles de troponinas, más la asociación de péptido natriuretico auricular y creatinina y mioglobina también se asocian con síntomas más graves y progresión de la enfermedad

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 causada por la infección por SARS COV 2 ha llevado a más de 11.8 millones de casos confirmados con más de 545,000 muertes en todo el mundo antes de julio de 2020, de acuerdo a la OMS (World Health Organization Coronavirus disease (COVID 2019) situation reports 2020); y de acuerdo al Comunicado Técnico Diario COVID-19 publicado al 1º de Julio del 2020 en México hasta el día 1º de Julio del 2020 se han confirmado 231,770 casos y 28,510 defunciones por COVID-19 y teniendo un total de casos confirmados 3281 y un total 163 defunciones en el estado de Aguascalientes de acuerdo a lo publicado al reporte del comunicado técnico diario panorama actual estatal ante COVID 19 del 4 de Julio del 2020.

Los pacientes con afecciones cardiovasculares preexistentes están particularmente en riesgo y tienen mal pronóstico. Así mismo con la unión e internalización del SARS COV 2 a través del receptor de la ACE 2 la cual se expresa principalmente en órganos como lo son pulmón, riñón y sistema cardiovascular, siendo estos órganos diana susceptibles al virus y lesión mediada por el sistema inmune, por lo que la elevación de biomarcadores la cual se detecta en pacientes con COVID 19 es frecuente y se puede asociar con resultados adversos y aumento de la mortalidad.

El grado de lesión miocárdica evidenciado por la elevación de Troponinas y asociado con el pronóstico en los pacientes hospitalizados por COVID-19 es desconocido.

V. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con la Cuarta Definición Universal de Infarto de Miocardio se define a la lesión del miocardio ya sea aguda o crónica como concentraciones de troponinas mayor al límite superior de referencia del percentil 99.

La lesión miocárdica se considera aguda si hay un aumento y / o disminución de las concentraciones de troponinas de alta sensibilidad que exceden el valor biológico y/o variación analítica.

No existe un estándar para cuánto deba de ser el aumento y/o descenso de la concentración de troponinas de alta sensibilidad que identifica una lesión aguda; típicamente se considera que un aumento en la concentración de troponinas de alta sensibilidad mayor que la referencia (Figura 5).

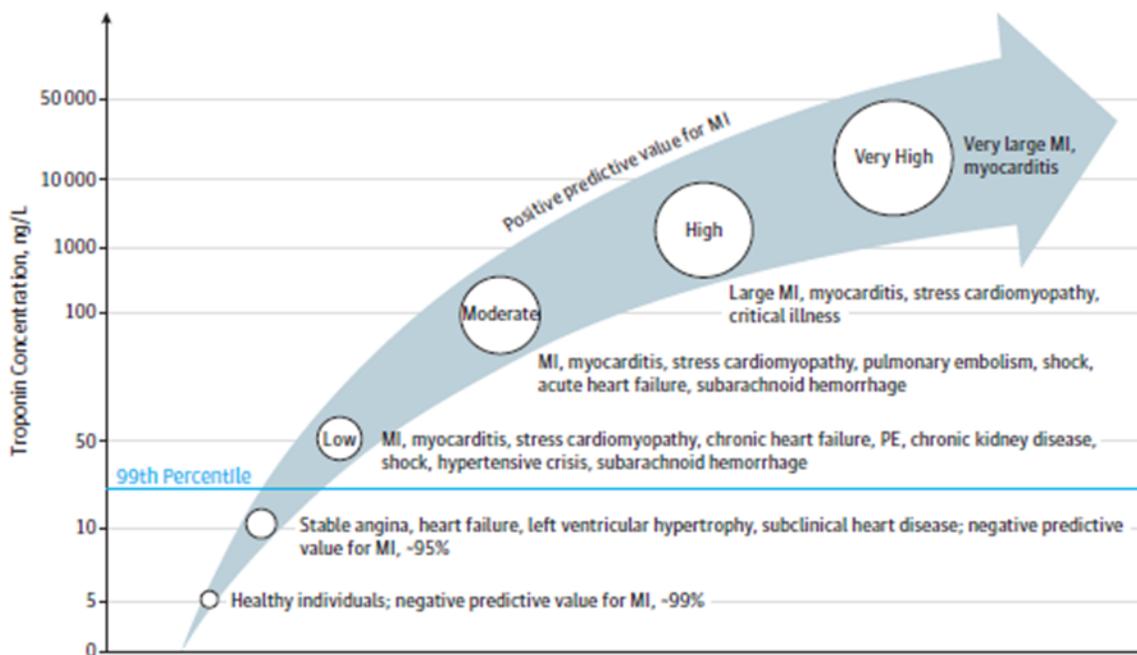


Figura 5. | Principales causas de lesión miocárdica estratificadas mediante Troponinas de alta sensibilidad

Mientras que a cuando se presentan lesiones miocárdicas con concentraciones más bajas de Troponinas de alta sensibilidad, que son del tipo más frecuente en la práctica clínica, existiendo varios mecanismos de lesión miocárdica además de

mecanismos isquémicos que conducen a un infarto agudo de miocardio, también esta los incluidos aquellos mecanismo que causan un aumento de la liberación de Troponinas de alta sensibilidad, como la tensión de la pared miocárdica, inflamación, apoptosis y daño celular o en aquellos mecanismos que disminuyen el aclaramiento de las Troponinas de alta sensibilidad como la lesión renal aguda o crónica. Todos estos mecanismos deben ser considerados en el diagnóstico diferencial si la presentación es ambigua.

La severidad de la lesión miocárdica como ya se comentó en una amplia gama de patologías cardiovasculares como no cardiovasculares.

Si se obtiene un resultado de troponinas de alta sensibilidad mayor al límite superior del percentil 99 sin un aumento y/o caída durante un período entre mediciones en serie es característico de la lesión miocárdica crónica, siempre y cuando exista el entorno clínico apropiado.

