



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**ENZIMAS CARDIACAS COMO ÍNDICE DE
MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID- 19.**

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

AUTOR: JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ NOVILLO

DIRECTOR: DR. JUAN PABLO GARCÉS ORTEGA

AZOGUES – ECUADOR

2022-2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

ENZIMAS CARDIACAS COMO INDICE DE MORBIMORTALIDAD EN
PACIENTES CON COVID- 19.

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

AUTOR: JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ NOVILLO

DIRECTOR: DR. JUAN PABLO GARCÉS ORTEGA

AZOGUES - ECUADOR

2022-2023

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Juan José Rodríguez Novillo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302491584. Declaro ser el autor de la obra: "Enzimas cardíacas como índice de morbimortalidad en pacientes con COVID-19", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 01 de noviembre de 2023

F: 

Juan José Rodríguez Novillo

C.I. 0302491584

DEDICATORIA

El presente trabajo de titulación está dedicado a mi madre que me ha brindado siempre su amor y ha sabido formarme con buenos sentimientos, principios y valores lo cual me ha ayudado a seguir adelante en los momentos difíciles, a mi padre que desde el inicio de este trayecto hasta el momento en el cual culmina una etapa ha sido mi apoyo incondicional, a mi hermano Martin quien ha sido mi guía y motivo de superación, juntos me han demostrado que a pesar de todas las adversidades siempre mientras fijemos un objetivo este se puede cumplir.

De igual manera el presente lo dedico a mis sobrinos, pues pretendo sea motivo de preparación y superación para que logren alcanzar todas las metas propuestas, ya que los límites se los ponen ustedes mismos.

Finalmente, este logro lo dedico aquellos docentes que no tuvieron recelo en compartir sus conocimientos valoro más que nada los saberes brindados por ustedes.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a Dios por permitirme convertirme en un profesional y a pesar de todas las adversidades, momentos de conflicto y debilidad a sabido brindarme la fortaleza necesaria finalizar esta etapa de mi vida y mi familia completa este aquí para contemplar este logro, por este motivo daré lo mejor de mi en pro de la sociedad para la cual me prepare.

De igual manera quiero agradecer a mis padres y a su amor brindado ya que sin ellos nada de esto hubiera sido posible, conjuntamente lograron formar y brindar a la sociedad un ser con principios, valores y sobre todo humanidad algo indispensable para esta profesión que será mi cimiento para desenvolver el conjunto de saberes que he adquirido para con mis pacientes más vulnerables.

Agradezco a mi hermano quien desde un inicio ha sido un guía en este largo camino, créeme que cada vez que de ti salía un consejo, siempre atento de cada una de las palabras que me decías intentaba poner en práctica lo dicho pues de una u otra manera terminaba en “te lo dije”.

Por último, pero no menos importante me queda agradecer a mi familia que han sido un pilar fundamental en mi vida, al cariño brindado de cada uno de ustedes que muchas de las veces me impulsó a seguir adelante.

A TODOS GRACIAS, SIN USTEDES NADA DE ESTO HUBIERA SIDO POSIBLE.

RESUMEN

Enzimas cardíacas como índice de morbimortalidad en pacientes con COVID-19.

Juan José Rodríguez Novillo, Juan Pablo Garcés Ortega

Universidad Católica de Cuenca, jjrodriguez84@est.ucacue.edu.ec

Introducción: Las enzimas cardíacas (troponinas T e I, CK-MB) en altas concentraciones se asocian a enfermedades cardíacas como la miocarditis grave y la disfunción del ventrículo izquierdo. Se ha evidenciado que resultan elevarse en pacientes afectados por COVID-19 debido a la microtrombosis que provoca esta patología. Pues son indicadores de necrosis miocárdica. Por lo que se utilizan estos biomarcadores, sobre todo en los pacientes críticos, para predecir el riesgo de complicaciones y mortalidad. **Objetivo:** analizar el comportamiento de las enzimas cardíacas como indicadores de morbimortalidad en pacientes con Covid-19. **Metodología:** revisión bibliográfica. En el cual se revisaron diferentes plataformas digitales, vinculadas a áreas de salud, entre las cuales estuvieron PubMed, Scopus, Elsevier, Springer Link. Con el fin de hallar la literatura pertinente, se realizaron búsquedas utilizando las palabras clave. Tanto en idioma inglés, como español. Para optimizar los resultados, se dio uso de operadores booleanos como AND y OR. **Resultados:** se revisaron un total de 52 artículos, de los cuales, la mayoría eran en adultos mayores a los 40 años, con predominio de hombres sobre mujeres y con presencia de ciertas patologías. Los resultados de las enzimas cardíacas demostraron ser un factor pronóstico para la presencia de lesiones cardiovasculares, mayores complicaciones en pacientes, mayor estadía hospitalaria, mortalidad, etc. **Conclusiones:** la mortalidad estuvo asociada significativamente altos niveles encontrados en las enzimas cardíacas. Estas enzimas en pacientes con Covid-19 se asociaron con factores como edad avanzada, padecimiento de HTA y diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, y antecedentes de enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: biomarcadores cardíacos, Sar-Cov-2, COVID-19, morbilidad, mortalidad

ABSTRACT

Cardiac Enzymes as an Index of Morbidity and Mortality in COVID-19

Patients

Abstract

Introduction: Elevated concentrations of cardiac enzymes (troponins T and I, CK-MB) are associated with heart diseases such as severe myocarditis and left ventricular dysfunction. It has been evidenced that these enzymes elevate in patients affected by COVID-19 due to the microthrombosis caused by this pathology, as they indicate myocardial necrosis. Therefore, these biomarkers are used, especially in critical patients, to predict the risk of complications and mortality.

Objective: To analyze the behavior of cardiac enzymes as indicators of morbidity and mortality in patients with COVID-19. **Methodology:** A literature review was conducted. Various digital platforms linked to health areas, including PubMed, Scopus, Elsevier, and Springer Link, were examined to find relevant literature using keywords in English and Spanish. Boolean operators such as AND and OR were employed to optimize the results. **Results:** A total of 52 articles were reviewed, most of which involved individuals over 40 years of age, with a predominance of males over females and specific comorbidities. The results of cardiac enzymes revealed to be a prognostic factor for the presence of cardiovascular lesions, higher complications in patients, more extended hospital stays, and mortality. **Conclusions:** Mortality was significantly associated with elevated levels of cardiac enzymes. These enzymes in patients with COVID-19 were related to factors that include advanced age, hypertension and diabetes mellitus, obesity, sedentary lifestyle, and a history of cardiovascular disease.

Keywords: cardiac biomarkers, Sar-Cov-2, COVID-19, morbidity, mortality

INDICE

DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTOS	IV
RESUMEN	V
ABSTRACT.....	VI
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	5
MARCO TEÓRICO	6
OBJETIVOS	12
METODOLOGÍA	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19
CONFLICTO DE INTERÉS.....	20
BIBLIOGRAFÍA	21
ANEXOS	27

INTRODUCCIÓN

COVID-19 es una enfermedad causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que como bien sabemos es altamente contagioso y desencadenando así una pandemia global (1,2). Después de publicados por primera vez informes de casos y series de casos en diciembre de 2019, en Wuhan, China, de la modalidad Beta. Su brote lanzó la pandemia mundial de SARS-CoV-2 en 2020 (3). Pues al saber el SARS-CoV-2 comparte el 79% de su información genética con el SARS-CoV-1 y el 50% con MERS-CoV (4), denominados como virus respiratorios que muy probablemente se originó en murciélagos o pangolines (5).

