

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

“RELACIÓN ENTRE BIOMARCADORES CARDIACOS Y SEVERIDAD / MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 DURANTE EL AÑO 2020”

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

BACH. HANS ALEXANDER MANTILLA ZÁRATE

ASESORES:

MC. MIGUEL ÁNGEL CÓRDOVA CASTAÑEDA

MC. MIGUEL ANDRÉS VARGAS CRUZ

CAJAMARCA – PERÚ

2021

DEDICATORIA

*Para Nancy y Braulio, mis amados padres,
que siempre estuvieron, están y estarán a mi lado.*

*Para Mily, mi amada hermana,
quien acrecentó en mí el espíritu de superación.*

*Para Christian Gessú,
se lo prometí... Lo voy a cumplir.*

AGRADECIMIENTO

A Nancy y Braulio, mis padres. Por su amor incondicional y gran humildad, porque supieron guiar mi camino hasta en los momentos más sombríos, siendo la luz más importante y brillante de mi sendero. Por sus consejos y apoyo inmediato cuando lo necesitaba, y por demostrarme que por amor a la familia se puede recorrer un sinnúmero de lugares para darles lo mejor. Por los inmensos sacrificios que hicieron para que mi hermana y yo podamos estar donde nos encontramos actualmente, enseñándonos a ser personas humildes y con muchos ánimos de seguir creciendo respetando a nuestro prójimo.

A mi hermana que con su iniciativa y decisión apoyó que en mí se fortalezca la idea que todos podemos mejorar y llegar más allá de nuestra zona de confort.

A la familia Mantilla y a la familia Zárate por su cariño incalculable y apoyo desinteresado cuando acudí a ellos.

A mi querida facultad por las largas noches y tan incontables momentos que afirmaron mi amor por la medicina. A los increíbles maestros que en mis años de carrera pude conocer y fueron motivación para seguir aprendiendo a ser buen médico y buena persona.

ÍNDICE

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTO	3
RESUMEN.....	5
I. INTRODUCCIÓN.....	7
1. Formulación del problema.	8
2. Justificación.	8
3. Objetivos de la Investigación.....	8
4. Limitaciones.....	9
II. MARCO TEÓRICO	10
1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	10
2. BASES TEÓRICAS.	13
III. MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
1. HIPÓTESIS	27
1.1. Formulación de hipótesis:.....	27
2. METODOLOGÍA	31
2.1. Tipo de estudio.....	31
2.2. Técnicas de muestreo	31
2.3. Criterios de inclusión y exclusión.....	32
2.4. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información.....	32
2.4.1. Técnicas de recolección de datos	32
2.4.2. Análisis estadístico de datos	32
IV. RESULTADOS.....	34
V. DISCUSIÓN.....	48
VI. CONCLUSIONES.....	57
VII. RECOMENDACIONES.....	58
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	59
IX. ANEXOS	64

RESUMEN

Antecedentes. Los biomarcadores cardíacos elevados (Tn I/T, BNP/NT-proBNP, CK-MB) se han postulado como marcadores pronósticos de severidad y mortalidad en pacientes infectados por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). **Objetivo.** Determinar la relación entre la elevación de biomarcadores cardíacos con el grado de severidad y mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2. **Métodos.** Se realizó una Revisión Sistemática y Metaanálisis. Se revisó documentos que estudiaron la relación entre la cuantificación de biomarcadores cardíacos con el grado de severidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 durante el 2020. **Resultados.** Se incluyeron 10 revisiones; 9 se usaron para comparar troponina, 6 para comparar NT-proBNP/BNP y 3 para comparar CK-MB. Troponina elevada (≥ 28 ng/L para Tn total o ≥ 14 ng/L para Tn I/T) tiene un OR=41.84 (IC 95%, 9.26, 188.98. I²=99%, $p_{\text{heterogeneidad}} < 0.00001$). Péptido Natriurético Cerebral elevada (≥ 300 pg/mL para NT-proBNP/BNP) tiene un OR=19.76 (IC 95%, 6.73, 57.98. I²=92%, $p_{\text{heterogeneidad}} < 0.00001$). Creatin kinasa-MB elevada (≥ 25 UI/L o ≥ 4.5 ng/mL) tiene un OR=2.38 (IC 95%, 1.28, 4.40. I²=78%, $p_{\text{heterogeneidad}} < 0.01$). **Conclusiones.** Existe una notable asociación entre los biomarcadores cardíacos elevados de manera precoz con la severidad y mortalidad desarrollada por la infección de SARS-CoV2.

Palabras clave. Troponina, BNP, NT-proBNP, CK-MB, SARS-CoV-2, COVID-19.

ABSTRACT

Background. Elevation of cardiac biomarkers (Tn I/T, BNP/NT-proBNP, CK-MB) have been postulated as prognostic markers of severity and mortality in patients infected with the coronavirus type 2 that causes severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2). **Aim.** To determine the relationship between the elevation of cardiac biomarkers with the degree of severity and mortality in patients infected by SARS-CoV-2. **Methods.** A Systematic Review and Meta-analysis were carried out. Documents that studied the relationship between the quantification of cardiac biomarkers and the degree of severity in patients infected by SARS-CoV-2 during 2020 were reviewed. **Results.** 10 reviews were included; 9 were used to compare troponin, 6 were used to compare NT-proBNP/BNP, and 3 were used to compare CK-MB. Elevated troponin ($\geq 28\text{ng/L}$ for total Tn or $\geq 14\text{ng/L}$ for Tn I/T) has an OR=41.84 (95% CI, 9.26, 188.98. $I^2 = 99\%$, $p_{\text{heterogeneity}} < 0.00001$). Elevated Brain Natriuretic Peptide ($\geq 300\text{pg/mL}$ for NT-proBNP / BNP) has an OR=19.76 (95% CI, 6.73, 57.98. $I^2 = 92\%$, $p_{\text{heterogeneity}} < 0.00001$). Elevated creatine kinase-MB ($\geq 25\text{IU/L}$ or $\geq 4.5\text{ng/mL}$) has an OR=2.38 (95% CI, 1.28, 4.40. $I^2 = 78\%$, $p_{\text{heterogeneity}} < 0.01$). **Conclusions.** There is a notable association between early elevated cardiac biomarkers with the severity and mortality developed by SARS-CoV2 infection.

Keywords. Troponin, BNP, NT-proBNP, CK-MB, SARS-CoV2, COVID-19.

I. INTRODUCCIÓN

En cuanto al tema específico a investigar nos importó si la cuantificación de los biomarcadores cardiacos (troponina, péptido natriurético cerebral y la creatina quinasa MB) tienen relación con la severidad y mortalidad de los pacientes infectados por SARS-CoV2, durante la pandemia COVID-19 en el año 2020. Tomando como características para este estudio a las revisiones y ensayos clínicos donde se evidencia la cuantificación de estos biomarcadores y hechos entre el mes de enero del 2020 hasta febrero del 2021 a nivel mundial. Cabe resaltar que este estudio es una Revisión sistemática y Metaanálisis.

Se vuelve imperativo identificar herramientas y/o biomarcadores para estratificar tempranamente el riesgo y clasificar a los pacientes con COVID-19, ya que es crucial que la asignación de recursos se organice con criterio y con una utilización mínima de éstos, esto ha tomado importancia en condiciones de recursos humanos y materiales limitados.¹⁻⁶

Esto se podría lograr mediante investigaciones de biomarcadores cardiacos como Troponina I cardiaca (cTnI), la troponina T cardiaca (cTnT), péptido natriurético cerebral (BNP), la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y creatina quinasa MB (CK-MB). Si bien estos biomarcadores son reconocidos y usados para la enfermedad cardiovascular (ECV), existe una perspectiva emergente de que pueden ayudar al pronóstico en COVID-19. Por lo cual, la toma de estos al ingreso de los pacientes con COVID-19 también podría servir para estratificar mejor los riesgos de mortalidad hospitalaria o el uso de ventilación mecánica (VM), especialmente en aquellos pacientes con comorbilidades cardiovasculares o factores de riesgo que predisponen a peores resultados y mal pronóstico. Esto es de suma importancia ya que, con la velocidad

de deterioro de muchos pacientes con COVID-19, significaría que cualquier biomarcador temprano indicativo de morbilidad severa o mortalidad podrá ayudar a prevenir este rápido deterioro; por ende, se beneficiarían de una monitorización intensa y estrategias de tratamiento agresivas.^{1, 5-9}

1. Formulación del problema.

¿Cuál es la relación entre la elevación de biomarcadores cardíacos con el grado de severidad y mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en el año 2020?

2. Justificación.

El presente trabajo va dirigido al personal de salud con el fin de determinar, informar y verificar cual es la relación entre la elevación de biomarcadores cardíacos y el grado de severidad de la enfermedad en pacientes infectados por SARS-CoV-2. Con los resultados obtenidos podemos orientar a una mejor atención al paciente infectado y preparación del personal de salud para su probable actuar frente a resultados de laboratorio precoces en dichos pacientes y con ello predecir la posible área como ambulatorio, hospitalario o en unidad de cuidados intensivos para el tratamiento de estos pacientes.

Para finalmente, tener un trabajo que se pueda extrapolar a nuestro medio con la garantía y capacidad de utilizar y modificar para el beneficio del paciente infectado en nuestra región y nación.

3. Objetivos de la Investigación.

Objetivo General

- Determinar la relación entre la elevación de biomarcadores cardíacos con el grado de severidad y mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en el año 2020.

Objetivos Específicos

- Identificar los biomarcadores cardiacos más usados en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en el año 2020.
- Estratificar la medición de los biomarcadores cardiacos más relacionados con el grado de severidad y mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en el año 2020.
- Determinar el área de tratamiento o abordaje oportuno a los pacientes infectados por SARS-CoV-2 en el año 2020 de acuerdo a los resultados de los biomarcadores cardiacos.

4. Limitaciones.

Por la presente pandemia las limitaciones han sido la imposibilidad de acudir a establecimientos de salud para la recolección de datos. Además, el tiempo disponible acortado y no poseer los recursos materiales y financieros necesarios.

II. MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Al empezar a redactar este trabajo de investigación, siendo las 23:00 horas del 03 de febrero del 2021, se reportó en total 104 366 626 casos confirmados a nivel mundial y una suma de 2 267 910 decesos por COVID-19 y una tasa de letalidad de 2.17%.¹⁰ En tanto, Perú tuvo un total de 1 149 764 casos confirmados y 41 354 fallecidos, dando una tasa de letalidad nacional de 3.60%.¹¹ En el análisis de la región Cajamarca, se confirmó 54 171 casos y 1 239 fallecidos, teniendo una tasa de letalidad del 2.29%. Por último, la provincia de Cajamarca sumó 21 008 casos con 713 defunciones, dando una tasa de letalidad del 3.39%.¹²

Dos estudios de China⁸ y otras publicaciones en Europa y Norteamérica⁹ han identificado a la troponina cardíaca como un importante indicador de pronóstico para los pacientes hospitalizados con COVID-19, los cuales tienen un mayor riesgo de mortalidad.

Paiter-Nascimento J, et. al.¹³, al revisar un metaanálisis realizado en marzo de 2020, encontraron que los aumentos significativos de la troponina se hallan en aproximadamente el 8 al 12% de todos los casos de COVID-19, y se presenta con mayor frecuencia en pacientes críticamente enfermos. Además, menciona que en un estudio realizado con 2.736 pacientes con COVID-19 encontró que el aumento de la troponina, incluso si este es un aumento modesto, especialmente en aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular, se asoció con una mayor mortalidad. Adicionalmente, en un estudio hecho en Río de Janeiro con una muestra de conveniencia de 183 casos confirmados de COVID-19 ingresados en un hospital se evaluó el valor pronóstico de cTnT y BNP en esta población. Llegando a la conclusión de que cTnT, pero no BNP, era un marcador

de riesgo independiente de muerte intrahospitalaria o necesidad de ventilación mecánica invasiva.

Imazio M, et. al.¹⁴ mencionó cuatro estudios que incluyeron 374 pacientes donde los niveles de cTnI fueron significativamente más altos en aquellos con infección grave por COVID-19 en comparación con aquellos con enfermedad no grave (OR 25,6; IC del 95%: 6,8 a 44,5).

Aboughdir M, et. al.¹ demostró el posible papel de cTnT en el pronóstico de COVID-19, el cual informó la elevación de los niveles de cTnT en 52 de 187 (27,8%) pacientes hospitalizados con COVID-19, y todos ellos desarrollaron lesión miocárdica; en los 52 pacientes, la mortalidad fue 59,6% en comparación con el 8,9% en aquellos pacientes con niveles séricos normales de cTnT. Del mismo modo menciona que, un estudio encontró lesión miocárdica definida por niveles elevados de troponina I cardíaca sérica (cTnI), en pacientes con COVID-19 se asoció con una tasa de mortalidad superior al 50%. Demostrando lo primordial que es reconocer los signos tempranos de lesión miocárdica aguda e iniciar un plan de tratamiento más intensivo.

Kavsak P, et. al.⁹ encontró que el riesgo de mortalidad era mayor en pacientes con cTnT elevada y enfermedad cardiovascular subyacente en comparación con aquellos con cTnT elevada, pero sin enfermedad cardiovascular subyacente.

