



IMPPLICACIONES PRONÓSTICOS DE BIOMARCADORES CARDIACOS Y ESCALAS DE COMORBILIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR COVID-19 ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE URGENCIAS

Anna Carrasquer Cucarella

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**

**IMPLICACIONES PRONÓSTICAS DE BIOMARCADORES
CARDÍACOS Y ESCALAS DE COMORBILIDAD EN PACIENTES CON
INFECCIÓN POR COVID-19 ATENDIDOS EN UN SERVICIO DE
URGENCIAS**

Anna Carrasquer Cucarella

TESIS DOCTORAL

Anna Carrasquer Cucarella

**Implicaciones pronósticas de biomarcadores cardíacos y
escalas de comorbilidad en pacientes con infección por
COVID-19 atendidos en un Servicio de Urgencias**

TESIS DOCTORAL

Bajo la dirección del Doctor Alfredo Bardají

Departamento de Medicina y Cirugía



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

**Tarragona
2022**



FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat "**Implicaciones pronósticas de biomarcadores cardiacos y escalas de comorbilidad en pacientes con infección por COVID-19 atendidos en un servicio de urgencias**.....", que presenta **Anna Carrasquer Cucarella**..... per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departamentde Medicina i Cirurgia..... d'aquesta universitat.

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado ".....", que presenta para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de esta universidad.

I STATE that the present study, entitled ".....", presented by for the award of the degree of Doctor, has been carried out under my supervision at the Department of this university.

Tarragona, 26 de septiembre de 2022

Dr. A. Bardají
Director/s de la tesi doctoral

**Alfredo
Bardají
Ruiz - DNI
39656310
D (TCAT)** Firmado digitalmente por Alfredo Bardají Ruiz - DNI 39656310D (TCAT) Fecha: 2022.09.26 12:21:01 +02'00'

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS:

ALAT: Enzima alanina aminotransferasa

APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

ARA II: Antagonista del receptor de la angiotensina II

ASAT: Enzima aspartato aminotransferasa

BiPAP: Presión positiva de vía aérea de dos niveles

CID: Coagulación intravascular diseminada

CK-MB: Creatina quinasa MB

Ct: Umbral del ciclo

CURB-65: Severity Score for Community-Acquired Penumonia

ECA: Enzima convertidora de angiotensina

EPOC : Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ETEIV: Enfermedad tromboembólica venosa

FC: Frecuencia cardíaca

FR: Frecuencia respiratoria

HR: Hazard ratio

Ich: Índice de comorbilidad de Charlson

IECA :Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

IFN: Interferón

Ig: Inmunoglobulina

IL: Interleucina

IM: Infarto de miocardio

IMC: Índice de masa corporal

ISRAA: Inhibidores del sistema renina angiotensina-aldosterona

LDH: Lactato deshidrogenasa

MERS: Síndrome Respiratorio de Oriente Medio

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

NT-ProBNP/BNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

PAS: Presión arterial sistólica

PCR: Proteína C reactiva

PSI: Pneumonia Severity Index

RT-PCR: Reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa

SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo

SCA: Síndrome coronario agudo

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio del adulto

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

SpO₂: Saturación de oxígeno

T°: Temperatura corporal

TAC: Tomografía computerizada

TEP: Tromboembolismo pulmonar

Tnc: Troponina cardíaca

TNF: Factor de necrosis tumoral

TVP: Trombosis venosa profunda

UCI: Unidad de cuidados intensivos

VMI: Ventilación mecánica invasiva

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	10
1.INTRODUCCIÓN.....	13
1.1 Epidemiología.....	14
1.2 Virología.....	15
1.3 Transmisión.....	18
1.4 Manifestaciones clínicas.....	19
1.4.1 Infección asintomática.....	20
1.4.2 Infección aguda leve o fase inicial.....	21
1.4.3 Infección moderada.....	21
1.4.4 Infección severa o fase pulmonar.....	21
1.4.5 Infección crítica o fase de hiperinflamación grave.....	23
1.5 Comorbilidades.....	24
1.6 Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19.....	27
1.7 Troponina cardíaca.....	28
1.7.1 IM tipo 1.....	32
1.7.2 IM tipo 2.....	32
1.7.3 Daño miocárdico no isquémico.....	33
1.7.3.1 Miocarditis viral.....	33
1.7.3.2 Sd Tako-Tsubo o miocardiopatía de estrés.....	34
1.7.3.3 Complicaciones microvasculares.....	34
1.7.3.4 Daño endotelial.....	34
1.8 Péptidos natriuréticos.....	35
1.9 Dímero D.....	36
1.10 LDH y Otros biomarcadores.....	37
1.11 Escalas pronósticas de morbimortalidad por COVID 19.....	39
1.11.1 COVID-GRAM.....	40
1.11.2 PSI o FINE.....	40

1.11.3 CURB-65.....	41
1.11.4 CALL	42
1.11.5 Índice de comorbilidad de Charlson.....	42
1.11.6 SOFA.....	43
1.11.7 APACHE II y IV.....	43
1.11.8 Priority.....	43
1.12 <i>Diagnóstico</i>	44
1.12.1 RT-PCR.....	44
1.12.2 Detección de antígenos.....	46
1.12.3 Detección de anticuerpos.....	46
1.13 <i>Ciclo replicativo</i>	47
1.14 <i>Tratamiento</i>	50
1.15 <i>COVID-19 persistente o prolongado</i>	51
2. HIPÓTESIS	52
3. OBJETIVOS	54
4. MATERIAL Y MÉTODOS	56
4.1 <i>Diseño y población de los estudios</i>	57
4.2 <i>Variables de los estudios</i>	58
4.3 <i>Determinaciones de laboratorio</i>	59
4.3.1 Análisis de la troponina cardíaca.....	59
4.3.2 Test de PCR para SARS-COV2.....	59
4.3.3 Técnica de determinación de antígenos.....	59
4.3.4 Técnica de determinación de anticuerpos.....	59
4.3.5 Técnica de determinación de Ct.....	60
4.3.6 Técnica de determinación de Dímero D, LDH y PCR.....	60
4.4 <i>Seguimiento y variable de resultado principal</i>	61
4.5 <i>Análisis estadístico</i>	62
5. RESULTADOS	64
5.1 <i>Primer estudio</i>	65

Implicaciones pronósticas del daño miocárdico en pacientes atendidos con y sin diagnóstico confirmado de covid-19 atendidos en un hospital universitario	
5.2 Segundo estudio.....	75
Biomarkers and short-term prognosis in covid-19	
5.3 Tercer estudio.....	84
Lack of association of initial viral load in sars-cov2 patients with in-hospital mortality	
5.4 Cuarto estudio.....	91
Implicaciones pronósticas del Índice de Charlson y daño miocárdico en pacientes covid-19 atendidos en urgencias	
6. DISCUSIÓN.....	95
7. LIMITACIONES.....	103
8. CONCLUSIONES.....	105
BIBLIOGRAFÍA.....	107

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis doctoral ha requerido la ayuda y la implicación de instituciones, profesionales de distintos ámbitos, compañeros de trabajo y amigos sin los cuales este trabajo no hubiese sido posible. A todos ellos gracias.

Me gustaría expresar mi más agradecimiento a mi tutor de tesis, Dr Alfredo Bardají. Por tu paciencia y dedicación en este trabajo y en cada uno de los proyectos en los que he tenido el placer de participar contigo . Por ser un profesor cercano, investigador virtuoso , tenaz, honesto y ejemplar. Gracias una vez más por confiar en mí y transmitirme el entusiasmo que te caracteriza.

Gracias a todo el servicio de Cardiología del Hospital Joan XXIII, por vuestra implicación, positividad, atención y empatía.

A mi familia, mi madre Ana y mi tía Valentina, gracias por vuestro apoyo , amor incondicional y estímulo constante a lo largo de mis estudios.

A mi padre y a mi hermano que desde el cielo me iluminan para seguir adelante con mis proyectos.

A Michel, Ruth, Anouchka, Esteban y Ruben, solo tengo agradecimientos por vuestra ayuda y cuidados.

A todos mis amigos gracias por vuestra constante ayuda, optimismo y confianza

A Gilmar, mi compañero de vida, por ser amor, generosidad, paciencia y empatía. Por guiarme hasta la luz y darme seguridad cuando yo no la encuentro.

**Pasión, curiosidad, riesgo, valentía,
coherencia, exigencia, respeto, control,
generosidad, constancia, humildad,
excelencia, amistad.**

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Epidemiología

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó de la existencia de casos de neumonía graves de etiología desconocida, sin identificar la fuente del brote.

Mediante secuenciación de ARN metagenómico y aislamiento de virus de muestras de líquido de lavado bronco-alveolar de pacientes con neumonía grave, los científicos chinos identificaron que el agente causante de esta enfermedad emergente era un betacoronavirus no conocido previamente^{1 2 3} emparentado con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo y con el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio que el 7 de Enero de 2020 fue nombrado como SARS-COV-2, con una exposición común a un mercado de pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan.^{4 5}

Progresivamente, se fueron notificando grupos familiares de infecciones sin antecedentes de exposición al mercado mayorista de Wuhan, proporcionando pruebas claras de propagación de humano a humano.⁶ La rápida propagación de este nuevo coronavirus alrededor de las 34 provincias de China obligó al comité de Emergencias del Reglamento sanitario Internacional (RSI, 2005) a declarar el 30 de enero de 2020 el actual brote de SARS-COV-2 como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ES al PII).⁷ Finalmente el día 11 de marzo, la Organización Mundial de la Salud caracterizó como pandemia a la infección por SARS-CoV-2 y la enfermedad denominada COVID-19.

A partir de este momento, el impacto súbito y generalizado de la pandemia por COVID-19 en el mundo, ocasiona una drástica contracción de la sanidad a nivel mundial al tener que enfrentarse la población, y en especial los profesionales sanitarios a situaciones clínicas sin tener disponibles herramientas y pautas de actuación para tomar decisiones y gestionar los recursos de manera más eficaz. Surge la necesidad de colaborar estrechamente con expertos mundiales, gobiernos y asociados para ampliar rápidamente los conocimientos científicos sobre este nuevo virus, rastrear su propagación y virulencia, asesorar a los países y las personas sobre las medidas para proteger la salud y prevenir la propagación del brote. A día de hoy, la enfermedad ha alcanzado una distribución que

configura la pandemia más importante que ha sufrido la humanidad en los últimos 50 años, con millones de casos y decenas de miles de muertos.

1.2 Virología

El coronavirus es conocido desde que se identificó por primera vez hace muchos años como patógeno principalmente zoonótico, causante de diversas enfermedades animales⁸. Corresponde a la subfamilia Orthocoronavirinae, que está incluida dentro de la familia Coronaviridae.⁹ Esta subfamilia se compone de cuatro géneros, según su estructura genética: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales.¹⁰

Existen 7 coronavirus que pueden infectar a los humanos, los más comunes en la práctica clínica son: HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1 que ocasionan formas leves de infección respiratoria en adultos y niños inmunocompetentes. Otros agentes como el SARS y MERS causaron formas graves de infección respiratoria con elevada morbimortalidad¹¹ y fueron los responsables de la pandemia en el año 2003 (Hong-Kong y Toronto) y 2012 (Arabia-Saudita) respectivamente. Por último, el más recientemente identificado es el SARS-COV- 2 causante de la actual enfermedad por COVID-19.¹²

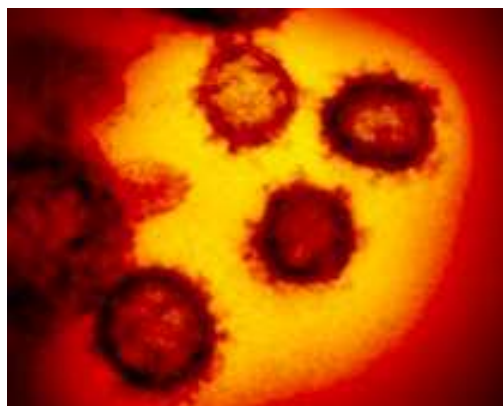


Ilustración 1. Representa la apariencia de un betacoronavirus a través de microscopía electrónica.¹³

La enfermedad por COVID-19 tiene como origen un nuevo betacoronavirus, denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio grave (SARS2-COV)¹⁴ y nuestro conocimiento sobre el origen animal del SARS-COV-2 sigue siendo en gran parte incierto.⁴ Se desconoce si se transmitió a los humanos a través de un hospedador intermediario, probablemente algún animal vivo del mercado de Wuhan tras haber sufrido mutaciones o recombinaciones en su genoma¹⁵. El SARS-COV-2 tiene un genoma que coincide en un 96% con el de un coronavirus de murciélago similar al SARS lo que apoya a un origen zoonótico de la infección,¹⁶ y comparte el 79% de su secuencia genómica del SARS y 50% del MERS.

El tamaño de los viriones del SARS-COV-2 oscila de 60 nm a 140 nm de diámetro y su genoma es de ARN monocatenario de sentido positivo compuesto por 30.000 nucleótidos de longitud.¹⁷ Al igual que los demás coronavirus, tiene cuatro genes que codifican las proteínas de su estructura: **S** (homotrímero de glicoproteína cuyo ensanchamiento distal de sus pliegues forma las puntas de la superficie), **E** (pequeña proteína de la envoltura), **M** (proteína de la matriz que une la envoltura con el núcleo vírico) y **N** (fosfoproteína de la nucleocápside), además de los **ORFs** que codifican una poliproteína que se divide en proteínas no estructurales.^{18,19}

Para la transmisión de la infección, el virus expresa en su superficie gran cantidad de proteínas S que se unen a través de la subunidad S1 a la enzima convertidora de angiotensina (ECA2) expresada en las células del huésped que con la ayuda de la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) permite la fusión de ambas membranas y de esta manera permite la entrada del genoma viral en el interior de la célula.^{20,15}

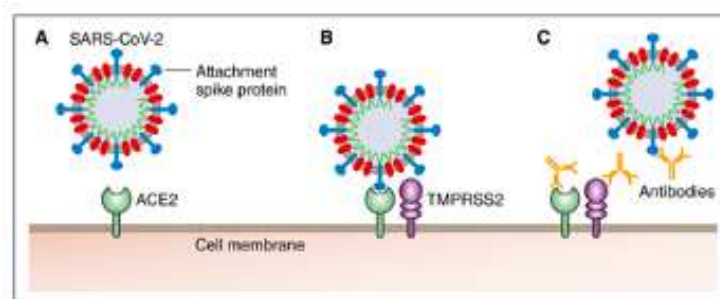


Ilustración 2: Refleja simplificada la entrada del virus SARS-COV2 en las células huésped.²⁰

Introducción

La enzima convertidora de angiotensina 2 es una enzima homóloga a la ECA, la única con actividad enzimática que se conoce y está altamente representada en la superficie epitelial del alveolo pulmonar, endotelio vascular y epitelio intestinal.²¹ Tiene un papel esencial en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, degrada la angiotensina II para producir angiotensina (1-7) y en menor medida convierte la angiotensina I en angiotensina (1-9).

Estos péptidos poseen propiedades vasodilatadoras, antioxidantes y antiinflamatorias que atenúan los efectos deletéreos de la angiotensina II²² y presentan efectos cardioprotectores y de protección renal especialmente en diabéticos y, en consecuencia, son considerados una potencial diana terapéutica para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares.²³

La elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular y en especial, la hipertensión arterial en pacientes con infección grave por COVID-19²⁴, incluso por encima de otros factores como el tabaco y la enfermedad pulmonar crónica²⁵ y su estrecha relación del SRAA con el virus, ha motivado interpretaciones opuestas respecto al efecto de los IECA/ARA-II durante la infección. La mejor prueba de ello en contra del hipotético efecto dañino del bloqueo del SRAA en pacientes COVID-19 viene aclarado en el trabajo publicado de Peng Zhang et al.²⁶ Existen dos teorías que pueden explicar las llamativas diferencias observadas en mortalidad, la primera es la teoría del efecto dañino: los IECA/ARA-II aumentan la expresión de la ECA2, lo que a nivel de las células pulmonares favorecería la entrada del virus, propagando y agravando la infección.²⁷ Las formas más graves en pacientes hipertensos con infección por COVID-19 se deberían a altos niveles de ECA2 en relación al tratamiento con estos fármacos. No obstante, no sería suficiente para justificar un peor pronóstico en hipertensos no tratados con estos fármacos, ya que la hipertensión se asocia con una reducción de los niveles de ECA2. La segunda es la teoría del efecto beneficioso: La angiotensina II participa en la respuesta inmunitaria contra el síndrome de distrés respiratorio del adulto, por lo que su depuración a través de la ECA2 puede tener efectos beneficiosos vasodilatadores, antiinflamatorios y antifibróticos.²⁸

Más trabajos como el publicado por De Abajo et al ²⁹ realizado en un centro español, con una serie de casos y controles emparejados, concluye que al margen de las explicaciones fisiopatológicas de los receptores ECA2, la utilización de los fármacos inhibidores del SRAA no modifica ni a favor (efectos de protección del pulmón) ni en contra (contagio y evolución) la enfermedad por la COVID-19.