El virus del SARS-CoV-2 se puede propagar de manera muy sencilla, ya sea por contacto directo a través de manos, ojos, nariz, boca y/o por transmisión aérea al toser o estornudar estas micropartículas pueden alcanzar a hasta 2 metros de distancia (5). El mecanismo de esta enfermedad se da a través de la proteína (S) del virus, pues al unirse con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), expresada en la superficie de varios tejidos (células alveolares tipo II en los pulmones, miocardio células esofágicas, células ileocólicas) da lugar a diferentes complicaciones sistémicas al comprometer la fisiología orgánica. (6).

Su principal característica es el compromiso respiratorio, Pues a pesar de que puede debutar de manera asintomática el mismo puede evolucionar con sintomatología respiratoria leve (80%), hasta llegar a un síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA) (20%), que puede resultar fatal culminando con la vida del paciente. Muchos pacientes afectados desarrollan neumonitis intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (SDRA), ambos asociados con mal pronóstico y alta mortalidad (7).

Durante el principio de la pandemia y por la poca información científica que se disponía, se creía que este virus solo afectaba el aparato respiratorio. Sin embargo a partir de la información recabada en los diferentes lugares afectados, se comprobó que un rol fundamental en la evolución de la enfermedad es la afectación cardiovascular influyendo directamente sobre la evolución y pronóstico de esta patología (8). Pues además de los síntomas respiratorios, los pacientes también suelen presentar disfunción multiorgánica, como inmunodeficiencia celular, activación de la coagulación y daño miocárdico, hepático y renal (9,10).

Wang *et al.* (11), realizaron un estudio en Wuhan, China, con 138 pacientes hospitalizados por COVID-19 reportando que el 7,2% tenía una lesión miocárdica aguda. Por otro lado, Huang *et al.* (12), en su investigación en esa misma ciudad, donde surgió la pandemia,

indicaron que el 12% de los pacientes con COVID-19 fueron diagnosticados igualmente con este tipo de lesión. Otros autores reportan que, los pacientes con COVID-19 con enfermedad arterial coronaria (CAD) subyacente que desarrollan lesión miocárdica tienen peores resultados en el hospital, a partir de estudios en China (13,14) .

Esta enfermedad consta de tres etapas: infección temprana, la pulmonar y la de hiperinflamación severa. Pues a pesar de que son diferentes etapas estas pueden llegar a superponerse como ha ocurrido en varios casos. A pesar de que muchos casos son asintomáticos y transitorios, otros se agravan a tal manera que comienzan a tener afectación sobre órganos secundarios (15). La infiltración que se origina en el parénquima, luego prolifera y afecta otros órganos y sistemas sobre todo el cardiovascular por la continuidad que tienen, provocando lesiones miocárdicas hipóxicas agudas, miocarditis, o tromboembolismos tanto arteriales como venosas (16,17).

En el caso de la miocarditis post Covid-19, la infiltración viral es directa, y el corazón es un órgano blanco para la inflamación sistémica (16,18), Cuando un paciente presenta patologías cardiovasculares previas la posibilidad de agravarse al infectarse con SarCov-2 se incrementan, favoreciendo a las neumonías y contribuyendo a la tasa de morbilidad (19). La pandemia provocó que en muchas casas de salud colapsaran y esto hizo que se limitara la capacidad de atención de los pacientes cardíacos, debido sobre todo a la poca disponibilidad de personal para su cuidado, sobre todo en naciones del tercer mundo (20).

Las enzimas cardíacas (troponinas T e I, CK-MB) se asocian a enfermedades cardíacas como la miocarditis grave y la disfunción ventricular izquierda. Son indicadores de necrosis miocárdica. En los tiempos actuales para detectar la necrosis miocárdica se utilizan estos biomarcadores, sobre todo en los pacientes críticos, para predecir el riesgo de complicaciones y mortalidad, logrando hasta el presente tener resultados muy satisfactorios (20).

El aumento en los niveles de troponinas en pacientes que presentan infecciones graves del sistema respiratorio ha sido ampliamente estudiado. Cuando se quiere establecer el riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes afectados por el SarCov 2, el rol de estas enzimas es primordial para el manejo de esta enfermedad y el efecto cardiovascular que lleva aparejado. La literatura indica que los pacientes con lesión miocárdica demostrada por que se elevan los niveles de las troponinas T o I, excediendo los valores de normales, tienen una relación directa y proporcional con el incremento de la morbilidad en estos pacientes (16).

Al afectarse el tejido cardíaco ocurre la muerte de células con la consecuente liberación al torrente sanguíneo de troponinas. Las troponinas I y T son específicas del corazón y no se detectan en personas sin daño. Cuando existe un síndrome coronario agudo, si se constatan estas enzimas cardíacas la probabilidad de fallecer del paciente se triplica. Mientras más grave sea el daño miocárdico más elevados son los niveles de estas troponinas, siendo muy específicas de la afectación a ese nivel. La concentración de éstas aumenta a las 3 o 4 horas de producida la lesión y mantienen estos niveles hasta dos semanas después (22).

Planteamiento del problema

Luego de casi cuatro años del primer caso de Covid-19 reportado en Wuhan, China (23). Varias cepas provocaron segundas y terceras olas de la pandemia, que se convirtió en una de las tasas más altas de infección de la era moderna con 60 millones de casos positivos y de los cuales un millón llegaron a fallecer hasta finales de 2020, siendo la afectación cardíaca uno de sus principales causas (24).

Independientemente de cuál sean los mecanismos subyacentes y la fisiopatología del efecto sobre el corazón de la COVID-19, una evaluación temprana integral de biomarcadores cardíacos y en específico las enzimas cardíacas conjuntamente con la clínica del paciente, pueden usarse de manera pragmática para diferenciar aquellos pacientes de alto riesgo, que requieran una monitorización intensa y tratamiento precozmente agresivo, de participantes de bajo riesgo, quienes pueden ser manejados con seguimiento ambulatorio. Sobre todo, en tiempos de escasez de recursos y dificultades para establecer prioridades como lo fue en la pandemia por COVID-19.

Los biomarcadores cardíacos en especial aquellas enzimas mencionadas son de bajo costo y fácil accesibilidad que en un marco general pueden desempeñar un papel muy importante en la identificación de una afectación cardíaca significativa que podría activar un estudio cardiológico y en caso necesario un adecuado seguimiento cardiovascular con diagnóstico e intervención personalizados, durante la hospitalización e incluso después de la recuperación de COVID-19, influenciando de manera directa sobre la morbimortalidad de estos pacientes.

Pregunta científica

¿Cuál es el comportamiento de las enzimas cardíacas como indicadores de morbimortalidad en pacientes con Covid-19?

JUSTIFICACIÓN

Luego de que el mundo pasara por algo más de dos años de pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 causante del COVID-19 y a pesar de no haberse erradicado por completo hasta la actualidad. Se ha demostrado que además de las afectaciones respiratorias existen otras complicaciones por otras patologías que se asocian a la infección previa. La presente investigación pretende recabar información sobre las enzimas cardíacas que demuestre el índice de morbimortalidad sobre estos pacientes. Los estudios de las complicaciones de este tipo asociados a la Covid-19 recién comienzan pues este tipo de enfermedad infecciosa apenas tenía impacto antes de 2019.