Chapman A, et. al.⁶ en un estudio de 416 pacientes hospitalizados con COVID-19, las concentraciones de cTn estaban elevadas en 1 de 5 pacientes; los cuales tenían más probabilidades de requerir ventilación invasiva o no invasiva (22% versus 4% y 46% versus 4%) y desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (59% versus 15%) o lesión renal aguda (9% versus 0%; $p < 0,001$ para todos), la tasa de mortalidad fue 10 veces mayor en pacientes con lesión

miocárdica en el momento de la presentación (51% versus 5%; HR ajustado, 3,41 [IC del 95%, 1,62–7,16]).

Li X, et. al.¹⁵ recomendó evaluar los biomarcadores cardíacos en todos los pacientes hospitalizados con COVID19 confirmado; por lo tanto, prestar atención a la aparición de complicaciones cardíacas en pacientes con COVID-19 y realizar la estratificación del riesgo para reducir en gran medida las tasas de mortalidad de los pacientes, especialmente aquellos con enfermedad grave o que requieren ingreso en la UCI.

Mahajan K, et. al.⁴ defendió la medición de troponina y péptidos natriuréticos (BNP o NT-pro BNP) para la estratificación de riesgo cardíaco y pronóstico de pacientes con COVID-19 grave. De igual manera refiere que en un estudio en el que se incluyó a 416 pacientes hospitalizados con COVID-19, se demostró lesión cardíaca aguda con niveles elevados cTnI, NT-proBNP y CK-MB en 82 (19,7%) pacientes, en ellos las complicaciones fueron significativamente mayores y la mortalidad fue casi diez veces mayor en pacientes con lesión cardíaca en comparación con aquellos con función cardíaca normal (42 [51,2%] frente a 15 [4,5%]). Pranata P, et. al.² también mostró que la porción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) aumenta el riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Shi X, et. al.¹⁶ señaló que los marcadores como la CK-MB y cTnI aumentaron drásticamente en los pacientes de la UCI que en los pacientes que no estaban en la UCI.

Martins-Filho P, et. al.¹⁷ refirió que, en un metaanálisis, los biomarcadores cardíacos mostraron un gran aumento en cTnI (DME = 1,0; IC del 95%: 0,8 a

1,2), NT-proBNP (DME = 1,1; IC del 95%: 0,7 a 1,4) y CK-MB (DME = 1,0, IC del 95%: 0,2 a 1,8) en pacientes que no sobrevivieron.

Un metaanálisis revisado por Li L, et. al.¹⁸ que incluyó 4189 pacientes confirmados de COVID-19 señaló que los biomarcadores cardiacos se elevaron por encima de lo normal en el punto medio de la hospitalización y aumentaron inmediatamente antes de la muerte, que parecía ser el más visto en los casos graves. Posteriormente, algunas publicaciones indicaron que el aumento de cTnI, NT-proBNP y CK-MB eran indicadores de un posible daño cardíaco durante la infección por SARS-CoV-2.

2. BASES TEÓRICAS.

SARS-CoV-2

Los primeros informes de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) fueron en diciembre del 2019 en la ciudad de Wuhan, China ^{1, 19}, donde se informaron casos de neumonía de etiología desconocida ²⁰ y se atribuyó a una infección viral con un virus zoonótico de reciente origen.¹⁹ Muestras del tracto respiratorio identificaron un virus de características similares a las Coronaviridae, el genoma completo indicaba que pertenece al género β de coronavirus, con un 79,5% de genoma idéntico al SARS-CoV; inicialmente se llamó el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV). Actualmente a este virus se le conoce como el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).²¹

El 31 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 una emergencia de salud pública de importancia internacional. El 11 de marzo de 2020, la OMS designó la Enfermedad por Coronavirus 2019

(COVID-19) como una pandemia.^{1, 2, 21, 22} COVID-19 se ha extendido por todo el mundo, convirtiéndose en un desafío de salud pública y atención médica en muchos países.^{14, 15} A nivel mundial, el coronavirus está provocando más trastornos sociales, económicos y sanitarios de lo esperado³, y ha generado una enorme ansiedad en la mente del personal de atención médica.^{4, 18}

Los coronavirus (CoV), de la familia Coronaviridae, son virus envueltos genoma de ARN monocatenario positivo. Son los virus ARN más grandes conocidos que codifican proteínas estructurales, incluida la proteína Spike (S), proteína nucleocápside (N), proteína de membrana (M) y proteína de envoltura (E) para la producción de partículas virales. En general, los coronavirus que infectan a los seres humanos (HCoV) se dividen en α -CoV y β -CoV. Los α -CoV de baja patogenicidad, que consisten en HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 y HCoV-HKU, infectan las vías respiratorias superiores y provocan una enfermedad respiratoria parecida al resfriado común. Sin embargo, los β -CoV altamente patógenos infectan las vías respiratorias inferiores y provocan bronquitis y neumonía, que pueden causar daño pulmonar y SDRA. Por ejemplo, el brote del síndrome respiratorio agudo severo CoV (SARS-CoV) en 2002 da como resultado una tasa de mortalidad del 9,6% al afectar a unas 8400 personas. Así como el brote del síndrome respiratorio CoV de Oriente Medio (MERS-CoV) en 2012 causa una tasa de mortalidad del 36% al infectar a 1.936 personas.^{1, 16} El séptimo coronavirus que se sabe que infecta a los humanos está proliferando a un ritmo alarmante.²³

Aunque el SARS-CoV-2 se considera la infección más grave a nivel mundial, la mayoría de las personas infectadas sufren síntomas leves o moderados que comienzan en la primera semana después de la infección con evolución leve/sin

complicaciones y no requieren ingreso hospitalario; en ellos, la presentación clínica de COVID-19 es asintomática a leve en los cuales los síntomas incluyen fiebre, tos, cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, fatiga, mialgia, anosmia y/o ageusia. El dilema surgió en pacientes con COVID-19 grave que abarcan hasta en un 15% de los pacientes infectados los cuales pueden sufrir síntomas y complicaciones graves, que varían entre diferentes individuos lo cuales pudieron ser frecuencia respiratoria >30/min, saturación arterial baja, disnea moderada a severa, neumonía grave, disfunción orgánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), shock y muerte.^{2-4, 7, 15, 16, 19, 21, 22, 24}

No obstante, también pudo afectar otras partes del cuerpo, en donde la respuesta inflamatoria a COVID-19 lleva a un aumento sistémico de marcadores inflamatorios y función anormal de sistemas de órganos vitales, incluidos los pulmonares y cardiovasculares.^{21, 22} Algunos pacientes con SARS-CoV-2 positivos experimentan signos cardíacos, por ejemplo, dolor en el pecho y congestión o palpitaciones en lugar de problemas respiratorios.¹⁶ Además, los pacientes con antecedentes de enfermedad o lesión cardíaca suman hasta un 20% de los pacientes hospitalizados con COVID-19², así mismo, pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) pueden representar el 25% de los que están en una unidad de cuidados intensivos (UCI).¹ Estos pacientes pueden experimentar eventos cardiovasculares recurrentes debido a arritmias cardíacas, miocarditis, rotura de placa aterosclerótica, liberación de catecolaminas, shock cardiogénico o isquemia a demanda.^{15, 19, 22} Además de causar neumonía, el SARS-CoV-2 puede inducir un daño directo al corazón: por un lado, provocando una infección miocárdica (miocarditis), con deterioro significativo de la

contractilidad cardíaca; por otro lado, puede afectar el pericardio (pericarditis) con formación de un derrame que también puede afectar la función cardíaca.²⁵

El diagnóstico de COVID-19 no podría basarse solo en la detección de síntomas específicos; la única prueba de detección específica depende de la identificación del genoma viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa de la transcriptasa inversa (RT-PCR).¹⁹ Es así que, la prueba preferida es el diagnóstico molecular de COVID-19 mediante RT-PCR en muestras de las vías respiratorias superiores e inferiores.²³

Biomarcadores miocárdicos en COVID-19

Los niveles de marcadores cardíacos de laboratorio como las troponinas (cTnI/cTnT), BNP/NT-proBNP y CK-MB, aumentaron en diversos grados en pacientes con COVID-19, especialmente en la UCI y pacientes graves.¹⁸ Por ende podrían utilizarse como predictores de severidad y mortalidad en pacientes infectados.

En el entorno de COVID-19, la lesión miocárdica, el grado de severidad y mortalidad, definida por niveles elevado de troponina, se produjeron especialmente por procesos miocárdicos no isquémicos, que incluyen infección respiratoria grave con hipoxia, sepsis, inflamación sistémica, trombosis y embolia pulmonar, hiperestimulación adrenérgica cardíaca durante el síndrome de tormenta de citocinas y posiblemente miocarditis (Figura 1).¹⁴

Las Troponinas (cTnI/cTnT) son biomarcadores necróticos usados para la evaluación de lesión miocárdica en todo el mundo. Se libera prácticamente exclusivamente en el miocardio en presencia de lesión miocárdica independientemente del mecanismo de la agresión. Otros biomarcadores de lesión miocárdica que tienen valor diagnóstico incluyen BNP/NT-proBNP y

CK-MB; y es posible que proporcionen información sobre la gravedad de los síntomas en COVID-19.¹ El uso de la estratificación de riesgo basados en biomarcadores puede identificar una proporción sustancial de pacientes con COVID-19 grave con valores normales o levemente elevados de troponina y BNP.⁴ Para el presente trabajo se clasificó la gravedad de la enfermedad por no UCI/UCI o superviviente/no superviviente.

Es importante que se utilice la terminología y las unidades correctas al informar el tipo de ensayo de cTn; ya que esta es una limitación importante. La unidad recomendada para tomar los ensayos de cTn es ng/L; se desaconseja el uso de ng/mL o g/L para evitar malas interpretaciones y errores de informe.⁹

Se ha demostrado el potencial predictivo de las troponinas para la morbilidad grave en pacientes con COVID-19 ya que se ha observado cTnI detectable en la mayoría de estos pacientes.¹ Se diagnosticó daño cardíaco y/o morbilidad grave con potencial mortalidad si la concentración sérica de los biomarcadores cardíacos se hallaba por encima del límite superior de referencia (LSR) o el percentil 99 y para la cTnI/T se considera $> 14,0$ ng/L.⁸ Para Kavsak P, et. al.⁹ un aumento de cTn >28 ng/L al ingreso hospitalario tuvo la mayor asociación con muerte intrahospitalaria (OR =80; IC 95%: 10–620, $p<0,0001$). Stefanini G, et. al.⁵ tomó un valor de cTnI $\geq 19,6$ ng/L. Gaze D.²³ mencionó que, en un análisis de cohorte retrospectivo, cTnI se elevó significativamente en 54 sujetos que murieron en comparación con 137 supervivientes (mediana [IQR] cTnI 22 ng/L [5.6-83.1] frente a 3 ng/L [1.1-5.5], $p \leq 0,0001$). Aboughdir M, et. al.¹ dio a conocer que en un estudio se informó una elevación sustancial de cTnI (>28 ng/L) en 5 de 41 (12%) pacientes con COVID-19; luego, los 5 desarrollaron una lesión aguda del miocardio y 4 de los 5 ingresaron en una UCI, lo que permite

pensar en cTnI como una herramienta de pronóstico de COVID-19. Además, este mismo autor analizando un metaanálisis de 4 estudios con 341 pacientes con COVID-19 informó una diferencia media de cTnI significativamente más alta en pacientes con síntomas de COVID-19 grave en comparación con pacientes con presentación de COVID-19 no grave (25,6 ng/L, IC del 95% 6,8-44,5 ng/L); sin embargo. Kavsak P, et. al.⁹ en otra publicación de 3069 pacientes hospitalizados en 5 centros médicos de Nueva York entre el 27 de febrero y el 12 de abril de 2020, 2736 pacientes tenían al menos una cTnI (LSR <30 ng/L) medido en las primeras 24 horas. Aquí, 1751 pacientes (64%) tenían una cTnI inicial dentro del rango normal. La mediana de edad fue de 66 años, casi el 41% tiene más de 70 años, y el 60% de la cohorte son hombres. Un resultado de cTnI inicial entre 30 ng/L y 90 ng/L (n = 455, 16,6%) tenían un HR ajustada para la muerte de 1,75 (1,37-2,24) y cTnI >90 ng/L (n = 530, 19,4%) se asoció con una HR de 3,03 (2,42-43,08) (Figura 2). Martins-Filho P, et. al.¹⁷ evidenció que valores elevados de cTnI por encima del LSR se asoció con un aumento de 8 veces en el riesgo de muerte intrahospitalaria (RR = 8,0; IC del 95%: 2,2 a 28,5). Chen C, et. al.²⁶ refirió que, en los no sobrevivientes, la cTnI aumentó rápidamente desde el día 16 después del inicio de la enfermedad, lo que indica que las lesiones cardíacas en COVID-19 podrían no progresar de manera lineal, sino exacerbar repentinamente; con ello manifestó que la cTnI se correlacionó con el estado crítico de COVID-19 (OR =26,909, 95% IC 4.086 - 177.226, P =0.001). Por lo cual, se hace importante destacar el valor potencial de cTnI para presagiar y predecir los resultados negativos en pacientes con COVID-19 hospitalizados.¹