Toda esta evidencia de que el uso de ISRAA no produce mayor daño en pacientes COVID-19 se sustenta en estudios observacionales, ^{30,31} sin embargo, la publicación del ensayo clínico BRACE CORONA realizado en una cohorte de pacientes hospitalizados aleatorizados a suspensión temporal o continuidad de fármacos ISRAA demuestra que no afecta el curso evolutivo de la enfermedad.³²

Aun así, los autores apuestan por hacer estudios de mayor calado que aporten más evidencias al respecto. Otro aspecto no menos relevante, son los polimorfismos descritos del receptor de la ECA2 en humanos que pueden estar asociados a un mayor riesgo cardiovascular y mortalidad, es por ello que surge la necesidad de realizar estudios que puedan ser capaces de clarificar los numerosos interrogantes planteados sobre la relación de los polimorfismos del SRAA y formas graves de enfermedad por COVID-19.³³

1.3 Transmisión

Las primeras observaciones epidemiológicas pusieron de manifiesto que la transmisión de esta enfermedad se basa principalmente en la exposición de una persona sana a objetos contaminados o a personas infectadas, que incluso pueden encontrarse asintomáticas.³⁴ Los modos de transmisión más comunes son la inhalación de gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo, además del contacto indirecto a través de las manos o fómites contaminados.³⁵ El contacto fecal-oral no es demasiado frecuente y tiene un impacto menor en la evolución de la pandemia,¹⁷ la transmisión vertical a través de la placenta es posible y otras vías de transmisión son muy improbables. Se estima que casi más de la mitad de la transmisión ocurre entre pacientes portadores asintomáticos³⁶ y que el virus entra al organismo a través de las mucosas (oral, nasal o conjuntiva).³⁷

Datos extraídos de un meta-análisis del grupo de investigación SURGE puntualizan que el distanciamiento físico de al menos 1 metro está asociado con una reducción del riesgo de infección y que distancias de 2 metros podrían ser más efectivas; también sugieren que el uso de mascarillas aporta protección y que la protección ocular podría conferir un beneficio adicional. Sin embargo, ninguna de estas medidas aporta una protección absoluta contra la infección.³⁸ La exposición prolongada a una persona infectada (1,5 metros de distancia durante 15 minutos) y las exposiciones más breves a personas sintomáticas se asocian con un mayor riesgo de transmisión, mientras que las exposiciones breves a contactos asintomáticos tienen menos probabilidad de contagiarse.

El número de reproducción básico R_0 cuantifica el potencial epidémico de un patógeno y se define como el número promedio de personas que una persona infectada puede transmitir el virus, así pues, cuando un R_0 es mayor que 1 cabe prever que la enfermedad se siga propagando. Dos revisiones que recogen un total de 32 estudios de diversas metodologías estiman valores de R_0 de entre 1,5 y 6,5 durante la epidemia en Wuhan.³⁹

1.4 Manifestaciones clínicas

El espectro de sintomatología de la infección por COVID-19 es de una enfermedad leve en la mayoría de los casos, sin embargo, es importante señalar que la progresión puede conducir a una dificultad respiratoria grave.

El período medio de incubación del SARS-COV-2 es aproximadamente 5 días similar al SARS. El 97,5% de las personas que desarrollarán síntomas lo harán 11 días después de la infección, aunque puede extenderse hasta 14 días. De acuerdo con la literatura, los síntomas más frecuentes en la enfermedad por COVID-19 son la fiebre (80-90%) tos seca (50%) y disnea (20-40%), otros síntomas descritos que pueden aparecer más tardíamente son mialgias, tos productiva, cefalea y diarrea (15-44%).⁴⁰ Se ha descrito afectación de la piel y manifestaciones oculares en un 20% de los pacientes.⁴¹ Las alteraciones olfatorias se han descrito en un 64% de los pacientes, en cambio la anosmia o ageusia se presentan en un 3% de los pacientes.⁴²

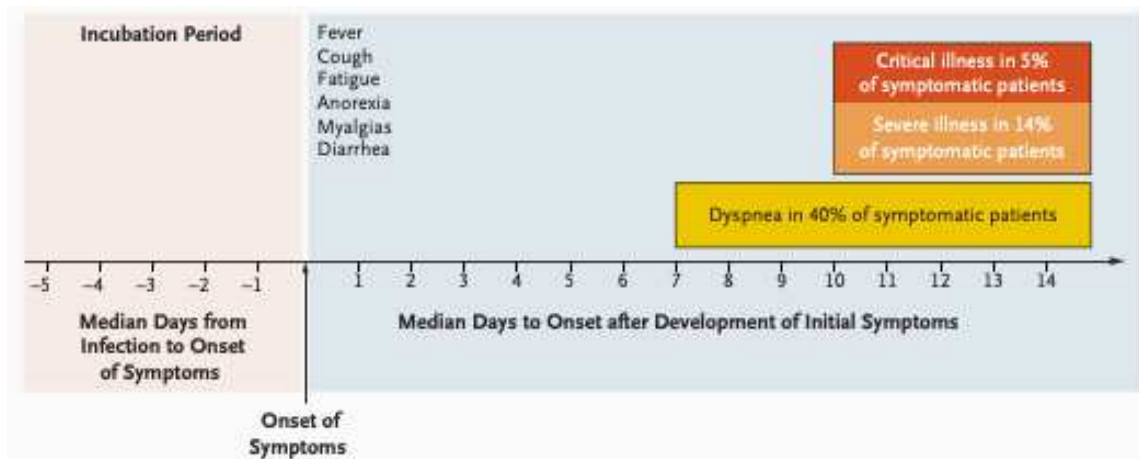


Ilustración 3: Mediana de tiempo de la sintomatología de la infección COVID-19.⁴³

No existe una clasificación clínica estandarizada para COVID-19 y algunos autores utilizan la clasificación de Wang et al que incluye las siguientes categorías⁴⁴

1.4.1 Infección asintomática: Se refiere a la detección positiva de ácido nucleico de SARS-COV-2 en muestras de pacientes mediante RT-PCR que no presentan síntomas o signos clínicos típicos, ni anomalías aparentes en las imágenes, incluido la TAC torácica.⁴⁵ Se calcula que alrededor del 50-75% de los pacientes permanecen asintomáticos y se desconoce si la capacidad de transmisión de las personas asintomáticas⁴⁶ es igual que la de las sintomáticas, a pesar de que puedan tener cargas virales similares. No obstante, datos de un meta-análisis que recoge 9 estudios con un total de 559 casos con infección por COVID-19 confirmada, de los cuales 83 eran asintomáticos y con un seguimiento de al menos 7 días, pone de manifiesto que la transmisión entre casos asintomáticos oscila entre 0 y 2,2% (0,8-15,4% entre los sintomáticos).^{47,48}

1.4.2 Infección aguda leve o fase inicial: Casi el 81% de los pacientes se presentan con una infección leve y no precisan más que tratamiento sintomático, no obstante, pueden progresar a formas más graves en una semana.⁴⁹ Esta fase denominada inicial viene

determinada por la inmunidad innata que intervienen monocitos y macrófagos, por ello la linfopenia es el hallazgo frecuente en las pruebas de laboratorio. Una de las teorías que explicaría la gran proporción de pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, se debe a que el SARS-COV-2 genera en tejido pulmonar humano ex vivo el triple de partículas víricas que su predecesor, el SARS-COV-1 pero a diferencia de éste, no induce una respuesta inflamatoria tan engrandecida.⁵⁰

1.4.3 Infección moderada: Existe evidencia clínica o radiológica de enfermedad del tracto respiratorio inferior, pero con una SpO₂ en sangre $\geq 94\%$ mientras el paciente respira aire ambiente. Se recomienda realizar una vigilancia clínica estrecha y en ocasiones ser hospitalizado. Los hallazgos del laboratorio más evidentes reportados en un meta-análisis que recoge 19 estudios de pacientes hospitalizados en una población de China manifiestan elevación de la Proteína C reactiva ($> 60\%$), elevación de Lactato deshidrogenasa (50-60%) elevación de la enzima Alanina-aminotransferasa ($> 25\%$), elevación de la enzima Aspartato-aminotransferasa ($>33\%$) y aproximadamente el 75% de los pacientes presentaban niveles bajos de albúmina. La anomalía hematológica más frecuente es la linfopenia que se encuentra presente en un 83% de pacientes hospitalizados por COVID-19. También se observa una modesta prolongación de los tiempos de protrombina en el 5% de los pacientes, una leve trombocitopenia en el 30% de los pacientes y elevación de los niveles de dímero-D, presentes en un 43-60%.^{51 52}

1.4.4 Infección severa o fase pulmonar: El virus ataca al pulmón y a otros órganos que expresan receptores ECA 2 como son el riñón y el corazón. En esta fase se puede perder el control de la eliminación viral y caer en una catástrofe inmunológica que agrava el cuadro clínico y condiciona la muerte. En esta fase se produce una vasodilatación capilar, mayor permeabilidad endotelial, mayor reclutamiento de leucocitos que conducen a una mayor daño, hipoxemia y estrés cardiovascular. Como consecuencia, la respuesta inflamatoria del huésped continúa amplificándose, incluso con cargas virales decrecientes desencadenando una inflamación sistémica. Los indicadores de enfermedad grave son

taquipnea marcada ($FR \geq 30$ respiraciones por minuto), hipoxemia ($SpO_2 \leq 93\%$), relación entre la presión parcial de oxígeno arterial y la fracción de oxígeno inspirado ($PaO_2/SaO_2 < 300$) e infiltrados pulmonares ($> 50\%$ del campo pulmonar afectado dentro de las 24 a 48 horas). Aproximadamente del 17% a 35% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 precisan ingreso en una unidad de cuidados intensivos debido a una insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica que requiere oxigenoterapia mediante cánulas de alto flujo (CNAF) o ventilación mecánica no invasiva tipo BiPAP (Presión positiva de vía aérea de dos niveles) para corrección de la hipoxemia. Estos resultados, se contradicen a los datos extraídos de los primeros estudios epidemiológicos en China; el 14% de la población infectada presenta síntomas severos que requiere hospitalización y oxigenoterapia y un 5% requiere cuidados intensivos.⁵³ Se han detectado mayores niveles de linfopenia, presente hasta en un 72% de los pacientes, así como mayores niveles de LDH, PCR, transaminasas, ferritina y dímero-D. También se exhiben niveles más altos de procalcitonina en las formas severas de la enfermedad, así como niveles de Interleucina-2R, IL-6, IL-10 y factor de necrosis tumoral α más elevados.⁵⁴ Todos los pacientes presentan cierto grado de alteración pulmonar de tipo intersticial detectado en la TAC de tórax en el momento del ingreso. Se ha descrito que aproximadamente el 90,9% de casos graves y el 70% de casos moderados tienen afectación bilateral al ingreso. Los hallazgos típicos de las imágenes de la TAC de tórax en pacientes con afectación severa por COVID-19 son las opacidades del espacio aéreo en forma de consolidaciones y/u opacidades en vidrio deslustrado, con distribución típicamente bilateral, periférica y de predominio en campos inferiores.⁵⁵

Existen diferentes sistemas de clasificación de los hallazgos de la neumonía por COVID-19 en la TAC de tórax como es la propuesta por la Radiological Society of North America (RSNA), la clasificación CO-RADS del Grupo de trabajo COVID de la Sociedad Holandesa de Radiología y escalas semicuantitativas para TAC de forma visual, entre muchas otras.⁵⁶ La American college of Radiology recomienda como prueba de imagen inicial la radiografía de tórax cuya sensibilidad es menor que la TAC (69 frente a 97-98%) e indica la realización de una TAC de tórax especialmente para guiar al manejo en

escenarios complejos, en pacientes con deterioro clínico y para excluir diagnósticos alternativos.⁵⁷

1.4.5 Infección crítica o fase de hiperinflamación grave: El virus SARS-COV-2 puede infectar múltiples órganos como se ha demostrado en estudios in vivo e in vitro.⁵⁸ La condición del paciente puede empeorar del 7º al 14º día después del inicio de los síntomas. En esta fase se observa una proliferación incontrolada de células T y activación excesiva de los macrófagos e hipersecreción de citocinas proinflamatorias, IL-1 β , IL-6, interferón y TNF.^{alpha}

Las coinfecciones virales o bacterianas aumentan la respuesta sistémica a las citosinas. Acompañando a la respuesta macrofágica descontrolada, se encuentra en estos pacientes una activación patológica de la trombina, observándose múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar y coagulación intravascular diseminada. En esta situación clínica devastadora, se produce fallo respiratorio que requiere ventilación mecánica y/o shock, acompañado de otro fallo de órganos que necesita monitorización y tratamiento en una UCI. Se estima que entre un 29-91% van a requerir ventilación mecánica invasiva⁵⁹, presentar fracaso renal agudo (9%), insuficiencia hepática (19%), sangrados y coagulopatía (10-25%) y evolución a shock séptico (6%)^{60,61}

La duración media de los síntomas hasta la admisión en la UCI es de unos 10 días, mientras que la duración entre la aparición de los síntomas y la muerte varía entre 2 y 8 semanas.^{62 24} En cambio, la recuperación desde la aparición de los síntomas en los casos leves es de 2 semanas y, en caso de enfermedad grave o crítica, de 3 a 6 semanas. La mortalidad entre todos los pacientes infectados oscila entre el 0.5- 4%, si requieren hospitalización se sitúa entre el 5-15% y si están gravemente enfermos alcanza entre el 22- 62% según las series publicadas en China.⁶³

Si se estratifica por grupos etarios, se ha reportado que los pacientes hospitalizados, tiene una mortalidad inferior al 5% en pacientes jóvenes de menos de 40 años, 35% en pacientes con edades comprendidas entre 70-79 años y superior al 60% en

pacientes con edades comprendidas entre 80 - 89 años.^{64,65}. No hay duda que los pacientes de mayor edad han sido los más perjudicados de esta pandemia.

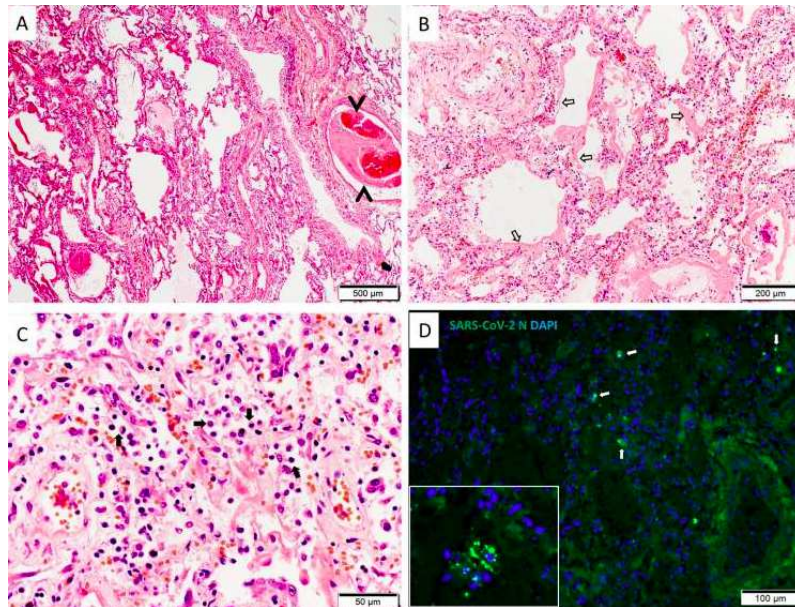


Ilustración 4: Histología tejido pulmonar. A) La tinción hematoxilina-eosina muestra exudación difusa alveolar e infiltrados inflamatorios; las flechas indican la presencia de trombos semioclusivos en el interior de los vasos de mediano calibre. B) Formación de membranas hialinas en el espacio alveolar C) Infiltración de células mononucleares inflamatorias en el espacio alveolar D) Apariencia del SARS-COV-2 mediante Inmunofluorescencia en la luz bronquial.⁶⁶

1.5 Comorbilidades

Desde el inicio de la pandemia, las pequeñas series de casos reportadas en China reflejaron que la presencia de comorbilidades entraña un aumento de mortalidad y gravedad de la enfermedad.⁶⁷ Los virus, son los responsables de la mayoría de infecciones agudas, como la producida por el virus de la gripe estacional o influenza A (H1N1) que resulta ser de las más características, cuya forma de afección varía desde formas asintomáticas o paucisintomáticas hasta formas más graves y mortales. Un trabajo

Introducción

de Xiao Tang et al con una cohorte de dos decenas de pacientes hospitalizados en China trata de explorar diferencias clínicas y analizar el pronóstico del SDRA en pacientes con infección por COVID-19 e infección por H1N1, concluyendo que los pacientes con infección grave por COVID-19 tienen significativamente menos puntuación en el score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) al ingreso (2 puntos frente 5 puntos), sin diferencias en el pronóstico de ambos grupos (mortalidad intrahospitalaria del 28,8% en el grupo COVID-19 y 34,7% en el grupo H1N1).⁶⁸ Las comorbilidades que más frecuentemente se asocian con una mayor mortalidad son la presencia de EPOC (OR 1,49), enfermedad cardiovascular (OR 2.92) y la hipertensión arterial (OR 1.49); las mismas comorbilidades han tenido impacto pronóstico similar en otras enfermedades respiratorias como el MERS.⁶⁹

Se ha publicado una enorme cantidad de trabajos que vinculan la concurrencia de comorbilidades a presentaciones graves de la COVID-19. Según datos extraídos de un meta-análisis de 28 estudios, las comorbilidades más frecuentes son la hipertensión arterial (15-69%), diabetes (8-40%), enfermedades cardiovasculares (4-61%), EPOC (1-33%) y la enfermedad renal crónica (1-48%)⁶⁷ Cada una de estas condiciones se asocia a una razón de letalidad intrahospitalaria (CFR) variable desde el 1 al 56%. Los CFR durante la hospitalización por COVID-19 para aquellos que presentaban al menos una comorbilidad fueron del 8, 17, 32 y 50% para las personas con edades comprendidas entre 50-59 , 60-69, 70-79 y > 80 años, respectivamente.⁷⁰

Otro meta-análisis de 207 estudios, identifica 49 datos clínicos y enfermedades que se relacionan con la mortalidad y pronóstico adverso de la enfermedad, tales son: mayor edad (OR 1,8) tabaco (OR 1,57) , enfermedad cerebrovascular (OR 2,85) , EPOC (OR 2,43), enfermedad renal crónica (OR 2,27), arritmias cardíacas (OR 2,13), hipertensión arterial (OR 2,02), diabetes (OR 1,84), demencia (OR 1,54), IMC \geq 25-30 (OR 1,41), cáncer (OR 1,35), disnea (OR 3,45) recuento bajo de plaquetas (OR 5,43), sexo masculino (OR 1,53), aumento de los niveles de la Troponina cardíaca (OR 10), recuento de leucocitos alto (OR 4,67) y valores elevados de PCR (OR 4,5).⁷¹

Comprender la historia natural de la enfermedad, la respuesta inmune y el haber atendido a miles de pacientes en las urgencias médicas con variadas manifestaciones clínicas, ha permitido a la comunidad científica trazar a los pacientes en diferentes fenotipos clínicos y adaptar la estrategia terapéutica de los pacientes hospitalizados.