En cuanto a lo académico, la información recogida, tendrá vigencia, pues será recopilada de bases de datos científicas actualizadas, para que tanto los estudiantes en formación de cualquier área de la medicina y los profesionales de la salud, puedan aumentar y consolidar sus conocimientos en esta temática.

Con este estudio podrá verse la importancia de los indicadores bioquímicos en este tipo de patología, siendo los pacientes los beneficiarios directos de esta investigación que en el mejor de los casos ayudará a reducir la tasa de morbimortalidad en esta patología, además de que también aumentará el caudal bibliográfico de nuestra universidad, pues la información disponible no es suficiente, y en la mayor parte no se puede contextualizar a nivel de la región.

MARCO TEÓRICO

Covid-19

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. La mayoría de las personas infectadas por el virus experimentarán una enfermedad respiratoria de leve a moderada y se recuperarán sin requerir un tratamiento especial (21). Sin embargo, algunas enfermarán gravemente y requerirán atención médica. Las personas mayores y las que padecen enfermedades subyacentes, como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias crónicas o cáncer, tienen más probabilidades de desarrollar neumonía o síndrome respiratorio agudo grave (SRAS), insuficiencia renal, cardíaca o multiorgánica e incluso fallecer. Cualquier persona, de cualquier edad, puede contraer la COVID-19 y enfermar gravemente o morir (22,23).

Efecto de la infección sobre el sistema cardiovascular

La letalidad de la infección por SARS-CoV-2 está fuertemente asociada a la edad de los pacientes y el tipo de tratamiento que reciban, y va de ser inferior al 1% para niños hasta ser superior al 10% en pacientes mayores de 70 años (22). Sin embargo, en cualquier rango etario, la preexistencia de enfermedades cardiovasculares aumenta el riesgo de muerte entre 3 y 4 veces. De hecho, las principales complicaciones, y la principal causa de muerte, en pacientes con COVID-19 son eventos tromboticos, tromboembolismo venoso o coagulación intravascular diseminada (24).

Las bases fisiopatológicas de esto se deben a la existencia de circuitos de retroalimentación entre la enfermedad preexistente y el cuadro clínico producido por la infección. Por un lado, la COVID-19 cursa con importantes alteraciones hematológicas algunas típicamente asociadas a la respuesta antiviral, como ser la leucopenia (presente en el 80% de los pacientes internados), trombocitopenia (30%), y otras muy probablemente relacionadas a la respuesta inmune asociada como ser el incremento de citoquinas inflamatorias IL-6, IL-2, IL-7, interferón- γ , TNF- α y la presencia en sangre de niveles elevados de marcadores de riesgo tromboticos proteína C reactiva, dímero D, procalcitonina (24,25).

Por otro lado, la infección sistémica lleva a que la expresión o presencia de ECA2 en la membrana celular se reduzca significativamente, generando una desregulación del SRA porque la angiotensina 2 no es degradada, provocando un cuadro hipertensivo crónico al cual, sumado al estado protrombotico, aumenta significativamente el riesgo de tromboembolismo. Una de las principales razones para las cuales los pacientes tienen mayor

riesgo de contraer COVID-19, y también un peor desenlace pues es que muchas enfermedades como la hipertensión, diabetes, enfermedades coronarias, entre otras, determinan una desregulación crónica del SRA (25).

Más allá de dudas iniciales sobre el posible efecto del virus sobre el miocardio, resultados recientes en base a secuenciación de tejido en autopsias muestran que la infección directa no es una causa probable de la falla cardíaca que comúnmente se describían en pacientes terminales. En general, se considera que estos efectos sobre el sistema cardiovascular y el corazón son secundarios al cuadro de inflamación sistémica que produce el virus, es decir, son el desenlace de la endotelitis y de la formación de microtrombos. El endotelio es un actor central de la fisiología cardiovascular y numerosa evidencia apunta a que juega un rol preponderante en la patogenia del COVID-19 (24,25).

La afectación miocárdica por la Covid -19

La evidencia de daño cardíaco por COVID-19 se puede valorar a través de la evaluación del daño a los miocitos cardíacos. Esto se realiza midiendo los niveles séricos de enzimas cardíacas como las troponinas y la creatinina de origen miocárdico (25). Al inicio y durante el curso de la enfermedad la troponina es el biomarcador más fácil y más utilizado para rastrear la dinámica de lesión cardíaca en pacientes con el virus (26).

Un estudio observacional llevado a cabo por el autor Guo et al, evaluó la trayectoria de los niveles de troponina T cardíaca (TnT), en 144 pacientes hospitalizados que no tenían cardiopatía daño al ingreso. El 69,4% de los casos con afectación miocárdica poseían historial de al menos una patología cardiovascular (26). La mortalidad resultó superior en los pacientes con historial cardio- patológico de cardiopatía y niveles altos de troponina, así como también en los pacientes sin antecedentes de cardiopatía, pero igualmente con valores elevados de troponina. Por otro lado, aquellos pacientes que presentaban antecedentes cardiopatas, pero sus niveles de troponina eran bajos mostraron un mejor pronóstico, aunque es bueno señalar que no se excluyen pudiendo agravarse y morir (13).

Los datos recogidos indican que los pacientes con daño miocárdico evidenciado por el aumento de los niveles de troponinas cardíacas (T o I) superiores al rango de normalidad (10.000 ng/L), presentan una relación directa y proporcional con el incremento de la morbimortalidad hospitalaria (26).

Enzimas cardíacas

Las enzimas cardíacas son marcadores de lesiones que ocurren en las fibras del miocardio, estructuras proteicas ubicadas dentro de las células musculares denominados cardiocitos. El uso de marcadores bioquímicos es de gran utilidad en medicina, sean inflamatorios, tumorales o metabólicos. Desde luego, como todo examen auxiliar, deben interpretarse según el contexto clínico en el cual el profesional los solicita. El dosaje de las “enzimas cardíacas” ha demostrado ser de gran utilidad para tomar decisiones, debido a su gran utilidad en el ámbito cardiológico, se ha terminado por emplear a las enzimas cardíacas tales como la creatin-kinasa, troponina, entre otras, para el estudio de cardiopatías que comprometan con el bienestar del paciente. (26)(27).

Las mismas se elevarán en casos de estrés parietal que conlleva el aumento del cronotropismo e inotropismo miocárdicos, la cual se explica por “**Injuria Miocárdica**” al igual que en otros casos, tales como cuando sobreviene una condición que produzca sobrecarga sistólica sobre los ventrículos, donde podemos encontrar a una crisis hipertensiva, una estenosis aórtica severa descompensada, un bloqueo atrioventricular completo, una taquiarritmia sostenida por varios minutos o una insuficiencia cardíaca, se producirá también elevación de la troponina; y otras estructuras aledañas terminan también en la misma consecuencia, tales como un derrame pericárdico o una embolia pulmonar (28).

Las enzimas cardíacas como predictores de gravedad en pacientes con Covid-19.

Los altos niveles de troponina cardíaca están vinculadas al nivel de afectación por Covid-19, independientemente de la comorbilidad subyacente, como lo demuestran la investigaciones realizadas en diferentes contextos realizados durante la pandemia (28,29). En la investigación de Calvo *et al.*, se evaluó el pronóstico a corto plazo del valor de la troponina-T cardíaca específica de alta sensibilidad (hs-cTnT) y péptido natriurético pro-tipo B N-terminal (NT-pro-BNP) en el momento del ingreso hospitalario. Este estudio es considerado el mayor estudio europeo (n = 872) con pacientes infectados por COVID-19 con confirmación por laboratorio (27).