Aboughdir M, et. al.¹ señaló que los niveles elevados de cTnI en suero se asocian de manera similar con un mayor riesgo de mortalidad en otras enfermedades como neumonía (OR =9,5), sepsis (OR =1,92), EPOC (HR =4,5), y SDRA (HR =1,6). Chapman A, et. al.⁶ refirió que en un estudio de 416 pacientes hospitalizados con COVID-19 las concentraciones de cTn estaban elevadas en 1 de 5 pacientes en el momento de la presentación; estos pacientes tenían más probabilidades de requerir ventilación invasiva o no invasiva (22% versus 4% y 46% versus 4%) y desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (59% versus 15%) o lesión renal aguda (9% versus 0%; $P < 0,001$ para todos), la tasa de mortalidad observada fue 10 veces mayor en pacientes con lesión miocárdica en el momento de la presentación (51% versus 5%; HR ajustado, 3,41 [IC del 95%, 1,62–7,16]); por tanto, se pudo predecir una correlación entre los niveles elevados de cTnI en suero y un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19, claramente con una diferencia significativa en los niveles séricos de cTnI entre los pacientes con COVID-19 que sobrevivieron y los que murieron. Además, este autor mencionó que los niveles de cTnI proporcionan información novedosa sobre el uso pronóstico ya que ha demostrado ser un marcador confiable de mortalidad en los estudios discutidos anteriormente. Durante una crisis como la actual pandemia COVID-19, medir los niveles séricos de cTnI puede permitir a los profesionales de la salud predecir el pronóstico y, por lo tanto, evitar el empeoramiento en pacientes vulnerables, identificándolos en una etapa más temprana y proporcionándoles un plan de tratamiento intensivo.^{1, 23}

Aboughdir M, et. al.¹ demostró el posible papel de cTnT en el pronóstico de COVID-19 por otro estudio, el cual informó la elevación de cTnT en 52 de 187 (27,8%) pacientes hospitalizados con COVID-19, todos los cuales desarrollaron

lesión miocárdica. En esos 52 pacientes la mortalidad fue de 59,6% en comparación con el 8,9% en aquellos pacientes con niveles séricos normales. Mientras que los pacientes con COVID-19 con niveles elevados de cTnT y enfermedad cardiovascular (ECV) establecida tenían una tasa de mortalidad del 69,4%; en cambio, aquellos con niveles séricos elevados de cTnT, pero sin antecedentes de ECV tenían una tasa de mortalidad del 37,5%. Esto indicó el valor pronóstico de detectar niveles elevados de cTnT en todos los pacientes con COVID-19, independientemente de la presencia de ECV subyacente. Por el contrario, los pacientes con niveles séricos normales de cTnT y ECV establecida tuvieron una tasa de mortalidad mucho más baja del 13,3% en comparación con el 59,6% en pacientes con niveles elevados de cTnT. Curiosamente, se observó una correlación lineal positiva significativa entre la cTnT y la proteína C reactiva ($p < 0.001$), lo que sugirió un vínculo entre la gravedad de la inflamación observada en COVID-19 y la lesión miocárdica. Por tanto, es aceptable que, a través de estos cambios inflamatorios, exista un mayor riesgo de lesión del miocardio, que se manifiesta como niveles elevados de cTnT sérica y, en consecuencia, conduce a síntomas más graves.

Si bien cTnI y cTnT han demostrado un potencial notable para predecir los resultados de COVID-19.¹ También tenemos al NT-proBNP, un péptido natriurético liberado como respuesta al aumento de la tensión de la pared ventricular, es un marcador de función sistólica ventricular izquierda reducida y de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca²; para Calvo-Fernández A, et. al.⁸ en el caso de la NT-proBNP, se consideró positivo si la concentración sérica se encontraba por encima del límite que descartaba la insuficiencia cardíaca en el contexto de pacientes agudos, que es < 300 pg/mL.

Así pues, el LSR se estableció en ≥ 300 pg/mL; sin embargo, para Kim I, et. al.²⁷ tomó como referencia NT-proBNP ≥ 125 pg/mL. Stefanini G, et. al.⁵ y Gouvea G, et. al.⁷ tradujeron que el BNP también ha mostrado algunas perspectivas en el pronóstico de COVID-19 dando como LSR un BNP ≥ 100 pg/ml. Aboughdir M, et. al.¹ hizo referencia que un estudio adicional encontró niveles elevados de cTnT y se asociaron significativamente con niveles elevados de BNP sérico ($p < 0,001$) en pacientes con COVID-19 cuya salud se deterioró, en contraste con los niveles séricos bajos y estables de BNP en pacientes dados de alta con éxito; asimismo, en un reporte de caso la afectación cardíaca se presentó en el deterioro de un paciente COVID-19 sin ECV preexistente, por lo que los niveles séricos de BNP (5647 pg/mL), cTnT (240 ng/L) y CK-MB (20,3 ng/mL) estaban todos elevados; este paciente fue ingresado en la UCI con miocarditis; además, en otro informe hallaron niveles de BNP significativamente elevados en pacientes con COVID-19 con lesión miocárdica en comparación con aquellos sin (1689 pg/mL vs 139 pg/ml, $p < 0,001$), y se evidenció que estos pacientes también tenían una alta tasa de mortalidad, del 51,2%. Como tal, los hallazgos en estos estudios reflejaron la perspectiva de medir rutinariamente los niveles séricos de BNP en pacientes con COVID-19 al ingreso para prevenir el deterioro donde sea posible y reducir la mortalidad.^{1, 5, 7}

Shi X, et. al.¹⁶ demostró que en un estudio que incluyó a 397 pacientes infectados con SARS-CoV-2, los pacientes con niveles elevados de cTnI, NT-proBNP o ambos presentaban una tasa de mortalidad más alta que aquellos con niveles normales de marcadores miocárdicos. Además, mostró que la concurrencia de niveles elevados tanto de cTnI como de NT-proBNP podría predecir la tasa de mortalidad por todas las causas. En otro estudio se encontró que la función

cardíaca deteriorada, así como los niveles elevados de NT-proBNP y cTnI, estaban relacionados con un mal pronóstico. Estos estudios indicaron que los niveles de cTnI y NT-proBNP combinados pudieron predecir la mortalidad en pacientes con COVID-19. Kavsak P, et. al.⁹ mostró que 52 (27,8%) de 187 pacientes con COVID-19 grave desarrollaron una lesión cardíaca aguda medida por la cTnT elevada, los niveles de troponina mostraron una elevada y significativa correlación lineal positiva con los niveles de NT-pro BNP y la mortalidad fue del 7,6% para aquellos sin ECV y una cTnT normal, y hasta el 69% para aquellos con ECV y aumento de cTn. En los que murieron (n = 43), las concentraciones de cTn (y NT-proBNP) aumentaron de manera constante durante la hospitalización; para los que sobrevivieron (n = 144), los niveles se mantuvieron en una meseta. Curiosamente, hubo una escalada dinámica en los niveles de cTnT y NT-pro BNP entre los pacientes que murieron en contraste con los que se recuperaron/dieron de alta con éxito.

Para Aboughdir M, et. al.¹ además de cTnI, cTnT, BNP/NT-proBPN; CK-MB pudo tener un valor pronóstico similar en COVID-19. Analizó el estudio donde 36 de 138 (26,1%) pacientes con COVID-19 ingresaron en la UCI con síntomas graves, todos los cuales tenían niveles séricos de cTnI y CK-MB significativamente elevados ($p = 0,004$ y $p < 0,001$, respectivamente) en comparación con los pacientes que no están en la UCI. Quizás haya implicado que los pacientes con síntomas más graves de COVID-19 tienen resultados adversos de lesión miocárdica aguda, reflejados por la elevación de los niveles de CK-MB y cTnI; del mismo modo, este estudio proporciona información sobre el valor de la CK-MB, junto con la cTnI, para clasificar a los pacientes con COVID-19 con un mayor riesgo de resultados adversos e ingreso en la UCI. El

valor de CK-MB y cTnI en COVID-19 también se ejemplificó en otro estudio donde se ilustró una asociación significativa entre niveles elevados de CK-MB y cTnI con muerte intrahospitalaria ($p = 0.043$ y $p < 0,0001$, respectivamente). Así mismo, la CK-MB era significativamente más alta en pacientes con COVID-19 con síntomas graves en comparación con aquellos con síntomas leves. Estos estudios demostraron el beneficio de utilizar CK-MB para determinar los pacientes que requerirían una intervención urgente.

TnT, NT-proBNP y CK-MB fueron significativamente más elevados en pacientes COVID-19 confirmados por RT-PCR, quienes tuvieron miocarditis fulminante por coronavirus diagnosticada finalmente con shock cardiogénico e infección pulmonar, por lo cual, se sugiere que el SARS-CoV-2 puede infectar directamente las células del miocardio, provocando miocarditis viral y deteriorando la función del miocardio. Sin embargo, no se sometió a exámenes anatómico-patológico y no se puede confirmar la especulación.^{23, 25, 26} La inflamación directa de bajo grado en el miocardio y partículas virales en el miocardio sugirieron una fase virémica o, alternativamente, migración de macrófagos infectados desde el pulmón, lo que se vincula con la localización miocárdica del SARSCoV-2. Se sugirió que hasta el 7% de las muertes relacionadas con COVID-19 se debieron a miocarditis.¹⁸

El daño cardíaco estuvo sorprendentemente correlacionado con el resultado de la muerte por COVID-19. Los pacientes hospitalizados con niveles elevados de cTnT desarrollaron síntomas más frecuentes, como arritmias, taquicardia ventricular/fibrilación ventricular. Los niveles elevados de biomarcadores cardíacos CK-MB, NT-proBNP, así como el biomarcador inflamatorio PCR, sugirieron que la inflamación podría actuar como un posible mecanismo para el

daño cardíaco. Algunos pacientes mejoraron y los marcadores cardíacos de laboratorio vuelven a la normalidad, mientras que algunos pacientes graves que mostraron un empeoramiento adicional demostraron tener mayor elevación en los marcadores cardíacos. La elevación persistente de los marcadores cardíacos de laboratorio fue un factor pronóstico de empeoramiento de la enfermedad, por lo cual, estos pacientes deben ser trasladados a una UCI. La incidencia de lesión cardíaca aguda fue aproximadamente 13 veces mayor en pacientes en UCI/pacientes graves en comparación con los no tratados en UCI /pacientes graves.^{16, 18} Con la pandemia de COVID-19 los expertos sugirieron que la lesión miocárdica en este entorno clínico presagia un riesgo considerable a corto plazo. Los datos sobre la lesión miocárdica aguda asociada con COVID-19 mostraron una asociación independiente muy fuerte entre el aumento de las concentraciones de cTn y la gravedad de la enfermedad, incluida la mortalidad.⁹ Por lo tanto, se pidió a la comunidad de cardiología y médica en general a dejar de usar troponina solo como una prueba para descartar un infarto de miocardio. En su lugar, se propuso el uso de troponina y péptidos natriuréticos en todos los pacientes con COVID-19 grave para la estratificación de riesgo (Figura 3), toma de decisiones clínicas, uso racional de ECG/ecocardiografía, inicio de estrategias de tratamiento agresivas y pronóstico de riesgo de los pacientes, mejorando la atención entre los pacientes con COVID-19. Cuando los marcadores miocárdicos de laboratorio se elevan y aparecen arritmias graves en las primeras etapas del COVID-19, debemos estar alertas a la aparición de miocardiopatía viral.^{4, 18}

En pacientes críticamente enfermos, el desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno no afectó exclusivamente al miocardio y es probable que

se produzca a nivel celular en la mayoría de los sistemas orgánicos. Sin embargo, es la sensibilidad de cTn lo que aseguró que sea uno de los indicadores más tempranos y precisos de disfunción de órganos terminales, impulsado el inicio temprano de medidas para portar medidas para mejorar la oxigenación y perfusión de los tejidos.⁶ La literatura con la que se cuenta ha informado que entre el 7% y el 28% de los pacientes con COVID-19 han desarrollado una lesión cardíaca aguda y enfermedad cardiovascular asociado a un aumento de Troponina ^{3, 4} que eventualmente condujeron a un deterioro repentino ¹⁵ y actuaron como una de las principales causas de mortalidad y morbilidad entre los pacientes con COVID-19. ^{19, 24} Estudios recientes, aclararon el papel potencial de estos biomarcadores, particularmente cTnI y cTnT, como predictores de pronóstico en pacientes con COVID-19, como predictores de pronóstico en pacientes con COVID-19, como se muestra en la Tabla 1.¹

Es probable que el aumento en las concentraciones de cTn que se observan en pacientes con COVID-19 refleje una enfermedad crítica. También se desconoce si los pacientes afectados tienen un mayor riesgo a largo plazo de resultados cardiovasculares, por lo que una evaluación objetiva mediante la medición de cTn puede ser útil como medida proactiva de prevención.⁹ Entre estos biomarcadores, es probable que cTnI (marcador de daño cardíaco) y NT-proBNP (marcador de estrés miocárdico) sean de pronóstico. Informando pues que el examen inicial de niveles elevados de cTnI y NT-proBNP predice la tasa de muerte en pacientes con COVID-19.^{5, 16}

Dado que se ha informado el desarrollo de complicaciones cardíacas importantes en un número considerable de pacientes con neumonía por COVID-19, se tiene que seguir analizando la bibliografía actual para investigar si la medición de

biomarcadores cardiacos puede ayudar a predecir la gravedad clínica en pacientes infectados por SARS-CoV-2.²⁴

III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. HIPÓTESIS

1.1. Formulación de hipótesis:

- **H1:** La cuantificación de biomarcadores cardiacos tiene una relación positiva con el grado de severidad y mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2, 2020
- **H0:** La cuantificación de biomarcadores cardiacos no tiene una relación positiva con el grado de severidad y mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2, 2020