En pacientes con presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, Sepsis se ha demostrado una elevación de Troponinas en niveles de lesión miocárdica no isquémica, así mismo en eventos epidemiológicos previos como la epidemia por SARS-CoV y para MERS-CoV se pudo observar que en este tipo de pacientes desarrollaban lesión miocárdica la cual se asociaba a complicaciones cardiovasculares como miocarditis y arritmias.

VI. OBJETIVOS DE LA INTERVENCION

A. Objetivo Principal:

Identificar mediante cuantificación de Troponina I de alta sensibilidad que pacientes hospitalizados con infección por SARS CoV2 desarrollan lesión miocárdica.

B. Objetivo Secundario:

Establecer la asociación de la lesión miocárdica con la mortalidad en pacientes con COVID 19

Establecer la asociación de la lesión miocárdica con el desarrollo de complicaciones en pacientes hospitalizados con COVID-19.

VII. HIPÓTESIS

Paciente con COVID 19 moderada o severa que presentan lesión miocárdica presentan mayor número de complicaciones y mayor mortalidad

VIII. DISEÑO DE LA INTERVENCION

El presente es un estudio observacional donde se analizaron los datos de forma prospectiva de un solo centro hospitalario receptor de pacientes con COVID 19 para su atención en Aguascalientes, para examinar la potencial asociación entre lesión cardíaca con las complicaciones y la mortalidad entre pacientes con COVID-19 que fueron ingresados a hospitalización.

A. Criterios de selección

Pacientes mayores de 16 años con las siguientes características:

1. Se incluirán pacientes masculinos y femeninos con diagnóstico de COVID 19 mediante PCR-RT o estudio de imagen
2. Pacientes que requieran hospitalización con una severidad de la enfermedad moderada o severa de COVID 19

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
3. Pacientes que tengan resultado de Troponinas de alta sensibilidad al menos 2 determinaciones.
 4. Pacientes hospitalizados entre el periodo comprendido 1º de Marzo al 31 de Julio 2020.

B. Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 16 años
2. Pacientes que no tengan diagnóstico de COVID 19 realizado mediante PCR-RT o estudio de imagen
3. Pacientes que no tengan determinación de Troponinas I
4. Pacientes con enfermedad leve (no requerir hospitalización) manejados de forma ambulatoria

C. Definición de las variables de seguimiento

- Lesión miocárdica:
Aumento en la concentración de Troponinas mayor al LSN del percentil 99. (Valor normal <0.012ng / mL)
- Complicación Trombótica venosa:
Trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar
- Complicaciones trombóticas arteriales:
Isquemia de extremidades, accidente cerebrovascular isquémico, miocardio del infarto
- Complicaciones cardiovasculares no trombóticas:
Miocarditis, Arritmias, insuficiencia cardiaca, miocardiopatía séptica, miocardiopatía por estrés.
- Otras complicaciones:
Estado de choque, lesión renal aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, Requerimiento de ventilación mecánica invasiva, requerimiento de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, sepsis.

- Caso sospechoso:

Persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea*. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Disnea (dato de gravedad), artralgias, mialgias, odinofagia/ardor faríngeo, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico.

- Caso confirmado a COVID-19:

Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el InDRE

D. Análisis estadístico

De las variables recolectadas se obtuvieron estadísticas descriptivas las variables (categóricas) cualitativas con una distribución normal se compararon utilizando la prueba de Chi cuadrada, y las variables numéricas al tener una distribución No nominal se compararon usando la prueba de U de Mann-Whitney.

Las variables continuas se reportaron como media y desviación estándar con distribución normal y para las variables numéricas al tener una distribución no nominal los datos se reportaron con mediana y rango intercuartílico 25-75.

En aquellos pacientes cuyas variables demostraron mediante las pruebas ya mencionadas tener significancia estadística con la variable estudiada comparada con el desarrollo de lesión miocárdica se realizó la correlación con la prueba Pearson para las variables numéricas, mientras que para aquellas que fueron cualitativas se realizó la correlación con la prueba de Spearman para la evaluación de la evolución clínica de los pacientes con aquellas variables que demostraron significancia estadística para desarrollo de lesión miocárdica.

Se realizó un análisis multivariado utilizando regresión logística solo tuvieron significancia estadística para el desenlace la sepsis, ventilación mecánica y el estado de choque y perdió significancia estadística la lesión miocárdica.

Para todos los análisis estadísticos se consideró $p < 0.05$ como significativo.

Los datos se analizaron utilizando los programas Microsoft Excel 2016, e IMB SPSS versión 22.

E. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades / Fecha	Marzo 2020	Abril 2020	Mayo 2020	Junio 2020	Julio 2020	Agosto 2020	Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020
Elección del tema									
Revisión de la literatura									
Elaboración del protocolo									
Inicio de recolección de datos									
Análisis y presentación de los resultados									
Conclusión del estudio									
Entrega del informe final									

IX. RESULTADOS DE LA INTERVENCION

Se estudiaron 717 pacientes entre el 1o de Marzo del 2020 hasta 31 de Julio del 2020 de forma consecutiva, de los cuales se excluyeron 261 pacientes por tener pruebas diagnósticas negativas para realizar el diagnostico de COVID 19, se excluyeron 85 pacientes que no se pudo confirmar el diagnóstico y se seleccionaron 127 pacientes los cuales reunieron los criterios de inclusión, (Grafica 1) de estos 97 pacientes (76.4%) de estos desarrollaron lesión miocárdica, y 30 pacientes (23.6%) no tuvieron lesión miocárdica (Figura 9.1).