El NT-pro-BNP mostró un valor superior con respecto a la hscTnT, mejorando significativamente el poder discriminatorio del modelo estadístico. Además de los datos complementarios de la investigación de Calvo *et al.*, el valor predictivo negativo de NT-pro-BNP y hs-cTnT, en los casos con ventilación mecánica, y su seguimiento a los 30 y a los 50 días, aportó resultados sugestivos (27).

Los niveles séricos de corte de hs-cTnT y NT-pro-BNP fueron establecidos en >14 ng/L (que es el percentil 99 límite superior de referencia, según el fabricante) y >300 pg/mL, respectivamente. Se reportan niveles patológicos de hs-cTnT y NT-pro-BNP en el 34,6% y el 36,2% de los pacientes, respectivamente, mostrando ser fuertes predictores independientes de mortalidad y del criterio de valoración compuesto de mortalidad o necesidad de Ventilación mecánica, en los pacientes con Covid-19 (28).

Los péptidos natriuréticos son indicadores sensibles de estrés cardíaco hemodinámico, el cual está causado por la presencia de alguna isquemia o disfunción inflamatoria sistólica/diastólica del ventrículo izquierdo y sobrecarga del corazón derecho, secundaria a las consecuencias pulmonares de la Covid-19 (28).

Las troponinas se centran en diferentes aspectos de afectación cardiovascular en COVID-19. Son biomarcadores de lesión miocárdica, que pueden deberse a acción directa por presencia de virus ocasionado por el SARS-CoV-2 y miocarditis inflamatoria en el contexto de tormenta de citocinas o isquemia/infarto de miocardio como consecuencia del desequilibrio suministro-demanda de oxígeno o protrombótico, síndromes coronarios agudos o embolias pulmonares (29).

Valores referenciales, sensibilidad y especificidad.

Troponinas I y T: Estas se secretan cuando existe un daño del miocardio, proteínas que se forman después de un caso de ataque cardíaco se produce su liberación por descomposición del aparato contráctil. sus valores referenciales van de: troponina I: < 1 ng/dl, Troponina T: < 0,1 ng/dl. Con una sensibilidad de 79% y especificidad 75% VPP40% VPN 89% (32,34)

CK-MB: es un tipo de la creatina-cinasa. Es más específica aumenta cuando el corazón sufre daños, pero puede detectarse sólo durante un breve periodo de tiempo, su punto máximo a las 6 horas de iniciado el dolor torácico. Sus Valores referenciales: < 5 ng/dl. Con una sensibilidad de 78% y especificidad 58% VPP36% VPN 88% (34,35)

Mioglobina: es una proteína que se eleva en casos de lesión muscular ya sea cardíaco o esquelético. Esta en grandes cantidades puede resultar perjudicial para los riñones. Sus valores referenciales van de: < 60 ng/dl. Con una sensibilidad de 71% y especificidad 58% VPP33% VPN 81% (32,33)

Algunos laboratorios incluyen otras mediciones, como las de *lactato deshidrogenasa (LDH)* o *aspartato transaminasa (GOT o AST)*. Éstas ayudan a diagnosticar problemas cardíacos, pero en menor medida que las anteriores, punto máximo en 2 días. Sus valores referenciales son: LDH: 100-320 U/L, TGO:5-35 U/L (31)

Importancia pronóstica de las enzimas cardíacas en pacientes con Covid-19

Entre los estudios más recientes está el de Shi *et al.*, que contó con 416 ingresos por el virus, en la provincia china de Wuhan. De ellos, el 19,7% presentó cifras de troponina I elevadas, la media de edad fue de 64, y se mostró una mortalidad hospitalaria superior, si se compara con aquellos pacientes con valores normales de troponinas (51,2% vs. 4,5%). Ilustrativo resulta también el informe de la descompensación aguda en pacientes con insuficiencia cardíaca es común en pacientes con COVID-19. Hay una correlación inversa entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el nivel de la TnT. Los pulmones son los principales órganos afectados por COVID-19 en el que el parénquima pulmonar predominante anomalía, especialmente en la fase inicial de la infección, se desarrolla el SDRA, se ejerce mucha presión sobre el ventrículo derecho, lo que puede provocar dilatación e insuficiencia del ventrículo derecho (30).

Así, las troponinas son complementarios en la evaluación general de la afectación cardíaca en pacientes con dicho virus, como refieren diversos autores (27,31). Las investigaciones han estudiado el papel pronóstico de ambas troponinas y péptidos natriuréticos con hallazgos similares y, en particular, se demostró que BNP y NT-pro-BNP influyen significativamente para mejorar la precisión predictiva de las troponinas, en muchos de ellos (32,34).

Sin embargo, en dos estudios posteriores, con enfermedades cardiovasculares, los biomarcadores no lograron proporcionar información de pronóstico adicional después del ajuste por características clínicas iniciales, comorbilidades, parámetros vitales y valores de laboratorio que reflejan los parámetros de disfunción multiorgánica. Pero, es bueno señalar que, estos estudios se centraron en un tamaño limitado de muestra y una población seleccionada de pacientes críticos, respectivamente. De todas maneras, detectaron niveles más altos de biomarcadores cardíacos en pacientes con peor pronóstico (35,36).

La mayoría de los estudios sobre evaluación de riesgos de COVID-19 se realizaron en poblaciones asiáticas, europeas y norteamericanas. Brasil, junto con otros países sudamericanos, se vio gravemente afectada por la pandemia, con más de 20 millones de casos y medio millón de fallecidos a finales de agosto de 2021 (37).

En Brasil, un estudio multicéntrico evaluó un alto riesgo cardiovascular en la población y

encontró que la cTn es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria. Los pacientes incluidos en este estudio tenían biomarcadores cardíacos elevados, anomalías en el electrocardiograma o ecocardiograma, o manifestaciones cardíacas clínicamente relevantes (38).

Sin embargo, hasta el momento no existen estudios completos sobre el valor pronóstico de la cTn. En una población más variada hospitalizada con COVID-19 en Brasil, incluidos pacientes con menor riesgo cardiovascular, se reportó que estos pacientes son menos propensos a tener deterioro cardíaco directo por COVID-19 al ingreso, por lo que es necesario continuar con más profundidad la elevación de cTn en estos casos y las consecuencias que trae (38).

Antecedentes

A pesar de que el COVID-19 una enfermedad ocasionada por el SARS-CoV-2 fue una patología de gran impacto a nivel mundial de tal manera que se la considero una pandemia y que tras grandes esfuerzos de los profesionales de la salud al tratar de detener la misma enfocaron muchos recursos en estudiar esta patología, al momento no existe una recopilación de información, una revisión científica, en la cual relacionen la importancia del impacto de la encimas cardiacas como indicador de morbimortalidad en aquellos pacientes que acuden a un servicio hospitalario y son diagnosticados de esta enfermedad de gran importancia como lo es el COVID-19.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Analizar el comportamiento de las enzimas cardíacas como indicadores de morbimortalidad en pacientes con Covid-19, a través de una revisión bibliográfica

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir el valor pronóstico a corto plazo de la troponina-T cardíaca específica de alta sensibilidad (hs-cTnT) y CK-MB en pacientes con Covid-19.
- Interpretar la asociación entre las enzimas cardíacas y los factores de riesgo en el pronóstico de los pacientes infectados por SarCov-2.