1.2.Operacionalización de variables

<u>VARIABLES</u>	<u>DEFINICION CONCEPTUAL</u>	<u>DEFINICION OPERACIONAL</u>	<u>INDICADOR</u>	<u>VALORES</u>	<u>TIPO DE VARIABLES</u>
Cuantificación de biomarcadores cardiacos	Biomarcador necrótico (estándar de oro) para la evaluación de lesión miocárdica en todo el mundo. Se libera exclusivamente en el miocardio en presencia de lesión miocárdica independientemente del mecanismo de la agresión.	Marcador de severidad con potencial pronostico y usado para la toma de decisiones terapéuticas en un paciente infectado por SARS-CoV-2. El valor considerado como elevado será de $\geq 28\text{ng/L}$ para Troponina total y $\geq 14\text{ng/L}$ para Troponina I/ Troponina T	Troponina cardiaca (cTnI / cTnT)	- Normal - Elevado	Cualitativa nominal dicotómica
	Biomarcador liberado como respuesta al aumento de la tensión de la pared ventricular, es un marcador de función sistólica ventricular izquierda reducida	Marcador de severidad con potencial pronostico y usado para la toma de decisiones terapéuticas en un paciente infectado por	Péptido Natriurético Cerebral (BNP / NT-proBNP)	- Normal - Elevado	

	y de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca.	SARS-CoV-2. El valor considerado como elevado será $\geq 300\text{pg/mL}$.			
	Biomarcador usado para la confirmación del daño miocárdico, aunque no es específico ya que no permite identificar pacientes con necrosis miocárdica mínima y posee un limitado poder pronóstico.	Marcador de severidad con potencial pronóstico y usado para la toma de decisiones terapéuticas en un paciente infectado por SARS-CoV-2. El valor considerado como elevado será $\geq 25\text{UI/L}$ o $\geq 4.5\text{ng/mL}$	Creatina quinasa MB (CK-MB)	- Normal - Elevado	
Grado de severidad y mortalidad en pacientes infectados por SARS-CoV-2	Toda persona con SARS-CoV-2 confirmado que tiene al menos dos de los siguientes signos y síntomas: Tos, Fiebre, Astenia, Hiporexia o anorexia, Dolor muscular, Dolor de garganta, Congestión nasal, Cefalea,	Pacientes sintomáticos que satisfacen los criterios de definición de un caso de COVID-19 y no presentan signos de neumonía ni de hipoxia.	Paciente con COVID-19 leve (manejo ambulatorio / domiciliario /	Leve	Cualitativa ordinal dicotómica

Diarrea, Náuseas y vómitos, Anosmia o hiposmia, Ageusia o hipogeusia.		hospitalización no UCI)		
Toda persona con SARS-CoV-2 confirmado con dos o más de los siguientes criterios: Frecuencia respiratoria >30rpm o PaCO ₂ <32mmHg, Alteración del nivel de conciencia evidente, PAS <100mmHg o PAM <65mmHg, PaO ₂ <60mmHg o PaFi <300, Signos clínicos de fatiga muscular (aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance toraco-abdominal), Lactato sérico >2mosm/L, SO ₂ <92% (<88% a 3000msnm. Con O ₂ a alto flujo y/o mascara de reservorio).	Todo caso de COVID-19 con signos clínicos de neumonía más uno de los siguientes signos: frecuencia respiratoria >30rpm, dificultad respiratoria grave o hipoxemia severa.	Paciente con COVID-19 grave (Manejo en UCI / Muerte)	Severo	

2. METODOLOGÍA

2.1. Tipo de estudio

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando la metodología de Revisión Sistemática y Metaanálisis que son tipo de revisiones que se usan principalmente para sintetizar el conocimiento científico. Por lo cual, se realizó una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas, así como de revisiones sistemáticas y estudios científicos que hayan tenido como objetivo de estudio la relación entre la medición y cuantificación de biomarcadores cardiacos con el grado de severidad de la enfermedad en pacientes infectados por SARS-CoV-2 en el año 2020.

2.2. Técnicas de muestreo

Se realizó la búsqueda bibliográfica en las bibliotecas médicas online PubMed y Cochrane Library debido a su mayor visibilidad en el área sanitaria a nivel internacional. Se seleccionó artículos publicados entre enero del 2020 y febrero del 2021. Se limitó la búsqueda al período establecido ya que la actual pandemia COVID-19 tuvo lugar a nivel mundial durante el transcurso de dicho año.

Se analizó además las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados con el fin de rescatar otros estudios potencialmente incluibles para la revisión. Dichos artículos fueron localizados a través de Pubmed, Cochrane Library y de Google Scholar.

Se incluyeron artículos en inglés y en español.

2.3. Criterios de inclusión y exclusión

Para la selección de los artículos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis se establecieron como criterios de inclusión estudios originales desarrollados durante el año 2020 a nivel mundial sobre el uso y medición de biomarcadores cardíacos para relacionarlos con el grado de severidad de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, aportados por las diferentes sociedades científicas, asociaciones profesionales y autores independientes que hacían recomendaciones.

Se excluyó los estudios con características diferentes al propósito de este trabajo, también los artículos que tomaron en cuenta el estudio del sistema cardiovascular mas no abordaban el uso de biomarcadores cardíacos.

2.4. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información

2.4.1. Técnicas de recolección de datos

Para proceder a la selección de publicaciones aptas para su estudio y análisis que fueron parte de esta Revisión Sistemática se utilizó la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses).

El número total de estudios incluidos en la síntesis cuantitativa de la revisión sistemática se detalló en el diagrama de flujo de la información de las diferentes fases de la revisión sistemática.

2.4.2. Análisis estadístico de datos

La información analizada se estructuró mediante el Metaanálisis que es el análisis estadístico de la Revisión Sistemática. De las revisiones sistemáticas se extrajeron información sobre autoría,

fecha, finalidad, fuentes de la información y conclusiones. De los artículos originales se extrajeron información sobre autoría, revista en la que estaba publicado y fecha de la publicación, país donde se realizó el estudio, tipo de estudio, sujetos y origen, medida de resultado y conclusiones.

Se realizó el análisis estadístico con el programa REVMAN, comparando la cantidad de pacientes con una enfermedad grave por SARS-CoV2 en el grupo de biomarcadores elevados y la cantidad de pacientes con una enfermedad grave por SARS-CoV2 en el grupo de biomarcadores no elevados. Con ello poder concluir si la elevación de dichos biomarcadores se asocia con una mayor severidad.

IV. RESULTADOS

En la revisión sistemática se encontró un total de 379 artículos. Se eliminaron 12 duplicados y se seleccionaron un total de 367 títulos de los cuales 344 quedaron descartados tras la lectura del título, se evaluaron 23 estudios en texto completo y se incluyeron 10 revisiones que cumplieron los criterios de inclusión (Figura 1), de los cuales 9 se usaron para comparar a la troponina, 6 se usaron para comparar NT-proBNP/BNP y 3 se usaron para comparar CK-MB (figura 1, tabla 1 y tabla 2). Teniendo como resultado los resultados mostrados en los Forest plot generadas con los estudios analizados (figura 2, 3 y 4).

Con respecto a las características de los pacientes incluidos en los diferentes estudios se tiene que, en el estudio de Stefanini ⁵ y en las revisiones de Vakhshoori ²⁰, Walker ²² y Shoar ²⁸ la edad media fue entre los 50 a 60 años, en su mayoría hombres y las comorbilidades más frecuentes halladas en los grupos graves fueron las enfermedades cardiovasculares actuales y previas, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%, dislipidemia, tabaquismo, enfermedades respiratorias crónicas, diabetes mellitus, enfermedades cerebrovasculares, enfermedad renal crónica, cáncer e inmunosupresión. Comprobaron, además, que la mortalidad fue precedida por síndrome de dificultad respiratoria aguda, shock, arritmias y lesión cardíaca aguda.

En la mayoría de los estudios revisados se encontró problemas al informar sobre la generación de secuencia de aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento del personal y el cegamiento del analista de datos (figura 5).

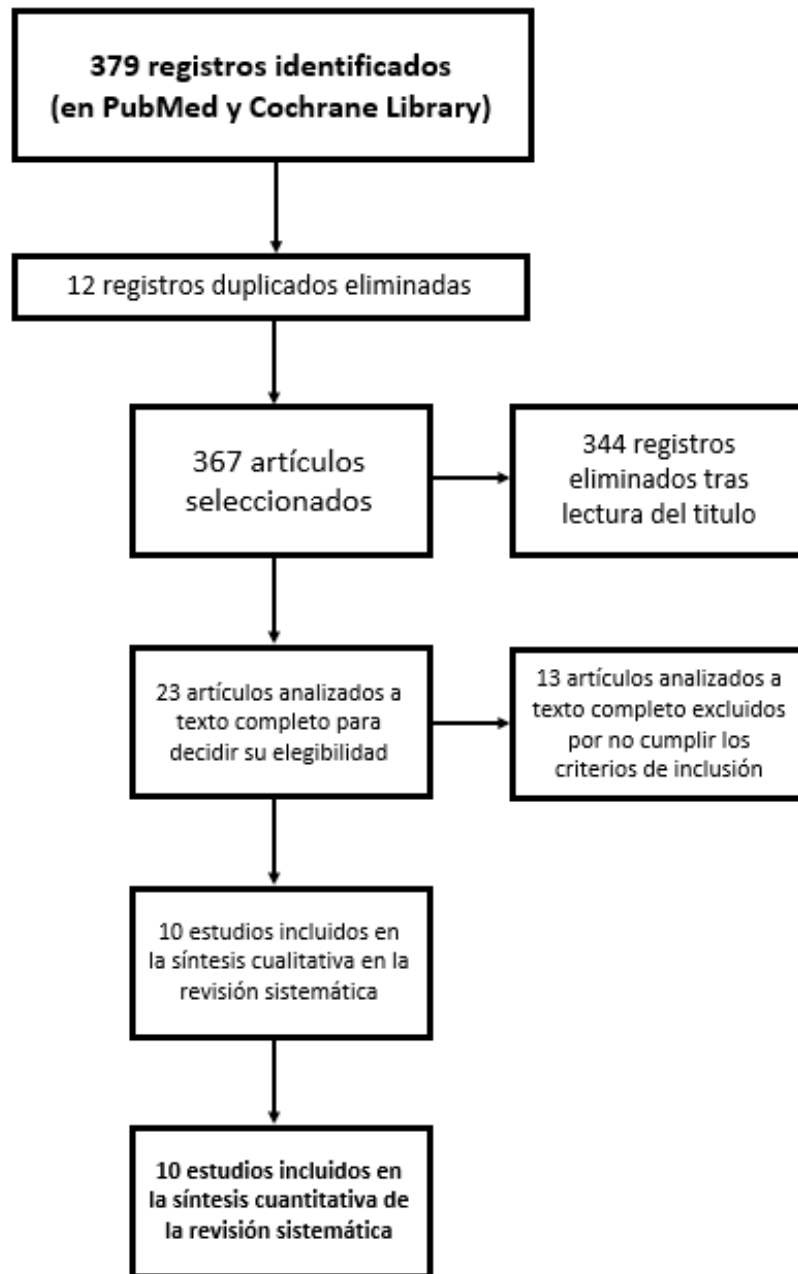


Fig. 1. Diagrama de flujo (selección de estudios)

Tabla 1. Revisiones incorporadas al presente trabajo de investigación.

AUTOR(ES)	FECHA	FINALIDAD	FUENTE	RESUMEN	CONCLUSIONES
<i>Walker C, et. al.</i>	24 de octubre del 2020	Evaluar la asociación entre los biomarcadores cardíacos elevados y la gravedad de la infección por COVID-19.	Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en las bases de datos PubMed y Embase desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 10 de julio de 2020. Se incluyeron un total de 25 estudios con 5.626 pacientes.	Se encontró que la infección más grave por COVID-19 se asociaba con valores medios más altos de TnI (-0,54 [-0,72, -0,36] ng/ml), CK-MB (-1,55 [-2,23, -0,88] ng/ml) y (-4,75 [-13,31, 3,82] U/L), NT-BNP (-815,7 [-1073,97, 557,42] pg/mL),	Existe una asociación significativa entre los biomarcadores cardíacos elevados y la gravedad de COVID-19, lo que subraya el mayor riesgo de lesión cardíaca aguda con una infección viral más grave. Dando la necesidad de comprender la historia cardíaca entre los pacientes con COVID-19 durante la evaluación inicial y para el seguimiento.
<i>Shoar S, et. al.</i>	17 agosto del 2020	Comparar la presencia de factores de riesgo	Se realizó una búsqueda en línea en Medline / PubMed.	Los biomarcadores de laboratorio relacionados con enfermedades	La presentación clínica grave y los biomarcadores elevados en pacientes con

	de enfermedad cardiovascular, sus manifestaciones y parámetros de laboratorio relacionados con respecto a la mortalidad en pacientes con COVID-19.	Los datos de 1845 pacientes hospitalizados con COVID-19 se combinaron a partir de 12 estudios comparativos.	cardiovasculares relacionados con la mortalidad mostraron niveles séricos elevados de lactato deshidrogenasa, creatina quinasa, péptido natriurético cerebral y troponina cardíaca.	COVID-19 con factores de riesgo establecidos pueden predecir la mortalidad por causas cardiovasculares.
<i>Parohan M, et. al.</i>	4 de junio del 2020 Resumir los hallazgos disponibles sobre la asociación entre la lesión cardíaca y la gravedad de la infección por COVID-19.	Se realizaron búsquedas en bases de datos en línea que incluyen Scopus, PubMed, Web of Science, Cochrane Library y Google Scholar para detectar publicaciones relevantes hasta el 20 de mayo de	Niveles séricos más altos de creatina quinasa-MB (DMP= 2,60 U/L, IC 95% p<0,001) se asociaron con un aumento significativo en la gravedad de la infección por COVID-19. Además, niveles séricos más altos de cTnI (DMP= 26,35 ng/L, IC 95%, p < 0,001), se asociaron con un	La lesión cardíaca, según lo evaluado, se asoció con un resultado severo y muerte por infección por COVID-19.

