



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**TITULO DE TESIS:**

**“Actividad en suero de biomarcadores cardiacos y su relación pronostica en  
pacientes con infección por el virus SARS COV-2 atendidos en hospital  
Juárez de México”**

**PRESENTA:**

**MARTÍN HIDALGO ÁLVAREZ**

Residente de tercer año de la especialidad de cardiología

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA**

**CIUDAD DE MEXICO FEBRERO 2021**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

Este trabajo titulado: “**Actividad en suero de biomarcadores cardiacos y su relación pronostica en pacientes con infección por el virus SARS COV-2 atendidos en hospital Juárez de México.**” Con numero de registro: **HJM 029/20-R** presentado por **Hidalgo Álvarez Martín**, se presenta en forma y con visto bueno por el tutor principal de tesis **Dr. Leobardo Valle Molina** con fecha febrero 2021 para su impresión final.

---

### **Subdirector de Enseñanza**

Dr. Jaime Mellado Abrego

---

### **Jefe de Posgrado**

Dr. Víctor Manuel Flores Méndez

---

### **Profesor titular del curso de cardiología**

Dr. Ismael Hernández Santamaría

---

### **Director de Tesis**

Dr. Leobardo Valle Molina

## **ASESOR DE TESIS**

Dr. Jesús Chacón Sánchez  
Especialista en: Epidemiología Clínica  
M en C Investigación Clínica

Adscripción: División de Mejora a la Gestión de los Servicios de Salud (DMGSS)  
Coordinación de Políticas de Salud, Unidad de Educación, Investigación y Políticas  
en Salud. Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro  
Social.

Calle Durango 289, 9° Piso. Col. Roma, 06700, Ciudad de México.

## DEDICATORIA

A mis padres, quienes siempre han confiado en mí y me han dado más de lo necesario. Por su apoyo incondicional y el ejemplo de conducirme en la vida con honradez, persistencia, disciplina y valores.

A mi hermano quien a pesar de estar lejos siempre cuento con su apoyo cuando es necesario.

A excelentes personas que, sin su ayuda, esto no hubiera sido posible: Dra. Rosario Flores, Dra. Anallely Moctezuma, Dra. Vianey Zunzún, Dra. Ana Claudia Martínez, Dra. Araceli Álvarez por su apoyo incondicional en los momentos más difíciles en esta parte de mi formación, por lo que viviré eternamente agradecido.

## **AGRADECIMIENTOS**

A todas aquellas personas que de alguna manera fueron parte de mi camino (pacientes, colegas, amigos, personal del hospital).

Al Dr. Dr. Ismael Hernández Santamaría por brindarme la oportunidad de estar en este grupo selecto de especialistas

A los maestros de vida y academia que han estado presentes desde el inicio de este viaje, iniciando por el Dr. Ismael Hernández, Dr. Leobardo Valle, Dr. Horacio Pérez, Dra. Leticia Castellanos, Dr. Mariano Esquivel, Dr. Octavio Medel, Dr. Fausto García, Dr. Rabindranath Benítez, Dr. Juan Almanza y al Dr. Luis López y Dr. Eduardo Uruchurtu, por sus enseñanzas, amistad, ejemplo y buen trato.

A mis amigos y compañeros, con quienes conviví como una segunda familia: Dr. Guillermo Burelo, Dr. Raúl Hernández, Dr. Carlos Alcocer, Dra. Jessica Amador, Dr. Miguel Chagoya, Dr. Miguel Pineda, Dra. Gabriela Aguilar, Dra. Fernanda Rodríguez, Dr. Rubén Nicolás, Dr. Francisco Ixta, Dr. Héctor Mondragón. Dr. Erik Briceño, Dr. Leibnitz Tapia, Dr. Josué Sandoval, Dr. Juan Carlos Betancourt, Dra. Aholibama Estrada, Dr. Irving Torres, Dr. Mauricio Zúñiga, Dr. Jorge Paz, Dr. Hugo Solís.

A mis asesores de tesis, por su tiempo y paciencia: Dr. Jesús Chacón Sánchez y Dr. Leobardo Valle Molina.

Al Hospital Juárez de México por brindarme la oportunidad de formarme como cardiólogo clínico.

## **CONTENIDO**

I.	RESUMEN DE LA INVESTIGACION.....	7
II.	INTRODUCCION.....	8
III.	GENERALIDADES.....	9
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
V.	JUSTIFICACION.....	16
VI.	OBJETIVOS.....	17
VII.	METODOLOGIA.....	18
VIII.	RESULTADOS.....	27
IX.	DISCUSION.....	48
X.	CONCLUSIONES.....	50
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	56

## I. RESUMEN

### **Introducción:**

En la enfermedad por COVID-19 se ha establecido que los pacientes con enfermedad cardiometabólica de base, tienen mayor riesgo de presentar desenlaces adversos. Esto ha incrementado el interés en estudiar variables cardiovasculares relevantes, para plantear su correlación con los desenlaces clínicos en esta población.

**Objetivo:** describir el valor pronóstico de los biomarcadores cardíacos en la enfermedad por COVID-19.

### **Métodos**

#### **Diseño de investigación.**

Se realizará un estudio descriptivo, transversal analítico, prospectivo, longitudinal para conocer los niveles séricos de biomarcadores de daño cardiovascular medidos en pacientes con infección por el virus SARS CoV-2 durante el periodo de hospitalización y su correlación con el desenlace clínico (gravedad de la enfermedad y la sobrevida).

### **Resultados**

Durante el periodo de estudio se ingresaron 49 pacientes, 26 fallecieron y 23 vivieron, 9 (34.6%) mujeres en el grupo de fallecidos y 6 (26.1%) en el de los no fallecidos, mientras que en el grupo de hombre entraron 17(65.4%) en el grupo de fallecidos y 17 (73.9%) en el de vivos.

Al analizar la relación entre los pacientes que fallecieron y los que sobre vivieron, encontramos una relación lineal negativa para la variable edad, lo cual nos dice que no es una variable que influye en el desenlace de los pacientes.

A la relación entre los pacientes que fallecieron y los que sobre vivieron, encontramos una relación lineal positiva para la variable CK, aunque con una relación lineal débil entre las variables, lo cual nos dice que es una variable que pudiera influir en el desenlace de los pacientes.

A la relación entre los pacientes que fallecieron y los que sobre vivieron, encontramos una relación lineal positiva para la variable CK-MB, aunque con una relación lineal débil entre las variables; lo cual nos dice que es una variable que puede influir en el desenlace de los pacientes.

### **Conclusiones**

Es razonable plantear el uso de estos biomarcadores en la estratificación del riesgo y el seguimiento de dichas variables de forma intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 y enfermedad cardiovascular establecida, pues esta información puede permitir realizar intervenciones más tempranas, oportunas y agresivas en este subgrupo de pacientes, para anticipar y, en lo posible, evitar complicaciones con la intención de preservar su vida. Sin embargo, debe realizarse un cauteloso análisis de esta recomendación y una selección adecuada de los pacientes de alto riesgo cardiovascular y con COVID-19, pues generalizar el uso de estas ayudas diagnósticas en la población podría hacer que se incurra en aumento de los costos.

## II. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se vive, en el mundo, un estado de emergencia para la salud pública ocasionado por la pandemia por enfermedad debido al coronavirus 2019 (COVID-19). Esta condición clínica, cuyo espectro clínico varía desde el paciente asintomático hasta la muerte, se caracteriza por compromiso respiratorio en grado variable, con evolución a neumonía de predominio intersticial, síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), disfunción multiorgánica, tormenta de citoquinas, compromiso cardiovascular, hipercoagulabilidad y choque, lo cual produce elevada mortalidad<sup>1,2</sup>. La miocarditis y la lesión miocárdica aguda se han considerado importantes determinantes de la mortalidad por COVID-19<sup>3,4</sup>, y algunos autores han descrito el “síndrome cardiovascular por Coronavirus” como una entidad clínica que amerita discusión especial<sup>5</sup>. Ya en los brotes anteriores por MERS y SARS se había descrito la asociación entre infección por coronavirus y miocarditis, con reportes con confirmación diagnóstica por resonancia magnética nuclear<sup>5,6</sup>. Así mismo, se ha establecido que los pacientes con enfermedad cardiometabólica de base tienen mayor riesgo de presentar desenlaces adversos en comparación con la población sana. Son condiciones como la obesidad, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, así como el compromiso cardiovascular establecido previamente, como los pacientes con enfermedad coronaria o cerebrovascular conocida<sup>2,7</sup>. Esto ha despertado el interés de valorar a partir de estudios observacionales, variables cardiovasculares relevantes, incluidos biomarcadores cardíacos, para plantear su correlación con desenlaces clínicos en esta población<sup>3</sup>. El objetivo de esta revisión es describir el valor pronóstico de los biomarcadores cardíacos en la enfermedad por COVID-19.

### III. GENERALIDADES

Los coronavirus son toda una familia de virus que recibe su nombre de su estructura, ya que tienen una proteína de superficie que causa prominencias o espinas que recuerdan a una corona en la imagen del microscopio electrónico.<sup>1</sup>

Hay cuatro tipos de coronavirus (HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1) que en realidad son viejos conocidos, ya que son endémicos en la especie humana. Son causa frecuente de infecciones respiratorias leves debido a que suponen aproximadamente un 15-30% de todos los cuadros catarrales.<sup>1,2</sup>

En 2003 se produjo la primera epidemia grave por coronavirus conocida como SARS por el acrónimo inglés de *Severe Acute Respiratory Syndrome*. El brote afectó a 8.096 pacientes en 29 países, con 774 (10%) fallecidos por neumonía grave. Todavía hoy no existe vacuna ni tratamiento antiviral efectivo. Los principales factores asociados con la mortalidad fueron la edad mayor de 60 años y la presencia de patología de base como diabetes, cáncer, enfermedad cardiovascular o pulmonar.<sup>3</sup>

La infección por SARS podría haber estado asociada con complicaciones cardiovasculares, aunque la evidencia no es muy clara ya que solo se tienen datos derivados de series de casos. No parece haber sido causa de síndrome coronario agudo o de disfunción ventricular. El síntoma más frecuente fue la taquicardia, y otras manifestaciones descritas fueron la hipertensión y la bradicardia, generalmente autolimitadas y no muy importantes.<sup>1,3</sup> El siguiente brote epidémico fue el MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) que apareció en Arabia Saudita en 2012. Se han reportado 2.494 casos confirmados con 858 fallecidos, lo que supone una tasa de mortalidad de 34%. Los factores asociados con la mortalidad fueron edad, sexo masculino, enfermedad cardíaca, renal o pulmonar de base, hipertensión o cáncer.<sup>1,2</sup>

**El nuevo coronavirus: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* y COVID-19**

El 31 de diciembre de 2019 se comunicaron varios brotes de neumonía de causa desconocida que compartían el antecedente epidemiológico de cercanía a un mercado de marisco y animales vivos en la ciudad china de Wuhan. El 9 de enero de 2020 se identificó como causante a un nuevo coronavirus, que recibiría el nombre de SARS-CoV-2.<sup>4</sup>

La infección por SARS-CoV-2 causa una enfermedad respiratoria grave similar al brote previo por SARS-CoV de 2003. La transmisión parece ser fundamentalmente de persona a persona con contacto cercano a través de gotas de flugge, con un periodo de incubación promedio de 5 días (y un rango de 2-14 días). Hay trabajos que han encontrado el virus en heces, pero no está claro que exista transmisión fecal-oral.<sup>4,5</sup>

La carga viral es similar en pacientes sintomáticos y asintomáticos, lo que indica que puede haber transmisión del virus por pacientes asintomáticos o paucisintomáticos. Las cargas virales más altas se detectan de forma precoz tras el inicio de los síntomas.<sup>4</sup>

El diagnóstico se realiza básicamente con la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras tomadas de tracto respiratorio superior o inferior. La tomografía computarizada (TC) muestra alteraciones en hasta el 85% de los pacientes, con infiltrados en vidrio deslustrado bilaterales subpleurales periféricos.<sup>4,5,6</sup>