METODOLOGÍA

Tipo de investigación

Revisión bibliográfica sobre las enzimas cardíacas como indicativos de morbimortalidad en pacientes con Covid-19, análisis descriptivo.

Fuentes de Información

Se realizaron búsquedas sobre enzimas cardíacas como indicativos de morbimortalidad en pacientes con Covid-19, mediante revisión de las publicaciones recopiladas en diferentes sitios de búsqueda como: PubMed, UpToDate, Springerlink, Doaj, Scielo, Elsevier, Medline. Preferiblemente indexadas en Scopus o Scimago entre los cuartiles I al IV, para garantizar calidad.

Estrategia de búsqueda y recolección de datos

Con el fin de recopilar la información, se hizo uso de plataformas digitales de áreas de salud. Las fuentes bibliográficas, todas fueron artículos científicos que reflejaban estudios de casos, meta-análisis e investigaciones en poblaciones. Se emplearon las palabras clave: biomarcadores cardíacos, Sar-Cov-2, morbilidad, mortalidad, para el idioma español; y cardiac biomarkers, Sar-Cov-2, morbidity, mortality, en inglés. El uso de operadores booleanos como AND y OR optimizaron las búsquedas para garantizar mejores resultados.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Artículos científicos sobre complicaciones cardiovasculares por la Covid-19 publicados de 2018 a 2023.
- Artículos en inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Artículos científicos donde solo se tenga acceso al abstract.
- Artículos de revistas sin ISSN.
- Literatura gris.

Organización de la Información

El proceso de selección del material se presentó mediante un diagrama de flujo. Luego con el material bibliográfico que cumple los criterios de elegibilidad, se elaboraron tablas de

datos de cada uno de ellos, que contengan los siguientes aspectos: autor, año de publicación, título, tipo de estudio, muestra y resultados; según cada objetivo de investigación.

Análisis de la Información

Todos los artículos fueron recopilados y analizados de diferentes maneras, según la utilidad que se les pretendía dar. Algunos fueron valorados para introducción y teórica, otros para resultados y discusión.

El primer paso tomado en cuenta será la revisión de algunos de sus datos, como son año de edición, autor, título y nombre de revista. Posteriormente se realizó la lectura del resumen, con el fin de identificar si guarda relación directa con la temática y los objetivos que se pretenden resolver. La última etapa fue constatar si los artículos cumplen o no con los criterios de selección diseñados.

RESULTADOS

Gracias a la revisión realizada se obtuvo como resultado al tratar de describir el valor pronóstico a corto plazo de la troponina-T cardíaca específica de alta sensibilidad (hs-cTnT) y la encima CK-MB en pacientes con Covid-19, basándonos en la descripción según Zhao et al.(39)/2020 en el cual realizó un Meta-análisis donde 51 estudios fueron tomados en cuenta, Las troponinas elevadas al ingreso se asociaron con un mayor riesgo de muerte posterior (cociente de riesgo 2,68). La probabilidad de muerte después de la prueba fue de alrededor de 42% para los pacientes con troponinas de ingreso elevadas y de 9% para aquellos con troponinas no elevadas al ingreso.

En comparación a lo que se menciona según Çinar et al.(40),/2021 donde 148 personas hospitalizadas por neumonía por COVID, de las cuales 138 sobrevivieron, se proclama que Para troponina-T los valores fueron de 6.2 ± 9.6 ng/dl en el caso de los sobrevivientes. Para los no sobrevivientes, los valores fueron de $89,6 \pm 66,0$ ng/dl. La relación entre ambas partes fue estadísticamente significativa con valor de $p < 0,001$. Describiendo así que mientras Los valores sean más altos de troponina se relacionaron con mortalidad intrahospitalaria más elevada ($p < 0,001$).

Por otro lado, la troponina cardíaca I ($p = 0,010$) fue un predictor independiente de la muerte hospitalaria por Covid-19. Con la ayuda del análisis de Kaplan-Meier los casos por covid con valores de troponina cardíaca I de 24,2 ng/dl tuvieron tasas de mortalidad significativamente más altas en comparación con aquellos con troponina cardíaca I $< 24,2$ ng/l. Los pacientes con niveles altos de TnT tuvieron niveles significativamente más altos de otros biomarcadores de lesión cardíaca, por ejemplo, CK-MB (mediana [IQR], 817,4 [336,0-1944,0] con respecto a aquellos con niveles normales, 141,4 [39,3-303,6] ng/dl.

Si se contrasta según lo que menciona Hanna et al.(41)/2023 estudio en donde 101 pacientes ingresados por COVID. El 26,7% que fallecieron durante hospitalización los valores de TnT tuvieron una media de 0,4 ng/dl con igual DE (desviación estándar) para aquellos pacientes que fueron dados de alta. En comparación con la de los fallecidos, la media fue de 1 ng/dl con DE de 0,40, que si bien se puede evidenciar una gran diferencia en cuanto a lo que se menciona en el estudio realizado por Çinar et al.(40),/2021 cuyos valores se encuentran por encima.

Algo de mucha relevancia que cabe mencionar según estudios de Liu et al.(42)/2023 en donde 191 pacientes, con media de edad de 66 años. Con un predominio de un 62% para los hombres en donde 67 pacientes presentaron niveles altos de TnT, mientras que 124 pacientes presentaron niveles bajos y si a esto sumamos lo descrito por Dash et al.(43)/2023 en donde 120 pacientes ingresados con COVID 19, con edad promedio de 63 años y el 55% de los casos eran hombres, se encontró niveles elevados de Troponina en relacionaron con HTA en el 51% de los casos y con DM en el 34% de los casos logrando evidenciar que los factores predisponentes al aumento de morbimortalidad es una edad superior a los 60 años, el género masculino, enfermedades crónicas concomitantes, además de claro cómo se evidencio una elevación en las enzimas cardiacas.

Pues así lo menciona Guo et al.(44),/2020 un estudio en donde 187 pacientes, de los cuales 144 fueron dados de alta y 43 fallecieron. Todos ingresados por Covid-19 demostraban niveles altos de TnT con factores de riesgo como presencia de HTA, cardiomiopatía y diabetes, daño renal, y coagulopatía. Todos con valor de $p= 0,001$. De igual manera lo describe Artico et al.(46)/2023 En donde con una Muestra de 519 pacientes, con edad promedio de 61 años y un 69% de ellos, hombres. Los pacientes con TnT alta fueron hombre en el 71% de los casos y presentaron HTA en el 47%; obesidad en el 43% y DM en el 25%. De esta manera se demuestra según los varios estudios mencionados que comparten las mismas características al momento de influir en morbimortalidad.

DISCUSIÓN

Según se ha podido constatar en diferentes estudios de cohorte, la infección por virus SARS-CoV-2 ha estado relacionada poderosamente con la presencia de diferentes patologías cardiovasculares. Entre las principales están el infarto de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias, entre otras. Las manifestaciones clínicas, en el caso particular del virus COVID-19, pueden variar de síntomas respiratorios asintomáticos a leves, incluso severas. Éstas últimas pueden desencadenar insuficiencia respiratoria y cardíaca (47).