El grupo de trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) analiza a 2.022 enfermos en tres fenotipos en base a condicionantes clínicos, estado inflamatorio y evolución final.

Se distingue el fenotipo A que se corresponde con pacientes menores de 65 años, con escasa inflamación y pocas complicaciones que entrañan una mortalidad del 20%, el fenotipo B que agrupa pacientes con un nivel medio de gravedad e incluye pacientes menores de 65 años, con mayor estado de inflamación y desarrollo de shock, que condiciona una mortalidad del 25% y el fenotipo C, el más frecuente, que representa a los enfermos más graves, con una mortalidad cercana al 40%. En este último grupo encontramos las personas de más de 65 años, con antecedentes de enfermedad hematológica y con un mayor riesgo de desarrollar complicaciones graves como el shock.⁷²

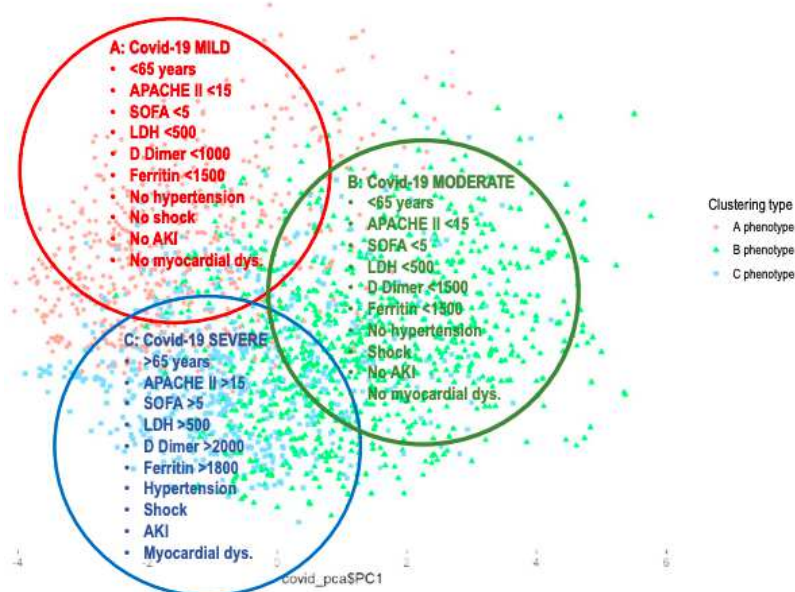


Ilustración 6: Caracterización de los diferentes fenotipos clínicos.⁷²

1.6 Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con covid-19.

A medida que ha ido progresando la pandemia del COVID-19, se ha tomado conciencia que la enfermedad cardiovascular tiene un papel importante en el desarrollo y pronóstico de la infección, alcanzando el 20-30% de los hospitalizados y contribuyendo al 40% de la mortalidad total.⁷³

Los pacientes con patología cardíaca crónica tienen más riesgo de desarrollar complicaciones a nivel respiratorio y mayor frecuencia de eventos como son el tromboembolismo venoso, infarto agudo de miocardio, miocarditis, insuficiencia cardíaca, parada cardíaca y taquiarritmias. Es por ello, que sigue habiendo una gran incertidumbre y controversia si se deben utilizar biomarcadores cardiovasculares pronósticos en pacientes con sospecha de COVID-19 y de qué manera.

Los biomarcadores se pueden clasificar en función de su objetivo pronóstico, predictivo o farmacodinámico⁷⁴ y el biomarcador ideal debe ser fácil de medir, tener alta precisión, especificidad y sensibilidad, con baja variabilidad interindividual y límites de referencia validados.

En una revisión acerca de biomarcadores de sepsis se estudiaron más de 178 diferentes y ninguno de ellos presentaba suficiente especificidad ni sensibilidad para ser usado de forma aislada en la práctica clínica diaria, aconsejándose el uso combinado. El binomio más empleado en los laboratorios de urgencias es la determinación de PCR y procalcitonina⁷⁵. No obstante, el pronóstico del paciente con sepsis viene condicionado por la gravedad de la disfunción orgánica, sobre todo a nivel del aparato cardiovascular. En el escenario de una sepsis grave, la determinación de Tnc y péptidos natriuréticos suelen estar elevados y pueden ser importantes para monitorizar la eficacia clínica de la terapia de sostén.⁷⁶

En general, las infecciones respiratorias se asocian con un riesgo aumentado de enfermedad cardíaca y accidentes cardiovasculares, que se incrementan durante las epidemias a razón de 2,5 veces más para las muertes de causa cardiovascular; en este escenario, existe relación significativa entre la Tnc y evolución clínica sombría.⁷⁷

A continuación, se detallan los principales biomarcadores cardíacos que predicen mortalidad en la enfermedad por COVID-19:

1.7 Troponina cardíaca

Es un marcador biológico específico de daño miocárdico que se utiliza en la práctica clínica diaria desde hace más de dos décadas; solo la TnT y la TnI tienen interés en la práctica clínica, al poseer isoformas cardiospecíficas (TnTc y TnIc). Debido al desarrollo de los ensayos de Tnc de alta sensibilidad se ha detectado elevación de Tnc en situaciones que no están relacionadas con un síndrome coronario agudo y constituye un predictor independiente para la mortalidad a corto y largo plazo en pacientes hospitalizados por diversos motivos, sobre todo en pacientes críticos admitidos en UCI,⁷⁸ por lo que en la última publicación de la cuarta definición universal del infarto en 2018 se insiste en que la elevación de Tnc puede estar causada por distintas situaciones clínicas, que además pueden coexistir en un mismo paciente y lo que define el IM es que la causa del daño sea la isquemia miocárdica.

De acuerdo con este último consenso, el diagnóstico de daño miocárdico se establece cuando la elevación del valor de Tnc está por encima del percentil 99 independientemente de las alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas presentes⁷⁹ y existen varias condiciones clínicas que pueden dar lugar a la elevación de Tnc, lo que supone un hallazgo clínico frecuente y se asocia con un pronóstico adverso.⁸⁰

El daño miocárdico se puede clasificar en isquémico si el desencadenante está relacionado con la enfermedad coronaria aterotrombótica o no isquémico si está relacionado con patologías cardíacas como la miocarditis, insuficiencia cardíaca o extra cardíacas como la insuficiencia renal o sepsis. Para discernir entre un daño miocárdico agudo y crónico, debemos de considerar la delta en la concentración de Tnc $\geq 20\%$. La detección de Tnc refleja daño miocárdico, pero no indica el mecanismo fisiopatológico involucrado.

Tal y como hemos mencionado anteriormente, durante décadas los investigadores han observado que las infecciones respiratorias graves como la neumonía tanto

Introducción

bacteriana como viral suelen preceder a los eventos cardiacos agudos y aumentan la morbimortalidad cardiovascular ⁸¹ llegando a detectar elevación de Tnc hasta en un 43% de los pacientes ingresados en UCI por sepsis de origen respiratorio, ⁸² por lo que no es de extrañar que se detecten elevaciones de Tnc en la infección por COVID-19.

El trabajo de Wang et al, detecta elevación de Tnc en aproximadamente el 5-25% de pacientes hospitalizados por COVID-19 ⁸³, sobre todo en pacientes con algún tipo de enfermedad cardiovascular preexistente y se relaciona con un pronóstico hospitalario desfavorable.

Se ha observado que pacientes con infección COVID-19 y altas concentraciones en sangre de Tnc, presentan un riesgo de muerte hasta tres veces mayor que los pacientes con niveles de Tnc normales; como refleja el trabajo llevado a cabo por investigadores del Mount Sinaí. Se detectan elevaciones discretas en un 17% de los pacientes (0.03-0.09 ng/ml) con un riesgo de mortalidad HR de 1.75 y elevaciones más marcadas en un 19% de pacientes (>0.09ng/ml) con un riesgo de mortalidad HR 3.03, incluso el pronóstico es peor en aquellos pacientes que experimentan elevaciones progresivas de Tnc que en aquellos que muestran niveles en descenso durante la progresión de la enfermedad. ⁸⁴ Otros trabajos como el de Sandoval et al aportan como novedad la clara diferenciación entre IM, daño miocárdico agudo y crónico y elabora un algoritmo clínico que clarifica conceptos y ejemplifica cada una de las categorías, además recomienda el uso de mediciones seriadas para detectar patrones cambiantes de Tnc y NT-ProBNP que estratifiquen el riesgo de progresión a una evolución desfavorable de la enfermedad en quienes pueden ser necesarias intervenciones adicionales. ⁸⁵ Se detectan tres fases en la evolución de la enfermedad donde existe elevación de Tnc: la primera fase corresponde a las primeras 24 horas donde se detectan niveles de Tnc elevados pero estables con delta < 20%. Este patrón se observa en pacientes con factores de riesgo cardiovascular y comorbilidades asociadas que podrían potenciar la gravedad de la enfermedad. La segunda fase refleja la gravedad de la enfermedad a nivel pulmonar como es el SDRA y la tercera fase refleja complicaciones específicas derivadas de la gran activación inflamatoria como la endotelítis, embolismo pulmonar, ictus y miocarditis. Enfatiza que elevaciones

leves y mantenidas de Tnc detectadas en pacientes de mayor edad o con enfermedad cardiovascular preexistente pueden ser debidas a la misma patología cardíaca subyacente o al daño miocárdico secundario a la infección por COVID-19 o en contexto de la propia neumonía, a no ser que se detecte sintomatología de isquemia miocárdica aguda en en curso, no precisa de exploraciones adicionales.

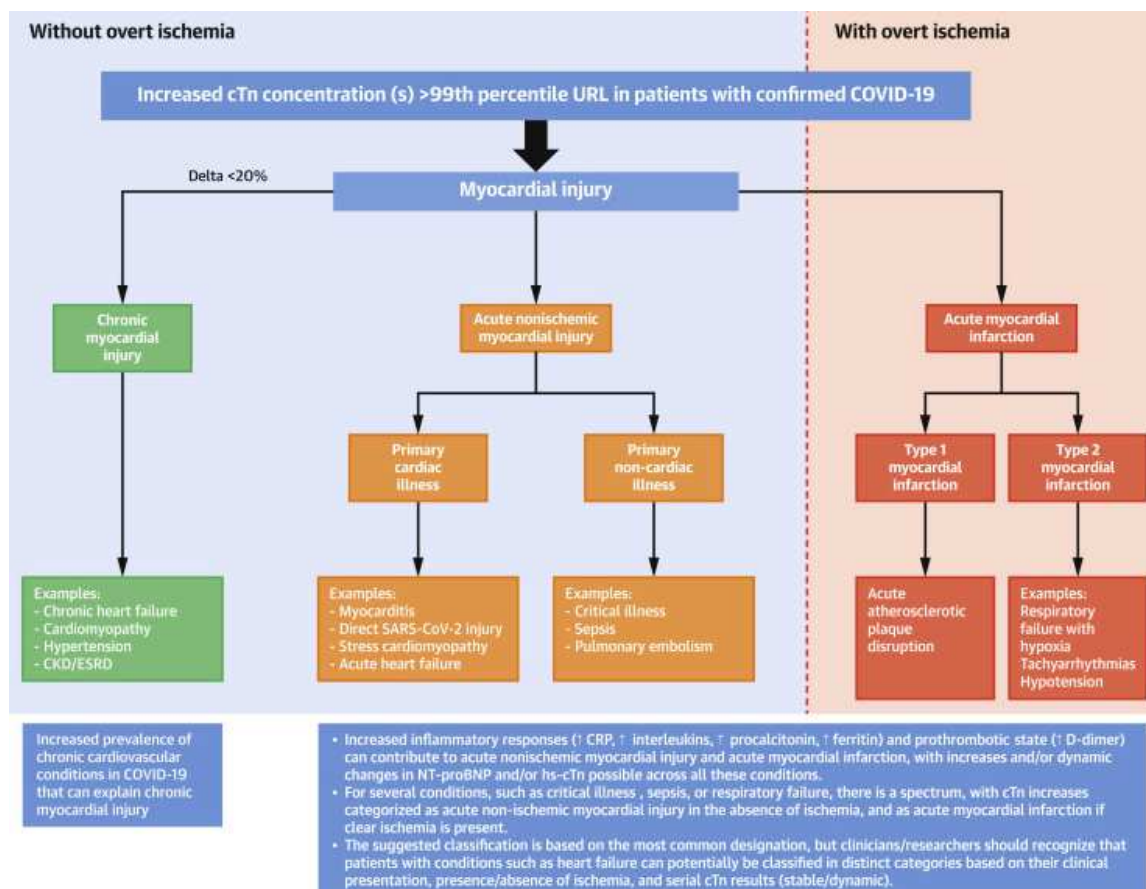


Ilustración 7: Clasificación del daño miocárdico en la infección por COVID-19.⁸⁵

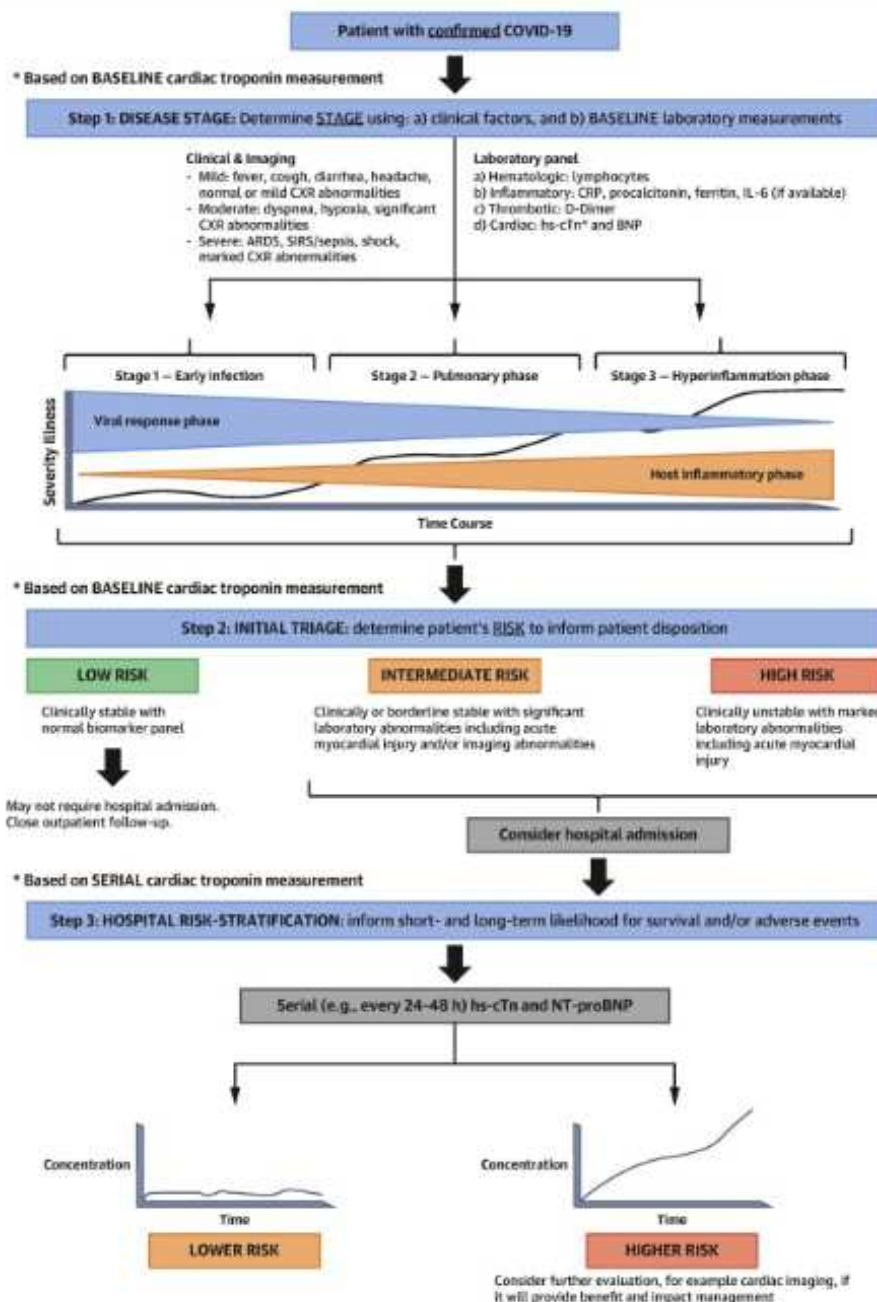


Ilustración 8: Algoritmo determinación de troponina en la infección por COVID-19. ⁸⁵

Así pues, elevaciones más marcadas de Tnc en pacientes no críticos puede indicar la presencia de una miocarditis, síndrome de Tako-Tsubo o IM tipo 1 desencadenado por la infección viral. En ausencia de cambios electrocardiográficos sugestivos de IM tipo 1, estaría recomendada la realización de un ecocardiograma y/o resonancia magnética

cardíaca para detectar una posible disfunción ventricular asociada. Los pacientes con sospecha de IM tipo 1 deben ser tratados según las recomendaciones vigentes de práctica clínica.⁸⁶

En pacientes críticos con cuadros de sepsis y/o SDRA, la elevación de Tnc puede ser debida a múltiples factores en el contexto infeccioso e isquemia miocárdica global, ocasionada por un desbalance en el aporte y la demanda de oxígeno, es decir un IM tipo 2 o en menor frecuencia un IM tipo 1.⁸⁷ Paralelamente a estas elevaciones mayores de Tnc se detectan elevaciones de otros biomarcadores inflamatorios como son el Dímero-D, ferritina, Il-6 y LDH que reflejan la tormenta de citosinas precipitada por el COVID-19 como otro mecanismo multifactorial de daño miocárdico.