		2020, se incluyeron en este estudio 22 estudios con 3684 pacientes infectados por COVID-19 (casos graves = 1095 y casos de muerte = 365).	aumento significativo en la mortalidad de la infección por COVID-19.		
Vakhshoori M, et. al.	01 de noviembre del 2020	Analizar los datos de COVID-19 disponibles sobre la lesión cardíaca aguda, utilizando niveles de troponina y péptido natriurético cerebral (BNP).	Realizamos una revisión sistemática en las bases de datos de Medline / PubMed, Scopus y Google Scholar hasta el 25 de marzo de 2020. Se incluyeron once registros de 1394 personas.	La edad media de los pacientes con lesión cardíaca aguda fue de $56,6 \pm 33,4$ años (varones: 54,3%). Los pacientes muertos o graves tenían porcentajes significativamente más altos de lesión miocárdica, en comparación con los no graves (44% vs 24% y 34% vs.5%, respectivamente). La Tn total media fue 10,23 ng/L, mientras que el 13% de los pacientes tenían niveles	La lesión cardíaca aguda en pacientes con COVID-19 es más frecuente de lo esperado al comienzo del brote. Mientras tanto, se necesitan más estudios para investigar la utilidad de los biomarcadores cardíacos como herramientas de diagnóstico y pronóstico para las complicaciones cardíacas a largo plazo de esta infección.

			elevados. El BNP medio fue 216,74 pg/ml.		
<i>Li X, et. al.</i>	28 de julio del 2020	Evaluar de manera integral el impacto de la lesión cardíaca y sus biomarcadores relacionados sobre la mortalidad y otros pronósticos en pacientes infectados con SARS-CoV-2.	Artículos publicados hasta el 30 de marzo de 2020 en las bases de datos PubMed, EMBASE, Cochrane Library, MEDLINE, Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, MedRxiv y ChinaXiv. El análisis incluyó 23 estudios con 4631 individuos en total.	Las proporciones de ingreso en la UCI o muerte entre los pacientes con TnI/TnT no elevada y aquellos con TnI elevada (o TnT) fueron 11,8% y 56,0%, y 8.2% y 59,3%, respectivamente. Los pacientes con niveles elevados de TnI tenían riesgos significativamente más altos de ingreso en la UCI y muerte (RR 6,20 y RR 5,64). Los pacientes con niveles elevados de CK-MB tenían un mayor riesgo de requerir ingreso en la UCI (RR 3,24).	Los pacientes con COVID-19 con niveles elevados de TnI tienen un riesgo significativamente mayor de ingreso en la UCI y muerte. Los niveles elevados de CK-MB se asocian con el desarrollo de enfermedad grave y la necesidad de ingreso en la UCI.

<i>Pranata R, et. al.</i>	20 de mayo del 2020	Evaluar la asociación entre el NT-proBNP y la mortalidad en pacientes con COVID-19.	Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en varias bases de datos electrónicos. En este análisis se incluyó un total de 967 pacientes de seis estudios.	NT-proBNP fue mayor en el grupo de no sobrevivientes (DME 0,75, p <0,001%). NT-proBNP elevado se asoció con un aumento de la mortalidad (RR 3,63, p<0,001).	El nivel elevado de NT-proBNP se asoció con una mayor mortalidad en la neumonía COVID-19.
<i>Malik P, et. al.</i>	01 de diciembre del 2020	Evaluar la asociación de niveles elevados de troponina I con los resultados en pacientes hospitalizados por COVID-19.	Se identificaron estudios desde el 1 de diciembre de 2019 hasta el 15 de agosto de 2020. Se incluyeron diez estudios con 3982 pacientes confirmados con COVID-19.	En pacientes con malos resultados, la prevalencia de niveles elevados de troponina I fue del 51% (690/1341). Los pacientes con niveles elevados de troponina I tuvieron mayores probabilidades de malos resultados con un OR de 7,92.	La evaluación de los niveles de troponina I podría ser útil para prevenir el riesgo de complicaciones cardíacas y otras disfunciones orgánicas.
<i>Sahranavard M, et. al.</i>	01 de febrero del 2021	Revisar sistemáticamente las complicaciones cardíacas de	Se realizó una búsqueda sistemática de los manuscritos publicados entre el 1 de diciembre de	La tasa de lesión miocárdica tuvo una incidencia combinada del 17,85% y, finalmente, la incidencia	COVID-19 puede afectar diferentes partes del corazón; sin embargo, el

	<p>COVID-19 y calcular sus incidencias combinadas. En segundo lugar, comparar el nivel cTnI entre los pacientes sobrevivientes y fallecidos.</p>	<p>2019 y el 16 de abril de 2020. se incluyeron 22 estudios sobre un total de 4.157 pacientes.</p>	<p>combinada de insuficiencia cardíaca fue del 22,34%. Las tasas de incidencia agrupadas de elevaciones de cTnI y CK-MB también se informaron en 15,16% y 10,92%, respectivamente. Además, el nivel combinado de cTnI no ajustado fue significativamente mayor en los casos no superviviente en comparación con los supervivientes.</p>	<p>miocardio está más afectado.</p>
--	--	--	---	-------------------------------------

Tabla 2. Ensayos clínicos incorporados al presente trabajo.

AUTOR(ES)	FECHA	PAIS	SUJETOS Y ORIGEN	RESULTADO	CONCLUSIONES
<i>Stefanini G, et. al.</i>	14 de agosto del 2020	Milan, Lombardia – Italia	Los resultados se estratificaron según los niveles elevados de troponina I cardíaca de alta sensibilidad (hs-TnI), péptido natriurético de tipo B (BNP) o ambos medidos dentro de las 24 horas posteriores al ingreso hospitalario. El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas. Se incluyeron un total de 397 pacientes consecutivos con COVID-19 hasta el 1 de abril de 2020.	En el momento del ingreso hospitalario, 208 pacientes (52,4%) tenían valores normales de biomarcadores cardíacos, 90 (22,7%) tenían valores elevados de ambos, 59 (14,9%) tenían sólo BNP elevado y 40 (10,1%) tenían sólo hs-TnI elevada. La tasa de mortalidad fue mayor en pacientes con tNI-hs elevada (22,5%, OR 4,35, IC del 95%: 1,72 a 11,04), BNP (33,9%, OR 7,37, IC del 95%: 3,53 a 16,75) o ambos (55,6%, OR 18,75), IC del 95%: 9,32 a 37,71) en comparación con aquellos sin biomarcadores cardíacos elevados (6,25%). Un análisis multivariado identificó la elevación concomitante tanto de hs-TnI como de BNP como un fuerte predictor independiente de mortalidad por todas las causas (OR 3,24; IC del 95%: 1,06 a 9,93).	Una detección temprana de niveles elevados de hs-TnI y BNP predice la mortalidad en pacientes con COVID-19. Los biomarcadores cardíacos deben evaluarse sistemáticamente en pacientes con COVID-19 en el momento del ingreso hospitalario para optimizar la estratificación del riesgo.

<i>Han H, et al.</i>	25 de marzo del 2020	Wuhan, Hubei – China	En este estudio detectamos y analizamos los principales indicadores de laboratorio relacionados con la lesión cardíaca, la isoenzima CK MB, miohemoglobina (MYO), troponina I cardíaca (TnI) y NT-proBNP), en 273 pacientes con COVID-19 e investigó la correlación entre la lesión cardíaca y la gravedad de la enfermedad.	En este estudio detectamos y analizamos los principales indicadores de laboratorio relacionados con la lesión cardíaca, en 273 pacientes con COVID-19 e investigó la correlación entre la lesión cardíaca y la gravedad de la enfermedad.	La monitorización cuidadosa de los perfiles enzimáticos miocárdicos es de gran importancia para reducir las complicaciones y la mortalidad en pacientes con COVID-19.
----------------------	----------------------	----------------------	--	---	---

Study or Subgroup	TROPONINA ELEVADA		TROPONINA NORMAL		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Li (2020)	206	322	144	1206	12.2%	13.10 [9.83, 17.44]
Malik (2020)	690	1576	651	2406	12.3%	2.10 [1.84, 2.40]
Parohan (2020)	54	54	64	392	8.6%	555.14 [33.85, 9104.08]
R	17	27	58	246	11.8%	5.51 [2.39, 12.70]
Sahranavard (2020)	268	268	0	549	6.7%	590163.00 [11678.57, 29823215.76]
Shoar (2020)	98	115	476	1730	12.1%	15.19 [8.98, 25.69]
Stefanini (2020)	61	130	44	267	12.1%	4.48 [2.79, 7.19]
Vakhshoori (2020)	87	95	18	170	11.8%	91.83 [38.34, 219.97]
Walker (2020)	968	1099	125	3368	12.2%	191.71 [148.50, 247.48]
Total (95% CI)		3686		10334	100.0%	41.84 [9.26, 188.98]
Total events	2449		1580			
Heterogeneity: Tau ² = 4.82; Chi ² = 1059.90, df = 8 (P < 0.00001); I ² = 99%						
Test for overall effect: Z = 4.85 (P < 0.00001)						

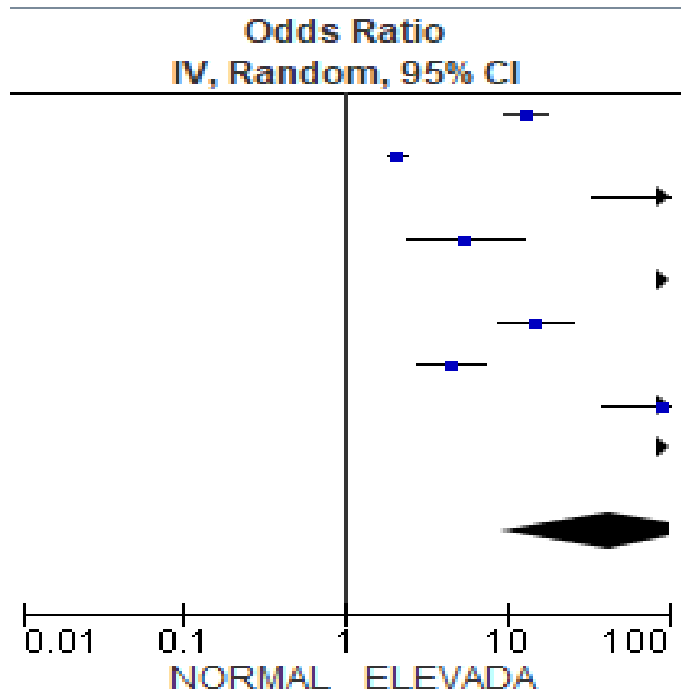


Fig. 2. Forest plot o Diagrama de bosque donde se compara los pacientes severos del grupo que tiene valores de troponina elevada con los pacientes severos del grupo que tiene valores de troponina no elevada.

Study or Subgroup	SEVERO		MODERADO		Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Han (2020)	20	34	55	239	18.2%	4.78 [2.27, 10.08]
Pranata (2020)	139	157	28	201	18.6%	47.71 [25.34, 89.84]
Shoar (2020)	134	292	17	178	18.9%	8.03 [4.63, 13.93]
Stefanini (2020)	70	149	28	201	19.1%	5.47 [3.28, 9.14]
Vakhshoori (2020)	19	47	5	103	16.6%	13.30 [4.56, 38.81]
Walker (2020)	329	368	0	1012	8.5%	16892.09 [1035.39, 275588.70]
Total (95% CI)		1047		1934	100.0%	19.76 [6.73, 57.98]
Total events	711		133			
Heterogeneity: Tau ² = 1.51; Chi ² = 60.40, df = 5 (P < 0.00001); I ² = 92%						
Test for overall effect: Z = 5.43 (P < 0.00001)						

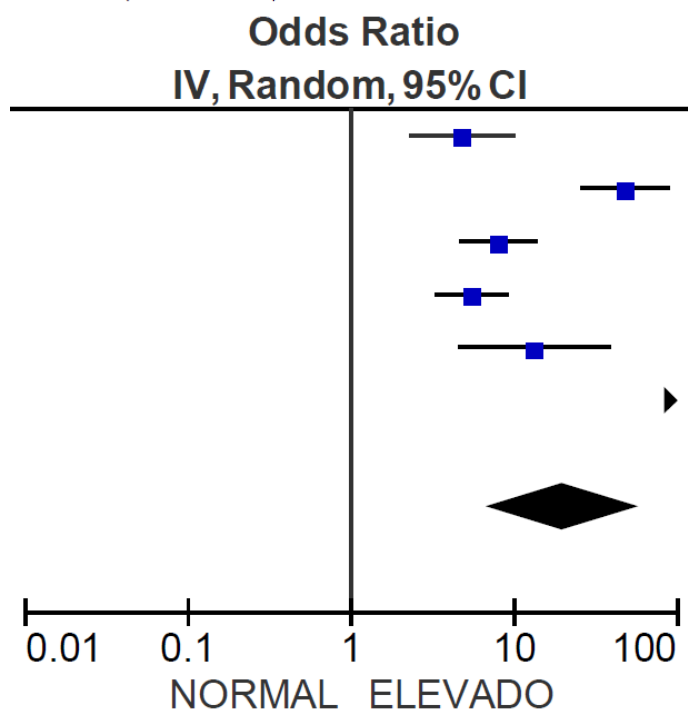


Fig. 3. Forest plot o Diagrama de bosque donde se compara los pacientes severos del grupo que tiene valores de NT-proBNP/BNP elevada con los pacientes severos del grupo que tiene valores de NT-proBNP/BNP no elevada.