El mecanismo por el cual el virus del SARS-CoV-2 incide negativamente en el sistema cardiovascular es complejo y todavía no está bien definido en el ámbito científico. Un posible mecanismo de daño directo es el efecto citotóxico del SARS-CoV-2 sobre el endotelio que puede causar microtrombosis difusa. En diferentes evaluaciones con personas fallecidas, se han detectado microtrombos de fibrina no oclusiva (sin lesión isquémica). Otro mecanismo potencial es la lesión miocárdica directa inducida por el virus y el potencial de miocarditis. Pues en varios casos se ha detectado SARS-CoV-2 en el miocardio (48).

En lo relativo a factores de riesgo asociados a niveles altos de marcadores cardiovasculares, Dash et al.(43), en su estudio halla relación entre altos niveles de troponina y HTA, DM2 y cardiopatía isquémica, mas no estadísticamente significativa. Artico et al. (46), igualmente encuentra relación entre niveles altos de troponina con HTA y DM, sin llegar a ser estadísticamente significativa. Hanna et al.(41), por su parte, tampoco localiza valores estadísticamente significativos, ni para HTA, ni en pacientes con DM.

Todo lo contrario se reflejó en Liu et al.(42), en dónde sí el valor p fue estadísticamente significativo ($p=0,0001$). Al igual que Guo et al.(44), que en su grupo de muestra, halla niveles altos de TnT con estrecho vínculo para patologías como HTA, cardiomiopatía y diabetes, daño renal, y coagulopatía. Todos con valor de $p= 0,001$. Cabe el resaltar, que, en el caso del daño renal, los estudios abogan por su aparición en pacientes cuya hospitalización incluyó paso por UCI (unidad de cuidados intensivos). La aparición de daño renal se estima en más del 50% de los casos ingresados en UCI (49).

En la misma línea, enfermedades como la DM y la HTA, como bien es conocido, están bastante presentes en la población con insuficiencia cardíaca (IC). Son consideradas factores de riesgo significativos en el desarrollo de la misma. En el caso de la primera (DM), se estima presente en alrededor del 25% de los pacientes con IC (50).

En el caso de la Hipertensión Arterial, en pacientes con Covid, según estudios, la presencia de comorbilidades como la HTA puede condicionar su presencia hasta 2,5 veces más. Siendo mortal, en 3.8 más pacientes con HTA, que en una población común (51).

Por otro lado, Dash et al. (43), solamente encontró valores de p significativos en lesión cardíaca y mortalidad. Datos similares se hallaron en Zhao et al.(39), en donde altos niveles de troponina al ingreso, se asociaron con mortalidad (42% de los pacientes). Siendo un riesgo 2,68 veces mayor. Çinar et al.(40) también arroja en su estudio, relación de peso entre mortalidad y niveles altos de TnT en pacientes con Covid19. Las investigaciones en pacientes hospitalizados con el virus han corroborada la idea de que cerca del 10-20% de los pacientes poseen niveles altos de troponina cardíaca, y que esto era más común aquellos con ingresos en UCI y los fallecidos (52).

CONCLUSIONES

Tras realizar esta revisión bibliográfica se logró concluir que mientras los valores de las enzimas cardíacas específicamente las troponinas T,I y CK-MB sean más elevados mayormente demostraron ser un factor pronóstico para la presencia de lesiones cardiovasculares, mayores complicaciones en pacientes, mayor estadía hospitalaria y consecuentemente aumente la tasa de morbimortalidad en aquellos pacientes que ingresan al servicio hospitalario por consecuencia de Covid-19.

De igual manera se logró concluir que la relación que mantienen los valores críticos de las enzimas cardíacas como troponinas T,I y CK-MB se debe a la presencia concomitante de enfermedades crónicas como la HTA, cardiopatías previas, Diabetes Mellitus, en varios casos también con fallo renal, pero especialmente con mayor estadía hospitalaria, ingresos en UCI demostrando que mientras más se encuentren elevadas aquellas enzimas mencionadas peor pronóstico tanto a corto como largo plazo padecerá el paciente.

Otro aspecto que se logró aclarar gracias a esta revisión fueron los factores de riesgo predisponentes al aumento de la morbimortalidad que van de la mano con valores elevados de las enzimas cardíacas como lo son como las troponinas T,I y CK-MB pues: La edad avanzada, el género masculino, al igual obesidad y sedentarismo, que son condicionantes importantes que influyen directamente en el desarrollo de la DM, HTA y antecedentes de enfermedades cardiovasculares, todos estos enmarcados como factores de mal pronóstico para aquel paciente que se encuentra afectado por el virus del SARS-CoV-2.

CONFLICTO DE INTERÉS

No se declararon conflictos de interés alguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
2. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virology.* 2020;35.
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu X, Xia J, Liu H. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475-81.
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565-74.
5. Carlotti A, Carvalho W, Johnston C, Rodríguez I, Delgado A. Diagnostic and Management Protocol for pediatric patients. *Clinics.* 2020;(75).
6. Li S, Tang Z, Li Z, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: The target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:1021-6.
7. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 14(3):247-50.
8. Ochoa L, Ferrer D. Daño cardiovascular en la COVID-19: Una extensión de la enfermedad pulmonar. *CorSalud.* 2021;13(1):68-85.
9. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14.
10. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-6.
11. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan,

- China. JAMA. 2020;323.
12. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
 13. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5.
 14. Dong N, Cai J, Zhou Y, Liu J, Li F. End-stage heart failure with COVID-19: strong evidence of myocardial injury by 2019-nCoV. *JACC Heart Fail*. 2020;8.
 15. Clerkin K, Fried J, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin J, Masoumi A. . Covid-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-55.
 16. Tucker N, Chaffin M, Bedi K, Papangeli I, Akkad A, Arduini A. Myocyte Specific Upregulation of ACE2 in Cardiovascular Disease: Implications for SARS-CoV-2 mediated myocarditis. *Circulation*. 142(7):708-10.
 17. Vigorito C, Faggiano P, Mureddu G. Covid-19 pandemic: What consequences for cardiac rehabilitation? *Monaldi Arch Chest Dis*. 2020;90(1).
 18. South A, Diz D, Chappel M. Covid-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):1084-90.
 19. Phillips M, Turner P, Wade D, Walton K. Rehabilitation in the wake of Covid-19 - A phoenix from the ashes. *BSRM*. 2020;2020(1).
 20. De la Torre L. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19. *CorSalud*. 2020;12(2):171-83.
 21. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1).
 22. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389-99.
 23. Fauci A, Lane H, Redfield R. Covid-19 -Navigating the Uncharted. *N Engl J Med*.

- 2020;382:1268-9.
24. Cannata F, Bombace S, Stefanini G. Cardiac biomarkers in patients with COVID-19: pragmatic tools in hard times. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(7):566-8.
 25. Lawal I, Knatle M, Mokoala K, Farate A, Sathekge M. Cardiovascular disturbances in COVID-19: an updated review of the pathophysiology and clinical evidence of cardiovascular damage induced by SARS-CoV-2. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2022;22(93).
 26. Lippi G, Lavie C, Sanchis F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020;63(3):390-1.
 27. Calvo A, Izquierdo A, Subirana I. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:576-83.
 28. Mueller C, McDonald K, de Boer R. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715-31.
 29. Giustino G, Pinney S, Lala A. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2011-23.
 30. Jain S, Liu Q, Raikhelkar J, Fried J, Elias P, Poterucha T. Indications for and findings on transthoracic echocardiography in COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33:1278-84.
 31. Qin J, Cheng X, Zhou F. Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. *Hypertension.* 2020;76:1104-12.
 32. Manocha K, Kirzner J, Ying X. Troponin and Other Biomarker Levels and Outcomes Among Patients Hospitalized with COVID-19: Derivation and Validation of the HA2T2 COVID-19 Mortality Risk Score. *J Am Heart Assoc.* 2020;(e018477).
 33. Deng P, Ke Z, Ying B, Qiao B, Yuan L. The diagnostic and prognostic role of myocardial injury biomarkers in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Chim Acta.* 2020;510:186-90.