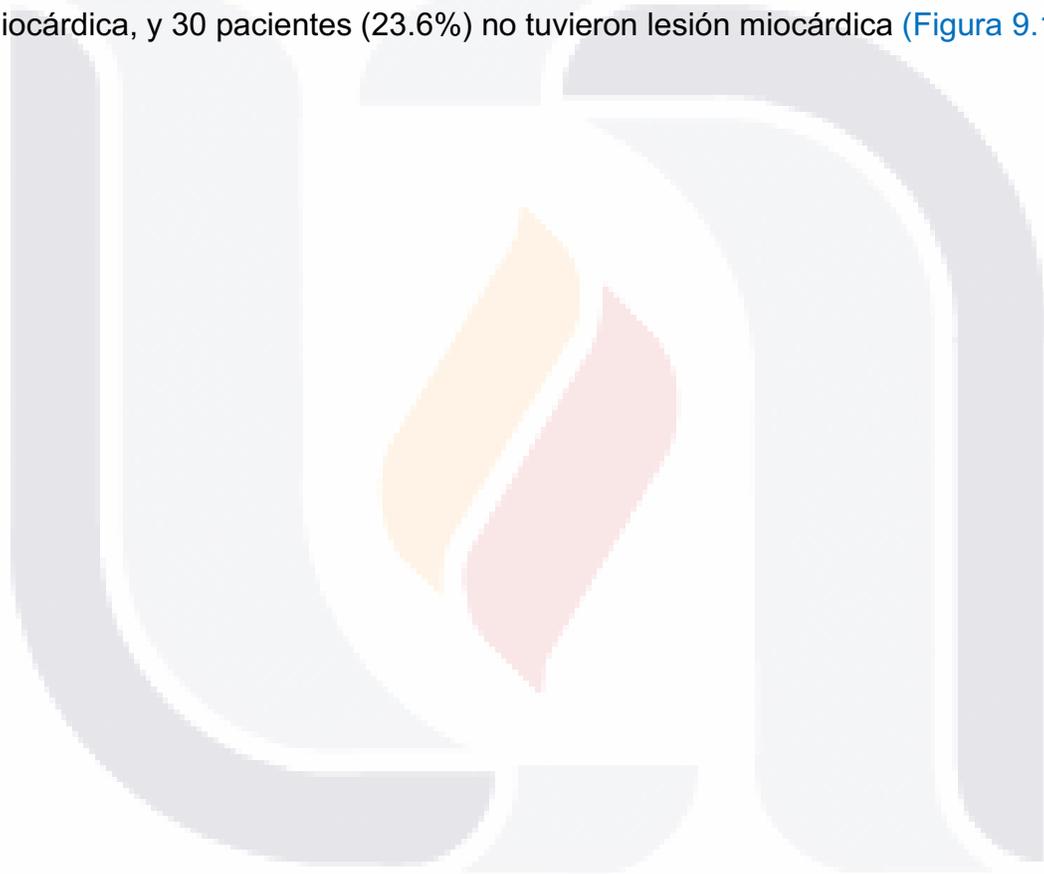
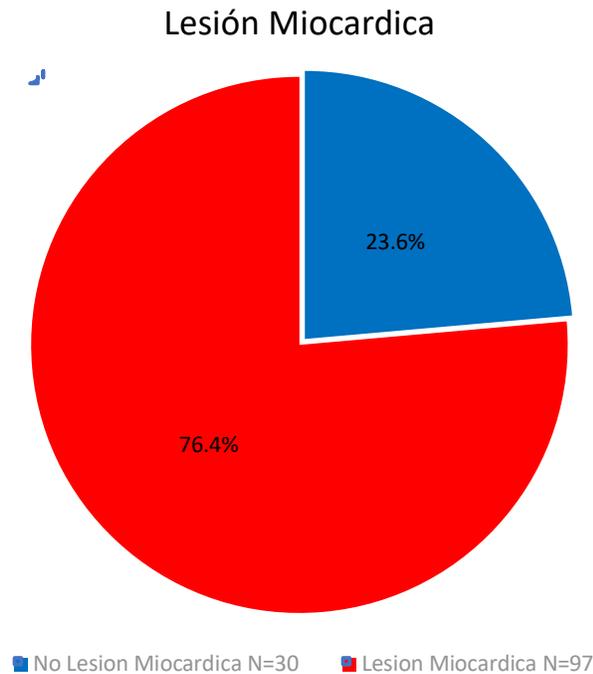