Diferentes escenarios clínicos conllevan a una elevación de Tnc, explicable por el efecto directo del virus que actúa a través de los receptores ECA presentes a nivel de las células endoteliales y del cardiomiocito, ocasionando una regulación a la baja de la actividad ECA2 que podría aumentar la lesión pulmonar y la respuesta inflamatoria sistémica, desencadenando una apoptosis de los cardiomiocitos debido al exceso de calcio intracelular como respuesta a la hipoxia tisular.⁸⁸

A continuación, se desarrollan diferentes escenarios clínicos de índole cardiovascular que pueden acontecer en la evolución de la enfermedad por COVID-19:

1.7.1 IM tipo 1: Según lo mencionado anteriormente, las infecciones respiratorias se asocian con un riesgo aumentado de desarrollar IM a corto plazo. Un estudio publicado en 2017 investiga la relación entre la infección respiratoria y el infarto confirmado angiográficamente siendo esta relación más acusada en pacientes con patologías predisponentes.⁸⁹ Por tanto, la infección por COVID-19 puede precipitar la progresión de la aterosclerosis, facilitar la ruptura de placa, desencadenar un SCA y provocar un estado proinflamatorio y de hipercoagulabilidad.

1.7.2 IM tipo 2: Definido como daño miocárdico isquémico debido al desajuste entre el aporte y la demanda de oxígeno, sin estar implicada la rotura o erosión de una placa de

ateroma. En el escenario de la infección por COVID-19, el shock, la taquicardia prologada, la insuficiencia respiratoria y la hipoxemia generan un estrés cardiovascular que puede ser la causa de la elevación de daño miocárdico. Hay que reseñar que el IM tipo 2 es el subtipo más frecuente en infecciones virales y que en términos generales el IM tipo 2 tiene peor pronóstico que el IM tipo1 debido a la mayor carga de comorbilidad que acostumbran a presentar estos pacientes.⁹⁰

1.7.3 Daño miocárdico: Hemos detallado anteriormente que el daño miocárdico agudo se refiere a aquella situación clínica en la que coexiste una elevación de la concentración de Tnc y un valor delta significativo del 20%, pero no se evidencia una clínica manifiesta de isquemia miocárdica. Se define como daño miocárdico crónico, la situación clínica en que las concentraciones de Tnc están elevadas de forma estable, pero existe un valor delta < 20%. La existencia de daño miocárdico agudo o crónico entraña mal pronóstico.⁹¹ Algunas formas clínicas de daño miocárdico relacionadas con la enfermedad causada por el SARS-COV-2 son las siguientes:

1.7.3 .1 Miocarditis viral: La tormenta de citosinas puede provocar depresión miocárdica e infección miocárdica directa, lo que aumenta aún más el riesgo de necrosis miocárdica e insuficiencia cardíaca. La bibliografía existente sobre miocarditis por coronavirus es escasa, pero parece que se produce mayor daño cardíaco en los pacientes afectados por COVID-19 que por otros coronavirus y tiene lugar en los primeros 10-15 días del inicio de los síntomas.⁹² Un estudio retrospectivo realizado en China de 26 pacientes COVID-19 recuperados que presentaron algún tipo de sintomatología cardíaca fueron sometidos a la realización de una resonancia magnética cardíaca para detectar daño miocárdico agudo, hasta en un 54% se detectó edema miocárdico y 31% realce tardío de gadolinio que ayuda a establecer de forma más precisa el riesgo de los pacientes y su evolución.⁹³ Series de autopsias postmortem de pacientes COVID-19 revelan infiltración miocárdica por células mononucleares⁹⁴ pero a fecha de hoy todavía no se ha encontrado genoma viral en tejido cardíaco biopsiado.

1.7.3.2 Síndrome Tako-Tsubo o miocardiopatía de estrés: Se comprobó un aumento significativo de la incidencia de la miocardiopatía de estrés durante la pandemia alcanzando tasas del 7,8% respecto a datos previos prepandemia que alcanzaban el 1.7%.⁹⁵ Se postula que en la fisiopatogenia de la enfermedad participan mecanismos indirectos, psicológicos y económicos vinculados al estrés.

1.7.3.3 Complicaciones microvasculares: La disfunción endotelial y las citosinas inflamatorias como la IL-6 y TNF^{alpha} aumentan la expresión del factor tisular que conlleva a un estado protrombótico. Se han observado fenómenos de trombosis venosa profunda con una prevalencia del 15-46% de los pacientes, mucho más acentuada que la reportada en cohortes históricas de pacientes ingresados por SDRA o neumonías graves.⁹⁶ Niveles elevados de Dímero-D se asocian con necesidad de hospitalización e ingreso en UCI y reflejan la severidad de la enfermedad.⁹⁷ En pacientes graves, se detecta alargamiento modesto del tiempo de Protombina⁹⁸ (12,2 frente a 10,7 segundos) niveles bajos de plaquetas y niveles altos de fibrinógeno. Los pacientes que evolucionan hacia una coagulopatía asociada a la sepsis presentan, sin embargo, severa trombocitopenia, prolongación del tiempo de protombrina e hiperfibrinogenemia. Los niveles de IL-6 muestran una correlación positiva con el aumento del fibrinógeno.⁹⁹ Según datos de autopsias postmortem más del 70% de pacientes fallecidos cumplen criterios de CID y la hipótesis del daño miocárdico es el resultado de formación de microtrombos en el miocardio. Por tanto, la coagulopatía parecer ser que está relacionada con la gravedad de la enfermedad y la inflamación asociada y no con la actividad viral intrínseca.

1.7.3.4 Daño endotelial: El endotelio vascular es una barrera dinámica entre el sistema circulatorio y los tejidos y tiene un papel importante en la homeostasis del sistema cardiovascular. La disfunción endotelial, la desregulación posterior de la coagulación y la respuesta inmune es el paso inicial y esencial en las manifestaciones clínicas vasculares de los pacientes con COVID-19, esto promueve una lesión pulmonar grave y aumenta el

riesgo de hiperpermeabilidad vascular, insuficiencia multiorgánica y finalmente la muerte. Los niveles de Tnc elevados en pacientes con infección por SARS-COV-2 reflejan un compromiso en la perfusión del miocardio, y se ha propuesto que los agregados de los leucocitos, plaquetas y células endoteliales dañadas en las paredes de la microvasculatura pueden ocasionar ese daño.¹⁰⁰ Así, se ha propuesto el término MicroCLOTS (microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory síndrome) como hipótesis fisiopatológica del SDRA atípico asociado a COVID-19.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente o factores de riesgo cardiovascular que asocian daño miocárdico tienen mayor vulnerabilidad a presentar un curso más desfavorable de la enfermedad, por tanto, la Tnc aporta un valor pronóstico como marcador de progresión de la enfermedad

1.8 Péptidos natriuréticos

Incluyen el BNP y NT-ProBNP que son biomarcadores cuantitativos de estrés miocárdico e insuficiencia cardíaca que suelen elevarse en pacientes con enfermedades graves respiratorias¹⁰¹ La disfunción sistólica/diastólica del ventrículo izquierdo isquémica o inflamatoria y la sobrecarga cardíaca derecha secundaria a las consecuencias pulmonares de la enfermedad como es la hipoxia y vasoconstricción pulmonar que conduce a hipertensión pulmonar, pueden aumentar las concentraciones de este biomarcador cardíaco. La insuficiencia cardíaca aguda puede ser una complicación grave en pacientes hospitalizados por COVID-19, llegándose a detectar en el 23% de pacientes graves, según las cohortes iniciales de China.²⁴ Un meta-análisis de 30 estudios, reveló la presencia de daño miocárdico agudo en comparación a fallo cardíaco en un 15,7% y 11,5% respectivamente.¹⁰² El grupo de investigación español CARD-COVID concluye que los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca son propensos a desarrollar descompensación aguda después de un diagnóstico de COVID-19.¹⁰³ Publicaciones recientes ponen de manifiesto que la disfunción y dilatación del ventrículo derecho es frecuente y que es más evidentes en aquellos pacientes mayor deterioro clínico o con elevación de biomarcadores cardíacos.¹⁰⁴ Calvo-Fernández et al evalúan el valor

predictivo a corto plazo de la Tnc T de alta sensibilidad (TnT-us) y el NT-pro-BNP determinadas al ingreso en un total de 872 pacientes con infección por COVID-19, hallándose valores patológicos de TnT-us y NT-pro-BNP en el 34,6 y el 36,2% de los pacientes, demostrándose como predictores independientes de mortalidad o necesidad de asistencia mecánica. Cabe destacar que la NT-proBNP mostró un valor añadido respecto a la TnT-us al mejorar considerablemente el poder de discriminación de los modelos estadístico.¹⁰⁵ Posiblemente, el potencial pronóstico del NT-ProBNP se deriva de la capacidad del BNP para reflejar respuesta inflamatoria, así como la presencia de comorbilidades e hipoxia relevantes para la enfermedad. De todas maneras, la experiencia de este biomarcador en el escenario del COVID-19 es escasa.

1.9 Dímero-D

Es un producto de degradación de la fibrina y es de uso clínico cuando hay sospecha de TVP, TEP o CID. Las primeras series publicadas en China revelaron que el 46% de los pacientes con enfermedad grave presentaban cifras de dímero -D por encima del punto de corte habitual \geq a 0,5 mg/l.⁵² Si precisaban ingreso en una UCI se objetivaban niveles de dímero-D al ingreso más elevados frente a los pacientes que no (2,4 mg/L frente a 0,5 mg/L).¹⁰⁶ Los estudios iniciales realizados en la población de Wuhan indican que niveles de dímero-D por encima de 1000 ng/ml al ingreso se asocian con un riesgo 18 veces superior de mortalidad²⁴ y el aumento progresivo del dímero-D durante la hospitalización se asocia con fallo multiorgánico y CID.⁹⁹ Un meta-análisis recientemente publicado determina un punto de corte de dímero-D de 3,0 mg/L que identifica pacientes graves.¹⁰⁷

Parece ser que las tasas de TVP y/o TEP en pacientes hospitalizados en planta convencional y valores superiores de dímero-D por encima de 1.000 ng/ml son del 1-2%, en cambio los pacientes críticos exhiben tasas de enfermedad tromboembólica venosa del 13 al 30% sin profilaxis antitrombótica y del 5,8 al 15,5% cuando reciben trombopprofilaxis. La incidencia acumulada de TEP en pacientes COVID-19 positivo fue del 24% significativamente mayor en pacientes ingresados en una UCI. El trabajo de Mosquera et al

realizado con una cohorte de 274 pacientes ingresados en una UCI concluye que la taquipnea, ausencia de hallazgos radiológicos sugestivos de infección y valores de dímero-D por encima de 3 mg/L han sido identificados en este estudio como factores predictores de TEP en pacientes COVID-19.¹⁰⁹

No queda claro si los datos de incidencia de ETEV en pacientes hospitalizados por COVID-19 son similares a los resultados publicados en otras series de enfermedades médicas y se recomienda en términos generales tromboprofilaxis en todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 excepto que exista contraindicación. La anticoagulación a dosis plenas debe administrarse solo en caso de indicación clásica de ETEV arterial o venosa documentada y, en caso de CID, siempre que se asocie a fenómenos isquémicos o a púrpura fulminans.¹⁰⁷

1.10 LDH y otros biomarcadores

Otros biomarcadores de laboratorio que también se han relacionado con el pronóstico y la evolución a formas más graves de la enfermedad son la PCR, LDH y el porcentaje de linfocitos. La proporción de linfocitos predice la enfermedad crítica en una etapa temprana, si el porcentaje de linfocitos es superior al 20% en los primeros 10 a 20 días desde el inicio de los síntomas, predice una enfermedad moderada. Si el porcentaje de linfocitos disminuye del 5 al 20% dentro de los primeros 10 a 20 días desde el inicio de los síntomas, predice una evolución hacia una forma grave de la enfermedad y si el porcentaje de linfocitos disminuye por debajo del 5% predice un alto riesgo de mortalidad.¹¹⁰

El aumento de LDH puede ser desencadenado por la necrosis de la membrana celular, causada por una infección viral o daño pulmonar, como ocurre en la neumonía inducida por el SARS-CoV-2; por tanto, niveles elevados de LDH son predictores de mala evolución respiratoria. Se han identificado puntos de corte de tres biomarcadores clave (niveles de LDH < 365 U/L, porcentaje de linfocitos superior al 14,7% y niveles de PCR < 41,2 mg/L) como predictores de pronóstico favorable de la enfermedad, con una precisión de más del 90%.¹¹¹ La PCR elevada, sola o junto con otros biomarcadores también se ha

propuesto como predictor de gravedad y mortalidad en pacientes con infección COVID-19 y existe una correlación positiva entre niveles elevados de PCR y hallazgos radiológicos pulmonares graves en la TAC.¹¹²

En términos generales, las directrices de la OMS sobre el manejo clínico de la enfermedad por COVID-19 recomiendan que todos los pacientes con infección leve y comorbilidad asociada o pacientes con infección moderada, realizar un hemograma completo, PCR, creatinina sérica y pruebas de función hepática al ingreso. Si los síntomas persisten en la segunda semana, el hemograma y la PCR deben repetirse para ver las tendencias, decidir el monitoreo e investigaciones adicionales. Para todos los pacientes en situación grave, además de los marcadores mencionados anteriormente, se recomienda la determinación de TP, TTPA, INR, ferritina sérica, dímero-D y biomarcadores cardíacos (NT-pro-BNP y Tnc). Los pacientes en la categoría crítica requieren, además de los marcadores mencionados en las categorías anteriores, niveles séricos de IL-6 y niveles de lactato en serie. (<https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2020>)

Durante la pandemia se han investigado biomarcadores diagnósticos, terapéuticos y pronósticos relacionados con el estado inflamatorio, hematológicos, hepáticos, cardíacos, musculares, y renales,¹¹³ por mencionar algunos de ellos, sin poder averiguar si existe algún biomarcador o combinación de biomarcadores que sea lo suficientemente sensible o específico para diagnosticar y pronosticar de forma consistente la evolución clínica de la infección por COVID-19. Cada centro hospitalario dispone de protocolos e instrucciones que pretenden dar información adicional al personal sanitario de cuando realizar pruebas de laboratorio.