#### **Relación entre las comorbilidades y la neumonía COVID-19**

En una gran serie de 44.672 pacientes con COVID-19 de China un 4,2% de los pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular de base. En estos pacientes se agrupó un 22,7% de todos los casos fatales. La mortalidad en pacientes con hipertensión fue el 6%, en pacientes con diabetes el 7,3% y en pacientes con enfermedad respiratoria crónica el 6,3%.<sup>6,8</sup> En series más pequeñas se ha comprobado que entre pacientes ingresados con COVID-19 el porcentaje de pacientes con antecedentes cardiovasculares llega hasta el 40%, incluyendo enfermedad cardiovascular (15%), hipertensión (15%) y diabetes (20%).<sup>7,8,9</sup>

En otro estudio con 52 pacientes en estado crítico ingresados en la UCI, la tasa de comorbilidades era significativamente menor en supervivientes (20%) que en no supervivientes (53%). La mayoría de los pacientes en situación crítica tenían signos de afectación orgánica, incluyendo distrés respiratorio (67%), insuficiencia renal (29%), disfunción hepática (29%) y daño cardíaco (demostrado por elevación de troponina ultrasensible) en 23% de los pacientes.<sup>10,11</sup>

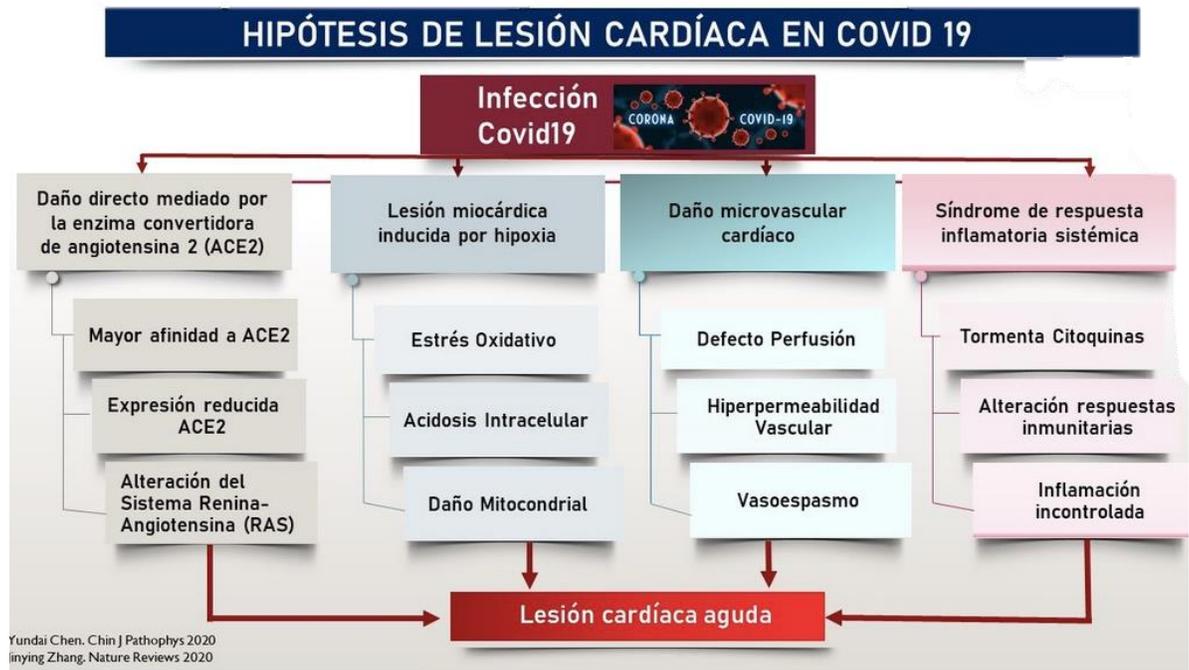
En otra serie de 191 pacientes con 54 fallecidos los casos fatales tenían una proporción significativamente mayor de comorbilidades incluyendo hipertensión (48% frente al 23%), diabetes (31% frente al 14%) y enfermedad coronaria (24% frente al 1%). La troponina ultrasensible y varios marcadores de inflamación incluyendo interleucina 6 y ferritina estaban más elevados en no supervivientes.<sup>8,12</sup>

### **COVID19 y ECV: Potenciales mecanismos de aumento del riesgo**

Algunos mecanismos que llevan a la enfermedad cardiovascular tienen reconocida interacción con vías que regulan la función inmune. Por ejemplo, la edad es un factor de riesgo fuerte para enfermedad cardiovascular y el efecto de la edad en la función inmune podría ser importante en la susceptibilidad y severidad de la infección por COVID19. Otros factores como la diabetes y la dislipemia impactan en la función inmune, y por el contrario, la alteración del sistema inmune se corresponde con aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, la prevalencia de enfermedad cardiovascular puede ser un marcador de disfunción inmunológica y relacionarse indirectamente con el pronóstico de COVID19. Además, la infección por COVID19 podría gatillar mecanismos únicos a este patógeno que podría contribuir a los eventos en pacientes con enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, la mayor expresión de ACE2 en pacientes hipertensos y con ECV se postuló como posible mecanismo para aumentar la susceptibilidad para SARS-CoV2, aunque estos datos son confusos, por lo tanto, han llevado a las sociedades científicas (incluyendo la Sociedad Interamericana de Cardiología) a recomendar mantener los tratamientos con

inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas de los receptores de angiotensina.<sup>13,14</sup>

Se han postulado posibles hipótesis de lesión cardíaca por COVID19: daño directo mediado por ACE2, la lesión miocárdica inducida por hipoxia, el daño microvascular cardíaco y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.<sup>15</sup>



Esquema 1. [https://twitter.com/Cardio\\_delaGuia/status/1240584448241852416](https://twitter.com/Cardio_delaGuia/status/1240584448241852416)

### Secuela Cardiovascular asociada a COVID19

#### *Lesión miocárdica, miocarditis, y síndromes coronarios agudos*

Pacientes con afección respiratoria e hipoxia, principalmente aquellos con SDRA debido a COVID19, es altamente probable que presenten injuria miocárdica aguda (elevación de troponina, cambios electrocardiográficos y alteraciones segmentarias en ecocardiogramas). Estudios de cohorte en China estimaron que entre el 7-17% de los pacientes hospitalizados presentaron injuria miocárdica aguda; es más común en pacientes admitidos en UCI (22.2% vs 2.0%  $p < 0.001$ ) y en aquellos que murieron (59% vs 1%  $p < 0.0001$ )<sup>9</sup>.

Entre una serie de casos de 150 pacientes con 68 muertes por COVID19, 7% de las muertes se atribuyeron a miocarditis con falla circulatoria, y en el 33%

de los casos esta afección tuvo un papel importante en el fallecimiento de los pacientes.<sup>10</sup> No se han reportado casos de pericarditis.<sup>9,16</sup>

Es incierto si el infarto de miocardio tipo 2 generado por el desbalance entre oferta/demanda a pacientes con ECV ha contribuido a las manifestaciones cardiovasculares en pacientes con COVID19.<sup>8,9</sup>

Reporte de casos de pacientes COVID19 con Infarto de miocardio tipo 1 (IAM tipo1) no han sido publicados, aunque en estudios previos sobre influenza, se asoció su presencia con desarrollo de IAM tipo1.<sup>11</sup>

Una estrategia de manejo diferente se ha propuesto para este tipo de pacientes, priorizando el aislamiento para evitar el contagio. En pacientes con IAMtipo1 con supradesnivel del segmento ST, estables y con menos de 12 horas de iniciado el dolor, se recomienda de primera elección la infusión de trombolíticos en habitación aislada, tratando de diferir la coronariografía hasta que el paciente se recupere de la infección. Mientras que, en aquellos pacientes inestables por su patología respiratoria, se sugiere tratamiento conservador en área de aislamiento. Por otro lado, en IAM sin supradesnivel del ST (estables), la realización de coronariografía no debe ser inmediata, y se recomienda tratamiento conservador inicial con paciente aislado, y diferir el estudio angiográfico hasta su recuperación.<sup>12,16</sup>

Se han reportado casos de pacientes con clínica de síndrome coronario agudo (dolor precordial, elevación de troponina y cambios electrocardiográficos isquémicos donde la angiografía no evidenció lesiones coronarias obstructivas. En general se trata de pacientes graves, con compromiso respiratorio y hemodinámico severo (y alta mortalidad) sin la posibilidad de realizar estudios de imagen cardiovascular para caracterizar el daño miocárdico.<sup>17</sup>

### Arritmias

Son manifestaciones comunes en pacientes con COVID19. En aquellos hospitalizados, las arritmias se presentaron en 16.7% de pacientes de una cohorte china de 138 pacientes, aunque dicho reporte no especifica el tipo de arritmias. En este contexto de hipoxia, inflamación y desorden

neurohormonal por la infección viral, es esperable la aparición de arritmias, en pacientes con o sin ECV. <sup>13</sup>

#### Insuficiencia cardíaca y miocardiopatías

Zhou y cols. Observaron insuficiencia cardíaca en el 23% de los pacientes con COVID19.<sup>9</sup> Se debe considerar la falla ventricular derecha e hipertensión pulmonar asociada, principalmente en el contexto de enfermedad severa de parénquima pulmonar y SDRA.<sup>9</sup>

#### Shock cardiogénico y mixto

La presentación predominante de pacientes COVID19 es la insuficiencia respiratoria, que puede llevar a SDRA (imágenes en vidrio esmerilado e hipoxia). Sin embargo, el edema pulmonar cardiogénico puede presentar características similares. En muchos casos, el péptido natriurético atrial (BNP) y el ecocardiograma puede ayudar a diferenciar los diagnósticos; sin embargo, si no se logra con estas herramientas, el catéter de arteria pulmonar (Catéter Swan Ganz) puede ser considerado. Es importante determinar si hay compromiso cardiogénico por la posibilidad de utilizar oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) u otros dispositivos. Sin embargo, en los casos severos de SDRA, el pronóstico es ominoso aún con la utilización de ECMO. Una serie de casos de 52 pacientes críticos con COVID19, 83.3% de los pacientes que fueron tratados con ECMO (5/6) no sobrevivieron. <sup>14</sup>

#### Enfermedad Tromboembólica

Pacientes infectados por COVID19 tienen mayor riesgo de presentar tromboembolismo venoso, aunque no hay reportes de casos hasta la fecha. Todo paciente en estado crítico, con inmovilización prolongada es de alto riesgo para tromboembolismo venoso. Se recomiendan heparinas de bajo peso o no fraccionadas en lugar de anticoagulantes orales, dada la interacción farmacológica de éstos últimos.<sup>14</sup>

## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la relación de los niveles séricos de biomarcadores cardiacos medidos en pacientes con infección viral por SARS CoV-2 durante el periodo de hospitalización y su desenlace clínico?

### **HIPÓTESIS:**

El diseño de estudio propuesto y el objetivo del estudio no requieren de una hipótesis estadística ni de la contratación de esta, pero se consideró realizar una hipótesis de trabajo la cual se menciona a continuación:

Hipótesis de trabajo

Existe una correlación positiva de los niveles séricos de biomarcadores cardiacos en pacientes con infección viral por SARS CoV-2 y su desenlace clínico.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

Debido al daño miocárdico que supone la infección por el nuevo coronavirus SARS CoV-2, enfermedad de reciente aparición y al no contar con información clara del mecanismo fisiopatológico del agente viral debido a la escasez información, suponemos que el daño cardiovascular asociado a el grave daño pulmonar y a la activación de productos trombóticos conllevan a un mal pronóstico en el paciente que cursa con enfermedad grave.

Se realiza este estudio observacional del comportamiento de biomarcadores que se ven alterados durante la infección por el SARS CoV-2, con la finalidad de determinar patrones de comportamiento y si estos son capaces de proporcionarnos información respecto a la enfermedad y el pronóstico de la misma.

Si podemos predecir el comportamiento de la enfermedad con la toma de marcadores de daño miocárdico poder determinar que pacientes requieren intervenciones médicas más agresivas para evitar la alta mortalidad hasta hoy registrada.

Al contar con un panorama general del comportamiento de los biomarcadores de daño cardiovascular poder predecir la evolución de la enfermedad y su asociación con otras complicaciones.