Study or Subgroup	CK-MBelevado		CK-MB normal		Weight	Odds Ratio IV, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Han (2020)	4	10	71	263	22.7%	1.80 [0.49, 6.58]
Shoar (2020)	14	30	560	1815	72.5%	1.96 [0.95, 4.05]
Walker (2020)	13	13	261	1860	4.8%	165.15 [9.79, 2786.51]
Total (95% CI)		53		3938	100.0%	2.38 [1.28, 4.40]
Total events	31		892			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 9.10$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.01$); $I^2 = 78\%$						
Test for overall effect: $Z = 2.75$ ($P = 0.006$)						

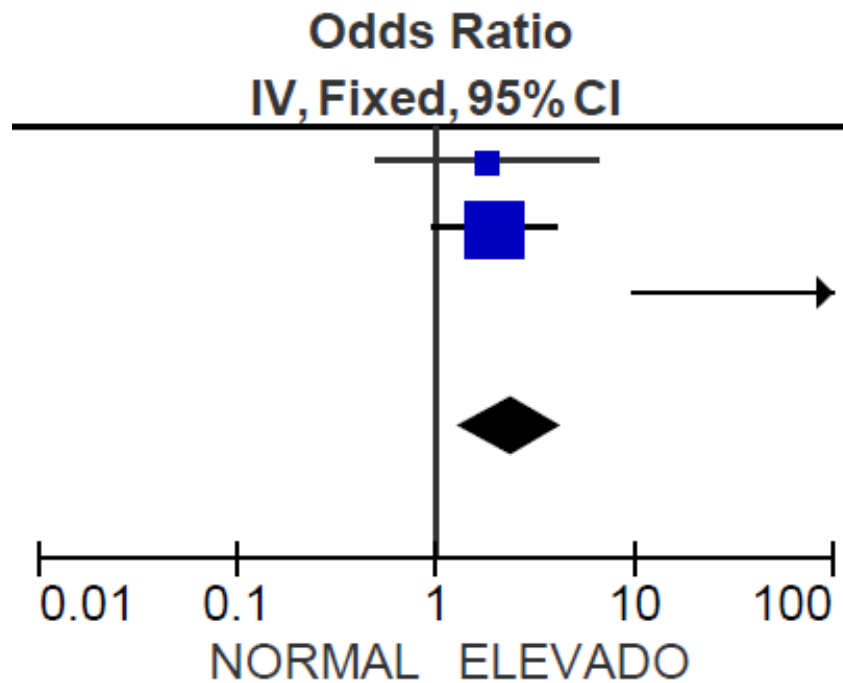


Fig. 4. Forest plot o Diagrama de bosque donde se compara los pacientes severos del grupo que tiene valores de CK-MB elevada con los pacientes severos del grupo que tiene valores de CK-MB no elevada.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Han, et al. 2020	+	?	?	?	+	?	?
Li, et al. 2020	?	?	?	+	+	?	?
Malik, et al 2020	-	-	?	?	+	?	?
Parohan et al. 2020	?	?	-	?	+	?	?
Pranata, et al. 2020	?	?	-	?	+	?	?
Sahranavard, et al. 2020	?	-	-	?	+	?	?
Shoar et al. 2020	?	-	?	+	?	?	?
Stefanini, et al. 2020	?	?	-	?	+	+	?
Vakhshoori, et al. 2020	+	?	?	-	+	+	?
Walker et al. 2020	?	+	?	?	+	?	?

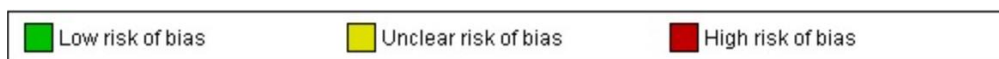


Fig. 5. Resumen del riesgo de sesgo: juicios de los revisores sobre cada elemento de riesgo de sesgo para cada estudio incluido

V. DISCUSIÓN

Como se demuestra en el análisis estadístico hecho a los 10 estudios que se incluyeron, se puede observar que todos los biomarcadores cardiacos elevados que se ha estudiado se asociaron con un mayor riesgo para desarrollar una enfermedad severa que implique el manejo en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o muerte del paciente afectado por el SARS-CoV2.

Tal y como se aprecia tenemos que la Tn elevada tiene un OR de 41.84, el BNP/NT-proBNP elevada tiene un OR de 19.76 y la CK-MB elevada tiene un OR de 2.38. Demostrando que la elevación de estos biomarcadores tiene fuerte asociación para que el paciente presente complicaciones que lo lleven a la UCI o a la muerte misma, siendo así útiles para el pronóstico y estadificación de los pacientes que ingresan al ambiente hospitalario desde su mismo ingreso; el valor tan elevado de la OR para Tn y BNP/NT-proBNP puede deberse a que los estudios de Sahranavard ²⁹ y Walker ²² respectivamente, muestran que, en todos los pacientes con dichos biomarcadores con parámetros no elevados, ningún paciente fue a la UCI o falleció, a comparación del resto de estudios que encontraron que a pesar de tener valores por debajo del valor de referencia si se registraron ingresos a UCI o mortalidad. Por tanto, este hecho incrementa el OR total del análisis de todos los estudios.

Walker ²² mencionó que la mortalidad en su revisión fue mayor en los pacientes más graves en comparación con los no graves (RR=13,90). Además, describió que la lesión cardíaca se asoció con una mayor mortalidad (RR=7,95) y una mayor necesidad de cuidados en UCI (RR=7,94); aquí, el nivel de TnI fue significativamente mayor en pacientes con lesión cardíaca aguda. Shoar ²⁸ refirió, en su estudio, que la mortalidad por infección por COVID-19 se asoció

con una elevación de los biomarcadores cardiacos, como la cTnI (OR=25,5). Además, el nivel sérico de BNP o pro-BNP se elevó significativamente en el grupo de no supervivientes en comparación con el grupo de supervivientes. Para Malik³ en su revisión los pacientes con malos resultados la prevalencia de niveles elevados de troponina I fue del 51% (690/1341) y tenían aproximadamente 8 veces más probabilidades de resultados desfavorables (OR=7,92). Li³⁰ encontró en su revisión que en general, los biomarcadores cardíacos fueron más altos en los casos graves en comparación con los menos graves. Comprobándose que la troponina media fue mayor en los casos graves en comparación con los menos graves al igual que la CK-MB y NT-proBNP, pero no mioglobina. Para Stefanini⁵ la tasa de mortalidad fue mayor en pacientes con hsTnI elevada (22,5%, OR=4,35), BNP elevado (33,9%, OR=7,37) o ambos (55,6%, OR=18,75) en comparación con aquellos sin biomarcadores cardíacos elevados (6,25%). La tasa de ingreso en UCI fue mayor en pacientes con hsTnI elevada (27,5%), BNP (22,0%) o ambos (18,9%) en comparación con aquellos sin biomarcadores cardíacos elevados (11,5%). Han³¹ observó que los niveles de NT-proBNP aumentaron significativamente en casos graves en comparación con los casos leves, al igual que el aumento de hsTnI mostrando una diferencia significativa entre los casos leves y los casos graves. La tasa de letalidad (TL) general fue del 8,79% (24 muertes entre 273 casos), donde la TL fue del 22,81% (13 muertes entre 57 casos) en el grupo con parámetros anormales y fue mucho más alto que la TL (5,09% como 11 muertes entre 216 casos) en el grupo con parámetros normales. Gouvêa⁷ mencionó que, a los 20 días de ingreso, la supervivencia libre de eventos para un primer subgrupo con TnT ≤ 6 ng/L fue del 89,8% y para otro subgrupo con TnT ≥ 30 ng/dl fue 15,2%. Vakhshoori²⁰ refiere que en su revisión

la media de la hsTn, así como la Tn I/T entre toda la población de estudio fue de 6,81 ng/L y 30,49 ng/L, respectivamente. La Tn total media, incluidas tanto la hsTn como la troponina I/T, fue de 10,23 ng/L. Haciendo un análisis adicional de subgrupos la hsTn mostró que el nivel medio en el grupo grave fue de 19,33 ng/L, los valores medios en los grupos no graves y de muerte fueron 4,47 ng/L y 36,97 ng/L, respectivamente. En cuanto a troponina I/T, el grupo grave tuvo una media de 257.03 ng/L, el grupo no grave: 5.73 ng/L y grupo de muerte: 30,3 ng/L. Los individuos no graves tuvieron valores medios más bajos de troponina total (incluidas la hsTn y troponina I/T) en comparación con los sujetos fallecidos (4,93 ng/L vs. 35,89 ng/L, respectivamente). Los pacientes con manifestaciones graves tenían porcentajes significativamente más altos de niveles elevados de troponina en comparación con los individuos no graves (48% vs.5%, respectivamente). Además, Parohan²¹ demostró que la TnI tuvo una asociación significativa con severidad (DMP = 4.05 ng/L) y especialmente con la mortalidad (DMP= 26,35 ng/L) por COVID-19. Li¹⁵ mencionó en su revisión que las proporciones de admisiones en UCI o muerte en los grupos de TnI no elevado vs TnI elevado fueron 11,8% versus 56,0% y 8,2% versus 59,3%, respectivamente. Los pacientes con niveles elevados de TnI tuvieron un riesgo significativamente mayor de ingreso en la UCI y muerte que los del grupo no elevado de TnI (RR 6,20 y RR 5,64, respectivamente). Refirió que en un estudio los niveles elevados de TnI o TnT ocurrieron a una tasa del 2,3% en el grupo de enfermedad no grave (no UCI) y del 36,9% en el grupo de enfermedad grave (UCI), los pacientes del grupo grave (UCI) tuvieron un mayor riesgo de desarrollar niveles elevados de TnI o TnT (RR 15,10) y la proporción de pacientes con niveles elevados de TnI o TnT en los supervivientes y los grupos de no supervivientes fue del 14,3% y

63,9%, respectivamente. Sahranavard ²⁹ informó que, en un estudio, 161 pacientes supervivientes (58,8%) tenían un nivel medio de cTnI de 3,3 ng/L y 113 pacientes fallecidos (41,2%) tenían una mediana de cTnI de 40,8 ng/L. Por otro lado, revisando otro estudio se percató de un nivel medio de cTnI de 3,5 ng/L en 82 (54,7%) casos supervivientes en comparación con un nivel medio de 30,3 ng/L en 68 casos fallecidos (45,3%). Además, en un tercer estudio encontró un valor medio de cTnI de 6 ng/L en 169 (83,7%) casos supervivientes y un nivel de cTnI de 47 ng/L en 33 (16,3%) pacientes fallecidos. Finalmente, en otro estudio el nivel medio de cTnI fue de 3 ng/L en 137 (71,7%) casos supervivientes, mientras que fue de 4,1 ng/L en 54 pacientes fallecidos (28,3%). Gouvêa ⁷ al revisar un estudio mostró que elevados niveles de troponina tuvieron una tasa más alta de ventilación mecánica invasiva en comparación con aquellos que no la elevaron (18 de 82 [22,0%] vs. 14 de 334 [4,2%]). Además, la mortalidad también fue mayor en aquellos con lesión miocárdica en comparación con aquellos sin lesión (42 de 82 [51,2%] frente a 15 de 334 [4,5%]).

Los pacientes críticos tuvieron concentraciones elevadas de NT-proBNP en el entorno de la UCI, por tanto, el NT-proBNP se pudo utilizar para estratificar pacientes sin insuficiencia cardíaca crónica. La hipertensión pulmonar inducida por hipoxia en pacientes con neumonía pudo aumentar el estrés de la pared ventricular y conduce a la liberación de NT-proBNP, por lo que se tomó en cuenta dichas acotaciones al momento de analizar los resultados.² Li ¹⁵ refirió que en su revisión el nivel medio de NT-proBNP fue significativamente mayor en el grupo de TnI elevado que en el grupo de TnI no elevado, los pacientes con lesión cardíaca tenían concentraciones más altas de NT-proBNP que aquellos sin lesión cardíaca. Además, los pacientes con lesión cardíaca desarrollaron SDRA con

mayor frecuencia, tenían más probabilidades de tener taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV) y tenían tasas de mortalidad más altas que aquellos sin TV o FV. Vakhshoori ²⁰ al estudiar la BNP muestra que los participantes tenían una edad media de $59,9 \pm 38,9$ años (hombres: 50,4%) con un nivel medio de 216,74 pg/mL. El análisis de subgrupos mostró que los valores medios de BNP en los grupos graves y no graves fueron de 584,31 pg/ml y 77,82 pg/ml, respectivamente. Li ³⁰ refirió que se evidencia una escalada dinámica de los niveles de hsTnI y NT-proBNP para supervivientes y no supervivientes, ya que ambos niveles combinados de hsTnI y NT-proBNP aumentaron significativamente durante el curso de la hospitalización en pacientes con enfermedad grave y en los que finalmente murieron, pero estos cambios dinámicos en los niveles de hsTnI no fueron evidentes en los sobrevivientes. Pranata ² en su metaanálisis mostró que el NT-proBNP fue mayor en el grupo de no supervivientes. Donde la elevación de NT-proBNP se asoció con un aumento de la mortalidad (RR=3,63). Stefanini ⁵ mencionó que los valores elevados tanto de hsTnI como de BNP se tomaron como predictores independientes de mortalidad por todas las causas (OR=3,24), junto con la edad (OR=1,13) y desaturación (OR=2,54). Kim ²⁷ refiere que en un estudio anterior se informó que la incidencia de lesión cardíaca asociada con la infección por SARS-CoV2 era del 7,2% en los pacientes en general, del 2% en los pacientes que no estaban en la UCI y del 22% en los pacientes de la UCI, alcanzando hasta 27,8% -31% en otros estudios. Aunque no existen criterios definidos para el diagnóstico de lesión cardíaca en COVID-19, el consenso actual se basó en enzimas cardíacas (CK-MB, Tn I/T). En su estudio, el 57,9% de los pacientes tenían al menos un componente del marcador de lesión cardíaca. La razón de la incidencia dos veces

mayor de lesión cardíaca en comparación con informes anteriores pudo explicarse por la inclusión de un marcador adicional, NT-proBNP, para representar la insuficiencia cardíaca (IC), que fue una manifestación cardíaca importante de Infección por SARS-CoV-2. En el estudio de Gouvêa ⁷ la asociación entre la elevación de TnT y el resultado combinado de muerte o VM fue muy bien demostrada, hasta el punto que más de la mitad de los pacientes con troponina >30 ng/L tuvieron un resultado desfavorable evolución. Esto pudo constituir una forma práctica de identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo intrahospitalario de peor evolución clínica al ingreso. Por el contrario, el aumento en los niveles de BNP, aunque se demostró que es un factor de riesgo para el resultado combinado de VM o muerte, no demostró ser un predictor independiente en su muestra.