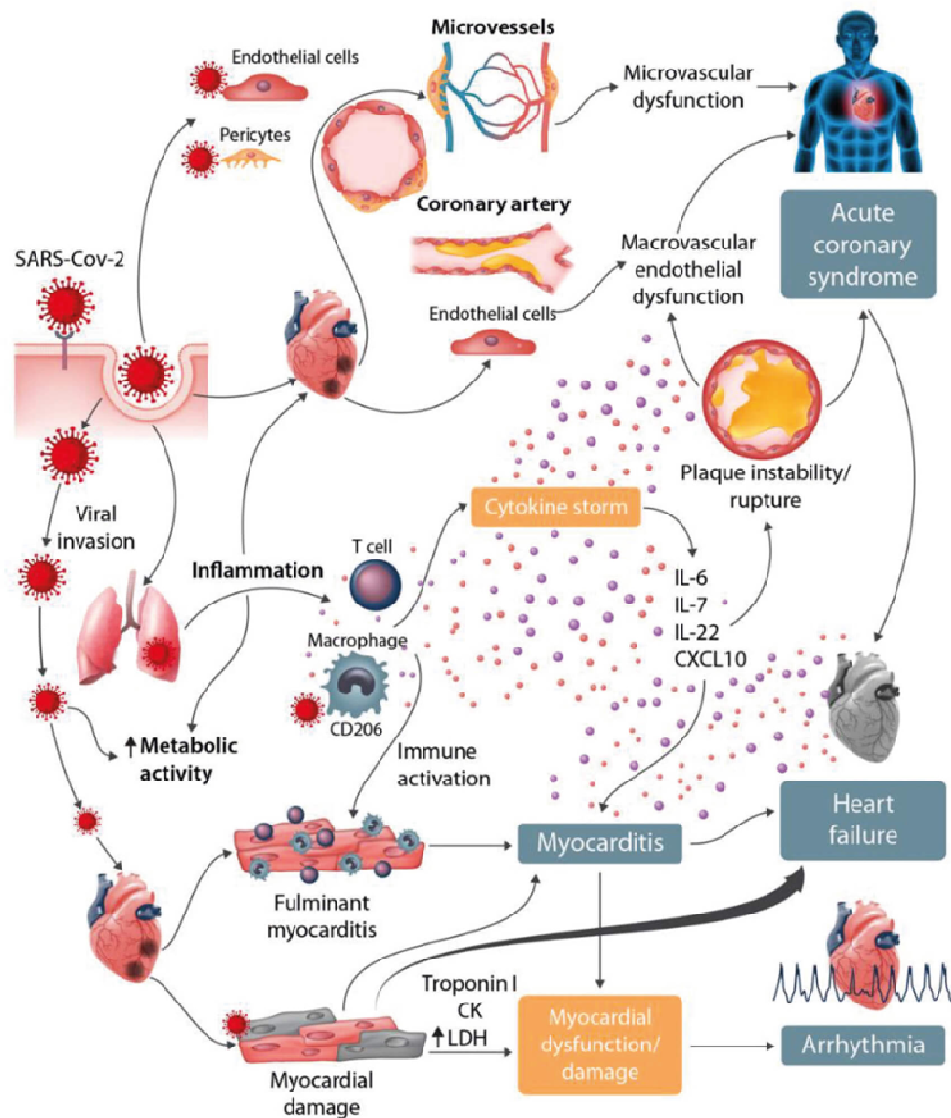


Ilustración 9: Afectación cardiovascular en la infección por COVID-19.⁸⁶

1.11 Escalas pronósticas de morbimortalidad por Covid-19

La evaluación continua de potenciales enfermos críticos ha sido todo un desafío durante la pandemia, debiendo valorar sin intermisión, el curso evolutivo de pacientes que inicialmente no precisan terapia intensiva pero que potencialmente pueden ser subsidiarios de dichos tratamientos en un corto plazo, no solo el paciente crítico

ingresado en una UCI, sino también aquellos pacientes recluidos en urgencias y en planta de hospitalización.

Desarrollar factores pronósticos que predicen el riesgo de progresión a enfermedad grave por COVID-19 puede influir en la toma de decisiones y el manejo de la enfermedad; actuar de forma precoz y óptima permite gestionar mejor los recursos sanitarios.

A continuación, detallamos algunas de las escalas clínicas utilizadas para una adecuada estratificación de la evolución de la COVID-19:

1.11.1 Escala COVID-GRAM

La escala COVID-GRAM diseñada en una población China, con 710 pacientes, identifica 10 factores predictores independientes de evolución a enfermedad grave : anomalía en una radiografía de tórax, edad avanzada, disnea, alteración de la consciencia, número de comorbilidades, antecedentes de cáncer, relación neutrófilos/linfocitos, LDH y bilirrubina directa. Clasifica a los pacientes según la probabilidad de presentar una evolución desfavorable en riesgo bajo (0,7%), medio (7.3%) o alto riesgo (59,3%).¹¹⁴ Otras escalas pronósticas que se han utilizado durante la pandemia están validadas en neumonía adquirida en la comunidad y recomendadas en guías de práctica clínica nacionales e internacionales tales como PSI o FINE y CURB-65¹¹⁵

1.11.2 Escala PSI o FINE

La escala PSI (Pneumonia Severity Index) o FINE identifica pacientes con bajo riesgo mortalidad a los 30 días que podrían ser tratados de forma segura en un ámbito extrahospitalario a través de 20 variables: demográficas (edad, sexo, lugar de residencia), comorbilidades (neoplasia, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal) exploración física (alteración de la conciencia, FR> 30, PAS < 90 mmHg, T°< 35 o > 40°C, FC > 125 lpm) y hallazgos radiológicos. Permite

estratificar a los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en 5 grupos de riesgo con porcentajes crecientes de mortalidad según el puntaje obtenido. Así pues, los pacientes agrupados en la clase I (menores de 50 años sin factores de riesgo) y II (menos de 70 puntos), con una mortalidad muy baja, pueden ser tratados de forma ambulatoria, mientras que los de la clase III con puntuación entre 71-90, requieren una hospitalización corta. Por otro lado, tanto los de la clase IV (91-130 puntos) como los de la clase V (más de 130 puntos) deben ser ingresados en el hospital, debido a su mayor mortalidad (hasta el 9,3 % en la clase 4 y el 29,2 % en la clase 5), por lo que se recomienda valorar el ingreso en una UCI de los pacientes de clase V. ¹¹⁶

1.11.3 Escala CURB-65

La escala CURB-65 (Severity Score for Community-Acquired Pneumonia) es la escala pronóstica más utilizada a nivel mundial, utiliza la edad y 4 variables: presencia de factores de confusión, valores séricos de urea (> 7 mmol/l), FR (≥ 30 respiraciones/min), presión arterial (diastólica ≤ 60 mmHg o sistólica < 90 mmHg) y la edad superior a 65 años. Se trata de un índice de severidad y va asociado a necesidad de tratamiento. La mortalidad varía entre el 0,4 (clase 0) y el 40 % (clase 4). Los enfermos del grupo I, comprenden puntuaciones 0 y 1, con una mortalidad previsiblemente baja (1,5 %), que justifica su tratamiento extrahospitalario. Los enfermos del grupo II que engloban puntuaciones de 2 que alcanzan una mortalidad intermedia (9,2 %) podrían beneficiarse de una hospitalización corta. Por otro lado, los pacientes del grupo III que engloban puntuaciones de 3 a 5, exhiben una mortalidad elevada (22 %), que obliga a su ingreso hospitalario e incluso en una UCI para los pacientes con una puntuación de 4 o 5. ¹¹⁷ Se ha comparado el rendimiento pronóstico de estas dos escalas para predecir mortalidad y necesidad de ventilación mecánica invasiva en pacientes con neumonía por SARS-COV 2 y los datos han revelado que la escala COVID-GRAM fue la más precisa para identificar pacientes con mayor mortalidad, con la mejor área bajo la curva ROC (0,728 (0,64-0,82)) y también mejor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo (S: 45,45%, E:85,27%, VPP: 44,12%, VPN: 85,77%) . ¹¹⁸ Sin embargo, ninguna de las escalas

predice de forma precisa la necesidad de VMI e ingreso en una UCI en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-COV2, en cualquier caso, son herramientas complementarias al juicio clínico.

1.11.4 Escala CALL

La escala CALL ¹¹⁹ también diseñada en la población China, con 208 pacientes, está basada en 4 parámetros clínicos: edad, comorbilidades, recuento linfocitos y cifras de LDH. Una puntuación entre 4 y 6 puntos identifica a pacientes con baja probabilidad de presentar una evolución desfavorable con una sensibilidad y especificidad del 95% y 78% respectivamente.

1.11.5 Índice de comorbilidad de Charlson

El ICh descrito en 1987 ha sido utilizado como variable de ajuste en modelos multivariantes como indicador de comorbilidad y su consistencia y validez han sido respaldadas por numerosos estudios. ¹²⁰ Contempla 19 categorías de comorbilidad y a cada categoría se le asocia una ponderación basada en el riesgo de mortalidad a 1 año. En un meta-análisis que recoge 20 estudios y determina las diferencias en la distribución de las variables basales, el ICh se clasificó en tres niveles: Nivel 1 para pacientes con ICh =0; Nivel 2 para pacientes con ICh = 1-2; Nivel 3 para pacientes ICh \geq 3. Por cada aumento en la puntuación en el ICh el riesgo de mortalidad aumenta un 16%. ^{121, 122} La Cohorte SIESTA formada por pacientes COVID-19 de 62 hospitales españoles fallecidos durante la hospitalización en el pico pandémico de 2020, revela que la utilización del ICh identifica a un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo de mortalidad a corto plazo y puntualizan que la carga de comorbilidad global del paciente, especialmente la demencia y el cáncer activo, son factores independientes asociados a fallecer sin ingresar en una UCI. En consecuencia, el 80,9% de los pacientes con inmensa comorbilidad falleció en las primeras 48 horas sin ingresar en una UCI y el 95,1% lo hizo en las primeras 24 horas, tiempo suficiente para la toma de decisiones de una manera consensuada con familiares y equipo médico. ¹²³ Estos resultados se ajustan a los datos explorados en series de pacientes con

otras patologías y a la aplicabilidad del principio de proporcionalidad terapéutica en la práctica clínica diaria.¹²⁴

1.11.6 Escala SOFA

Otra escala con especial mención es la escala SOFA ampliamente utilizada en cuidados intensivos, valora la disfunción orgánica a través de varios parámetros, incluyendo SaO₂/PaFiO₂, presión arterial media o drogas vasoactivas, escala Glasgow, Creatinina o volumen de orina, bilirrubina y recuento de plaquetas. La función de cada sistema de órganos se puntúa de 0 a 4, y las puntuaciones SOFA individuales se suman a una puntuación total que predice morbimortalidad en pacientes graves.¹²⁵

1.11.7 Escala APACHE II Y IV

La conocida escala APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) diseñada para medir la gravedad de la enfermedad de los pacientes ingresados en una UCI y predecir mortalidad en pacientes con patologías médicas y quirúrgicas al ingreso y durante las siguientes 24 horas. Se calcula en base a medidas fisiológicas como la T^º, la presión arterial media, el Ph arterial, FC, escala Glasgow, SpO₂ y parámetros bioquímicos como el sodio, potasio, la creatinina, el hematocrito y el recuento de leucocitos. La escala **APACHE IV** es la última versión que recoge mayor número de variables; ambas escalas tienen sus aplicaciones y limitaciones.¹²⁶

1.11.8 Escala PRIORITY

El grupo de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) ha desarrollado un nuevo modelo pronóstico denominado PRIORITY que se obtiene a partir de variables clínicas de fácil obtención en el momento del diagnóstico inicial de la infección por SARS-COV-2 como la edad, grado de dependencia, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, disnea, taquipnea, confusión, presión arterial sistólica y SpO₂ basal \leq 93% o requerimiento de oxígeno suplementario. Este modelo mostró una buena capacidad para

identificar enfermedad crítica por COVID-19 tanto en la cohorte de desarrollo como de validación, con áreas bajo la curva ROC de 0,823 y 0,794 respectivamente.¹²⁷

Nos encontramos ante una entidad clínica nueva y desconocida; tras revisar la bibliografía existente, hemos hecho mención de las principales escalas que podrían ser más útiles en la práctica clínica diaria de los profesionales sanitarios. A pesar de esta búsqueda incansable de escalas y modelos para predecir mortalidad y/o progresión a enfermedad grave por COVID-19 que podrían ser útiles para apoyar la toma de decisiones en sistemas de salud bajo alta presión asistencial, ninguna ha sido validada por el momento.

El Ministerio de Sanidad en el protocolo de Manejo clínico de la COVID-19 recomiendan la utilización de la escala CURB-65 y la escala FINE o PSI

1.12 Diagnóstico

1.12.1 RT-PCR

La identificación y el aislamiento rápido de los individuos infectados es crucial. El diagnóstico se realiza mediante características clínicas, de laboratorio y radiológicas. Como los síntomas y los hallazgos radiológicos de la enfermedad por COVID-19 son inespecíficos, la infección por el SARS-CoV-2 debe confirmarse mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) basada en ácidos nucleicos, que amplifica una secuencia genética específica del virus de las muestras respiratorias.¹²⁸ Existe una amplia variedad de Kits y diseños para la técnica RT-PCR, aún así todos ellos se basan en la amplificación de tres genes: E, N y/o RpRd. Según la literatura para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 debería utilizarse de forma preferentemente el gen E o el gen RpRd por presentar mayor sensibilidad y especificidad en relación al gen N.^{129, 130}

Proporciona un método sensible y específico para detectar el virus, con diferentes protocolos de diagnóstico que incluyen secuencias de cebadores diana disponibles en la base de datos públicos de la OMS por lo que es considerada el gold estándar.¹³¹ Disponemos de otras pruebas diagnósticas con elevada sensibilidad y especificidad aparte

de las pruebas de detección de ácido nucleico (PCR) como son las pruebas de detección de antígeno (Ag) y pruebas de detección de anticuerpos (Ac): IgM/A e IgG.

Se han obtenido resultados positivos de la RT-PCR en infectados tanto en muestras respiratorias como en no respiratorias (orina, heces y sangre). Las más usadas y recomendadas por los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) son las nasofaríngeas seguidas de las orofaríngeas debido a su rentabilidad diagnóstica. La OMS recomienda recoger ambas muestras en el mismo tubo con el fin de aumentar la carga viral. En infecciones graves, se puede recoger muestras de vías respiratorias bajas, esputo o aspirado endotraqueal o bronquial, incluso lavado broncoalveolar, en las que se ha encontrado positividad incluso tras 3 semanas de inicio de la clínica.¹³² En un meta-análisis que evalúa el resultado de 16 estudios demuestra que, la técnica de PCR con muestras de esputo es la prueba más sensible (85-90%) y específica (100%) para diagnosticar el virus. En cambio, esta misma técnica aplicada a otras muestras (orina, sangre, heces/ frotis rectal) muestra peores resultados de sensibilidad (0,0%, 7,3%, 24,1% respectivamente)¹³³

La interpretación de la PCR se debe hacer con cautela, sobre todo cuando esta es negativa, ya que pueden aparecer tanto falsos negativos como positivos. Dos estudios realizados en Wuhan demostraron tasas del 27% de falsos negativos en muestras nasales y 40% en muestras faríngeas, lo que implica que en una muestra orofaríngea encontramos un mínimo de 27% de falsos negativos.¹³⁴ Otro estudio expone tasas de falsos negativos que varían del 38% al 20%. Estos errores, a veces son más difíciles de detectar en el laboratorio, por lo que es muy importante, disponer de un potente sistema de calidad en la fase pre-analítica.¹³⁵ La tasa de falsos positivos es poco frecuente y suele ser debido a errores pre-analíticos o contaminación cruzada entre muestras durante el procesamiento.

El período de máxima sensibilidad de la PCR se obtiene en la primera semana desde el inicio de los síntomas. En los casos leves, la transmisión ocurrirá en la primera semana, comprendiendo un período de 1-2 días antes hasta 5-6 días después y en los casos más graves esta transmisión sería más intensa y duradera. A partir de la segunda semana disminuye la sensibilidad de la PCR en muestras de tracto respiratorio superior

siendo prácticamente indetectable en la mayoría de casos a partir de la tercera semana.³⁶

En pacientes asintomáticos o contactos estrechos, el tiempo óptimo para detectar RNA es aún desconocido, por lo que se recomienda realizar el test entre el 5º y 7º día postexposición.

1.12.2 Pruebas de detección de antígenos

Consiste en la detección de proteínas virales específicas del SARS-CoV 2, como la proteína N y las subunidades S1 o S2 de la proteína espícula (S) en muestras procedente de exudado nasofaríngeo, orofaríngeo o de esputo. La media de tiempo desde el inicio hasta la prueba de realización es de tres días (rango 0-14 días) Posee una sensibilidad entre el 86,5-97.4% y una especificidad entre 95-99% en comparación con la RT-PCR¹³⁶

1.12.3 Pruebas de detección de anticuerpos (Ig M/A e IgG)

La infección por COVID-19 también se puede detectar indirectamente midiendo la respuesta inmune del huésped a la infección por SARS-COV 2. Los ensayos serológicos de detección de anticuerpos en sangre, plasma u suero, se dirigen contra los antígenos del SARS-COV2 como son la proteína de la nucleocápside (N) o las subunidades S1 o S2 de la proteína espícula (S). Las técnicas de enzimoimmunoanálisis de absorción (ELISA), inmunoensayos de quimioluminiscencia (CLIA) e inmunoensayos de flujo lateral (LFIA)¹³⁷ son las pruebas más comúnmente utilizadas. En términos generales, la sensibilidad y especificidad medias de las pruebas de anticuerpos son del 84,9% y del 98,6% respectivamente.