## **VI. OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

1. Correlacionar los niveles séricos de biomarcadores cardiacos en pacientes con infección viral por SARS CoV-2 durante el periodo de hospitalización con el desenlace clínico.

### **Objetivos específicos.**

1. Comparar la edad de los pacientes que sobreviven y la de los que mueren por neumonía viral por SARS CoV-2 (COVID-19).
2. Conocer el sexo de los pacientes que sobreviven y la de los que mueren por neumonía viral por SARS CoV-2 (COVID-19).
3. Comparar la tasa de curación y de muerte de los pacientes con neumonía viral por SARS CoV-2.
4. Correlacionar los niveles séricos de CK de los pacientes que sobreviven y la de los que mueren por neumonía viral por SARS CoV-2.
5. Correlacionar los niveles séricos de CK-MB de los pacientes que sobreviven y la de los que mueren por neumonía viral por SARS CoV-2.
6. Correlacionar los niveles séricos de DHL de los pacientes que sobreviven y la de los que mueren por neumonía viral por SARS CoV-2.
7. Correlacionar los niveles séricos de TGO (AST) de los pacientes que sobreviven y la de los que mueren por neumonía viral por SARS CoV-2.
8. Correlacionar los niveles séricos de Dímero-D de los pacientes que sobreviven y la de los que mueren por neumonía viral por SARS CoV-2.
9. Correlacionar los niveles séricos de Proteína C reactiva de los pacientes que sobreviven y la de los que mueren por neumonía viral por SARS CoV-2.

## **VII. MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño de investigación.**

Se realizará un estudio descriptivo, transversal analítico, prospectivo, longitudinal para conocer los niveles séricos de biomarcadores de daño cardiovascular medidos en pacientes con infección por el virus SARS CoV-2 durante el periodo de hospitalización y su correlación con el desenlace clínico (gravedad de la enfermedad y la sobrevida).

### **Características donde se realizará el estudio.**

El estudio se realiza en un único centro, de colaboración entre los equipos de atención médica en las áreas de COVID-19 del Hospital Hospital Juárez de México, localizado en Av. Politécnico Nacional 5160, Magdalena de las Salinas, Delegación Gustavo A. Madero, Ciudad de México. C.P. 07760

Teléfono: 57477560.

**Universo de estudio.** Pacientes con enfermedad respiratoria aguda que ingresen a la sala de atención medica COVID-9.

**Población de estudio:** Pacientes con el diagnóstico clínico de infección respiratoria aguda por COVID-19 confirmado con prueba positiva por qRT-PCR para SARS CoV-2.

### **Muestra**

No se realizó cálculo para la determinación del tamaño de muestra necesario para realizar el estudio ya que los investigadores consideraron enrolar a todos los pacientes de forma consecutiva que fueron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos, durante tres meses en el periodo comprendido del (01 de abril al 30 de junio del 2020).

## **Muestreo**

El tipo de muestreo empleado para este trabajo es de tipo no probabilístico, de casos consecutivos, el cual consiste en estudiar a todos los sujetos accesibles (hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos) que cumplieron con los criterios de inclusión y se pudieron identificar durante el *tiempo* en que se realizó el estudio.

La distribución de la población de estudio es Poisson  $\lambda$ , (distribución de probabilidad de la variable aleatoria que representa el número de resultados que suceden durante un intervalo de tiempo dado).

## **Criterios de inclusión.**

Ingresarán a este estudio los sujetos de que cumplan con los siguientes criterios:

1. Pacientes de ambos sexos
2. Edad  $\geq$  18 años.
3. Con diagnóstico confirmado de COVID-19 (con prueba positiva por qRT-PCR para SARS-CoV-2).
4. Con Enfermedad moderada - grave por SARS-CoV-2 de acuerdo a los siguientes criterios:
  1. Disnea.
  2. Frecuencia respiratoria  $\geq$ 30 respiraciones por minuto.
  3. Saturación de oxígeno en sangre  $\leq$ 93%.
  4. Relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>)  $<$ 300.
  5. Infiltrados pulmonares  $>$  50% dentro de 24 a 48 horas al ingreso.
- Enfermedad potencialmente mortal:
  1. Insuficiencia respiratoria,
  2. Choque séptico.
  3. Disfunción o falla de múltiples órganos.

- Pacientes hospitalizados con neumonía que no cumplen definiciones operacionales de enfermedad grave o potencialmente mortal, pero con factores que predigan mal pronóstico: comorbilidades o enfermedades asociadas (HAS, DM2, obesidad, patología pulmonar previa, cáncer), estado de inmunosupresión, con edad >65 años.
- **Además que cuenten con las siguientes pruebas de laboratorio:**
  5. Pacientes con reporte de laboratorio para CK.
  6. Pacientes con reporte de laboratorio para CK-MB.
  7. Pacientes con reporte de laboratorio para DHL.
  8. Pacientes con reporte de laboratorio para TGO.
  9. Pacientes con reporte de laboratorio para Dímero D.
  10. Pacientes con reporte de laboratorio para Proteína C Reactiva.
  11. Pacientes con reporte de laboratorio para Fibrinógeno.

**Criterio de exclusión primaria.**

1. Pacientes a quienes no se lograron determinar niveles de biomarcadores asociados daño cardiovascular.

**Definición de variables.** Se registrarán las siguientes:

**Variables continuas** para cada participante:

Diámetro sistólico de aurícula izquierda en (mm)

Función diastólica

Grosor diastólico de la pared posterior del ventrículo izquierdo (mm)

Grosor diastólico de la pared septal del ventrículo izquierdo (mm)

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en (%).

**Conceptualización**

Las velocidades de los puntos E y A mitral son componentes de la señal de entrada del flujo mitral y se utilizan para evaluar la función diastólica del corazón, que representan el pico de llenado pasivo del ventrículo izquierdo (pico del pico E) y el

llenado tardío como resultado de la contracción activa de aurícula izquierda (onda pico A) y representa una diferencia de presión entre los atrios y el ventrículo.

**Variables dicotómicas** para cada participante:

**1. Nombre de la Variable:** Edad

**Definición conceptual:**

Tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento

**Definición operacional:**

Edad en años en el momento del estudio

**Tipo de variable:** – Cuantitativa

**Escala de medición:** – Discreto

**Unidades de medición:** Años cumplidos.

**2. Nombre de la Variable:** Sexo

**Definición conceptual:**

Constitución orgánica que distingue masculino y femenino

**Definición operacional:**

Se registra con base al sexo de asignación social

**Tipo de variable:** – Cualitativa

**Escala de medición:** – Nominal Dicotómica

**Unidades de medición:** 0). Mujer, 1) Hombre

**3. Nombre de la Variable:**

Mejoría objetiva o curación

**Definición conceptual:**

Mejoría que un profesional médico puede medir.

Curación deriva del latín (curatio), que puede traducirse como (acción de sanar) y que es resultado de la suma de dos partes bien diferenciadas: - el verbo (curare), que es sinónimo de (cuidar). – el sufijo (cion), que se utiliza para indicar “acción y efecto”.

El concepto refiere al **acto y el resultado de curar**: lograr que una persona que estaba lesionada o enferma recupere su **salud**.

La curación, de este modo, es el **proceso de restablecimiento de la salud**.

**Definición operacional:**

Se considerará mejoría a la desaparición del 90% o más de las lesiones pulmonares evaluadas radiológicamente (TAC) correlacionadas con una saturación del paciente  $\geq$  al 90% que se verifiquen sea registrados en la nota de evolución médicas.

4. **Nombre de la Variable:**

Creatinina total (CK)

**Definición conceptual:**

La creatinina (CK), expresada por varios tejidos y tipos celulares. Enzima dimerica compuesta por dos tipos de subunidades monoméricas, M (muscular) y B (cerebral) que se combinan para formar tres isoenzimas creatininas distintas: CK-1 (BB), CK-2 (MB) y CK-3 (MM).

**Definición operacional:**

El resultado de esta prueba será emitido en el reporte de laboratorio y será documentado en la nota médica de evolución y depositada en el expediente clínico donde será consultado por el investigador.

**Tipo de variable:** – Cuantitativa

**Escala de medición:** continua.

**Unidades de medición:** mujeres 24-170 U/L y en hombres 24-195 U/L.

5. **Nombre de la Variable:**

Creatinina MB (CK-MB)

**Definición conceptual:**

CK-MB (heterodímero de los monómeros M y B) mayor cantidad en el miocardio

**Definición operacional:**

Extracción 5 mm de sangre con vacutainer, tubo sin anticoagulantes que será procesada en el laboratorio del hospital cuyo resultado será emitido en el reporte de resultados de laboratorio y que será documentado en la nota medica de evolución y depositada en el expediente clínico.

**Tipo de variable:** – Cuantitativa.

**Escala de medición:** continua.

**Unidades de medición:** <12 UI

**6. Nombre de la Variable:**

Aspartato aminotransferasa (AST)

**Definición conceptual:**

Enzima citoplasmática y mitocondrial, indicador sensible de citólisis de varios tejidos del organismo de los mamíferos especialmente en corazón, hígado y tejido muscular.

**Definición operacional:**

Extracción 5 mm de sangre con vacutainer, tubo sin anticoagulantes que será procesada en el laboratorio del hospital cuyo resultado será emitido en el reporte de resultados de laboratorio y que será documentado en la nota medica de evolución y depositada en el expediente clínico.

**Tipo de variable:** – Cuantitativa

**Escala de medición:** continua.

**Unidades de medición:** 12 -30 U/ l

**7. Nombre de la Variable:**

Lactato deshidrogenasa (LDH)

**Definición conceptual:**

La **lactato deshidrogenasa**, o **LDH** es una enzima catalizadora que se encuentra en muchos tejidos del cuerpo, pero su presencia es mayor en el corazón, hígado, riñones, músculos, glóbulos rojos, cerebro y pulmones.

Corresponde a la categoría de las oxidorreductasas. Participa en el metabolismo energético anaerobio, reduciendo el piruvato (procedente de la glucólisis) para regenerar el NAD<sup>+</sup>, que en presencia de glucosa es el sustrato limitante de la vía glucolítica.

**Definición operacional:**

La LDH pasa a la sangre ante toda destrucción de estos tejidos (traumática, infecciosa o neoplásica), por lo que su elevación en el suero es un *signo*

*inespecífico* de organicidad de un proceso, es decir, de que un órgano o tejido ha sido lesionado.

El resultado de esta prueba será emitido en el reporte de laboratorio y será documentado en la nota médica de evolución y depositada en el expediente clínico donde será consultado por el investigador.

**Tipo de variable:** – Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidades de medición:** 105-280 U/L

#### 8. **Nombre de la Variable:**

Fibrinógeno

##### **Definición conceptual:**

El **fibrinógeno** es una proteína soluble del plasma sanguíneo precursor de la fibrina, su longitud es de 46 nm, su peso 340 kDa. también es conocido como factor de coagulación I. Su síntesis obedece a procesos inflamatorios, donde la acción de la IL-6 tiene efecto sobre los tres genes que codifican para su síntesis. Compuesto por tres pares de cadenas de polipéptidos que son, 2 cadenas  $A\alpha$ , 2  $B\beta$  y 2  $\gamma$  ( $A\alpha, B\beta, \gamma$ )<sup>2</sup> unidas por enlaces disulfuro, estas cadenas además están genéticamente ligadas y reguladas en forma coordinada en el ser humano. Las cadenas y poseen carga negativa, y constituyen por tanto un sitio de unión idóneo para el ion calcio, que tienen carga positiva, permitiendo así la polimerización de distintas moléculas de fibrina y la formación del coágulo sanguíneo. Se sintetiza en el hígado a razón de 1.7-5.0 g/día.

##### **Definición operacional:**

El resultado de esta prueba será emitido en el reporte de laboratorio y será documentado en la nota médica de evolución y depositada en el expediente clínico donde será consultado por el investigador.

**Tipo de variable:** – Cuantitativa.

**Escala de medición:** continua.

**Unidades de medición:** mg/dL. (200- 400 mg/dL)

9. **Nombre de la Variable:**

Dímero D

**Definición conceptual:**

El dímero D es un producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina. Es llamado así porque contiene dos fragmentos D de fibrina entrecruzados.