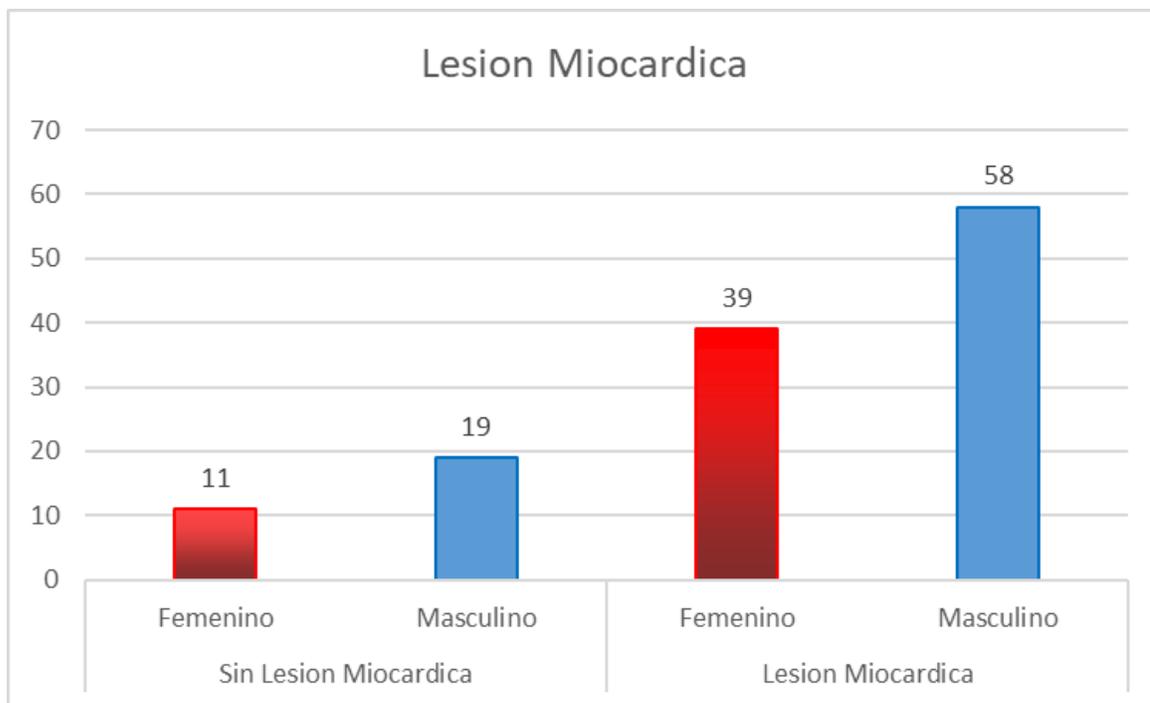
Figura 6 | Selección de pacientes

8



Grafica 1 | Lesión miocárdica

Dentro de los resultados obtenidos del 76.4% de los pacientes que desarrollaron lesión miocárdica el 30.70% fueron del género femenino y 45.60% fueron de género masculino mientras de aquellos que no desarrollaron lesión miocárdica el 8.66% fueron del género femenino y 14.9% fueron de género masculino (Grafica 2), ninguno de los géneros demostró ser más susceptible para el desarrollo de lesión miocárdica con $p = 0.729$ para ambos géneros, mientras la edad media fue de 55 (± 14) años para la población general mientras que para aquellos que desarrollaron lesión miocárdica fue de 56 (± 13) años con una p de 0.001 (Tabla I).



Grafica 2 | Lesión miocárdica y género

Dentro de las características de la población con sobrepeso y la obesidad predominaron la lesión miocárdica y fueron este grupo quienes demostraron tener mayor riesgo de desarrollo de lesión miocárdica con una p 0.043.

Aquellos pacientes que al momento de su ingreso contaban con una o más comorbilidades fueron más susceptibles de desarrollar lesión miocárdica p 0.046, siendo las patologías con mayor riesgo de desarrollo de lesión miocárdica es la Diabetes Mellitus tipo 2 (p 0.024), enfermedad renal crónica (p 0.67) y tabaquismo (p 0.092) el resto del as comorbilidades no demostraron ser estadísticamente significativas para el desarrollo de lesión miocárdica, así como una evolución clínica adversa como mortalidad intrahospitalaria o complicaciones durante su estancia intrahospitalaria. En cuanto al análisis de la correlación de las comorbilidades que fueron estadísticamente significativas para el desarrollo de lesión miocárdica no se correlacionaron mediante la prueba de Spearman con la evolución clínica de los pacientes evaluados.

Comorbilidades tales como Hipertensión Arterial sistémica, cardiopatía isquémica previa, insuficiencia cardiaca crónica, neumopatía crónica, infección por VIH, y

cáncer no mostraron tener significancia estadística para el desarrollo de lesión miocárdica en el grupo estudiado.

Tabla I. Características de los Pacientes				
Características	Total (n=127)	Sin Lesión Miocárdica (n=30)	Con Lesión Miocárdica (n=97)	P
Edad (media, DE)	55 (±14)	50 (±14)	56(±13)	0.001
Masculino	77 (60.6%)	19 (14.9%)	58 (45.6%)	0.729
Femenino	50 (39.4%)	11 (8.66%)	39 (30.7%)	0.729
Peso (IMC)				
Normal	20 (15.7%)	7 (5.5%)	13 (10.2%)	0.043
Sobrepeso	59 (46.4%)	8 (6.2%)	51 (40.1%)	
Obesidad	48 (37.7%)	15 (11.8%)	33 (25.9%)	
Comorbilidades	Sin Comorbilidades (n=20)	Con Comorbilidades (n=107)		0.46
Hipertensión Arterial Sistémica	51(40.1%)	9 (7%)	42(33.07%)	0.190
Diabetes Mellitus Tipo 2	61 (48%)	9 (7%)	52 (40.9%)	0.024
Enfermedad Renal Crónica	10 (7.8%)	0	10 (7.8%)	0.067
Cardiopatía isquémica	6 (4.7%)	0	6 (4.7%)	0.163
Insuficiencia Cardíaca Crónica	12 (10%)	1 (0.78%)	11(8.6%)	0.190
Neumopatía Crónica	18(14.1%)	5 (3.9%)	13(10.2%)	0.654
Infección por VIH	2 (1.5%)	1 (0.78%)	1 (0.78%)	0.376
Patología oncológica	5 (3.9%)	2 (1.5%)	3 (2.3%)	0.379
Tabaquismo	80 (62.9%)	15 (11.8%)	65 (51.1%)	0.092