34. Gao L, Jiang D, Wen X. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir Res.* 2020;21.
35. Omland T, Prebensen C, Roysland R. Established Cardiovascular Biomarkers Provide Limited Prognostic Information in Unselected Patients Hospitalized With COVID-19. *Circulation.* 2020;142:1878-80.
36. Metkus T, Sokoll L, Barth A. Myocardial injury in severe COVID-19 compared to non-COVID Acute Respiratory Distress Syndrome. *Circulation.* 2021;143(6):553-65.
37. Stefanini G, Chiarito M, Ferrante G. Humanitas COVID-19 Task Force, Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart.* 2020;106:1512-8.
38. Almeida G, Braga F, Jorge J. Prognostic value of Troponin-T and BType natriuretic peptide in patients hospitalized for COVID-19. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115:660-6.
39. Zhao BC, Liu WF, Lei SH, Zhou BW, Yang X, Huang TY, et al. Prevalence and prognostic value of elevated troponins in patients hospitalised for coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 2 de octubre de 2023];8(1):88. Disponible en: <https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-020-00508-6>
40. Çınar T, Hayıroğlu Mİ, Çiçek V, Kılıç Ş, Asal S, Doğan S, et al. Prognostic significance of cardiac troponin level in Covid-19 patients without known cardiovascular risk factors. *The American Journal of Emergency Medicine* [Internet]. julio de 2021 [citado 29 de septiembre de 2023];45:595-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735675720311529>
41. Hanna HWZ, Salam R, Youssef MM, El Aziz RA, Saeed M. Cardiac Troponin-I and COVID-19: a prognostic tool for in-hospital mortality. *Alexandria Journal of Medicine* [Internet]. 31 de diciembre de 2023 [citado 1 de octubre de 2023];59(1):59-67. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/20905068.2023.2237757>
42. Liu A, Hammond R, Chan K, Chukwuenweniwe C, Johnson R, Khair D, et al. Normal high-sensitivity cardiac troponin for ruling-out inpatient mortality in acute COVID-19. Yamamoto R, editor. *PLoS ONE* [Internet]. 21 de abril de 2023 [citado 2 de octubre de

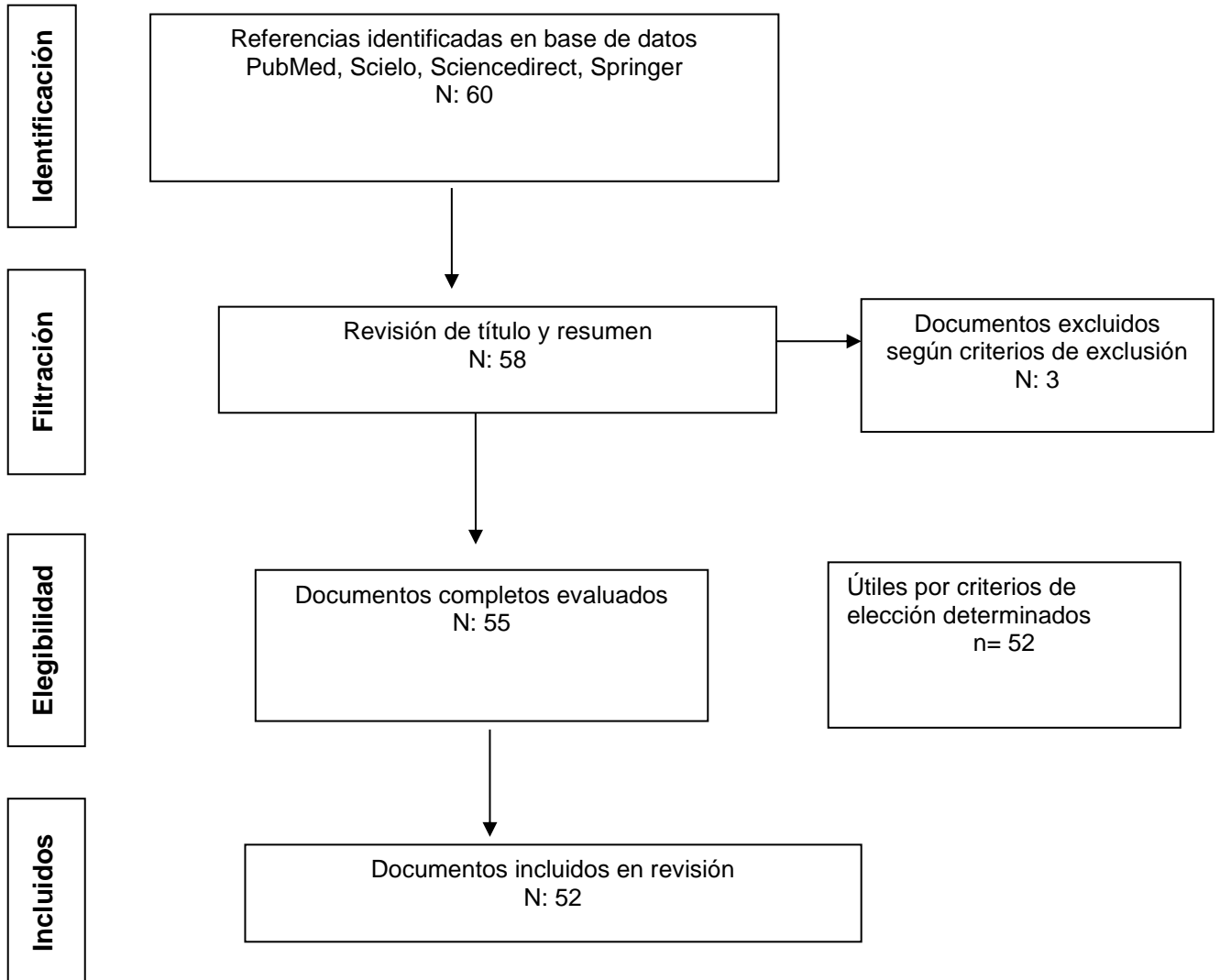
- 2023];18(4):e0284523. Disponible en:
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0284523>
43. Dasht J, Askari VR, Tayyebi M, Ahmadi M, Heidari-Bakavoli A, Baradaran Rahimi V. Increasing cardiac troponin-I level as a cardiac injury index correlates with in-hospital mortality and biofactors in severe hospitalised COVID-19 patients. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. marzo de 2023 [citado 2 de octubre de 2023];29(3):250-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1341321X22003142>
 44. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5.
 45. Zhao D, He Y, Dian Y, Meng Y, Zeng F, Deng G. Elevated troponin levels predict the reduced efficacy of Paxlovid in COVID-19 patients. *Journal of Infection* [Internet]. agosto de 2023 [citado 29 de septiembre de 2023];87(2):148-50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445323002001>
 46. Artico J, Shiwani H, Moon JC, Gorecka M, McCann GP, Roditi G, et al. Myocardial Involvement After Hospitalization for COVID-19 Complicated by Troponin Elevation: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Circulation* [Internet]. 31 de enero de 2023 [citado 1 de octubre de 2023];147(5):364-74. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060632>
 47. Dhakal BP, Sweitzer NK, Indik JH, Acharya D, William P. SARS-CoV-2 Infection and Cardiovascular Disease: COVID-19 Heart. *Heart, Lung and Circulation* [Internet]. julio de 2020 [citado 3 de octubre de 2023];29(7):973-87. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1443950620302717>
 48. De Michieli L, Jaffe AS, Sandoval Y. Use and Prognostic Implications of Cardiac Troponin in COVID-19. *Heart Failure Clinics* [Internet]. abril de 2023 [citado 29 de septiembre de 2023];19(2):163-76. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551713622000575>
 49. Martín de Francisco Á, Fernández Fresnedo G. Enfermedad renal en la COVID-19 persistente: un objetivo inmediato para Nefrología. *Nefrología* [Internet]. enero de 2023 [citado 3 de octubre de 2023];43(1):1-5. Disponible en:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699522000819>