**Definición operacional:**

El dímero D (DD) es un marcador de la generación de trombina y plasmina. Su vida media está entre 6 a 8 horas. Lo que se mide en un ensayo de DD no es una molécula única, sino un conjunto heterogéneo de entidades liberadas por la plasmina de la fibrina y que contienen los dominios D adyacentes entrecruzados por acción del FXIIIa y calcio iónico.

El resultado de esta prueba será emitido en el reporte de laboratorio y será documentado en la nota médica de evolución y depositada en el expediente clínico donde será consultado por el investigador.

**Tipo de variable:** – Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidades de medición:** ng/ml. Se consideró positivo un valor de dímero-D superior a 250 ng/ml.

**Nombre de la Variable:**

Proteína C Reactiva

**Definición conceptual:**

**proteína C reactiva (PCR)** es una proteína plasmática circulante, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). El rol fisiológico de esta proteína consiste en unirse a la fosfocolina expresada en la superficie de las células aturdidas o muertas, y a algunos tipos de bacterias, con el fin de activar el sistema del complemento, por la vía del complemento.

Es sintetizada por el hígado en respuesta a factores liberadores y por los adipocitos.

Su nivel aumenta durante los procesos inflamatorios. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6, producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T, como también los adipocitos. La concentración sérica normal en los adultos sanos usualmente es inferior a 10 mg/L, aumentando ligeramente en la vejez. En mujeres embarazadas al final de la gestación y en inflamación leve e infecciones virales oscila entre 10–40 mg/L. En procesos inflamatorios activos e infecciones bacterianas, entre 40–200 mg/L y en infecciones bacterianas severas y quemaduras >200 mg/L. El hallazgo de una cifra superior a 2.4 mg/l duplica el riesgo de sufrir un evento coronario que con un nivel inferior a 1 mg/l; por tanto; a pesar de no ser específica, puede orientar el diagnóstico y establecer el riesgo.

**Definición operacional:**

El resultado de esta prueba será emitido en el reporte de laboratorio y será documentado en la nota médica de evolución y depositada en el expediente clínico donde será consultado por el investigador.

**Tipo de variable:** – Cuantitativa

**Escala de medición:** continua

**Unidades de medición:** mg/L. valor normal < 1 mg/L.

## VIII. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

- **Plan de análisis**

### Análisis estadístico

Las variables categóricas se muestran como tasas de frecuencia y porcentajes, y variables continuas como media (DE) y mediana (rango intercuartílico [RIC]). Las medias para las variables continuas se compararon mediante pruebas de grupo t independientes cuando los datos se distribuyeron normalmente; de lo contrario, se usó la prueba de Mann-Whitney.

El coeficiente de correlación de Pearson y el coeficiente de correlación de rango de Spearman se utilizaron para el análisis de correlación de línea. Las proporciones de las variables categóricas se compararon mediante la prueba  $\chi^2$ , aunque se utilizó la prueba exacta de Fisher cuando los datos eran limitados. Las pruebas de pares de suma de rangos de Wilcoxon se utilizaron para evaluar las diferencias entre el ingreso, la hospitalización y la muerte pendiente.

Todos los análisis se realizarán con un  $\alpha$  de 2 colas = .05; Una  $p < 0,05$  será considerado estadísticamente significativa. El análisis estadístico se realizó con *r statistic* R: The R Project for Statistical Computing y RStudio, version 3.6.1.

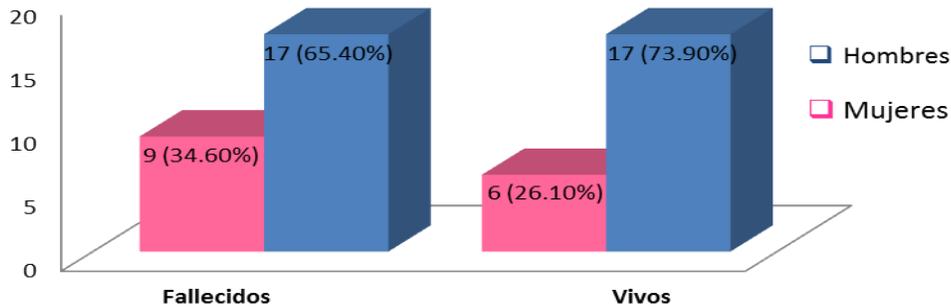
- **Presentación de resultados.**

Para presentar los resultados se usarán tablas y/o gráficas (pastel, barras, histogramas, líneas, puntos).

- **Resultados.**

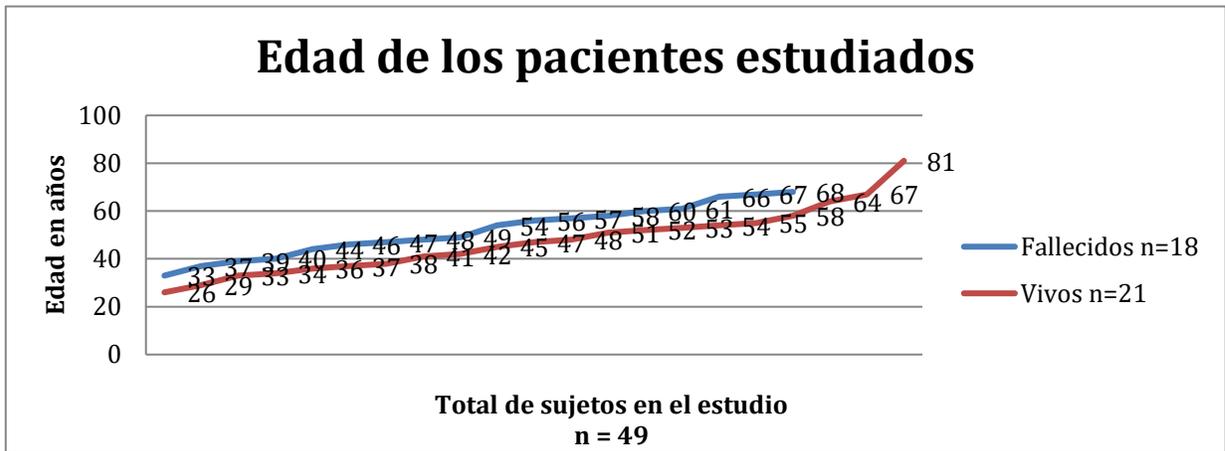
Durante el periodo de estudio se ingresaron 49 pacientes, 26 fallecieron y 23 vivieron, 9 (34.6%) mujeres en el grupo de fallecidos y 6 (26.1%) en el de los no fallecidos, mientras que en el grupo de hombre entraron 17(65.4%) en el grupo de fallecidos y 17 (73.9%) en el de vivos.

Hombres y Mujeres en los grupos de fallecidos y vivos



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

El promedio de edad en los fallecidos es de 52.3 años  $\pm$  9,72, mediana de 54, moda 54, máxima 68 años y mínima de 33 años, mientras que en grupo de vivos el promedio fue de 46.9 años  $\pm$  13.2, mediana de 46, moda de 42, mínima de 26 años y máxima de 81 años.



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

Al analizar los resultados de laboratorio en los pacientes que fallecieron y los que sobrevivieron mediante un análisis bivariado con la Prueba t de una muestra se pudo conocer si los valores encontrados se encuentran dentro de los valores normales o por arriba del valor normal en ambos grupos, los resultados se muestran a continuación.

**One-Sample Statistics**

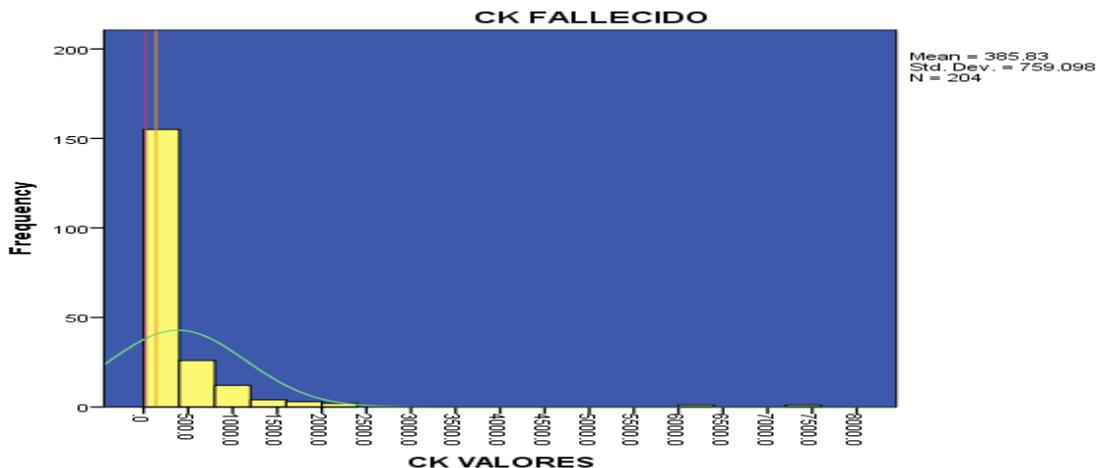
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CK fallecidos	204	385.833	759.0984	53.1475

**One-Sample t Test**

	Test Value = 140					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
CK fallecidos	4.625	203	.000	245.8333	141.041	350.625

Se analizaron 204 muestras tomadas a 26 pacientes, el valor de la media (M) es de 385.8, la Desv. Est. (DE) de 759.0, varianza de 576230.4, mediana (m) de 167, valor mínimo de 17, máximo de 7539 y una moda (Md) de 21. En la tabla vemos el valor de la prueba 140 UI/L, El valor de  $t = 4.625$  con 203 GL, una significancia  $p < 0.05$ , una diferencia de medias de 245.83. Lo que muestra que existen diferencias estadísticamente significativas entre los resultados (valores de referencia de CK) que hemos obtenidos de nuestra muestra, con los del valor aceptado por la comunidad como normales 26 a 140UI/L. Lo cual se aprecia en el IC 95% con un LI de 141.04 y LS de 350.65 pues entre estos valores no se encuentra ni se aproxima al cero.

En la gráfica (1) se aprecia la distribución de los valores de CK en los fallecidos.



Gráfica:1

Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

### One-Sample Statistics

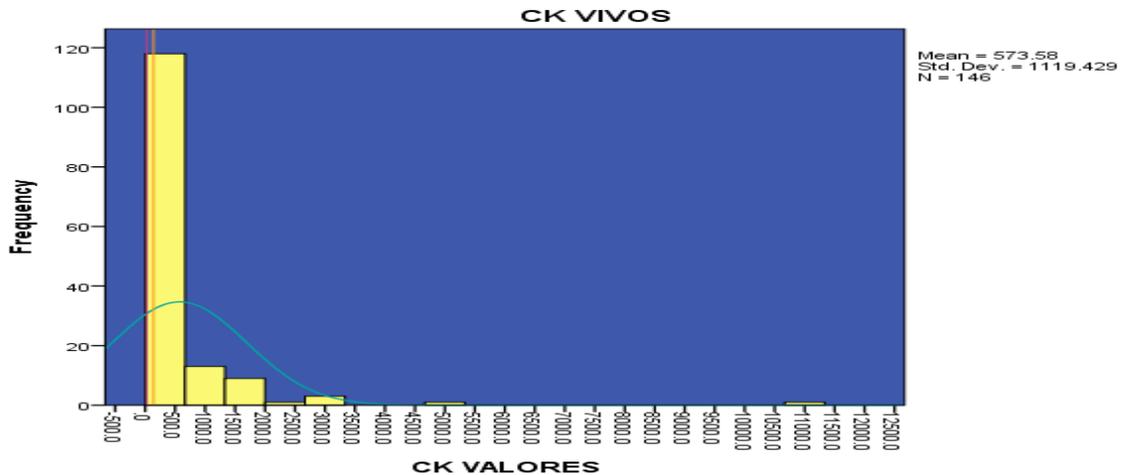
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CK vivos	146	573.582	1119.4285	92.6446

### One-Sample Test

	Test Value = 140					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
CK vivos	4.680	145	.000	433.5822	250.474	616.690

Se analizaron 146 muestras de CK tomadas a 23 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de CK aceptados por el investigador (M = 26-139 UI/L) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 o CVD-19; que sobrevivieron a la infección, difiere significativamente de los valores normales, (**M** = 573.58, **DE**= 1119.42, **m** = 308, **Var.**=1253120, **Valor máximo** = 11257, **Md** = 34, una  $t(145) = 4.680$ ;  $p < 0.05$ ).