Tabla I. Características de los pacientes

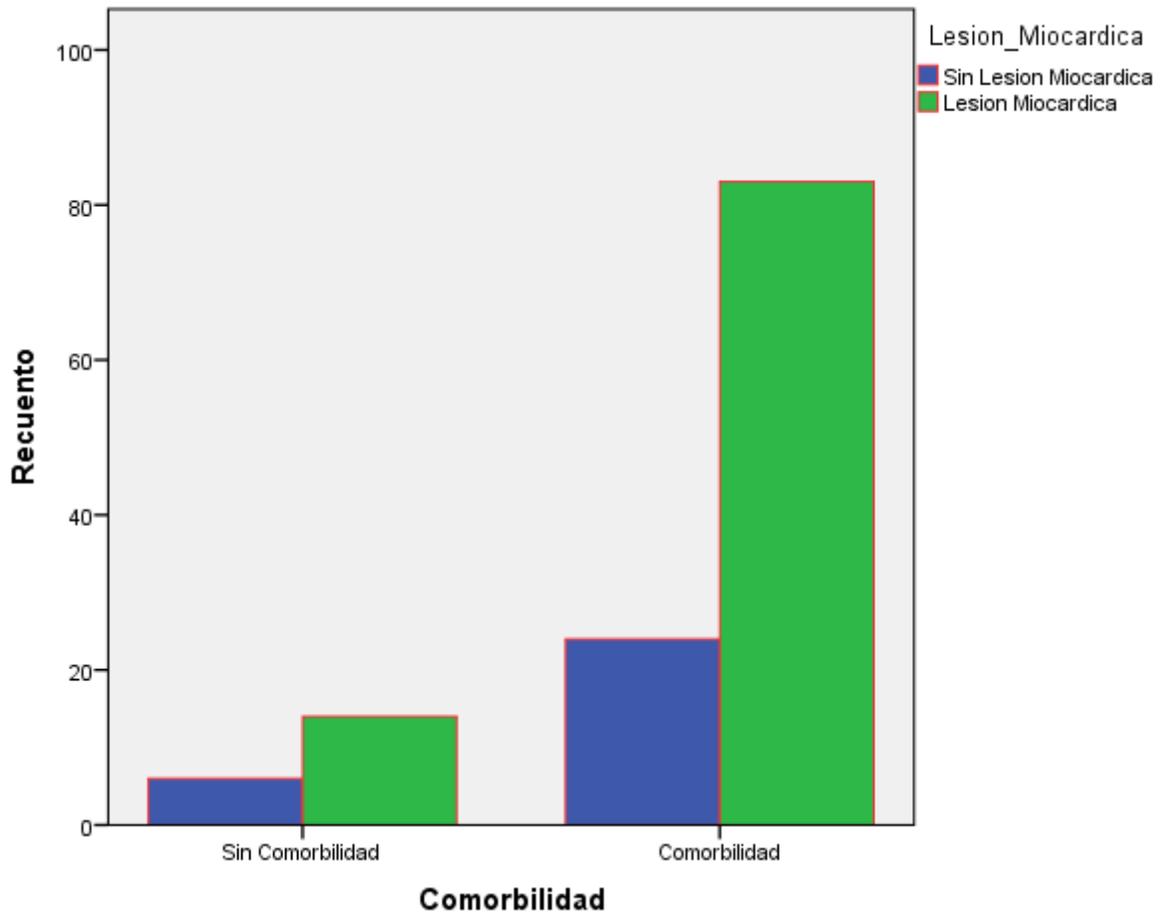
En cuanto a la evolución de los pacientes durante su estancia intrahospitalaria 111 (87.4%) desarrollaron una o más complicaciones (Tabla II) de este número el 71.6% cursaron con lesión miocárdica siendo el estado de choque (54.3%), lesión

renal aguda (60.6%), SIRA (66.9%), el requerimiento de VMI (66.9%), cuidados en la UCI (51.1%), Sepsis durante su estancia intrahospitalaria (53.5%), las complicaciones no tromboticas cardiovasculares (25.9%) y la mayor mortalidad intrahospitalaria (30.7%) las que tuvieron significancia estadística al ser asociadas a el desarrollo de lesión miocárdica.

Tabla II. Complicaciones y Evolución clínica de pacientes con COVID 19				
Características	Total (n=127)	Sin Lesión Miocárdica (n=30)	Con Lesión Miocárdica (n=97)	P
Complicaciones				
Sin Complicaciones	16 (12.5%)	10 (7.8%)	6 (4.7%)	0.0001
Desarrollo una o más complicaciones	111 (87.4%)	20 (15.7%)	91 (71.6%)	
Estado de Choque	69 (54.3%)	23 (18.1%)	46 (36.2%)	0.005
Lesión Renal Aguda	77 (60.6%)	12 (9.44%)	65 (51.1%)	0.008
Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda	85 (66.9%)	13(10.2%)	72 (56.6%)	0.002
Requerimiento de VMI	65 (51.1%)	7 (5.5%)	58 (45.6%)	0.0001
Cuidados en UCI	73 (57.4%)	7 (5.5%)	66 (51.9%)	0.0001
Sepsis	68 (53.5%)	6 (4.7%)	62 (48.8%)	0.0001
Complicaciones tromboticas Venosas	8 (6.2%)	0	8 (6.2%)	p 0.450
- Trombosis Venosa Profunda	1 (0.78%)	0	1 (0.78%)	
- Tromboembolia Pulmonar	5 (3.9%)	0	5 (3.9%)	
- TVP+ TEP	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	
Complicaciones tromboticas Arteriales	17 (13.3%)	0	17 (13.3%)	p 0.194
Isquemia de extremidades	1 (0.78%)	0	1 (0.78%)	
EVC isquémico	1 (0.78%)	0	1 (0.78%)	
Infarto Agudo del Miocardio	13(10.2%)	0	13(10.2%)	
EVC isquémico + IAM	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	
Complicaciones Cardiovasculares No tromboticas	33 (25.9%)	1 (0.78%)	32 (25.1%)	0.061
Miocarditis + ICA	1 (0.78%)	0	1 (0.78%)	
Arritmias	8 (6.29%)	0	8 (6.29%)	
Insuficiencia Cardíaca Aguda	21 (16.5%)	1 (0.78%)	20 (15.7%)	
Micardiopatía por estrés + ICA	1 (0.78%)	0	1 (0.78%)	
Arritmias + ICA	2 (1.5%)	0	2 (1.5%)	
Evolución Clínica				
Egreso	88 (69.2%)	25 (19.6%)	63 (49.6%)	0.056
Defunción Intrahospitalaria	39 (30.7%)	5 (3.9%)	34 (26.7%)	