Los resultados de varios trabajos realizados mediante la técnica ELISA, indican que los Ac IgM e IgA contra el virus se detectan a partir del 4º día después del inicio de los síntomas mientras que las IgG se detectan a partir del 14º día. La tasa de seroconversión para Ig M e Ig G se produce mayoritariamente a los 28 días.¹³⁸ Las Ig M disminuyen progresivamente hasta alcanzar los niveles más bajos en la 5ª semana y desaparecen en la 7ª semana, mientras que las Ig G persisten más allá de la 7ª semana. Hay estudios que

han detectado títulos de Ac Ig G al menos hasta 5 meses después de la infección.¹³⁹ En un estudio realizado en la población China se ha reportado que los títulos de Ac Ig G fueron más elevados en pacientes con síntomas severos y que existe una correlación débil entre los títulos de Ac Ig M y el porcentaje de neutrófilos. Todo ello sugiere, que los pacientes más graves posiblemente experimentan un tiempo de exposición al virus más intensa y duradera y por ende, desarrollan una respuesta inflamatoria más grave.¹⁴⁰ Podrían complementar a los estudios de RT-PCR cuando estos son negativos en los pacientes con clínica de COVID-19 o debido a que por el curso de la enfermedad ya no existe carga viral apreciable en las muestras de vías respiratorias superiores y resulta un riesgo obtener muestras de tracto respiratorio inferior.¹⁴¹

1.13 Ciclo replicativo

El diagnóstico del SARS-COV2 se suele realizar mediante PCR en tiempo real (RT-PCR), no estando muy claro si se puede aprovechar la capacidad semicuantitativa de esta técnica, que determina la carga viral del denominado umbral del ciclo (Ct). El umbral del ciclo hace referencia al número de ciclos en un ensayo de RT-PCR necesario para amplificar el ARN viral para alcanzar un nivel detectable. Habitualmente se escoge el valor de Ct del gen E porque es el dato que más reportan los hospitales con mayor frecuencia y de media es el gen que presenta unos valores de Ct más bajos (24.8 frente a 27.5 para el gen N y 28.3 para el gen RdRp)^{142, 143, 144} y se considera que la muestra es positiva si su valor oscila entre 0 y 40.¹⁴⁵ Las muestras con elevada carga viral presentan un valor Ct bajo y las de baja carga viral un valor de Ct más elevado (necesitan más ciclos de amplificación). El valor de Ct por debajo de 40 ofrece una sensibilidad del 68%, especificidad del 100% y valor predictivo negativo del 32%. Si el valor de Ct está por debajo de 30 la sensibilidad asciende hasta el 98%, manteniendo la especificidad en el 100%. (Es decir: a partir de un Ct < 40 la muestra se considera como PCR positivo). Los expertos recomiendan utilizar el valor de Ct para ayudar a precisar la toma de decisiones. Aunque, lamentablemente existe una inconsistencia de las curvas estándar calculadas a

partir de los estudios que proporcionan los valores Ct de las muestras y las cargas virales estimadas.¹⁴⁶ No permite seleccionar un valor único ya que depende de múltiples factores técnicos, del tiempo de evolución, curso clínico, gravedad de la enfermedad e inmunosupresión.

El valor de Ct puede indicar el nivel relativo de ARN viral en una muestra¹⁴⁷ aunque, rutinariamente los laboratorios no proporcionan el valor del Ct con el resultado cualitativo de la RT-PCR.¹⁴⁸ Datos extraídos del trabajo de Bullard et al observan que la probabilidad de cultivar el virus decrece un 32% por cada unidad de Ct a partir de un Ct de 24.¹⁴⁹ El valor de Ct está inversamente relacionado con la carga viral y aproximadamente cada aumento de 3.3 puntos en el valor de Ct refleja una reducción de 10 veces en las moléculas de ARN iniciales.¹²⁹ Otros autores revelaron que las muestras con valores de Ct por encima de 33-34 no contienen virus infectivo y plantean que valores de Ct por encima de 34 pueden ser útiles para dar altas hospitalarias con seguridad.¹⁵⁰ Se ha observado que hasta un 25% de las muestras con un Ct por encima de 30 se corresponden con virus potencialmente infectivo, siendo el individuo no contagioso. La probabilidad de cultivar el virus disminuye al 8% en muestras con Ct por encima de 35 y al 6% diez días después del inicio, similar en personas asintomáticas y sintomáticas. Las muestras positivas por RT-PCR pero de baja calidad por presencia de poca celularidad, el Ct puede no reflejar exactamente la carga viral presente. Por tanto, la detección de ARN viral no supone necesariamente la presencia de virus infectivo en las muestras clínicas, sean de la naturaleza que sean.¹⁵¹

Los niveles de carga viral son mayores en el tracto respiratorio superior (nasofaringe y orofaringe) que en el tracto respiratorio inferior lo que sugiere que la alta replicabilidad del virus ocurre en la nariz y la garganta¹⁰. La mayoría de los pacientes con infección por COVID-19 sintomática, el ARN viral en el frotis nasofaríngeo medido por el Ct se vuelve detectable en el primer día de los síntomas y alcanza su pico máximo dentro de una semana de inicio de los síntomas; esta positividad disminuye a partir de la tercera semana para posteriormente volverse indetectable. En publicaciones previas sobre la epidemia del síndrome respiratorio agudo grave en 2002 ocasionada por el SARS-COV-1 se

evidenció que una elevada carga viral se relacionaba con una mayor morbimortalidad al proceso infeccioso.¹⁵²

La distribución de la gravedad de la enfermedad por COVID-19 es dispar y conlleva a una búsqueda creciente de factores clínicos, biomarcadores y marcadores epidemiológicos de infectividad que permitan estratificar de forma rápida y precoz el riesgo de mortalidad y de especial interés, comprender si los valores de Ct se correlacionan con los resultados clínicos.^{153-155,145}

El trabajo de Magleby et al demuestra en una cohorte de 678 pacientes con infección por COVID-19 que la mortalidad hospitalaria alcanza el 35% en pacientes con carga viral alta (Ct por debajo de 25), un 17,6% si la carga viral es media (Ct 25-30) y un 6,2% si la carga viral es baja (Ct por encima de 30), a su vez, la carga viral más alta se asocia con mayor edad, comorbilidades, tabaquismo y necesidad de intubación.¹⁵⁶ Dichos resultados, son congruentes con los datos extraídos de un metaanálisis de 113 estudios.¹⁵⁷

En la literatura, existen discrepancias si verdaderamente la carga viral es un factor pronóstico de enfermedad grave, admisión en una UCI y mortalidad.^{158,159} Kevin et al¹⁶⁰ analizan una muestra de 30 pacientes observándose que en la mayoría de los pacientes la carga viral es alta al ingreso y que disminuye de forma constante en el tiempo, siendo detectable en un tercio de los pacientes hasta 25 días después de la infección, sin detectar diferencias estadísticamente significativas entre el nivel de carga viral de pacientes con o sin comorbilidades ni en la gravedad de las manifestaciones clínicas. No obstante, si se detectaron diferencias significativas en cuanto a la edad, lo que hace pensar que lo que compromete la vida de estos pacientes es la tormenta de citosinas y no la cantidad de virus.

1.14 Tratamiento

El Ministerio de Sanidad a principio de la pandemia elaboró un protocolo para el manejo y tratamiento de los pacientes con infección por SARS-COV-2 considerando que no existía evidencia suficiente procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19. Dichos tratamientos hacen referencia a antibióticos, antivirales, inmunomoduladores, plasma de convalecientes y otras terapias.^{161, 162}

Más tarde, la OMS rectifica y reconsidera nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-COV 2. En la última actualización de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, considera la utilización de antivirales (remdesivir, normatrelvir/ritonavir,) y anticuerpos monoclonales (casirivimab/imdenavib, sotrovimab) para pacientes en riesgo de progresión hacia una enfermedad más grave, dada la evidencia científica disponible de eficacia y seguridad demostrada en ensayos clínicos de fase III.¹⁶³⁻¹⁶⁵ La corticoterapia y su empleo en pacientes ingresados por COVID-19 es eficaz en la disminución de la mortalidad a 28 días, especialmente en los sujetos con ventilación mecánica invasiva u oxigenoterapia sin ventilación mecánica invasiva, no observándose ese beneficio en los pacientes que no precisaban soporte respiratorio.¹⁶⁷ La eficacia de los corticoides también frenó la necesidad de ventilación mecánica invasiva o fallecimiento en pacientes que no precisaban ventilación mecánica invasiva en el momento de la aleatorización. El beneficio de los corticoides se observó en los pacientes que habían tenido síntomas de COVID-19 durante más de 7 días, pero no en aquellos con aparición reciente de los síntomas. En pacientes con síndrome de liberación de citocinas, los pulsos de corticoides durante 3 días han mostrado beneficios, especialmente cuando se asociaban con tocilizumab.¹⁶⁸

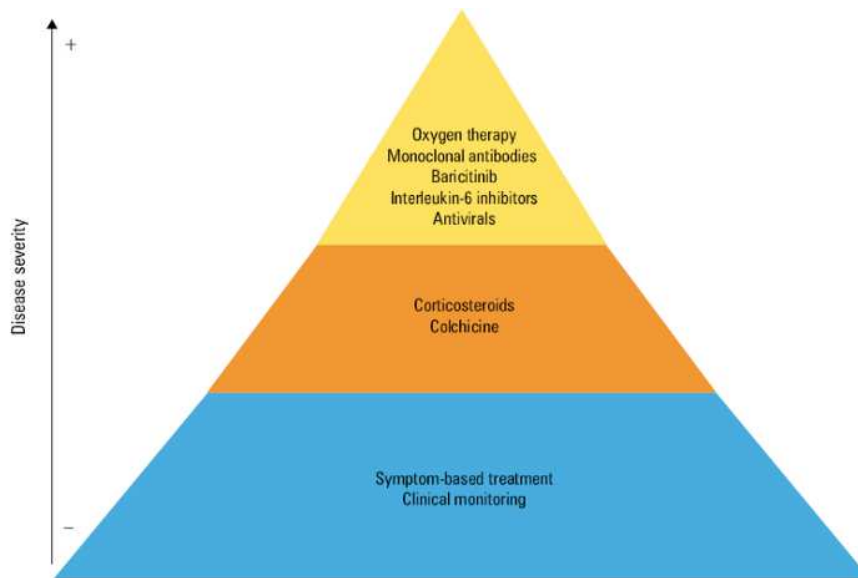


Ilustración 10: Estrategia terapéutica simplificada en pacientes con infección por COVID-19. ¹⁶⁸

1.15 Covid prolongado o persistente

La OMS define el **Covid prolongado o persistente** como "la condición que ocurre en individuos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2, generalmente tres meses después del inicio, con síntomas que duran al menos dos meses y no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo". ¹⁶⁹

Se trata de una variabilidad de síntomas que afectan a diferentes sistemas del organismo cuya fisiopatología se desconoce y que hoy en día afecta a un 10% de los infectados ¹⁷⁰ Fruto del trabajo colaborativo de 48 sociedades científicas y asociaciones de pacientes se ha presentado una guía clínica elaborada por la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) para el abordaje de los pacientes con COVID persistente. ¹⁷¹

2.HIPÓTESIS

HIPÓTESIS FUNDAMENTAL DE LOS ESTUDIOS:

Los pacientes atendidos en el medio hospitalario por infección por COVID-19 confirmada muestran una amplia gama de sintomatología y formas clínicas que pueden ser de extrema gravedad; en aquellos pacientes que se detecta elevación de Tnc como indicador de daño miocárdico tienen una elevada mortalidad y alto riesgo de aparición de complicaciones en el curso de la enfermedad.

HIPÓTESIS SECUNDARIAS DE LOS ESTUDIOS:

Primer estudio: Los pacientes con infección COVID-19 y Tnc elevada que no son diagnosticados de un IM tipo 1, presentan un peor pronóstico a corto plazo similar a pacientes con Tnc elevada y una amplia variedad de diagnósticos, a menudo de etiología infecciosa.

Segundo estudio: Los pacientes con infección COVID-19 presentan niveles elevados de biomarcadores cardíacos pronósticos de evolución adversa de la enfermedad. Entre los biomarcadores estudiados, la detección de Tnc se asocia con un incremento de mortalidad global y con aparición de eventos cardiovasculares adversos.

Tercer estudio: La determinación del valor de Ct como medida indirecta de la carga viral en pacientes que presentan niveles de biomarcadores de laboratorio elevados no permite estratificar mejor el riesgo de mortalidad y de eventos adversos.

Cuarto estudio: En pacientes con infección COVID-19 de edad avanzada y comorbilidades analizadas mediante el ICh, la detección de Tnc se asocia con un pronóstico vital adverso.

3.OBJETIVOS

Objetivos

Bajo la hipótesis global de que la determinación de Tnc elevada es un marcador de mal pronóstico en pacientes atendidos por diversos motivos en el medio hospitalario, los principales objetivos de esta tesis doctoral son los siguientes:

Primer Objetivo: Caracterizar la población atendida en un servicio de urgencias con infección por COVID-19 confirmada o descartada en el mismo período de tiempo en presencia o ausencia de comorbilidades y establecer el valor pronóstico de la determinación de Tnc como marcador de daño miocárdico.

Segundo Objetivo: Determinar el valor pronóstico de diferentes biomarcadores en pacientes con infección por COVID-19.

Tercer Objetivo: Analizar si la carga viral medida por el valor de Ct en pacientes ingresados con infección por COVID-19 confirmada confiere un peor pronóstico de la enfermedad en comparación a otros biomarcadores séricos con impacto pronóstico en la mortalidad por COVID-19

Cuarto Objetivo: Determinar la capacidad pronóstica de la elevación de Tnc en asociación con el ICh en pacientes COVID-19 confirmados.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO Y POBLACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Los cuatro trabajos presentados en esta tesis doctoral son registros observacionales y retrospectivos, que provienen de una misma cohorte. Se incluyeron a todos los pacientes consecutivos atendidos por sospecha de infección por SARS-CoV-2 en el hospital Universitario Joan XXIII entre el 16 marzo y el 16 abril de 2020, con al menos una determinación de Tnc disponible, siguiendo el protocolo analítico del servicio de urgencias para pacientes con posibilidad de infección por COVID-19.

El proyecto de investigación, en su totalidad, tuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación del centro y se ajusta a los principios de la Declaración de Helsinki.

Para cada uno de los trabajos, los sujetos debían cumplir unos criterios de inclusión para ser elegibles de acuerdo con las hipótesis y los objetivos de los mismos.

En el primer estudio se incluyeron 433 pacientes con sospecha diagnóstica de infección por COVID-19 y determinación de Tnc. Se excluyeron a los pacientes con datos clínicos o analíticos incompletos, así como a los diagnosticados de IM tipo 1 sin sospecha clínica de COVID-19 y con prueba de PCR negativa. Estos pacientes se distribuyeron en cuatro grupos según la confirmación de la infección por COVID-19 y la positividad de la determinación de Tnc: De los 433 pacientes incluidos, 186 pacientes (43%) tuvieron diagnóstico de COVID-19 confirmado y se descartó en 247 (57%). En el grupo con COVID-19 confirmada, 41 pacientes (22%) tuvieron elevada la Tnc y en el grupo de COVID-19 descartada 52 (21%).

En el segundo estudio, se incluyeron un total de 196 pacientes con infección COVID-19 confirmada de los que disponíamos las concentraciones de Tnc, dímero-D, LDH y PCR y se excluyeron a los pacientes con datos clínicos o analíticos incompletos y con prueba de PCR negativa.

En el tercer estudio, para determinar la asociación entre el Ct y mortalidad hospitalaria se subdividió la muestra total en dos grupos en función de un valor de $Ct \geq 30$

o $<$ a 30. Así pues, se incluyeron 163 pacientes que tenían confirmación de la enfermedad y Ct disponible. Del total, 96 (58,9% presentaban un $Ct < 30$ y 67 (41,1%) pacientes tenían un $Ct \geq 30$.

En el cuarto estudio, se incluyeron un total de 199 pacientes, se subdividió la muestra en cuatros grupos dependiendo del ICh (bajo ≤ 2 y alto ≥ 3) y la Tnc (Tnc baja y alta, dependiendo de si supera el percentil 99 de referencia) Del total, 144 presentaban un ICh bajo ≤ 2 y 55 pacientes tenían ICh alto ≥ 3 . Tras asociarlos y distribuirlos en grupos, el 63,3% presentaban ICh y Tnc bajos, el 15,1% ICh elevado y Tnc baja, el 9,1% IC bajo y Tnc elevada y el 12,6% ICh y Tnc elevados.

4.2 VARIABLES DE LOS ESTUDIOS

La identificación de los pacientes se realizó a partir de las listas de determinaciones de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2 y de las determinaciones de Tnc en los mismos pacientes, realizadas por el laboratorio del centro. En los pacientes con varias determinaciones de Tnc, se consideró la del valor más elevado y en los pacientes con alta sospecha clínica de COVID-19, el diagnóstico final se confirmó o se descartó por la determinación adicional de antígenos o anticuerpos para SARS-CoV-2. La información se obtuvo a través de la historia clínica electrónica de los pacientes. Se recogieron datos demográficos, las características basales (factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades previas) motivo de la atención en urgencias, variables clínicas, analíticas, electrocardiograma, técnicas de imagen (radiografía de tórax) y otras exploraciones realizadas, así como los distintos tratamientos administrados. Se revisó el diagnóstico al alta del paciente y en los pacientes hospitalizados se analizó la necesidad de ingreso en UCI y los días de hospitalización en esta unidad, así como la necesidad de ventilación mecánica. En todos los pacientes hospitalizados se obtuvo la medición de la carga viral a través del Ct y se calculó la puntuación del ICh

4.3 DETERMINACIONES DE LABORATORIO

4.3.1 Análisis de la troponina cardíaca

Las determinaciones de Tnc se realizaron con la técnica de inmunoanálisis (troponina I de alta sensibilidad de Siemens, Advia Centaur, Estados Unidos). Los límites inferior y superior de detección fueron los establecidos por el fabricante, 2,5 y 25.000 ng/l respectivamente. En determinaciones inferiores al límite detectable, se asumió el valor 0 y en las > 25.000 ng/l, se utilizó el valor 25.000. El límite de referencia para la positividad de Tnc fue > 47 ng/l (que corresponde al percentil 99 con una imprecisión total analítica, expresada mediante el coeficiente de variación, < 10%).