50. Šimić S, Svaguša T, Prkačin I, Bulum T. Relationship between hemoglobin A1c and serum troponin in patients with diabetes and cardiovascular events. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. diciembre de 2019 [citado 3 de octubre de 2023];18(2):693-704. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40200-019-00460-9>
51. Cheyne S, Chakraborty S, Lewis S, Campbell S, Turner T, Norris S. What could health technology assessment learn from living clinical practice guidelines? *Front Pharmacol* [Internet]. 24 de agosto de 2023 [citado 3 de octubre de 2023];14:1234414. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1234414/full>
52. Mueller C, Giannitsis E, Jaffe AS, Huber K, Mair J, Cullen L, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with COVID-19. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care* [Internet]. 11 de mayo de 2021 [citado 29 de septiembre de 2023];10(3):310-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/10/3/310/6154323>

ANEXOS

ANEXO NO.1 DIAGRAMA DE FLUJO



ANEXO NO.2 TABLA DE RESULTADOS DE ENZIMAS CARDIACAS COMO INDICE DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19.

Autor/año	Caracterización de la muestra	Resultados principales acorde a objetivos
Zhao et al.(39)/2020	Meta-análisis en el cual 51 estudios fueron tomados en cuenta.	Las troponinas elevadas al ingreso se asociaron con un mayor riesgo de muerte posterior (cociente de riesgo 2,68). La probabilidad de muerte después de la prueba fue de alrededor de 42% para los pacientes con troponinas de ingreso elevadas y de 9% para aquellos con troponinas no elevadas al ingreso.
Çinar et al.(40),/2021	148 personas hospitalizadas por neumonía por COVID, de las cuales 138 sobrevivieron.	<p>Para troponina-T los valores fueron de 6.2 ± 9.6 en el caso de los sobrevivientes. Para los no sobrevivientes, los valores fueron de $89,6 \pm 66,0$. La relación entre ambas partes fue estadísticamente significativa con valor de $p < 0,001$. Los valores altos de troponina se relacionaron con mortalidad intrahospitalaria ($p < 0,001$).</p> <p>La troponina cardíaca I ($p = 0,010$) fue un predictor independiente de la muerte hospitalaria por Covid-19. Con la ayuda del análisis de Kaplan-Meier los casos por covid con valores de troponina cardíaca I de $24,2 \text{ ng/l}$ tuvieron tasas de mortalidad significativamente más altas en comparación con aquellos con troponina cardíaca I $< 24,2 \text{ ng/l}$</p> <p>Los pacientes con niveles altos de TnT tuvieron niveles significativamente más</p>

		altos de otros biomarcadores de lesión cardíaca, por ejemplo, péptido natriurético N-terminal (NT-proBNP) (mediana [IQR], 817,4 (336,0-1944,0) con respecto a aquellos con niveles normales, 141,4 [39,3-303,6] pg/ml
Hanna et al.(41)/2023	101 pacientes ingresados por COVID, de los cuales 52 eran hombres. El 26,7% fallecieron durante hospitalización	Los valores de TnT tuvieron una media de 0,4 con igual DE (desviación estándar) para aquellos pacientes que fueron dados de alta. En el caso de los fallecidos, la media fue de 1 con DE de 0,40.
Liu et al.(42)/2023	191 pacientes, con media de edad de 66 años. 62% de ellos, hombres	67 pacientes presentaron niveles altos de TnT, mientras que 124 pacientes presentaron niveles bajos.
Dash et al.(43)/2023	120 pacientes ingresados con COVID 19, con edad promedio de 63 años y hombres en el 45% de los casos.	Los niveles altos de Troponina se relacionaron con HTA en el 51% de los casos; con DM en el 34%.

ANEXO NO.3 TABLA DE RESULTADOS FACTORES DE RIESGO QUE SE RELACIONAN CON LA ELEVACION DE EZIMAS CARDIACAS.

Autor/año	Caracterización de la muestra	Resultados principales acorde a objetivos
Guo et al.(44)/2020	187 pacientes, de los cuales 144 fueron dados de alta y 43 fallecieron. Todos	Los niveles altos de TnT con factores de riesgo como presencia de HTA, cardiomiopatía y diabetes, daño renal, y coagulopatía. Todos con valor de p= 0,001.

	ingresaron por Covid	
Zhao et al.(45),/2023	277 pacientes, de los cuales, los niveles altos de troponina fueron encontrados en 36 pacientes, en el momento de admisión.	Los niveles altos de troponina se asociaron significativamente con pacientes mayores de 65 años (p=0,001) y con presencia de comorbilidades como enfermedad coronaria (p=0,005) e hipertensión (p=0,001)
Hanna et al.(41)/2023	101 pacientes ingresados por COVID, de los cuales 52 eran hombres. El 26,7% fallecieron durante hospitalización	No se halló relación estadísticamente significativa entre los valores de TnT y antecedentes de HTA (p=0,257) ni DM (p=0,708).
Artico et al.(46)/2023	Muestra de 519 pacientes, con edad promedio de 61 años y un 69% de ellos, hombres.	Los pacientes con TnT alta fueron hombre en el 71% de los casos y presentaron HTA en el 47%; obesidad en el 43% y DM en el 25%.
Dash et al.(43)/2023	120 pacientes ingresados con COVID 19, con edad promedio de 63 años y hombres en el 45% de los casos.	Se halló también relación entre niveles altos de troponina y HTA, DM2 y cardiopatía isquémica. Todos, sin ser estadísticamente significativo, salvo en la relación entre lesión cardíaca y mortalidad (p < 0,001) Los niveles altos de Troponina se relacionaron con HTA en el 51% de los casos; con DM en el 34%.
Liu et al.(42)/2023	191 pacientes, con media de edad de 66 años. 62% de ellos, hombres	Los niveles altos de Troponina se relacionaron significativamente con HTA, Diabetes, insuficiencia cardíaca y edad (p<0,0001)



Juan José Rodríguez Novillo portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 0302491584. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación "Enzimas cardíacas como índice de morbimortalidad en pacientes con COVID-19." de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 01 de noviembre de 2023

F: 

Juan José Rodríguez Novillo

C.I. 0302491584