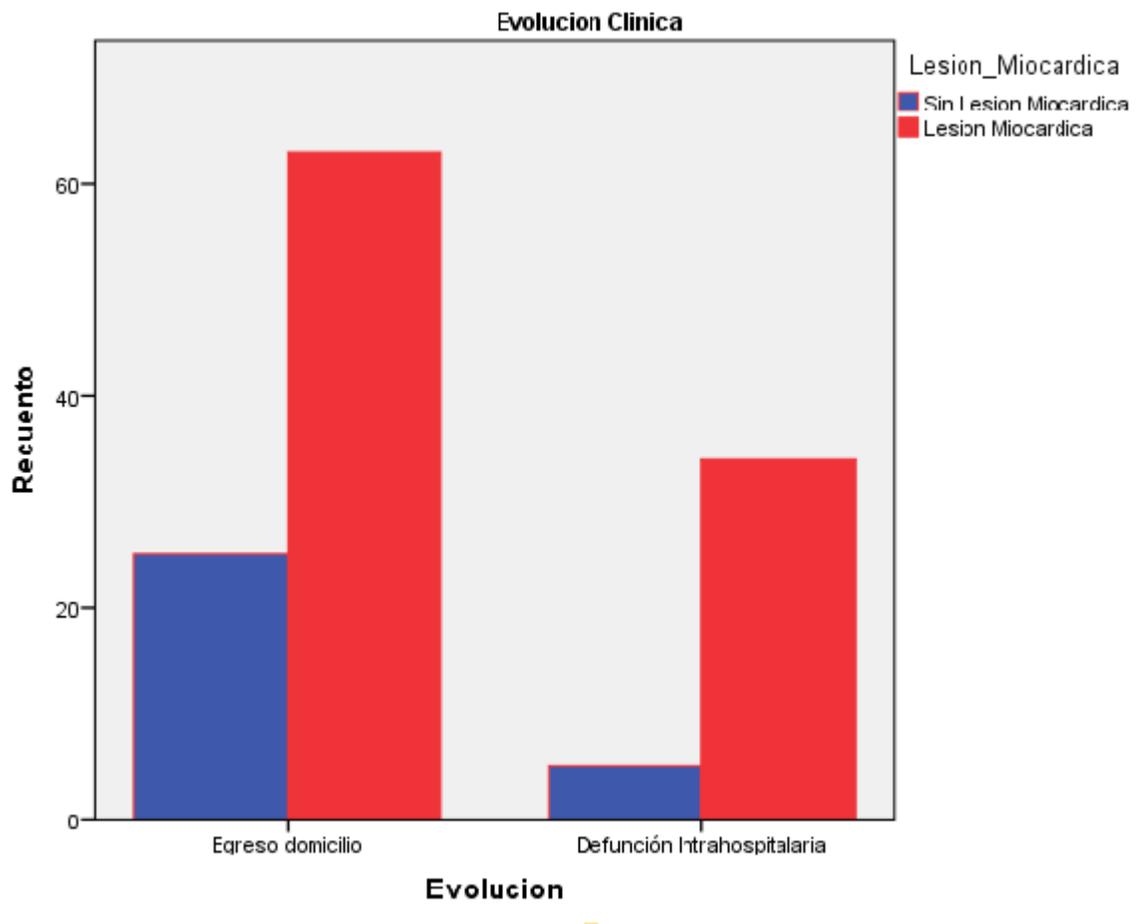
Tabla II | Complicaciones y evolución clínica en pacientes con COVID 19

Sin embargo, al realizar la correlación de estas complicaciones con significancia estadística con la mortalidad solo el estado de choque, lesión renal aguda, requerimiento de VMI, SIRA, necesidad de UCI tuvieron una significancia estadística al ser evaluados con la prueba de Spearman, desestimando el resto.



Grafica 3 | Comorbilidades y Lesión Miocárdica

De los resultados obtenidos de la evolución clínica del total de pacientes el 69.2% sobrevivió a la hospitalización de los cuales el 49.6% cursaron con lesión miocárdica mientras que el 30.7% fallecieron durante la hospitalización de este grupo de 39 pacientes el 87% curso con lesión miocárdica al ser evaluada con prueba de Chi Cuadrada tuvo una p de 0.056 (Grafica IV).



Grafica 4 | Evolución clínica y lesión miocárdica

De los hallazgos bioquímicos y de imagen se buscó la asociación de estos con el desarrollo de la lesión miocárdica teniendo significancia estadística el valor de la p en la prueba U de Mann de Whitney las troponinas I de alta sensibilidad al momento del ingreso ($p < 0.001$) y su determinación más alta durante la hospitalización ($p < 0.001$) generalmente en las primeras 48 horas del ingreso así como el valor mas alto del Dímero D ($p 0.001$), creatinina sérica ($p 0.003$); los leucocitos al ingreso ($p 0.017$), neutrófilos al ingreso ($p 0.006$) y los estudios de imagen con hallazgos sugestivos de COVID 19 (0.087)

Al realizar la correlación con la prueba de Pearson para evaluarlos con la mortalidad solo demostraron significancia estadística el valor de las troponinas I de alta sensibilidad a l ingreso ($p 0,075$), en su rango más alto ($p0.0065$) y el valor de los neutrófilos (0.099) sin embargo estos valores al ser llevados al estudio

multivariado no demostraron significancia estadística para evaluar la mortalidad en la población estudiada.