4.3.2 Test de PCR para SARS-COV 2

La purificación de ARN viral se realizó con el kiy RNeasy Mini Kit en el analizador Qiacube Connect (QIAGEN, Alemania). La PCR por transcriptasa inversa (RT-PCR) se realizó en el termociclador CFX96 Touch System (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, Estados Unidos) con un Kit comercial dirigido a amplificar regiones de los genes E, N y RdRP (Allplex 2019-nCov Assay, Seegene INC., Corea del Sur).

4.3.3 Técnica de determinación de antígenos

Análisis por inmunocromatografía (Fluorescence Ag Rapid Test, BIOEASY Biotechnology Co., Ltd., China).

4.3.4 Técnica de determinación de anticuerpos

Análisis por inmunoquimioluminiscencia (COVID-19 VIRCLIA Monotest, Vircell S.L., España).

4.3.5 Técnica de determinación de Ct

Los pacientes se clasificaron como positivos cuando el gen E tenía un umbral de ciclo (Ct) ≤ 35 o un Ct > 35 , con Ct < 40 para los genes confirmatorios N y RdRp. El Ct se define como el valor del ciclo de amplificación en el que la intensidad de fluorescencia excede el umbral, definido como ruido de fondo. Para ello, se ha utilizado una RT-PCR con el kit comercial anteriormente descrito

4.3.6 Técnica de determinación de Dímero D, LDH y PCR

La medición del dímero D se realizó a mediante el sistema de prueba de hemostasia ACL TOP 500 CTSVR utilizando hemosIL D-Dimer HS-500 (HemosIL, Instrumentation Laboratory, Bedford, MA). El nivel de referencia superior se estableció en 500ng/mL.

La medición de la PCR se realizó mediante un ensayo inmunoturbidimétrico utilizando el analizador ADVIA Chemistry XPT (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY). El límite de cuantificación se estableció en 0,4 mg/dL, con un rango lineal hasta 91,2 mg/dL. El intervalo de referencia de la PCR es inferior a 1,0 mg/dL, según lo establecido por el fabricante y evaluado en nuestro trabajo.

La LDH se evaluó mediante una reacción enzimática (piruvato / NADH) utilizando el analizador ADVIA Chemistry XPT (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY). La eficiencia del ensayo a bajas concentraciones se analizó como se describe en el protocolo EP17-A2 del Clinical and Laboratory Standards Institute, y el límite de detección se estableció en 13 U/L, con un rango lineal hasta 700U/L. El intervalo de referencia de LDH está entre 120 y 246U/L según lo establecido por el fabricante y evaluado en nuestro laboratorio.

4.4 SEGUIMIENTO y VARIABLE DE RESULTADO PRINCIPAL

Los pacientes fueron seguidos durante 30 días en los cuatro trabajos a través de la revisión de la historia clínica electrónica y de los registros de mortalidad.

En el primer estudio, la variable del estudio principal fue la mortalidad por cualquier causa a 30 días en pacientes con infección COVID-19 confirmada y descartada.

En el segundo estudio, el objetivo fue evaluar el papel pronóstico a corto plazo de diferentes biomarcadores en pacientes con infección COVID-19 confirmada

En el tercer artículo, el objetivo principal fue estimar si el nivel de carga viral pronostica mala evolución de la enfermedad frente a otros factores clínicos y biomarcadores que se asocian a mal pronóstico

En el cuarto estudio, la variable de resultado principal fue la mortalidad a 30 días de aquellos pacientes identificados de muy alto riesgo, es decir, con comorbilidad en el momento de ingreso cuantificada mediante el ICh y elevación de Tnc

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables basales para conocer las características generales de la población del estudio. En el estudio las variables categóricas se presentaron en número y porcentaje y las continuas como mediana y rango intercuartílico. Para la comparación de variables categorías se utilizó la prueba de la Chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fischer según fuera apropiado. Para las variables continuas se utilizó la prueba no paramétricos de U-Mann Whitney. El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre los grupos mediante el log-rank test. Se analizó toda la cohorte completa mediante regresiones de Cox univariable y multivariable. El supuesto de proporcionalidad se verificó mediante los residuales de Schoenfeld. En el primer estudio, se diseñó un modelo clínico sencillo (compuesto por edad, antecedente de hipertensión arterial y filtrado glomerular al ingreso) y se analizó su capacidad predictiva antes y después de añadir la Tnc mediante el análisis de la curva ROC, el índice de mejora en la clasificación (Net reclassification improvement) y el índice de mejora en la discriminación (Integrated discrimination improvement). En el segundo estudio, los pacientes fueron categorizados en dos grupos en función de la concentración de sus biomarcadores. En el análisis multivariable se incluyeron variaciones clínicamente relevantes y significativas en el análisis univariable. Se buscó la multicolinealidad calculando el factor de inflación de varianza. Para comparar la capacidad de cada biomarcador para predecir la muerte por todas las causas a corto plazo se realizó un análisis de la curva ROC. En el tercer estudio se realizó un análisis de regresión logística binaria para establecer la asociación entre Ct y mortalidad hospitalaria que se ajustó en un modelo multivariante solo para las siguientes variables: edad, sexo, ICh y Tnc. La calibración del modelo se analizó con las pruebas de Hosmer–Lemeshow. Para el cuarto estudio, se incluyó el valor de Tnc para determinar la mejora en la capacidad predictiva de la mortalidad que esta puede aportar al ICh y se realizó una comparación mediante curva ROC del ICh antes y después de añadirle el valor de Tnc. Para la realización del

Material y métodos

análisis estadístico se utilizó el programa estadístico STATA 14.2 (Stata Corp, College Station, Texas, Estados Unidos) y se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$. Para el tercer estudio se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22 para Windows (SPSS, Chicago, IL).

5. RESULTADOS

5.1 Primer estudio

Implicaciones pronósticas del daño miocárdico en pacientes con y sin diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos en un hospital universitario

Alfredo Bardají, Anna Carrasquer, Raúl Sánchez-Giménez, Nisha Lal Trehan, Víctor del-Moral -Ronda, Óscar M.Peiró, Gil Bonet, Gislaine Castilho, Isabel Fort-Gallifa, Clara Benavent, Gemma Recio, Cristina Gutiérrez, Christian Villavicencio, Teresa Auguet y Carme Boqué

Rev Esp Cardiol. 2021;74(1):24-32

Artículo original

Implicaciones pronósticas del daño miocárdico en pacientes con y sin diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos en un hospital universitario



Alfredo Bardají^{a,b,c,*}, Anna Carrasquer^{a,b,c}, Raúl Sánchez-Giménez^a, Nisha Lal-Trehan^a, Víctor del-Moral-Ronda^a, Óscar M. Peiró^a, Gil Bonet^a, Gislaine Castilho^{a,c}, Isabel Fort-Gallifa^d, Clara Benavent^d, Gemma Recio^d, Cristina Gutiérrez^d, Christian Villavicencio^e, Teresa Auguet^{b,c,f} y Carme Boqué^{b,c,g}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^b Universidad Rovira Virgili, Tarragona, España

^c Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, España

^d Laboratori Clínic ICS Camp de Tarragona-Terres de l'Ebre, Instituto Catalán de la Salud, Tarragona, España

^e Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

^g Servicio de Urgencias, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Tarragona, España

Historia del artículo:

Recibido el 3 de junio de 2020

Aceptado el 18 de agosto de 2020

On-line el 4 de septiembre de 2020

Palabras clave:

Daño miocárdico

Troponina

COVID-19

RESUMEN

Introducción y objetivos: La elevación de la troponina cardiaca como marcador de daño miocárdico es un predictor pronóstico en pacientes con COVID-19. Sin embargo, se desconoce su rendimiento en pacientes coetáneos con sospecha de COVID-19 pero con prueba de reacción en cadena de la polimerasa negativa.

Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a todos los pacientes consecutivos atendidos en un hospital universitario con sospecha de COVID-19, confirmada o descartada mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa, todos ellos con determinaciones de troponina cardiaca I. Se analizó el impacto de la positividad de la troponina cardiaca I en la mortalidad a 30 días.

Resultados: Un total de 433 pacientes quedaron distribuidos en los siguientes grupos: COVID-19 confirmada (n = 186), el 22% de ellos con daño miocárdico (n = 41), y COVID-19 descartada (n = 247), el 21,5% de ellos con daño miocárdico (n = 52). Los grupos de COVID-19 confirmada y descartada tuvieron similares edad, sexo y antecedentes cardiovasculares. La mortalidad en el grupo de COVID-19 confirmada frente al de descartada fue significativamente superior (el 19,9 frente al 5,3%; p < 0,001). En ambos grupos, el daño miocárdico fue predictor de mortalidad en el análisis multivariado de regresión de Cox (grupo de COVID-19 confirmada, HR = 3,54; IC95%, 1,70-7,34; p = 0,001; grupo de COVID-19 descartada, HR = 5,57; IC95%, 1,70-18,20; p = 0,004). El modelo predictivo analizado por curvas ROC fue similar en ambos grupos: COVID-19 confirmada, AUC = 0,808 (0,750-0,865); COVID-19 descartada, AUC = 0,812 (0,760-0,864) (p = 0,701).

Conclusiones: Se detecta daño miocárdico en 1 de cada 5 pacientes con infección por COVID-19 confirmada o descartada. En ambas circunstancias, el daño miocárdico es predictor de mortalidad a 30 días en similar grado.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital

ABSTRACT

Introduction and objectives: Cardiac troponin, a marker of myocardial injury, is frequently observed in patients with COVID-19 infection. Our objective was to analyze myocardial injury and its prognostic implications in patients with and without COVID-19 infection treated in the same period of time.

Methods: The present study included patients treated in a university hospital with cardiac troponin I measurements and with suspected COVID-19 infection, confirmed or ruled out by polymerase chain reaction analysis. The impact was analyzed of cardiac troponin I positivity on 30-day mortality.

Results: In total, 433 patients were distributed among the following groups: confirmed COVID-19 (n = 186), 22% with myocardial injury (n = 41); and ruled out COVID-19 (n = 247), 21.5% with myocardial injury (n = 52). The confirmed and ruled out COVID-19 groups had a similar age, sex, and cardiovascular

Keywords:

Myocardial damage

Troponin

COVID-19

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Dr. Mallafre Guasch 4, 43005 Tarragona, España.
Correo electrónico: abardaji.hj23.ics@gencat.cat (A. Bardají).

history. Mortality was significantly higher in the confirmed COVID-19 group than in the ruled out group (19.9% vs 5.3%, $P < .001$). In Cox multivariate regression analysis, cardiac troponin I was a predictor of mortality in both groups (confirmed COVID-19 group: HR, 3.54; 95%CI, 1.70-7.34; $P = .001$; ruled out COVID-19 group: HR, 5.57; 95%CI, 1.70-18.20; $P = .004$). The predictive model analyzed by ROC curves was similar in the 2 groups ($P = .701$), with AUCs of 0.808 in the confirmed COVID-19 group (0.750-0.865) and 0.812 in the ruled out COVID-19 group (0.760-0.864).

Conclusions: Myocardial injury is detected in 1 in every 5 patients with confirmed or ruled out COVID-19 and predicts 30-day mortality to a similar extent in both circumstances.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

PCR: reacción en cadena de la polimerasa
Tnc: troponina cardiaca
Tncl: troponina cardiaca I

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 constituye una pandemia mundial de consecuencias colosales. Se trata de una entidad con un amplio espectro de manifestaciones clínicas: desde episodios asintomáticos o mínimamente sintomáticos hasta cuadros clínicos de insuficiencia respiratoria grave con necesidad de ventilación mecánica y muerte¹. Se han identificado diversos marcadores que se relacionan con el pronóstico y podrían ser de utilidad para una mejor estratificación precoz del riesgo de estos pacientes. Entre ellos destacan la edad avanzada y la comorbilidad (enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión y cáncer)^{2,3}, así como varios marcadores biológicos (ferritina, leucopenia, dímero D)⁴.

Se sabe que la COVID-19 tiene importante repercusión cardiovascular y es causa de daño miocárdico que se puede manifestar como elevación de troponinas cardiacas (Tnc)⁵. Varios registros han indicado que la elevación de Tnc podría ser otro marcador de mal pronóstico y, por lo tanto, de utilidad para identificar a pacientes con especial riesgo. Este hecho no es sorprendente porque el daño miocárdico en ausencia de infarto de miocardio tipo 1 es un marcador de riesgo en general, y está presente en multitud de procesos clínicos que pueden tener afección cardiaca asociada⁶. Hasta la fecha, la mayoría de las publicaciones sobre daño miocárdico y COVID-19 se han realizado en áreas geográficas donde el sistema sanitario ha sufrido un gran estrés, de modo que los hospitales se han dedicado a atender casi exclusivamente a pacientes con COVID-19⁷⁻¹¹. Comprobar esta asociación entre daño miocárdico y pronóstico en otros sistemas sanitarios que han tenido menos presión asistencial, en los que han coexistido la atención de pacientes con COVID-19 y la atención de pacientes sin COVID-19 con otros diagnósticos (a menudo de etiología infecciosa), es algo que todavía no se ha investigado.

MÉTODOS

Población de estudio

Estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó a todos los pacientes consecutivos atendidos por sospecha de infección por SARS-CoV-2 en un hospital universitario entre el 16 marzo y el 16 abril de 2020, con al menos una determinación de troponina cardiaca I (Tncl) disponible. En el protocolo analítico del servicio de urgencias para pacientes con posibilidad de COVID-19,

estaba incluida la determinación de Tncl. La gran mayoría de los pacientes fueron atendidos en primera instancia en el servicio de urgencias, y solo aquellos con extrema gravedad fueron ingresados directamente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los pacientes con clínica leve y radiografía de tórax normal fueron dados de alta directamente, sin analítica.

La identificación de los pacientes se realizó a partir de las listas de determinaciones de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2 y de las determinaciones de Tncl en los mismos pacientes, realizadas por el laboratorio del centro. En los pacientes con varias determinaciones de Tncl, se consideró la del valor más elevado. En los pacientes con alta sospecha clínica de COVID-19, el diagnóstico final se confirmó o descartó por la determinación adicional de antígenos o anticuerpos para SARS-CoV-2.

Variables analizadas

Se recogieron los datos demográficos, los antecedentes y los factores de riesgo cardiovascular, el motivo de la atención en urgencias, variables clínicas, analíticas, electrocardiograma, técnicas de imagen (radiografía de tórax) y otras exploraciones realizadas. En los pacientes hospitalizados se analizó la necesidad de ingreso en UCI y los días de hospitalización en esta unidad, así como la necesidad de ventilación mecánica. A los pacientes con Tncl elevada y datos clínicos de desequilibrio entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno (incremento en la demanda, especialmente taquicardia, o reducción en la oferta, especialmente grave hipoxemia o hipotensión), se los catalogó como con infarto tipo 2 siguiendo criterios previamente establecidos¹². La población analizada se distribuyó en 4 grupos según la confirmación o la exclusión de COVID-19 y la positividad o negatividad en la determinación de Tncl.

La variable principal de resultado fue la mortalidad a 30 días. El seguimiento de los pacientes se realizó mediante la revisión de la historia clínica electrónica.

Determinaciones en el laboratorio

Test de PCR para SARS-CoV-2

La purificación de ARN viral se realizó con el kit RNeasy Mini Kit en el analizador Qjacube Connect (QIAGEN, Alemania). La PCR por transcriptasa inversa (RT-PCR) se realizó en el termociclador CFX96 Touch System (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, Estados Unidos) con una kit comercial dirigido a amplificar regiones de los genes *E*, *N* y *RdRP* (Allplex 2019-nCoV Assay, Seegene Inc., Corea del Sur).

Técnica de determinación de antígenos

Análisis por inmunocromatografía (Fluorescence Ag Rapid Test, BIOEASY Biotechnology Co., Ltd., China).

Técnica de determinación de anticuerpos

Análisis por inmunoquimioluminiscencia (COVID-19 VIRCLIA Monotest, Vircell S.L., España).