En la gráfica (2) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de CK.



Gráfica:2

Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

Al comparar las varianzas y las medias de los Fallecidos vs los que sobrevivieron, con la prueba de t para muestras independientes.

No encontramos una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la variable CK entre los que pacientes que fallecieron por SARS Cov2 (M= 385.833, SE= 53.1475) y los que sobrevivieron (M=573.582., SE=92.6446,  $t(348) = -1.869$ ,  $p > 0.05$  (0.062).

### Group Statistics

CK F0 V1		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CK Fallecidos	0	204	385.833	759.0984	53.1475
vs Vivos	1	146	573.582	1119.4285	92.6446

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Interval of the	
									Lower	Upper
CK Fallecidos vs Vivos	Equal variances assumed	3.101	.079	-1.869	348	.062	-187.7489	100.4278	-385.2707	9.7730
	Equal variances not assumed			-1.758	237.750	.080	-187.7489	106.8067	-398.1572	22.6595

Por otro lado, al analizar los valores de CK-MB encontramos que:

### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CK-MB fallecidos	193	33.2408	50.69465	3.64908

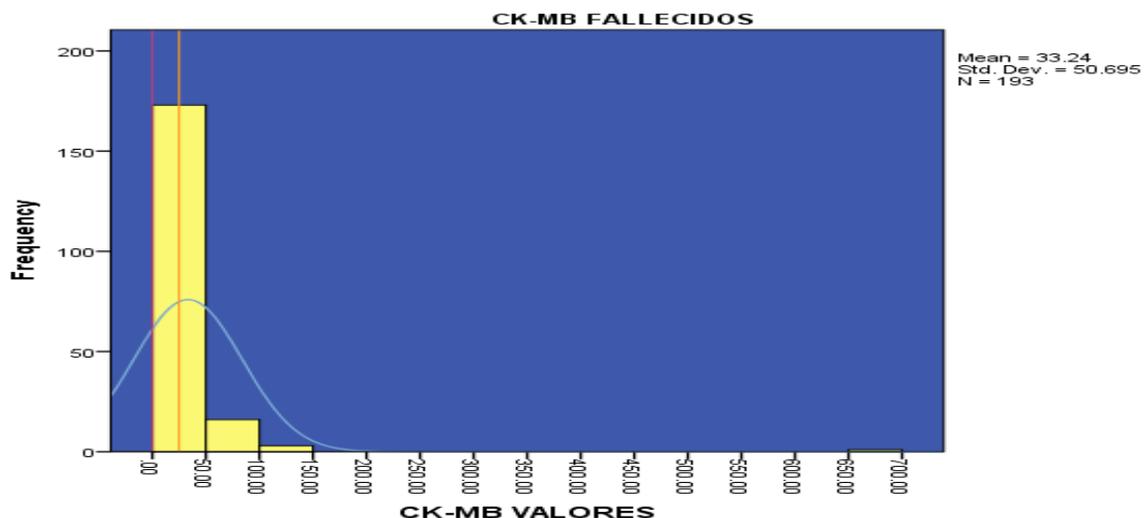
### One-Sample Test

	Test Value = 26					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
CK-MB fallecidos	1.984	192	.049	7.24078	.0433	14.4382

Se analizaron 193 muestras de CK-MB tomadas a 26 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de CK-MB aceptados por el investigador ( $M = 0-25$  UI/L) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 (CVD-19); que murieron por la infección, difiere significativamente de los valores normales, ( $M = 33.24$ ,  $DE = 50.69465$ ,  $m = 25$ ,  $Var.=2569.948$ , Valor máximo = 684,  $Md = 15$ , una  $t(192gl) = 1.984$ ;  $p < 0.05$ ).

En la figura (3) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de CK-MB.

Grafica:3



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

**One-Sample Statistics**

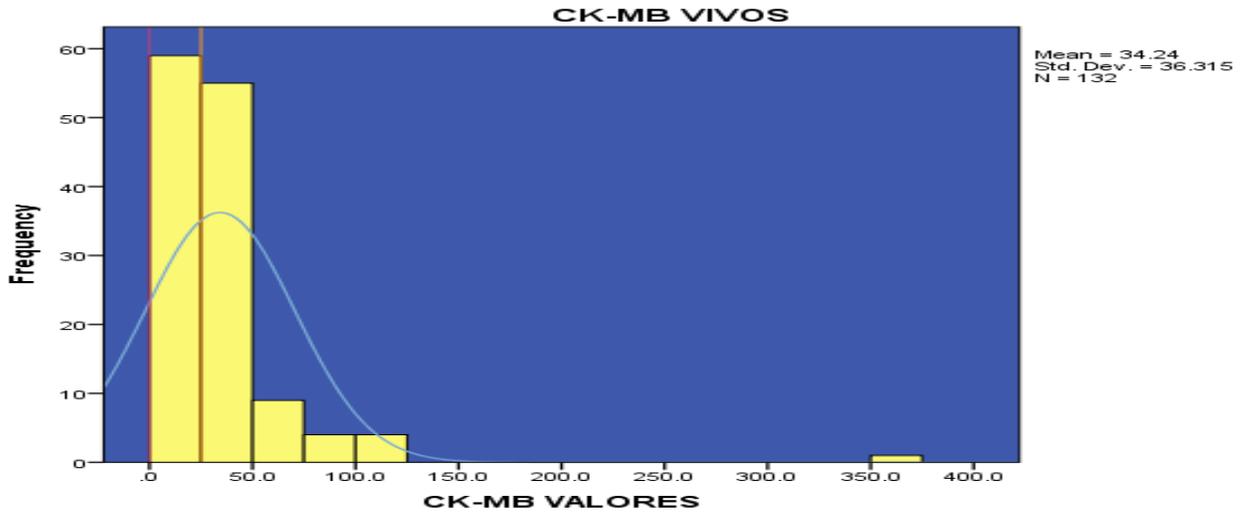
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CK-MB vivos	132	34.241	36.3149	3.1608

**One-Sample Test**

	Test Value = 26					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
CK-MB vivos	2.607	131	.010	8.2409	1.988	14.494

Se analizaron 132 muestras de CK-MB tomadas a 23 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de CK-MB normales aceptados por el investigador ( $M = 0-25$  UI/L) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 (CVD-19); que sobrevivieron a la infección, difiere significativamente de los valores normales, ( $M = 34.241$ ,  $DE = 36.3149$ ,  $m = 25.5$ ,  $Var. = 1318.769$ ,  $Valor\ máximo = 366$ ,  $Md = 17$ , una  $t(131) = 2.607$ ;  $p < 0.05$ ). En la figura (4) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de CK-MB.

Grafica:4



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

En cuanto a los valores de CK-MB comparados con la prueba de t para muestras independientes. De igual modo no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la variable CK-MB entre los que pacientes que fallecieron por SARS Cov2 (M= 33.2408, SE= 3.64908) y los que sobrevivieron (M=34.2409, SE=3.16080,  $t(323)=-.195$ ,  $p>0.05$  (.846)).

**Group Statistics**

CK-MB fallecidos vs vivos	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
CK-MB 0 fallecidos	193	33.2408	50.69465	3.64908
CK-MB 1 vs vivos	132	34.2409	36.31486	3.16080

**Independent Samples Test**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Interval of the	
									Lower	Upper
CK-MB fallecidos vs vivos	Equal variances assumed	.088	.767	-.195	323	.846	-1.00013	5.12948	-11.09154	9.09128
	Equal variances not assumed			-.207	322.287	.836	-1.00013	4.82768	-10.49787	8.49761

Al mismo tiempo también se evaluaron los resultados de laboratorio de la variable DHL la cual se encontró en ambos grupos como se muestra a continuación.

**One-Sample Statistics**

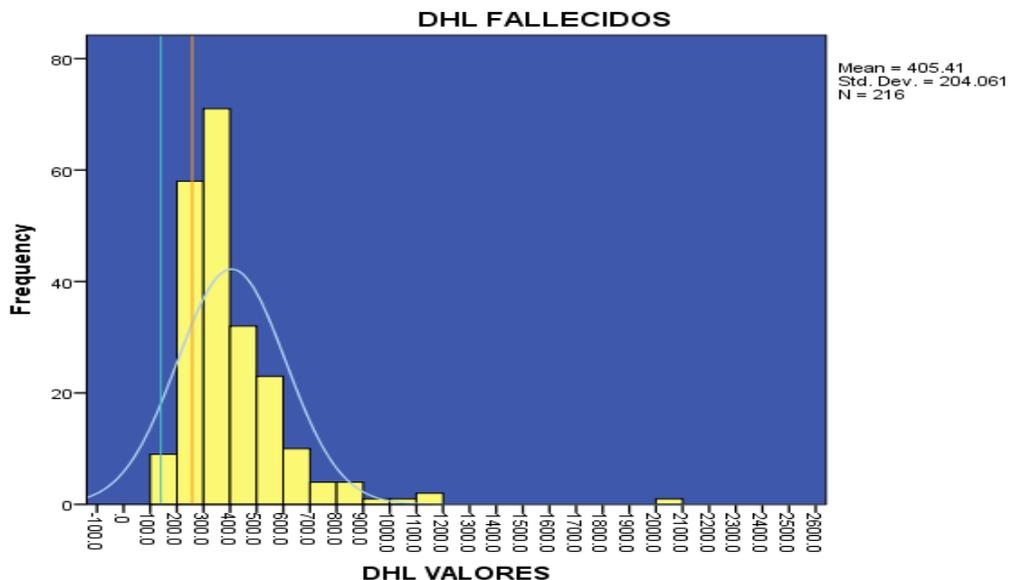
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DHL fallecidos	216	405.407	204.0606	13.8846

**One-Sample Test**

	Test Value = 280					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
DHL fallecidos	9.032	215	.000	125.4074	98.040	152.775

Se analizaron 216 muestras de DHL tomadas a 26 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de DHL normales aceptados por el investigador (M = 140-280 UI/L) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 (CVD-19); que murieron por la infección, difiere significativamente de los valores normales, (**M** = 405.407, **DE** = 204.0606, **m** = 365.500, **Var.**=41640.73, Valor máximo = 2056, **Md** = 365.5, una **t** (215gl)= 9.032; **p**<0.05). En la figura (5) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de DHL.

Gráfica:5



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

**One-Sample Statistics**

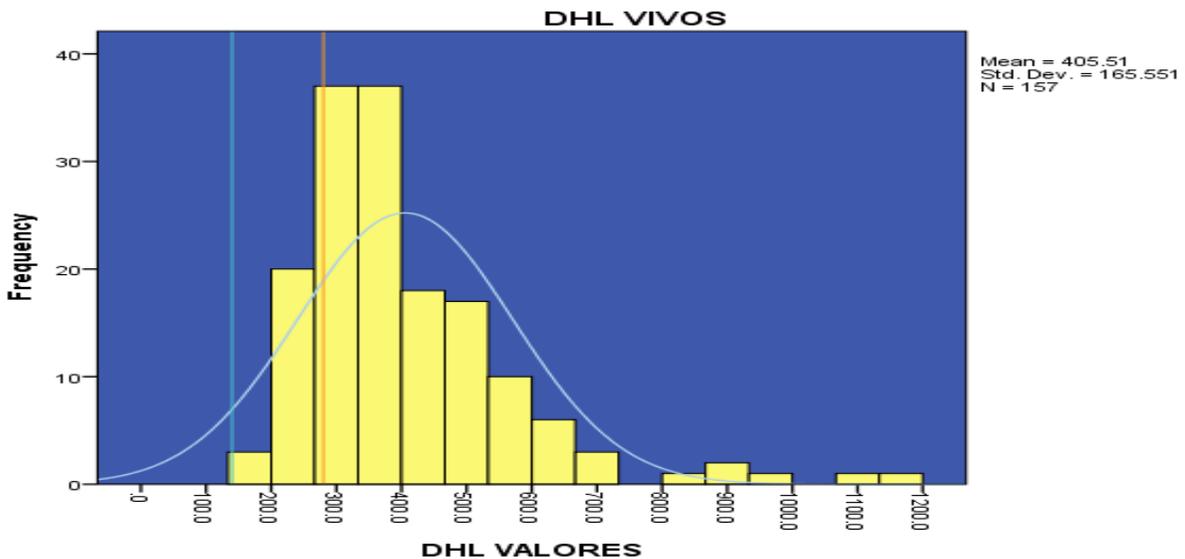
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DHL vivos	157	405.510	165.5508	13.2124

**One-Sample Test**

	Test Value = 280					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
DHL vivos	9.499	156	.000	125.5096	99.411	151.608

Se analizaron 157 muestras de DHL tomadas a 23 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de DHL normales aceptados por el investigador (M = 140 - 280 UI/L) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 (CVD-19); que sobrevivieron a la infección, difiere significativamente de los valores normales, (**M** = 405.510, **DE**= 165.5508 , **m** = 329, **Var.**=27407.06, **Valor máximo** = 1166, **Md** = 372, una t (156gl)= 9.499; p<0.05). En la figura (6) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de DHL.