Tabla III. Características de estudios de laboratorio e Imagen				
Características (mediana, IQR 25-75)	Total (n=127)	Sin Lesión Miocárdica	Con Lesión Miocárdica	P
Troponina I HS Inicial*	0.0380 (0.120-0.309)	0.012 (0.012-0.012)	0.0120 (0.012-0.355)	<0.001
Troponina I HS más alta*	0.120(0.039-0.880)	0.012 (0.012-0.012)	0.0120 (0.470-0.880)	<0.001
Creatinina Inicial	0.90 (0.60 - 1.50)	0.75 (0.50-1.2)	0.90 (0.60-1.80)	0.77
Creatinina Mas Alta	1.3 (0.80 - 2.70)	0.90 (0.60-1.60)	1.4 (1.00-3.15)	0.003
Dímero D Inicial	1428 (828 - 4325)	1367 (713-2147)	1428 (819 - 4352)	0.118
Dímero D más Alto	2398 (1167 - 5636)	1463 (808-2772)	2942 (1404-6565)	0.001
Leucocitos a su Ingreso	11170 (7470 - 14100)	8670 (5707-12695)	11900 (8020-14690)	0.017
Neutrófilos a su Ingreso	9177 (5370 - 11360)	6905 (3932-8232)	9050 (5890-11925)	0.006
Linfocitos a su Ingreso	1210 (870 - 1800)	1180 (957-1817)	1210 (860-1810)	0.783
Hb a su ingreso	13 (11 - 15)	13 (10.9-15)	13 (11-15)	0.97
Plaquetas	245000 (174000-321000)	243000 (190750-363750)	248000 (174000-380000)	0.66
PCR-RT COVID 19	127	30	97	0.376
NEGATIVO	2 (1.6%)	1	1	
POSITIVO	125 (98.4%)	29	96	
Estudios de Imagen	127	30	97	0.087
No sugestivo de COVID 19	15	4	11	
Compatibles con COVID 19	112	26	86	

Tabla III | Características de los estudios de laboratorio e imagen

X. DISCUSION

En el presente trabajo de tesis se une a la literatura que día a día continúa saliendo a la luz sobre esta nueva enfermedad donde aún continúan varias interrogantes sobre la evolución que tienen los pacientes de COVID 19, en este estudio donde se pudo determinar que un porcentaje alto de pacientes que requirieron un ingreso hospitalario con diagnóstico de infección por SARS CoV 2 desarrollaron lesión miocárdica demostrado por elevación de troponinas de alta sensibilidad lo cual es similar a lo ya reportado por Huang C et al., 2020, Nishiga, M et al; 2020 Ying-Ying Zeng et al., 2020 y Fei Zhou et al; 2020 en sus publicaciones donde la lesión miocárdica fue un hallazgo frecuente aunque en porcentajes diferentes y tanto en paciente que fallecieron durante su estancia intrahospitalaria como en pacientes que sobrevivieron a la hospitalización.

En cuanto a lo reportado por Atri D et al., 2020 sobre el rango de frecuencia presentación de lesión miocárdica en cuyo trabajo comenta que varia entre el 7 al 28% en aquellos pacientes hospitalizados por COVID 19 y en la investigación realizada por Shaobo Shi et al., 2020 donde presentación fue del 19% de los pacientes hospitalizados en comparación a este estudio donde el desarrollo de lesión miocárdica se presentó en un 76.3%.

En cuanto a aquellos pacientes que presentaron lesión miocárdica durante su estancia intrahospitalaria tuvieron una edad media de 55 años \pm 14 años a diferencia a lo reportado por Atri et al., 2020 donde la mayor proporción tenían una tendencia a ser mayores, sin embargo es muy similar a lo reportado por Fei Zhou et al; donde la media de edad era de 52 años y de Huang C et al; donde la media de edad fue de 49 años.

En cuanto a la relación sobre la presentación de lesión miocárdica con comorbilidades de base en el grupo estudiado fueron más aquellos que padecían de tabaquismo crónico (62.9%) seguido de Diabetes Mellitus tipo II (48%), hipertensión Arterial sistémica (40%) y pacientes con sobrepeso y obesidad (84%) lo cual es similar a lo publicado por Huang C et al., 2020 en población China al

inicio de la presente pandemia y Casas Rojo J. et al 2020; en población española donde es diferente es que en nuestra población no se encontraron un porcentaje considerable de pacientes con antecedente de enfermedad cardiovascular como lo descrito en los trabajos ya previamente mencionados donde fue mayor el porcentaje de pacientes estudiados, lo cual se puede deber a que fueron estudios multicéntricos, y el tiempo para ingreso a estos trabajos fue mayor.

Los biomarcadores de lesión cardíaca se encontraron elevados tanto en pacientes con graves que sobrevivieron y aquellos que no lo hicieron durante la hospitalización por COVID-19. En contraste a lo reportado por Ponti G et al., 2020 donde la evolución de aquellos pacientes que no sobrevivieron tenían niveles más altos de troponina cardíaca (media 32.7 ng/L), a tribuido a la progresión a fallo multiorgánico, sin embargo en nuestra población de estudio aquellos que tuvieron una elevación de troponinas más alta fueron un grupo de pacientes que curso con complicaciones trombóticas arteriales asociadas a COVID 19 con una media de 10.9 ng/dl aunque la mayoría de este grupo de pacientes sobrevivieron al evento agudo de la infección moderada a severa por COVID 19 y al menos una complicación arterial.

El dímero D tanto en el presente trabajo también se encontró aumentado de pacientes hospitalizados por COVID 19 en nuestra población el dímero D elevado se presentó en el 85.4% de estos pacientes y que, aunque en lo publicado por con Ponti G et al., 2020 donde la frecuencia en pacientes con COVID-19 fue menor 36-43% y este biomarcador al igual que las troponinas se ha relacionado complicaciones graves y muerte. Sin embargo, la elevación de Dímero D en esta enfermedad al igual que las troponinas de alta sensibilidad

En cuanto a la elevación de troponinas de alta sensibilidad en pacientes que desarrollaron una o más complicaciones (87.4%) llama la atención que a similar a lo propuesto por Nishiga, M et al; 2020 donde alrededor del 7% con lesión miocárdica tuvieron durante su evolución clínica complicaciones como la necesidad de recibir atención en una unidad de cuidados intensivos, aunque en

nuestra población fue mayor la población que requirió cuidado en la UCI siendo de hasta un 57% aquellos que ingresaron a la UCI.