Las evaluaciones del cambio dinámico en hsTnI y NT-proBNP mostraron que los biomarcadores cardiacos se elevan por encima de lo normal en el punto medio de la hospitalización y aumentan inmediatamente antes de la muerte, lo que pareció ser más visto en los casos graves.³⁰

Walker ²² encontró que todos los parámetros de laboratorio, tanto los biomarcadores cardíacos (TnI, CKMB, NT-BNP, dímero D y LDH) como inflamatorios (PCR e IL-6), tenían diferencias medias significativas entre el grupo no grave y el grupo grave y también se asociaron con hipertensión preexistente, excepto CK-MB (UI/L). Donde la diferencia media de CKMB en ng/ml entre los dos grupos fue significativa, mientras que no lo fue para la diferencia media de CK-MB en UI/L. Han ³¹ mencionó que mientras la tasa positiva de hsTnI y NT-proBNP es mayor en casos graves en comparación con los casos leves. La tasa positiva de CK-MB no tuvo diferencias entre los grupos

leve y grave. Por otro lado, Parohan²¹ demostró que los niveles séricos más altos de CK-MB se asoció con un aumento significativo en la gravedad de COVID-19 y en el estudio de Li¹⁵ los pacientes del grupo grave (UCI) tenían un riesgo mayor de desarrollar un nivel elevado de CK-MB que los del grupo no grave (no UCI) (RR 3,24).

Los aumentos en la TnI, NT-proBNP y CK-MB fueron indicadores de posible daño cardíaco durante la infección por COVID-19, y tres informes de casos publicados han encontrado miocarditis fulminante y taponamiento cardíaco después de la infección por COVID-19.³⁰ Los estudios de biomarcadores cardíacos sugirieron una alta prevalencia de lesión cardíaca en casos de muerte por infección por COVID-19.²¹ Dado que tanto TnI como CK-MB son proteínas cardíacas estructurales, la gravedad de la infección por COVID-19 determinó la intensidad de los cambios en estos marcadores cardíacos específicos.²² Los niveles elevados de TnI y CK-MB indicaron lesión cardíaca como miocarditis viral o infarto de miocardio, así como lesión de múltiples órganos.¹⁵ Shoar²⁸ advirtió en su estudio que los pacientes graves tenían una alta prevalencia de hipoxemia, taquicardia, disnea y fatiga, sugiriendo inestabilidad del sistema cardiovascular. Mientras estuvieron hospitalizados, los no supervivientes tuvieron un aumento significativo en el nivel sérico de biomarcadores de laboratorio como TnI, LDH, BNP o proBNP y CK, lo que sugirió una nueva lesión miocárdica o un empeoramiento de una enfermedad cardíaca preexistente. Se ha informado que entre el 12% y el 85% de los pacientes ingresados en UCI presentaron elevación de los niveles de troponina, lo que se asoció con mal pronóstico y aumento de mortalidad.²⁰ Los pacientes con COVID-19 con niveles elevados de TnI tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar una

enfermedad grave que requiera ingreso a UCI o terminar con el fallecimiento del paciente. En general, las tasas de TnI o TnT elevadas en el grupo con enfermedad no grave (no UCI) y en el grupo grave (UCI) fueron del 2,3% y el 36,9%, respectivamente.¹⁵ Niveles elevados de TnI pudieron significar un aumento de la respuesta inflamatoria, isquemia vascular coronaria o miocarditis viral directa.³ Una parte de los pacientes presentaban niveles elevados de CK-MB, hsTnI y NT-proBNP, que indicaron una lesión cardíaca causada por el SARS-CoV2, o una parte de los pacientes con las condiciones comórbidas preexistentes, particularmente con enfermedades cardiovasculares, eran sensibles al SARS-CoV2.³¹

En consecuencia, fue comprensible que los pacientes con una mayor concentración de biomarcadores cardíacos tengan una mayor incidencia de mortalidad, ya que tuvieron mayores signos de daño cardíaco y disfunción multiorgánica combinada.²⁷ En general, la prueba de Troponina (Tn) es la que puede ser útil para evaluar la extensión de la lesión miocárdica y la disfunción orgánica en pacientes con COVID-19, estos resultados pueden complementarse en la práctica clínica porque evaluar los niveles de troponina y otros biomarcadores cardíacos podría ayudar a clasificar a los pacientes con COVID-19 grave con riesgo de lesión y permitir un tratamiento rápido para mejorar su pronóstico.³ Por lo cual, hasta que estén disponibles terapias antivirales específicas y efectivas contra COVID-19, el manejo debe basarse en el tratamiento de complicaciones y cuidados de apoyo principalmente. El tratamiento de las complicaciones cardiovasculares debe basarse en el uso óptimo de terapias basadas en guías de sociedades médicas reconocidas a nivel nacional

y/o internacional. Podría recomendarse el uso de β -block, estatinas y agentes antiplaquetarios según las guías de práctica.²¹

Es por la falta de evidencia contundente en la literatura que se postula, por lo tanto, que la cTnI puede ser una mejor frente a cTnT, BNP/NT-proBNP y CK-MB, principalmente por su alta sensibilidad en la detección de empeoramiento del pronóstico y lesión miocárdica en pacientes hospitalizados con COVID-19.¹

No obstante, se necesitan investigaciones futuras para corroborar si los biomarcadores cardíacos logran mejorar la clasificación, ayudan en la toma de decisiones para el posible tratamiento y alteran los resultados de morbi-mortalidad en los pacientes con COVID-19 grave.⁴ El reconocimiento temprano podría facilitar la clasificación adecuada en un área de cuidados intensivos y mejorar nuestra comprensión de las consecuencias sistémicas de COVID-19.⁶

VI. CONCLUSIONES

1. Existe una relación positiva que es significativa entre los biomarcadores cardíacos elevados de manera precoz con la severidad y mortalidad desarrollada por la infección de SARS-CoV2.
2. Los pacientes con niveles elevados de troponina (TnI/TnT, troponina total) tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar una enfermedad severa y mortalidad, que requiera ingreso en la UCI o con la muerte del paciente.
3. NT-proBNP también se asoció con una mayor severidad y mortalidad en pacientes COVID-19. Junto con la troponina, su utilidad y pronóstico puede volverse más importante que al utilizarla sola.
4. Con respecto a la CK-MB, su asociación no fue tan fuerte como lo fueron la Troponina o el NT-proBNP. Por lo cual, no debe analizarse sola, siempre que sea posible debe ser analizada junto a uno o los dos restantes biomarcadores cardíacos.
5. Se debe tener en cuenta los antecedentes de enfermedad cardiovascular, los signos y síntomas de alarma durante la hospitalización y los biomarcadores cardíacos, los cuales deben alertar de manera precoz a los médicos sobre el paciente de alto riesgo.

VII. RECOMENDACIONES

1. Se hace necesaria la medición de los biomarcadores cardiacos al ingreso hospitalario y durante la estancia hospitalaria de los pacientes infectados por SARS-CoV2 de forma continua (cada 48-72 horas de ser posible o cada 7 días si los recursos son limitados), ya que pueden ayudar a identificar y predecir que pacientes progresarían hacia un resultado desfavorable. Por lo cual podemos optimizar y dar buen uso a nuestro escaso material de acuerdo a dichos valores en un ambiente donde hemos comprobado tener limitaciones en recursos estructurales y humanos.
2. Se hace imperativo un seguimiento estricto a los pacientes supervivientes que tuvieron biomarcadores cardiacos elevados para un control cardiológico y/o sistémico a largo plazo para evidenciar secuelas que podrían desarrollar una nueva enfermedad o agravar una preexistente. Realizando dicho seguimiento con los mismos biomarcadores cardiacos y además ayudándonos de otras herramientas de evaluación cardiológica como el electrocardiograma, el ecocardiograma, pruebas de esfuerzo, etc.
3. Además de predictores de severidad, los biomarcadores cardíacos se pueden utilizar como indicadores de buena respuesta y/o buen pronóstico analizándolos de manera continua (cada 48-72 horas de ser posible o cada 7 días si los recursos son limitados) en pacientes que no elevan sus niveles estando en la hospitalización y/o en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Así pues, tener un manejo menos agresivo, pero oportuno, o ir escalando de manera descendente en el tratamiento que reciben dichos pacientes.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aboughdir M, Kirwin T, Khader AA, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2020 Mayo 11; 12: p. 1 - 12.
2. Pranata R, Huang I, Lukito AA, Raharjo SB. Elevated N-terminal pro-brain natriuretic peptide is associated with increased mortality in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Postgrad Med J*. 2020 Mayo 20; 96: p. 387 - 391.
3. Malik P, Patel U, Patel N, Somi S, Singh J. Elevated cardiac troponin I as a predictor of outcomes in COVID-19 hospitalizations: a meta-analysis. *Le Infezioni in Medicina*. 2020;(4): p. 500 - 506.
4. Mahajan K, Negi P, Ganju N, Asotra S. Cardiac biomarker-based risk stratification algorithm in patients with severe COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020 Junio 14; 14: p. 929 - 931.
5. Stefanini G, Chiarito M, Ferrante G, Cannata F, Azzolini E, Viggiani G, et al. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart*. 2020 Agosto 14; 106: p. 1512 - 1518.
6. Chapman A, Bularga A, Mills N. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020 Junio 2; 141: p. 1733 - 1735.
7. Gouvêa de Almeida Junior GL, Braga F, Kezen Jorge , Freitas Nobre G, Kalichshtein J, Pache de Faria P, et al. Prognostic Value of Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized for COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Julio 1; 115(4): p. 660 - 666.

8. Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farré N, Vila J, Durán X, et al. Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020 Setiembre 14;: p. 1 - 8.
9. Kavsak P, Hammarsten O, Worster A, Smith S, Apple F. Cardiac Troponin Testing in Patients with COVID-19: A Strategy for Testing and Reporting Results. *Clinical Chemistry*. 2020 Septiembre 8; 67(1): p. 107 - 113.
10. Johns Hopkins University. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [Online].; 2020 [cited 2021 Febrero 03. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>].
11. Ministerio de Salud - MINSA. Sala Situacional COVID-19 Perú. [Online].; 2020 [cited 2021 Febrero 03. Available from: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp].
12. Dirección Regional de Salud Cajamarca. SALA SITUACIONAL COVID-19. [Online].; 2020 [cited 2021 Febrero 03. Available from: <http://sir.diresacajamarca.gob.pe/covid/>].
13. Paiter Nascimento JH, Ferraz de Oliveira Gomes B, Moraes de Oliveira GM. Cardiac Troponin as a Predictor of Myocardial Injury and Mortality from COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 115(4): p. 667 - 668.
14. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, Giuseppe De Rosa F, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020 Junio 4; 106: p. 1127 - 1131.
15. Li X, Pan X, Li Y, An N, Xing Y, Yang F, et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Critical Care*. 2020 Julio 28; 24: p. 1 - 16.