Grafica:6



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

A continuación, se muestra la comparación de los valores de DHL de los dos grupos:

**Group Statistics**

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DHL fallecidos vs vivos	0	216	405.407	204.0606	13.8846
DHL fallecidos vs vivos	1	157	405.510	165.5508	13.2124

**Independent Samples Test**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Interval of the	
									Lower	Upper
DHL fallecidos vs vivos	Equal variances assumed	1.046	.307	-.005	371	.996	-.1021	19.8035	-39.0433	38.8390
	Equal variances not assumed			-.005	366.496	.996	-.1021	19.1663	-37.7919	37.5876

En cuanto a los valores de DHL comparados con la prueba de t para muestras independientes. De igual modo no encontramos una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la variable DHL entre los que pacientes que fallecieron por SARS Cov2 (M= 405.407, SE= 13.8846) y los que sobrevivieron (M=405.510, SE=13.2124, t(371)=-.005, p>0.05 (.996)).

Además analizamos los valores de TGO de los pacientes los cuales se muestran a continuación.

**One-Sample Statistics**

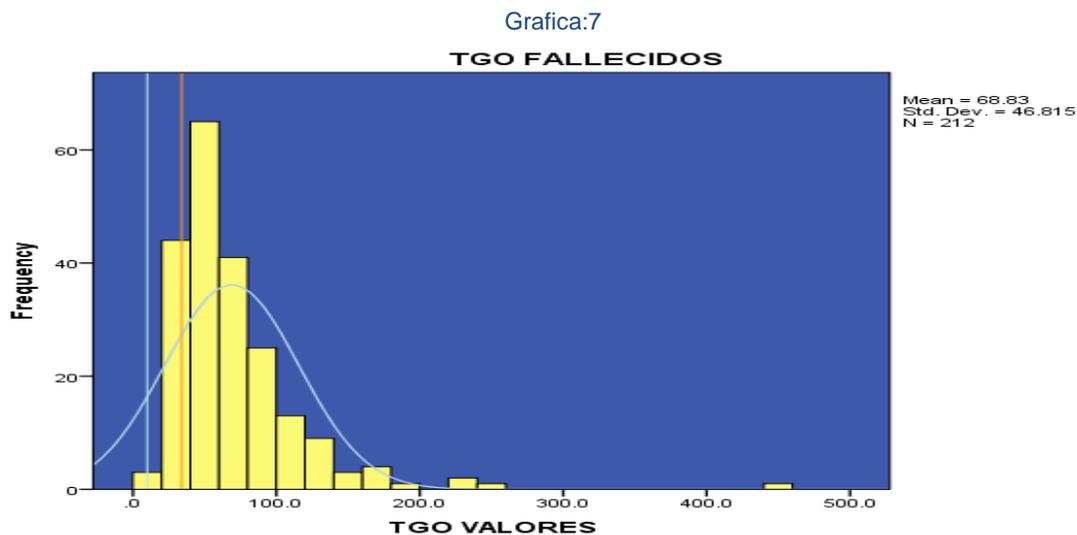
	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TGO fallecidos	212	68.830	46.8148	3.2153

**One-Sample Test**

		Test Value = 35					
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
						Lower	Upper
TGO fallecidos		10.522	211	.000	33.8302	27.492	40.168

Se analizaron 212 muestras de TGO tomadas a 26 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de DHL normales aceptados por el investigador ( $M = 10-34$  UI/L) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 (CVD-19); que murieron por la infección, difiere significativamente de los valores normales, ( $M = 68.830$ ,  $DE = 56.8148$ ,  $m = 43$ ,  $Var.=2191.63$ , Valor máximo = 442,  $Md = 58$ , una  $t (211gl) = 10.522$ ;  $p < 0.05$ ).

En la figura (7) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de TGO.



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

#### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TGO vivos	153	76.183	48.8927	3.9527

#### One-Sample Test

	Test Value = 35					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
TGO vivos	10.419	152	.000	41.1830	33.374	48.992

Se analizaron 153 muestras de TGO tomadas a 23 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de TGO normales aceptados por el investigador ( $M = 10 - 34$  UI/L) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda

por SARS CoV-2 (CVD-19); que sobrevivieron a la infección, difiere significativamente de los valores normales, (**M** = 76.183, **DE**= 48.8927, **m** = 60, **Var.**=2390.493, **Valor máximo** = 304, **Md** = 34, una  $t(152gl)= 10.419$ ;  $p<0.05$ ). En la figura (8) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de TGO.



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

De manera semejante comparamos los valores de TGO con la prueba de t para muestras independientes. La cual muestra que no existe una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la variable TGO entre los que pacientes que fallecieron por SARS Cov2 ( $M= 68.830$ ,  $SE= 3.2153$ ) vs los que sobrevivieron ( $M=76.183$ ,  $SE=3.9527$ ,  $t(363)=-1.453$ ,  $p>0.05$  (.147)).

#### Group Statistics

TGO fallecidos vs vivos	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
TGO fallecidos vs vivos 0	212	68.830	46.8148	3.2153
TGO fallecidos vs vivos 1	153	76.183	48.8927	3.9527

#### Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Interval of the	
									Lower	Upper
TGO fallecidos vs vivos	Equal variances assumed	2.937	.087	-1.453	363	.147	-7.3528	5.0596	-17.3026	2.5969
	Equal variances not assumed			-1.443	319.064	.150	-7.3528	5.0953	-17.3774	2.6718

Se analizaron los resultados de los laboratorios del Dímero D de manera semejante, se muestran los resultados.

**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DD fallecidos	48	3.8615	6.65055	.95992

**One-Sample Test**

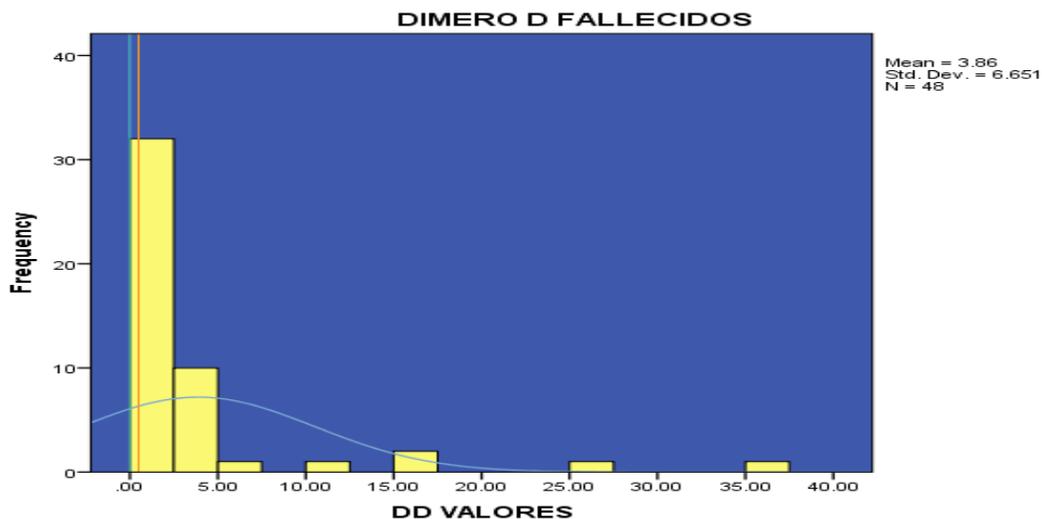
	Test Value = 0.50					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
DD fallecidos	3.502	47	.001	3.36146	1.4303	5.2926

0.5 Microgramos = 500 Nanogramos. 0.27 Microgramos = 270 Nanogramos  
 0.1 Microgramos = 100 Nanogramos. 1 Microgramos = 1000 Nanogramos

Se analizaron 48 muestras de Dímero D tomadas a 26 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de DD normales aceptados por el investigador (M = 0 – 0.5 µg/ mL) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 (CVD-19); que murieron por la infección, difiere significativamente de los valores normales, (M =3.8615, DE = 6.6505, m = 1.82, Var.= 44.2298, Valor máximo = 35, Md = 1.72, una t (47gl)= 3.510; p<0.05).

En la figura (9) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de DD.

Grafica: 9



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DD vivos	27	2.3333	1.5292	.29366

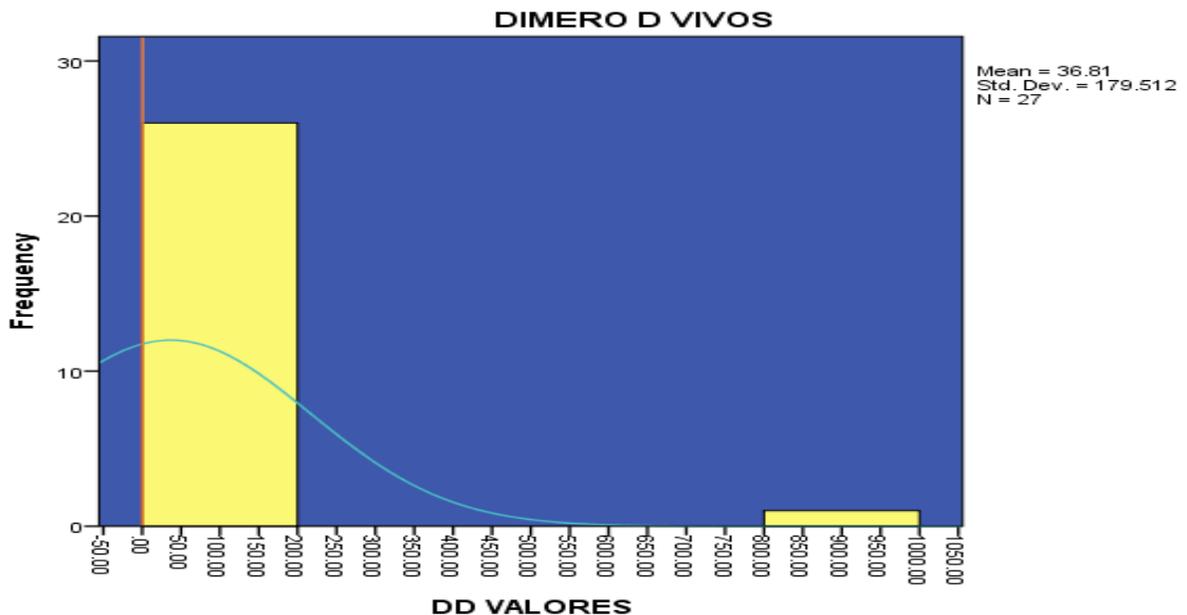
**One-Sample Test**

	Test Value = 0.50					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
DD vivos	7.946	26	.000	2.3333	1.7297	2.9370

Se analizaron 27 muestras de DD tomadas a 23 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de DD normales aceptados por el investigador ( $M = 0 - 0.5 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 (CVD-19); que sobrevivieron a la infección, difiere significativamente de los valores normales, ( $M = 2.3333$ ,  $DE = 1.52592$ ,  $m = 1.7900$ ,  $\text{Var.} = 2.328$ , Valor máximo = 4.46,  $Md = 4.09$ , una  $t(26) = 7.946$ ;  $p < 0.05$ ).