XI. CONCLUSIONES

Está demostrado que los biomarcadores tales como las troponinas de alta sensibilidad tienen una utilidad para el diagnóstico de la gravedad de la lesión cardíaca y, por lo tanto, tendrían un rendimiento satisfactorio para predecir el pronóstico de pacientes con enfermedades cardiovasculares tanto agudas como crónicas.

Actualmente la interpretación de la elevación de troponinas de alta sensibilidad en el contexto de la enfermedad por SARS CoV2 durante el seguimiento en la hospitalización no está claro, ya que no siempre corresponde a isquemia cardíaca aguda; por lo que no todos los incrementos de troponina requieren evaluación invasiva en ausencia de síntomas clínicos. Cada paciente deberá tener un seguimiento estrecho durante su evolución intrahospitalaria y durante los meses subsecuentes al egreso en busca de eventos cardiovasculares mayores. aun quedan interrogantes sobre la evolución de aquellos pacientes que desarrollaron lesión miocárdica en su evolución hospitalaria que sobrevivieron y fueron egresados; sobre la calidad de vida, mortalidad a largo plazo, o eventos cardiovasculares mayores.

La elevación de niveles de troponina de alta sensibilidad son frecuentes en pacientes con COVID-19 pero en el presente trabajo no se logró asociar significativamente con desenlaces fatales intrahospitalarios. Es necesario la realización de estudios adicionales de estos mecanismos y puede influir en la búsqueda de formas de evaluar el impacto de la lesión miocárdica en el pronóstico a largo plazo de pacientes con COVID-19.

La identificación de alteraciones en resultados de laboratorios como lo pueden ser la biometría hemática, marcadores de inflamación biomarcadores de lesión miocárdica, y otros marcadores bioquímicos de inflamación podrían en un futuro tener un papel importante para la realización de escalas de puntuación de

laboratorio, para el apoyo al momento de estratificar pacientes COVID-19 en categorías de riesgo, por lo que la detección de biomarcadores potencialmente útiles para la detección oportuna de grupos que pueden tener una evolución clínica desfavorable es una estrategia prometedora que aun está bajo investigación.



XII. BIBLIOGRAFIA

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
2. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology*. 2019;16(1):69. Published 2019 May 27. doi:10.1186/s12985-019-1182-0
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574
4. Lam TT, Jia N, Zhang YW, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. Published online March 26, 2020
5. Nishiga, M., Wang, D.W., Han, Y. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol* 2020
6. Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* (2020). doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3
7. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(5):518-536. doi:10.1016/j.jacbts.2020.04.002

8. Tomasz J Guzik, Saidi A Mohiddin, Anthony Dimarco, Vimal Patel, Kostas Savvatis, Federica M Marelli-Berg, Meena S Madhur, Maciej Tomaszewski, Pasquale Maffia, Fulvio D'Acquisto, Stuart A Nicklin, Ali J Marian, Ryszard Nosalski, Eleanor C Murray, Bartłomiej Guzik, Colin Berry, Rhian M Touyz, Reinhold Kreutz, Dao Wen Wang, David Bhella, Orlando Sagliocco, Filippo Crea, Emma C Thomson, Iain B McInnes, COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options, *Cardiovascular Research*, cvaa106, doi.org/10.1093/cvr/cvaa106
9. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología *Rev Esp Cardiol.* 2020;10.1016/j.recesp.2020.04.006. doi:10.1016/j.recesp.2020.04.006
10. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;1-11. doi:10.1080/10408363.2020.1770685
11. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;S0033-0620(20)30123-7. doi:10.1016/j.pcad.2020.05.013
12. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* doi:10.1001/jama.2020.12839
13. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4): 420-422. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
14. Van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife.* doi:10.7554/eLife.57555

15. Zhou, Fei & Yu, Ting & Du, Ronghui & Fan, Guohui & Liu, Ying & Liu, Zhibo & Xiang. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 395. 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
16. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for Universal Definition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2012; 33 (20): 2551-2567.
17. Korff S, Katus HA, Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins. *Heart* 2006; 92: 987-993.
18. Pierpont GL, McFalls EO. Interpreting troponin elevations: do we need multiple diagnosis?. *Eur Heart J* 2009; 30: 135-138.
19. Mahajan N, Mehta Y, Rose M, Shani J, Lichstein E. Elevated troponin level is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2007;115(1):101-2.
20. Zheng, Y., Ma, Y., Zhang, J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 17, 259–260 (2020). 10.1038/s41569-020-0360-5

XIII. ANEXOS

No.	Fecha de Ingreso	Nombre	Edad	Expediente	Sexo	Talla (mts)	Peso (kg)	IMC	Área de hospitalización	Peso

Anexo A. Hoja 1 de recolección de datos Generalidades

No.	Nombre	Edad	Sexo	HTAS	DM 2	ERC	Cardiopatía Isquemica	Insuficiencia Cardíaca	Neumopatía cronica	Infección por VIH	Oncologicos	Tabaquismo

Anexo B. Hoja 2 de recolección de Datos Comorbilidades

No.	Nombre	Lesion Miocardica	Complicaciones tromboticas Venosas	Complicaciones tromboticas Arteriales	Complicaciones cardiovasculares No tromboticas	Sepsis	UCI	VMI	SIRA	LRA	Estado de Choque	Dias EIH	Descenlace

Anexo C. Hoja de recolección de datos Complicaciones y evolución Clínica