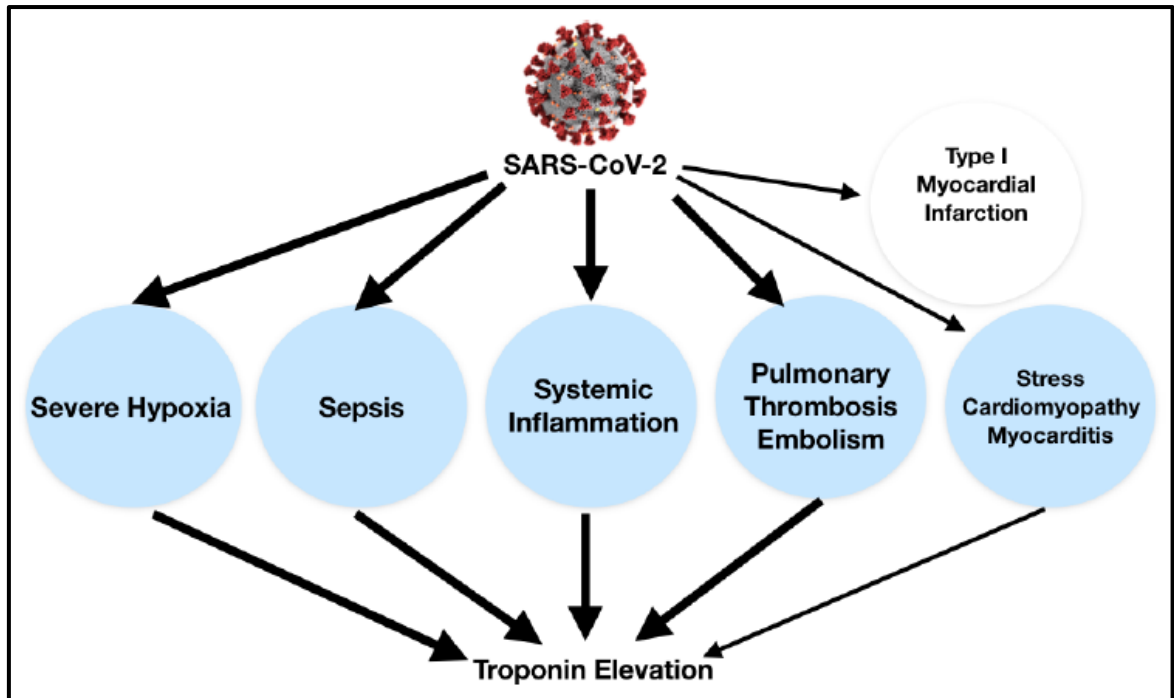
16. Shi X, Chen M, Zhang Y. The cardiovascular disorders and prognostic cardiac biomarkers in COVID-19. *Molecular Biology Reports*. 2021 Enero 22;; p. 1 - 9.
17. Martins-Filho PR, Barreto-Filho JA, Santos V. Myocardial Injury Biomarkers and Cardiac Complications Associated with Mortality in Patients with COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020 Junio 3; 115(2): p. 273 - 277.
18. Li L, Zhou Q, Xu J. Changes of Laboratory Cardiac Markers and Mechanisms of Cardiac Injury in Coronavirus Disease 2019. *BioMed Research International*. 2020 Mayo 27; 2020: p. 1 - 7.
19. Toraih E, Elshazli R, Hussein M, Elgaml A, Amin M, El-Mowafy M, et al. Association of cardiac biomarkers and comorbidities with increased mortality, severity, and cardiac injury in COVID-19 patients: A meta-regression and decision tree analysis. *Journal of Medical Virology*. 2020 Junio 9; 92: p. 2473 - 2488.
20. Vakhshoori M, Heidarpour M, Shafie D, Taheri M, Rezaei N, Sarrafzadegan N. Acute Cardiac Injury in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Iranian Medicine*. 2020 Noviembre 1; 23(11): p. 810 - 812.
21. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Cardiac injury is associated with severe outcome and death in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020 Junio 4; 9(6): p. 665 – 677.
22. Walker C, Deb S, Ling H, Wang Z. Assessing the Elevation of Cardiac Biomarkers and the Severity of COVID-19 Infection: A Meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*. 2020 Octubre 24; 23: p. 396 - 495.

23. Gaze D. Clinical utility of cardiac troponin measurement in COVID-19 infection. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2020 Abril 6; 57(3): p. 202 - 205.
24. Lippi G, Lavie C, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from ameta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020; 63: p. 390 - 391.
25. PICCIONI A, BRIGIDA M, LORIA V, ZANZA C, LONGHITANO Y, ZACCARIA R, et al. Role of troponin in COVID-19 pandemic: a review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Octubre; 24: p. 10293 - 10300.
26. Chen C, Li H, Hang W, Wang DW. Cardiac injuries in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2020 Junio 8; 145: p. 25 - 29.
27. Kim IC, Song JE, Lee HJ, Park JH, Hyun M, Lee JY, et al. The Implication of Cardiac Injury Score on In-hospital Mortality of Coronavirus Disease 2019. *J Korean Med Sci*. 2020 Octubre 12; 35(39): p. 1 - 10.
28. Shoar S, Hosseini F, Naderan M, Mehta J. Meta-analysis of Cardiovascular Events and Related Biomarkers Comparing Survivors Versus Non-survivors in Patients With COVID-19. *Am J Cardiol*. 2020 Agosto 17; 135: p. 50 - 61.
29. Sahranavard M, Akhavan Rezayat A, Zamiri Bidary M, Omranzadeh A, Rohani F, Hamidi Farahani R, et al. Cardiac Complications in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Iranian Medicine*. 2021 Febrero 1; 24(2): p. 152-163.

30. Li JW, Han TW, Woodward M, Anderson C, Zhou H, Chen YD, et al. Special Article - The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2020 Abril 12; 63: p. 518 - 534.
31. Han H, Xie L, Liu R, Yang J, Liu F, Wu K, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *Journal of Medical Virology*. 2020 Marzo;; p. 1-5.

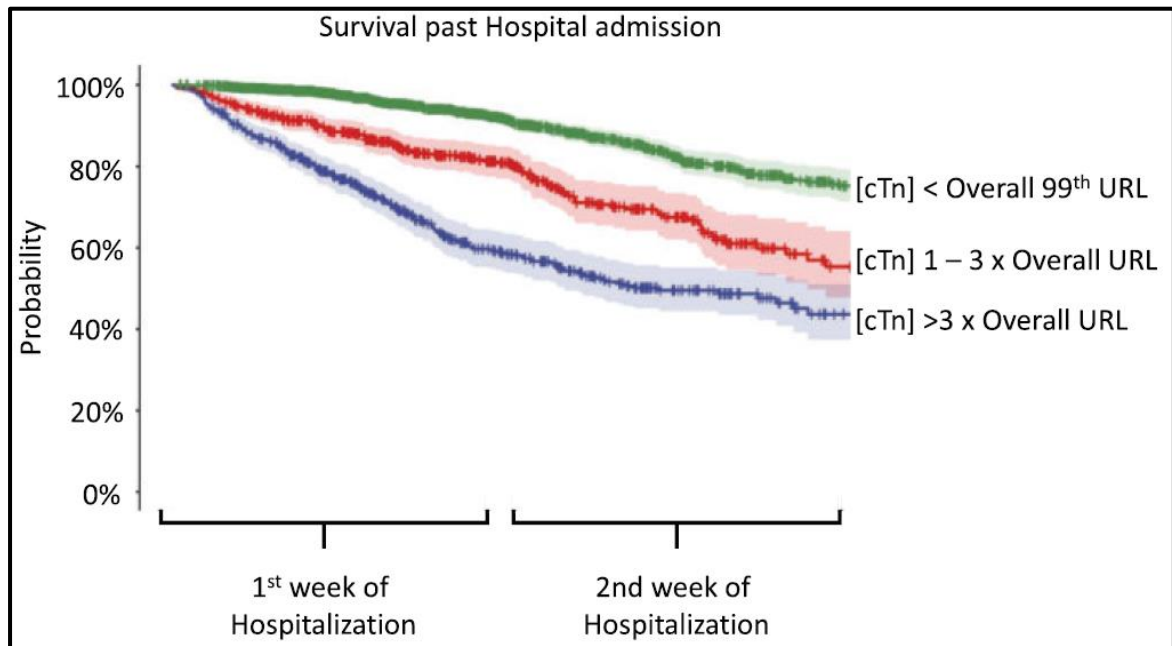
IX. ANEXOS

Fig. 1.- La elevación de la Troponina en el contexto de COVID-19 puede estar relacionada con una lesión cardíaca no isquémica (círculos azules) por diferentes mecanismos posibles (por ejemplo: hipoxia severa, sepsis, inflamación sistémica, tormenta de citoquinas, tromboembolismo pulmonar, miocardiopatía por estrés y miocarditis). Las líneas más gruesas mostrarían las causas más comunes.



Fuente: Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, Giuseppe De Rosa F, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? Heart. 2020 Junio 4; 106: p. 1127 - 1131.

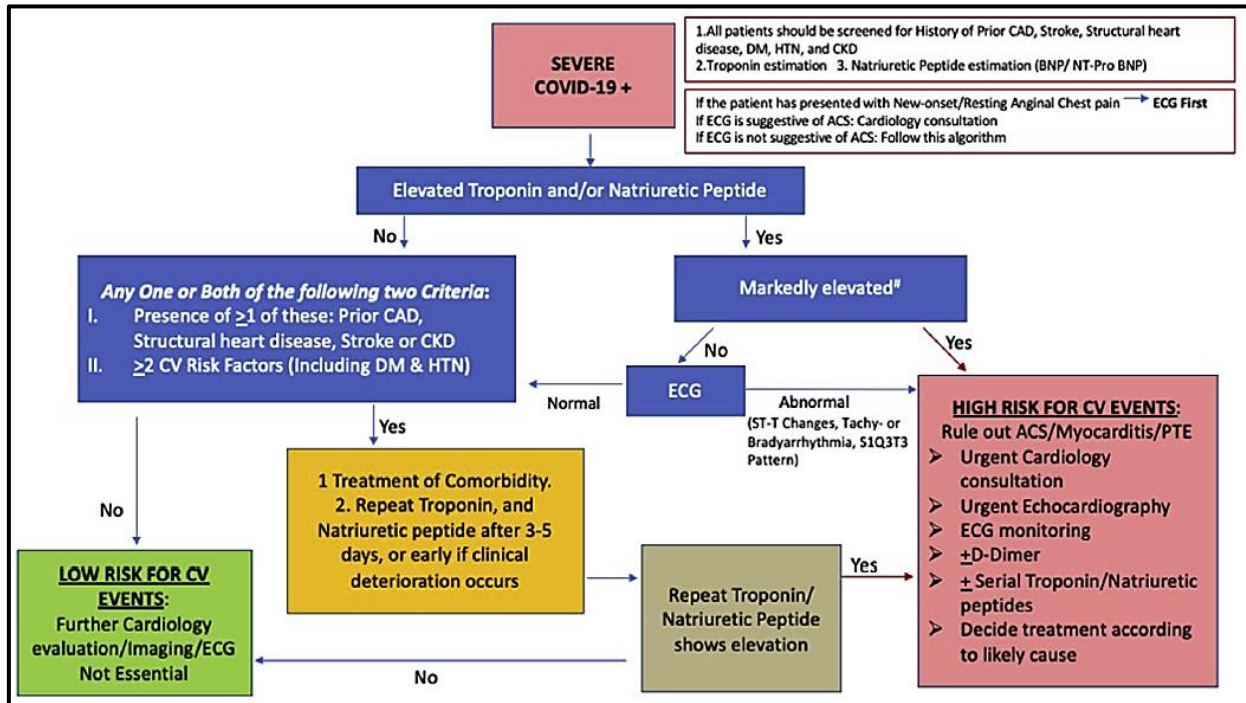
Fig. 2.- Troponina cardiaca (cTn) y riesgo de muerte en pacientes hospitalizados con COVID-19.



URL: Límite superior referencial (LSR)

Fuente: Kavsak P, Hammarsten O, Worster A, Smith S, Apple F. Cardiac Troponin Testing in Patients with COVID-19: A Strategy for Testing and Reporting Results. *Clinical Chemistry*. 2020 Septiembre 8; 67(1): p. 107 - 113.

Fig. 3.- Algoritmo para evaluar la lesión cardíaca aguda y estratificar el riesgo de un paciente con enfermedad grave de coronavirus



* La elevación marcada se refiere al nivel de troponina >3 veces el límite superior referencial (LSR); BNP >100 pg/mL y NT-proBNP >450 pg/mL (<50 años), 900pg/mL (entre 50 y 75 años) y >1800 pg/mL (>75 años)

Términos: CAD= enfermedad coronaria, DM= diabetes mellitus, HTN= hipertensión, CKD= enfermedad renal crónica, ACS= síndrome coronario agudo, PTE= tromboembolismo pulmonar

Fuente: Mahajan K, Negi P, Ganju N, Asotra S. Cardiac biomarker-based risk stratification algorithm in patients with severe COVID-19. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020 Junio 14; 14: p. 929 - 931.

Tabla 1.- Tabla que destaca los biomarcadores de lesión cardiaca que pueden tener valor pronostico en la enfermedad por coronavirus (COVID-19)

Cardiac Biomarker	Definition	Association with COVID-19	Prognostic Potential
cTn	cTnI and cTnT are gold-standard necrotic biomarkers for myocardial injury irrespective of the mechanism of insult [15].	Raised cTnI/cTnT is associated with <ul style="list-style-type: none"> • Acute myocardial injury • ICU admission • In-hospital death • Severity of inflammation in COVID-19 	+++
BNP	BNP is a predictor of adverse outcome following acute myocardial injury. BNP concentrations increase immediately following myocardial injury, with the extent of increasing correlating with the injury size [16,33].	Raised BNP is associated with <ul style="list-style-type: none"> • Acute myocardial injury • ICU admission • In-hospital death 	++
CK-MB	CK-MB is a biomarker of myocardial damage and reperfusion. Raised CK-MB levels are correlated with injury size and are predictors of poor prognosis [34–36].	Raised CK-MB is associated with <ul style="list-style-type: none"> • Acute myocardial injury • ICU admission • In-hospital death 	+

Los niveles elevados de cTnI/cTnT, BNP, CK-MB están asociados con el deterioro de los parámetros clínicos en los pacientes con COVID-19. El potencial pronostico está en relación con los hallazgos clínicos y la calidad de la literatura respaldada.

Fuente: Aboughdir M, Kirwin T, Khader AA, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses*. 2020 Mayo 11; 12: p. 1 - 12.