En la gráfica (10) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de DD.

Gráfica:10



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

Además fueron comparados los valores de Dímero D con la prueba de t para muestras independientes y no se apreció una diferencia estadísticamente significativa en los valores de la variable Dímero D entre los que pacientes que fallecieron por SARS Cov2 (M= 3.8615, SE= .95992) vs los que sobrevivieron (M=2.3367, SE=.29452, t(73)=1.171, p>0.05 (.246)).

**Group Statistics**

DD fallecidos vs vivos		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
DD	0	48	3.8615	6.65055	.95992
fallecidos vs vivos	1	27	2.3367	1.53038	.29452

**Independent Samples Test**

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Interval of the	
									Lower	Upper
DD fallecidos vs vivos	Equal variances assumed	4.715	.033	1.171	73	.246	1.52479	1.30239	-1.07088	4.12046
	Equal variances not assumed			1.519	55.378	.135	1.52479	1.00409	-.48714	3.53672

Al analizar los valores de fibrinogeno se obtuvieron los datos:

**One-Sample Statistics**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
FIBR fallecidos	103	627.455	194.8277	19.1969

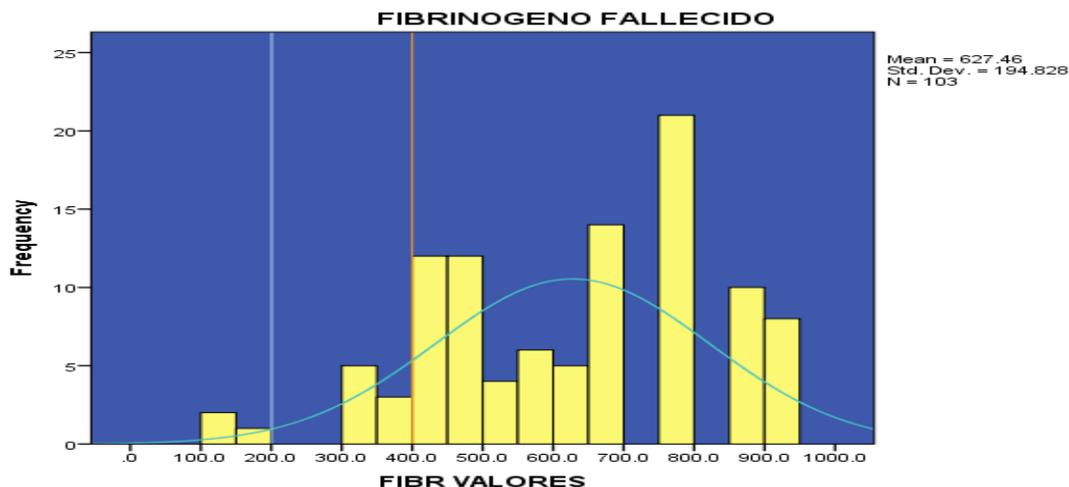
**One-Sample Test**

		Test Value = 401				
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
FIBR fallecidos	11.796	102	.000	226.4553	188.378	264.532

Se analizaron 103 muestras de fibrinógeno tomadas a 26 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de fibrinógeno normales aceptados por el investigador (M = 200-400mg/dL) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 (CVD-19); que murieron por la infección, difiere

significativamente de los valores normales, ( $M = 627.455$ ,  $DE = 194.8277$ ,  $m = 226.45$ ,  $Var. = 44.2298$ , Valor máximo = 264.532,  $Md = 226$ , una  $t(102gl) = 3.510$ ;  $p < 0.05$ ). Grafica 11.

Grafica:11



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

#### One-Sample Statistics

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
FIBR vivos	64	625.703	181.5100	22.6887

#### One-Sample Test

	Test Value = 401					
	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
					Lower	Upper
FIBR vivos	9.904	63	.000	224.7031	179.363	270.043

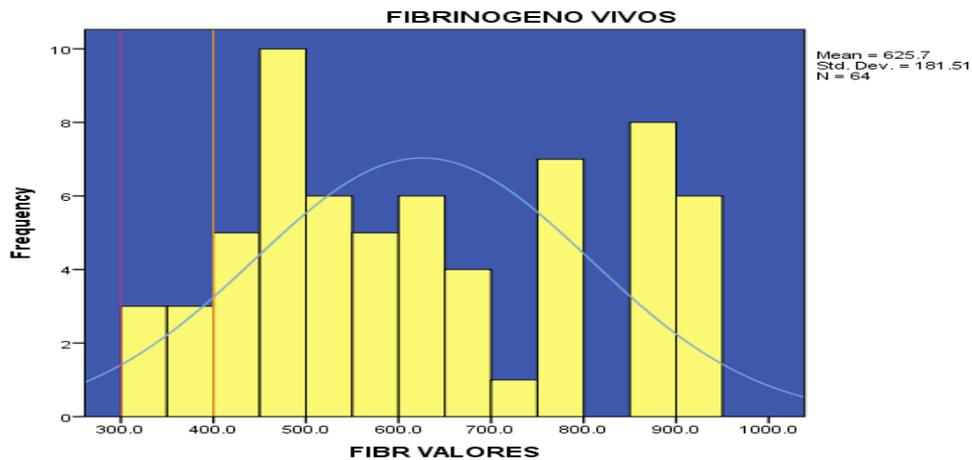
Se analizaron 64 muestras de fibrinógeno tomadas a 23 pacientes; el rango de valores mínimo y máximo de fibrinógeno normales aceptados por el investigador ( $M = 200-400\text{mg/dL}$ ) y el encontrado en los pacientes estudiados con infección respiratoria aguda por SARS CoV-2 (CVD-19); que sobrevivieron a la infección, difiere significativamente de los valores normales, ( $M = 625.703$ ,  $DE = 181.5100$ ,  $m$

= 224.703, Var.=2.328, Valor máximo = 270, Md = 224, una  $t(63gl) = 9.904$ ;  $p < 0.05$ ).

En la gráfica (12) se aprecia la distribución de los valores de las muestras de fibrinógeno.

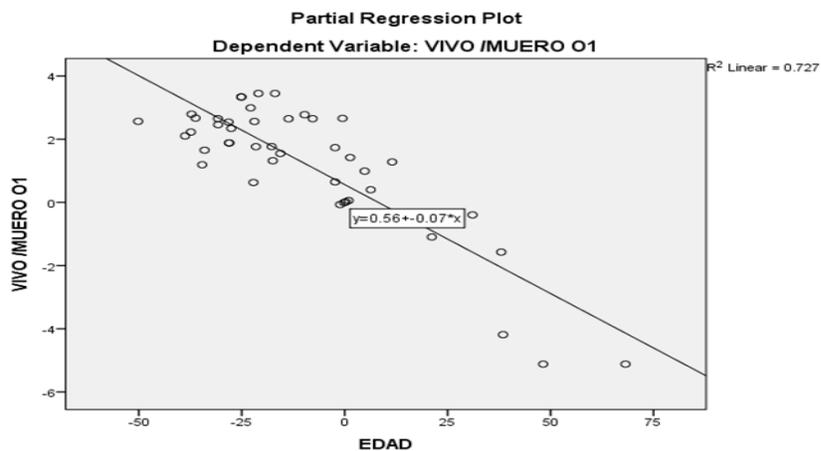
Gráfica: 12

Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.



Al analizar la relación entre los pacientes que fallecieron y los que sobre vivieron, encontramos una relación lineal negativa para la variable edad, lo cual nos dice que no es una variable que influye en el desenlace de los pacientes (figura 1).

Figura 1

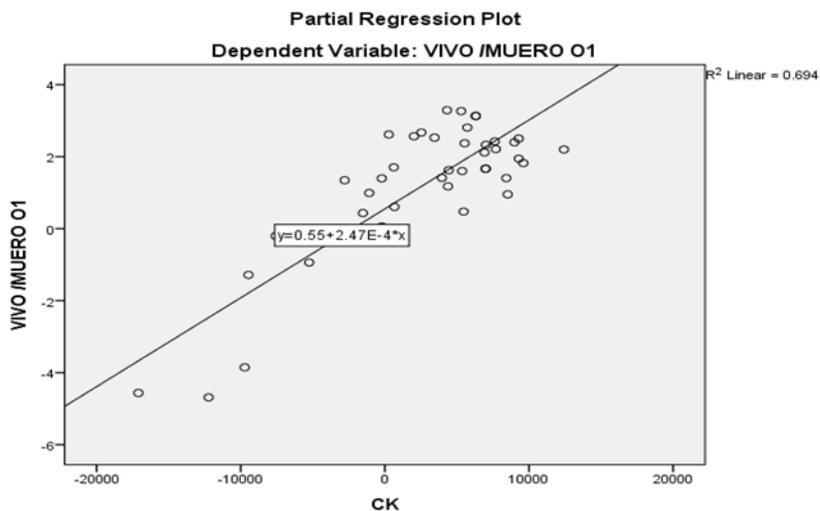


Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

A la relación entre los pacientes que fallecieron y los que sobre vivieron, encontramos una relación lineal positiva para la variable CK, aunque con una

relación lineal débil entre las variables, lo cual nos dice que es una variable que pudiera influir en el desenlace de los pacientes (figura 2).

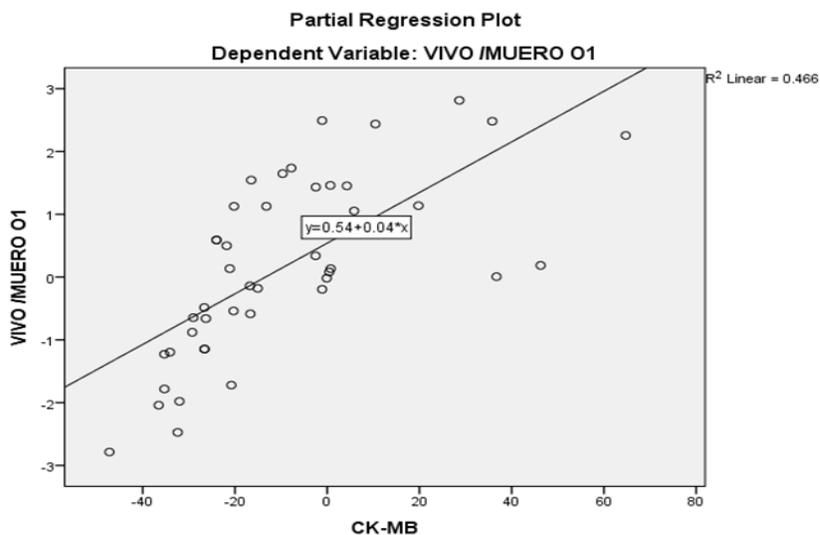
Figura 2



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

A la relación entre los pacientes que fallecieron y los que sobre vivieron, encontramos una relación lineal positiva para la variable CK-MB, aunque con una relación lineal débil entre las variables; lo cual nos dice que es una variable que puede influir en el desenlace de los pacientes (figura 3).

Figura 3



Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

Al estimar la predicción con métodos de entrada en regresión logística con solo tres variables, encontramos (tabla 1).

**Tabla 1**

Variables Entered/Removed <sup>a</sup>			
Model	Variables Entered	Variables Removed	Method
1	EDAD <sup>b</sup>		Enter
2	CK <sup>b</sup>		Enter
3	CK-MB <sup>b</sup>		Enter

a. Dependent Variable: VIVO /MUERTO O1

b. All requested variables entered.

Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

En la tabla 1 de resumen de los 3 modelos. Resumen del modelo (tabla 2) la primera variable independiente (primer modelo) edad, encontramos una varianza ( $r^2$ ) de .673 con solo esta variable estamos explicando el 67.3% de la varianza de la edad en los datos. Al introducir una segunda variable edad, CK, el 67.3% de la varianza explicada se vuelve .937 (93.7%) de varianza explicada. Estamos incrementado en casi el doble, lo cual explica la varianza por el modelo y al introducir una tercer variable Edad, CK, CK-MB, la varianza explicada se vuelve 1.000 (100%). El puntaje de Durbin-Watson indica que hay independencia de errores (1.742); ya el valor esta entre 1 y 3 aceptamos el supuesto. Para el modelo de regresión con las tres variables independientes se explica el 100 % de la varianza de la variable dependiente.

**Tabla 2**

Resumen del Modelo <sup>d</sup>										
Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics					Durbin-Watson
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change	
1	.821 <sup>a</sup>	.673	.510	.404	.673	4.122	1	2	.179	
2	.968 <sup>b</sup>	.937	.811	.251	.264	4.192	1	1	.289	
3	1.000 <sup>c</sup>	1.000			.063		1	0		1.742

a. Predictors: (Constant), EDAD

b. Predictors: (Constant), EDAD, CK

c. Predictors: (Constant), EDAD, CK, CK-MB

d. Dependent Variable: VIVO /MUERTO O1

Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

Para el modelo de regresión probado con las tres variables independientes se explica el 100% de la varianza de la variable dependiente (R cuadrado 1.000), lo cual quiere decir que estas tres variables son un buen modelo de predicción; aunque el ANOVA del modelo de regresión jerárquico con tres variables nos indica que este mejora la predicción de la variable dependiente, aunque no muestra una significancia estadística  $p < 0.05$  y los valores obtenidos no pueden ser aplicados a la población, tabla 3.

**Tabla 3**

ANOVA <sup>a</sup>					
Model	Sum of Squares	Df	Mean Square	F	Sig.
1 Regression	.673	1	.673	4.122	.179 <sup>b</sup>
Residual	.327	2	.163		
Total	1.000	3			
2 Regression	.937	2	.469	7.446	.251 <sup>c</sup>
Residual	.063	1	.063		
Total	1.000	3			
3 Regression	1.000	3	.333		. <sup>d</sup>
Residual	.000	0			
Total	1.000	3			

a. Dependent Variable: VIVO /MUERTO O1

b. Predictors: (Constant), EDAD

c. Predictors: (Constant), EDAD, CK

d. Predictors: (Constant), EDAD, CK, CK-MB

Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

Los estadísticos de colinealidad VIF (FACTOR DE VARIANZA INFLADA) indican que se cumple el supuesto multicolinealidad (valores 28.128, 14.396, 41.579) Todos los valores están por encima de 10, ningún valor cercano a 1, tabla 4.

**Tabla 4**

Coefficients <sup>a</sup>							
Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Tolerance	VIF
1 (Constant)	5.653	2.546		2.220	.157		
EDAD	-.104	.051	-.821	-2.030	.179	1.000	1.000
2 (Constant)	5.445	1.584		3.438	.180		
EDAD	-.103	.032	-.820	-3.268	.189	1.000	1.000
CK	.000	.000	.514	2.047	.289	1.000	1.000
3 (Constant)	-9.542	0.000					
EDAD	.061	0.000	.487			.036	28.128
CK	.000	0.000	-.405			.069	14.396
CK-MB	.179	0.000	1.618			.024	41.579

a. Dependent Variable: VIVO /MUERTO O1

Fuente: Base de datos Pacientes Hospitalizados en la ICU. HJM; 01 de abril al 30 de junio del 2020.

## IX. DISCUSIÓN

Publicaciones recientes sugieren una interrelación muy estrecha entre la manifestación clínica del virus y la enfermedad cardíaca. En esta línea, desde la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la SEC se ha investigado la importancia de los biomarcadores para distinguir qué proporción de la gravedad deriva de la cardiopatía o de la adaptación del miocardio al estrés pulmonar durante la infección.

Sergio García Blas (Hospital Clínico Universitario de Valencia) comenta el valor de las troponinas en el contexto de la pandemia. La elevación de este biomarcador básico para detectar el daño miocárdico ha sido muy frecuente en los pacientes infectados, especialmente en los más graves, y su interacción con la enfermedad cardiovascular eleva el riesgo de mortalidad a casi el 70%. ¿Por qué se produce esta elevación de troponina? “Puede haber un daño miocárdico no isquémico directamente relacionado con el virus o mediado por mecanismos inflamatorios inmunológicos, o daño isquémico, bien por infarto tipo 1, una rotura de placa o por un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y las necesidades en esta situación de estrés”.

La insuficiencia cardíaca (IC) es una manifestación prevalente, sobre todo en los pacientes más graves. Como explica Javier de Juan (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid), la correlación observada entre la elevación de niveles de péptidos natriuréticos (NT-proBNP) y de troponinas los convierte en predictores eficaces de ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o mortalidad. También se interpretan como señales tempranas de una peor evolución cuando los pacientes manifiestan una respuesta inflamatoria inapropiada tras la primera fase viral.

¿Cómo aplicar en la práctica diaria la información que arrojan ambos biomarcadores? El Dr. García Blas apunta que son un apoyo que se debe poner en el contexto clínico del paciente para anticiparse al deterioro clínico: “es importante tener una primera determinación en los pacientes hospitalizados, y según la evolución ir haciendo determinaciones seriadas”.

En el documento de consenso impulsado por la Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la SEC se expone la utilidad del NT-proBNP en el diagnóstico diferencial aplicado en el escenario de SARS-CoV-2: “con escaso contacto, estos biomarcadores nos dan un valor que puede orientarnos hacia un perfil de insuficiencia cardíaca, mixto o de COVID-19”, explica el Dr. de Juan, coautor del trabajo.

Ambos especialistas opinan que los dos biomarcadores son complementarios, aunque tal vez el perfil de cada paciente determine cuál de los dos resulta más interesante valorar en cada caso.

## **X. CONCLUSIÓN**

El compromiso cardiovascular en los pacientes con enfermedad por COVID-19 es un determinante en su morbimortalidad, especialmente en los pacientes con enfermedad cardiometabólica de base, cuyo pronóstico de entrada es sombrío. Múltiples publicaciones han evidenciado que tanto la troponina como el péptido natriurético, se comportan como factores de riesgo independientes para compromiso clínico severo, falla ventilatoria, requerimiento de soporte ventilatorio o hemodinámico, estancia en la UCI e incremento en la mortalidad. Su rendimiento como ayudas diagnósticas con valor pronóstico es especialmente relevante en el seguimiento de pacientes con factores de riesgo, como hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular previamente documentada. Es razonable plantear el uso de estos biomarcadores en la estratificación del riesgo y el seguimiento de dichas variables de forma intrahospitalaria en pacientes con COVID-19 y enfermedad cardiovascular establecida, pues esta información puede permitir realizar intervenciones más tempranas, oportunas y agresivas en este subgrupo de pacientes, para anticipar y, en lo posible, evitar complicaciones con la intención de preservar su vida. Sin embargo, debe realizarse un cauteloso análisis de esta recomendación y una selección adecuada de los pacientes de alto riesgo cardiovascular y con COVID-19, pues generalizar el uso de estas ayudas diagnósticas en la población podría hacer que se incurra en aumento de los costos asociados a la atención en salud sin beneficios clínicos para los pacientes, así como en generar confusiones al momento de definir la necesidad de intervencionismo coronario, corriendo el riesgo de inducir procedimientos no pertinentes en los cuales se expone innecesariamente al equipo de salud al contagio por el virus. Se requieren más estudios para validar la utilidad de estos marcadores pronósticos en pacientes con COVID19 y alto riesgo de morbimortalidad determinado por enfermedad cardiovascular preexistente.

Numerosos biomarcadores pueden ser anormales en pacientes con COVID-19, incluidos marcadores inflamatorios, hematológicos, trombóticos y cardíacos.

En nuestro estudio pudimos corroborar que la infección por SARS COV-2 puede ocasionar la alteración de diferentes biomarcadores cardiacos y no cardiacos (estadísticamente significativa) pero no podemos establecer en este momento que su elevación guarde relación directa con el desenlace clínico de los pacientes.

De la muestra que se obtuvo pudimos apreciar que se tiene una alta mortalidad al desarrollarse una enfermedad con criterios de gravedad y necesidad de manejo en unidades de cuidados intensivos, comprobamos que la elevación de dichos marcadores está relacionada con la gravedad de la enfermedad por COVID-19, pero aún no podemos ligar esta elevación con el pronóstico debido a que se observa en ambos grupos tanto de sobrevivientes como los que fallecieron.

## **XI. RECURSOS**

Los recursos necesarios para realizar esta investigación son:

### **Humanos:**

1. Médico Residente.
2. Asesores

### **Materiales:**

1. Cartucho de tinta.
2. Impresora
3. Paquete de 500 hojas blancas tamaño 4a.
5. Lápices, lapiceros.
6. Computadora personal

### **Financieros:**

No son requeridos

Los costos de las pruebas para determinar los marcadores de daño cardiovascular se están realizando a todo paciente con infección por SARS CoV-2, presupuesto establecido por autoridades sanitarias nacionales para la atención de estos pacientes.

## **XII. ASPECTOS ÉTICOS**

Todos los procedimientos propuestos tienen su fundamento en el cumplimiento de los principios éticos de No maleficencia, justicia, autonomía y beneficencia para los sujetos como para el instituto que participan en esta Investigación.

El presente estudio observa los principios enunciados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) adoptada por la 18ª Asamblea General de la AMM, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea de la AMM, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea de la AMM, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea general de la AMM, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea Somerset West, República de la Ciudad África, Octubre 1996, 52ª asamblea de la AMM, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000; 53ª asamblea general de la WMA, Washington 2002 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 29); 55ª asamblea General de la AMM, Tokio, Japón 2004 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 30), 59ª Asamblea General de la AMM, Seúl, Octubre 2008. La cual es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos y establece que el deber del médico es promover y velar por la salud de las personas, y los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

Así como lo estipulado en la NOM-012-SSA3-2012 y al Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; en su Título primero (Disposiciones Generales) artículo 3º, apartado II, Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, Título

Segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, artículo 13° (En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar); considerando también el artículo 16 donde dice que en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Esta investigación se considera sin Riesgo (Estudios retrospectivos que emplean el registro de datos a través de evaluaciones de expedientes y estudios diagnósticos. Por lo que no se requiere de un consentimiento de informado; No obstante ésta investigación será sometida a los comités de bioética y de Investigación Científica de este hospital e iniciara una vez obtenidas ambas aprobaciones.

### **XIII. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

No se tomaran muestras de fluidos corporales como sangre, saliva, orina, heces fecales o tejidos, tampoco será expuesto a ningún tipo de radiación de manera intencionada durante la investigación y no se realizaran experimentos con animales.

#### **Anexo 1**

#### XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2020																																
Actividad	Abril				Mayo				Junio				Julio				Agosto															
Semana	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Delimitación del tema a estudiar	■	■																														
Recuperación, revisión y selección de la bibliografía.			■																													
Escritura de la tesis. (hoja de recolección de datos)				■	■	■																										
Corrección de observaciones y modificaciones al protocolo							■																									
Sometimiento a revisión (Comites Científico y Bioética)								■																								
Respuesta a recomendaciones de evaluadores									■	■																						
Inicio del protocolo V1 Basal	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■																				
Terminación de reclutamiento Visita 3 Final											■	■																				
Limpieza de base de datos - Análisis estadístico													■	■																		
Elaboración de informe técnico final, Presentación de resultados y entrega de tesis UNAM															■	■																

## XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D., & Vardeny, O. (2020). Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *JAMA Cardiology*. doi:10.1001/jamacardio.2020.
2. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y and Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. March 5, 2020. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5
3. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. Available Online: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19—11-march-2020> (Accessed on March 12 2020).
4. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020.
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020.
6. Hasan K. Siddiqi, and Mandeep R. Mehra. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation* [in press] <https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012>
7. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020
8. Porcheddu R, Serra C, Kelvin D, Kelvin N, Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* 2020;14:125-128
9. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.
10. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020
11. Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020
12. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020
13. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G,
14. Brown TS, Nigoghossian CD, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA, Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic, *Journal of the American College of Cardiology* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
15. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020 Mar;S0033-0620(20)30055 4. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001> PMID:32169400
16. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020.
17. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar; <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950> PMID:32211816

Anexo 1 Tabla de recolección de datos

EDAD	NO EXP	GENERO	TROP I	CK	CK- MB	DHL	TGO	DIM. D	FIBRINOG	MYO	PCR	BNP	NT- BNP	VCG	FECHA TOMA	INICIO SINT	FECHA DE MUERTE