Troponina cardiaca I

Las determinaciones de Tncl se realizaron con la técnica de inmunoanálisis (troponina I de alta sensibilidad de Siemens, Advia Centaur, Estados Unidos). Los límites inferior y superior de detección fueron los establecidos por el fabricante, 2,5 y 25.000 ng/l respectivamente. En determinaciones inferiores al límite detectable, se asumió el valor 0 y en las > 25.000 ng/l, se utilizó el valor 25.000. El límite de referencia para la positividad de Tncl fue > 47 ng/l (que corresponde al percentil 99 con una imprecisión total analítica, expresada mediante el coeficiente de variación, < 10%).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se presentan en número y porcentaje y las continuas, como mediana [intervalo intercuartílico]. Para las comparaciones entre variables categóricas se utilizó la prueba de χ^2 o el test exacto de Fisher según fuera apropiado, mientras que para las variables continuas se utilizó la prueba de la U de Mann-Whitney. El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos, mediante el *Log-rank test*. Para determinar asociación entre daño miocárdico y mortalidad, se analizaron los grupos con y sin COVID-19 mediante regresiones de Cox univariable y multivariable. En el modelo ajustado se introdujeron variables con resultado significativo en el análisis univariable o variables clínicamente relevantes. Para limitar el sobreajuste se restringió el modelo a 6 variables. Así, se ajustó por edad, antecedentes de hipertensión arterial, antecedentes de infarto de miocardio, antecedentes de enfermedad pulmonar crónica, filtrado glomerular al ingreso y Tncl elevada. Además, se analizó toda la cohorte completa mediante regresiones de Cox univariable y multivariable para valorar la interacción entre COVID-19 y Tncl elevada. El supuesto de proporcionalidad se verificó mediante los residuales de Schoenfeld. Para estimar la mejora en la predicción de mortalidad de la Tncl en los grupos de COVID-19 confirmada y descartada, se diseñó un modelo clínico

sencillo (compuesto por edad, antecedente de hipertensión arterial y filtrado glomerular al ingreso) y se analizó su capacidad predictiva antes y después de añadir la Tncl mediante el análisis de la curva ROC, el índice de mejora en la clasificación (*Net reclassification improvement*) y el índice de mejora en la discriminación (*Integrated discrimination improvement*). Finalmente, se realizó una comparación del modelo predictivo mediante curva ROC entre ambos grupos. Todos los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico STATA 14.2 (Stata-Corp, College Station, Estados Unidos) y se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$.

Este estudio está incluido en un proyecto amplio de investigación sobre el daño miocárdico detectado en pacientes atendidos en urgencias y cuenta con la aprobación del Comité de Ética local.

RESULTADOS

En nuestro laboratorio se realizaron en total 2.447 determinaciones por PCR de SARS-CoV-2 en 1.795 pacientes en el periodo de estudio analizado. Un importante número de determinaciones fueron en pacientes ambulatorios o de otras áreas de referencia. Un 26% de las muestras son de pacientes atendidos en nuestro hospital, que además tenían por lo menos una determinación de Tncl. De estos, se excluyó a los pacientes con datos clínicos o analíticos incompletos, así como a los diagnosticados como con infarto tipo 1 sin sospecha clínica de COVID-19 y con prueba de PCR negativa. La muestra final analizada corresponde a 433 pacientes, de los que 186 (43%) tuvieron diagnóstico de COVID-19 confirmado, 29 de ellos con PCR de SARS-CoV-2 negativa pero serología por antígenos o anticuerpos positiva para COVID-19, y se descartó en 247 (57%). En el grupo con COVID-19 confirmada, 41 pacientes (22%) tuvieron elevada la Tncl, y en el grupo de COVID-19 descartada, 52 (21%) (figura 1).

En la tabla 1 se muestran los datos demográficos, los factores de riesgo y los principales antecedentes cardiovasculares en ambos grupos de pacientes. Las diferencias entre los grupos con y sin daño miocárdico se muestran en las tabla 1 del material adicional y la tabla 2 del material adicional. Las características basales de los pacientes supervivientes y no supervivientes a los 30 días en la cohorte que incluye a todos los pacientes (COVID-19 confirmada y descartada) se muestran la tabla 3 del material adicional. En ambos

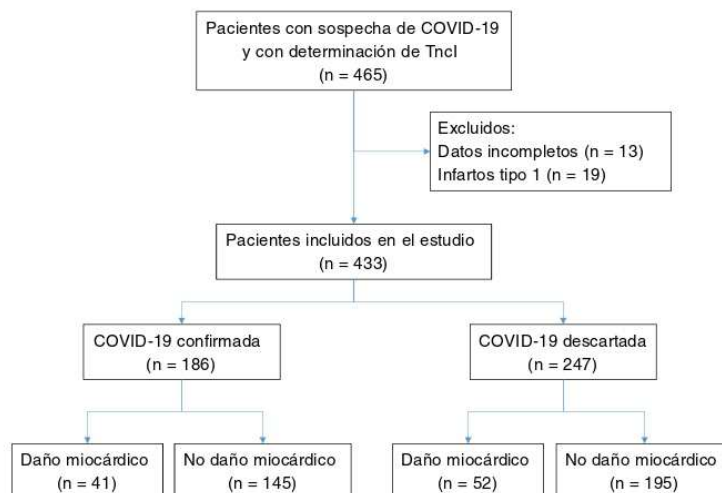


Figura 1. Flujograma de pacientes. Tncl: troponina cardiaca I.

Tabla 1
 Características basales de los pacientes con COVID-19 confirmada y descartada

	COVID-19 confirmada N= 186	COVID-19 descartada N= 247	p
<i>Variables demográficas</i>			
Edad (años)	67,5 [52,5-77,5]	68,5 [51,5-76,5]	0,942
Varones	111 (59,7)	137 (55,5)	0,380
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>			
Hipertensión arterial	80 (43,0)	122 (49,4)	0,188
Diabetes mellitus	43 (23,1)	63 (25,5)	0,567
Dislipemia	48 (25,8)	67 (27,1)	0,758
Tabaquismo	40 (21,5)	60 (24,3)	0,496
<i>Antecedentes cardiovasculares</i>			
Infarto de miocardio	20 (10,8)	28 (11,3)	0,848
Insuficiencia cardiaca	14 (7,5)	27 (10,9)	0,231
Arteriopatía periférica	13 (7,0)	14 (5,7)	0,574
Enfermedad cerebrovascular	14 (7,5)	17 (6,9)	0,797
Enfermedad renal crónica	22 (11,8)	30 (12,2)	0,920
Enfermedad pulmonar crónica	31 (16,7)	58 (23,5)	0,082

Los valores expresan n (%) y mediana [intervalo intercuartílico].

grupos de pacientes, las variables asociadas con daño miocárdico fueron similares: edad, hipertensión, dislipemia, antecedente de infarto de miocardio y antecedente de enfermedad renal. Los principales diagnósticos de los pacientes con COVID-19 descartada fueron infección respiratoria (48%), otras infecciones (12,2%), insuficiencia cardiaca (8,1%), enfermedad digestiva (3,4%), enfermedad neurológica (3,6%) y otros diagnósticos variados.

Los pacientes con COVID-19 confirmada se presentaban más frecuentemente con disnea, fiebre y diarrea, pero con similar frecuencia de tos y mialgias que los pacientes con COVID-19 descartada (tabla 2 y tablas 4-6 del material adicional). Los pacientes con COVID-19 confirmada tenían pequeñas diferencias, pero significativas, en sus constantes vitales iniciales (menor frecuencia cardiaca, menor presión arterial sistólica y menor saturación de oxígeno) con respecto a los pacientes con COVID-19 descartada. Casi 2 de cada 3 pacientes con COVID-19 confirmada tuvieron en la radiografía de tórax un patrón de infiltrados bilaterales. No hubo diferencias en los valores de primera glucemia, filtrado glomerular y hemoglobina entre los 2 grupos de pacientes analizados, pero sí en los demás parámetros analíticos: menores cifras de leucocitos, linfocitos y plaquetas, similares de dímero D, pero mayores de lactato deshidrogenasa y proteína C reactiva entre los pacientes con COVID-19 confirmada.

Los pacientes con COVID-19 confirmada ingresaron más frecuentemente en el hospital y en UCI (mediana, 17 días de ingreso), y requirieron más frecuentemente ventilación mecánica que los pacientes con COVID-19 descartada (tabla 3 y tabla 7 del material adicional y tabla 8 del material adicional). No hubo diferencias en tromboembolia pulmonar (el 0,5 y el 1,2% respectivamente) ni en el diagnóstico de infarto de miocardio tipo 2 entre ambos grupos de pacientes (el 12,9 y el 8,1%).

Los tratamientos administrados en uno y otro grupo fueron significativamente diferentes. A los pacientes con COVID-19 confirmada se los trató con antibióticos en el 73% de los casos; a 2/3, con hidroxiquina, casi la mitad de ellos con la combinación lopinavir-ritonavir; 1/3, con azitromicina, y pocos pacientes con corticoides (tabla 3). La mortalidad total hospitalaria en el grupo con COVID-19 confirmada fue del 18,8% (el 53,7% de los que tenían daño miocárdico) y entre los pacientes con COVID-19 descartada, del 4,1% (el 13,5% con daño miocárdico) (figura 2). En el análisis de regresión logística de Cox multivariante, el antecedente

de enfermedad pulmonar crónica, el filtrado glomerular al ingreso y la positividad de la TnCI fueron variables estadísticamente asociadas con mortalidad a 30 días en el grupo con COVID-19 confirmada, mientras que la edad, el antecedente de infarto de miocardio y la positividad de la TnCI lo fueron en el grupo con COVID-19 descartada (tabla 4). Tal como se observa, no se detectó interacción en la mortalidad a 30 días entre la COVID-19 y la TnCI positiva.

Capacidad predictiva de la troponina cardiaca I

En pacientes con COVID-19 confirmada, la curva ROC mostró un área bajo la curva (AUC) del modelo clínico de predicción de la mortalidad a 30 días de 0,775 (intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,716-0,835), y cuando se asoció la TnCI, AUC = 0,808 (IC95%, 0,750-0,865), con diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,024$). Agregar la TnCI al modelo clínico mostró una mejora significativa del índice de mejora en la clasificación de 0,632 (0,285-0,979; $p < 0,001$) y del índice de mejora en la discriminación, de 0,039 (0,005-0,073; $p = 0,013$).

En pacientes con COVID-19 descartada, la curva ROC mostró un AUC del modelo clínico de la mortalidad a 30 días de 0,770 (IC95%, 0,713-0,826), y cuando se añadió la TnCI, AUC = 0,812 (IC95%, 0,760-0,864; $p = 0,023$). Añadir la TnCI al modelo clínico mostró una mejora significativa del índice de mejora en la clasificación, de 1,058 (0,519-1,597; $p < 0,001$) y del índice de mejora en la discriminación, de 0,068 (0,032-0,103; $p < 0,001$).

Las curvas ROC del modelo predictivo con TnCI en pacientes con COVID-19 confirmada y descartada no fueron estadísticamente diferentes ($p = 0,701$) (figura 3).

DISCUSIÓN

Hallazgos más relevantes

Nuestro estudio muestra que en una cohorte consecutiva de pacientes con sospecha de COVID-19, el grado de daño miocárdico valorado por los niveles de TnCI de los que presentaron pruebas de PCR positivas y negativas es similar. En ambos grupos, la elevación

Tabla 2
 Características clínicas de los pacientes con COVID-19 confirmada y descartada

	COVID-19 confirmada N=186	COVID-19 descartada N=247	p
<i>Síntomas</i>			
Disnea	110 (59,1)	116 (47,0)	0,012
Fiebre	133 (72,3)	108 (44,3)	<0,001
Tos	94 (51,1)	104 (42,6)	0,082
Mialgias	11 (6,0)	8 (3,3)	0,178
Diarrea	29 (15,9)	14 (5,8)	0,001
Dolor torácico	15 (8,1)	23 (9,3)	0,650
Otros síntomas	87 (46,8)	121 (49,2)	0,619
Tiempo de síntomas (días)	4 [2-7]	3 [0-7]	0,011
<i>Constantes vitales</i>			
Frecuencia cardíaca (lpm)	86 [74-104]	90 [79-106]	0,030
PAS (mmHg)	124 [109-138]	126 [118-140]	0,042
Saturación de oxígeno (%)	96 [92-99]	98 [95-99]	<0,001
<i>Electrocardiograma</i>			
Fibrilación auricular	19 (11,3)	32 (16,3)	0,169
BRIHH o BRDHH	8 (4,8)	15 (7,7)	0,253
<i>Hallazgos radiológicos</i>			
Consolidación	40 (21,5)	38 (15,6)	0,114
Vidrio esmerilado	18 (9,7)	5 (2,1)	<0,001
Infiltrados bilaterales	115 (62,2)	39 (16,0)	<0,001
<i>Pruebas de laboratorio</i>			
Glucemia (mg/dl)	105 [91-140]	108 [94-143]	0,149
TFG (ml/min/1,73 m ²)	89 [59-103]	83 [57-99]	0,080
Hemoglobina (g/dl)	12,6 [11,3-13,9]	12,8 [11,0-14,0]	0,821
Leucocitos (×10 ⁹ /l)	6,4 [4,7-9,0]	8,8 [6,6-12,3]	<0,001
Linfocitos (×10 ⁹ /l)	0,9 [0,5-1,4]	1,0 [0,5-1,9]	0,013
Plaquetas (×10 ⁹ /l)	208 [157-282]	227 [182-297]	0,030
Dímero D (ng/ml)	724 [445-1.825]	713 [380-1.584]	0,392
LDH (U/l)	276 [216-385]	217 [172-267]	<0,001
Proteína C reactiva (mg/dl)	8 [3-17]	3 [1-10]	<0,001
TncI máxima (ng/l)	14 [4-37]	10 [3-38]	0,235
TncI elevada	41 (22)	52 (21,0)	0,898

BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; LDH: lactato deshidrogenasa; PAS: presión arterial sistólica; TFG: tasa de filtrado glomerular; TncI: troponina cardíaca I.
 Los valores expresan n (%) y mediana [intervalo intercuartílico].

de la TncI identifica con similar capacidad predictiva el riesgo de mortalidad al mes. La mayor mortalidad del grupo con COVID-19 confirmada debería explicarse por otros mecanismos aparte de la afección cardíaca.

Daño miocárdico en pacientes con COVID-19 confirmada

En la infección por COVID-19 que requiere hospitalización, las tasas de mortalidad son elevadas, más en las personas mayores y aquellas con antecedentes de enfermedad cardiovascular subyacente¹³. El daño miocárdico asociado con el SARS-CoV-2 inicialmente se comunicó en una pequeña serie de 41 pacientes ingresados por COVID-19, de los que 5 tenían elevación de las Tnc⁷. Posteriormente, otras pequeñas series en población china han descrito también elevación de la Tnc en el contexto de infección por COVID-19⁷⁻¹¹. En una cohorte de 191 pacientes con COVID-19 confirmada, la probabilidad de muerte en el análisis univariado era mayor cuando las concentraciones de TncI estaban por encima del límite de referencia superior del percentil 99 (*odds ratio* [OR] = 80,15; IC95%, 10,3-620,4; p < 0,0001)³. Estos pacientes

tenían más probabilidades de requerir ventilación invasiva o no invasiva (el 22 frente al 4% y el 46 frente al 4%) y contraer un síndrome de dificultad respiratoria aguda (el 59 frente al 15%) o insuficiencia renal aguda (el 9% frente a 0; p < 0,001 para todos). La tasa de mortalidad observada fue 10 veces mayor en aquellos con daño miocárdico en la presentación (el 51 frente al 5%; *hazard ratio* [HR] = 3,41; IC95%, 1,62-7,16). Con la dispersión de la COVID-19 desde China a todo el mundo, el daño miocárdico también se ha descrito en series de otros países como Italia¹⁴ y Estado Unidos¹⁵. Los posibles mecanismos de daño miocárdico en COVID-19 y los fenotipos cardíacos relacionados incluyen la afección miocárdica por el virus, la isquemia microvascular coronaria mediada por la unión de SARS-CoV-2 con el receptor de la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA2) endotelial, la miocardiopatía de estrés y la taquiarritmia debida a estimulación adrenérgica exógena¹⁶.

Se ha descrito que es probable que los estudios publicados hasta la fecha hayan podido sobrestimar la prevalencia de daño miocárdico. Se dispuso de la Tnc de 145/191 pacientes (75%) incluidos en una serie de 813 adultos consecutivos ingresados en el Hospital Jinyintan o el Hospital Pulmonar Wuhan³, y 416/645 pacientes (64%) consecutivos ingresados en el Hospital Renmin de

Tabla 3

Tratamiento clínico, tratamiento y mortalidad de los pacientes con COVID-19 confirmada y descartada

	COVID-19 confirmada N = 186	COVID-19 descartada N = 247	p
<i>Tratamiento clínico</i>			
Ingreso hospitalario	156 (83,9)	123 (49,8)	< 0,001
Ingreso en UCI	33 (17,7)	18 (7,3)	0,001
Días en UCI	17 [6-34]	5 [3-8]	0,007
Ventilación mecánica	28 (15,1)	9 (3,7)	< 0,001
TEP	1 (0,5)	3 (1,2)	0,638
Infarto de miocardio de tipo 2	24 (12,9)	21 (8,5)	0,137
<i>Tratamiento</i>			
Antibióticos*	136 (73,5)	127 (51,8)	< 0,001
Hidroxicloroquina	117 (63,6)	13 (5,3)	< 0,001
Lopinavir-ritonavir	86 (47,0)	3 (1,2)	< 0,001
Azitromicina	68 (37,2)	37 (15,1)	< 0,001
Corticoides	16 (8,7)	19 (7,8)	0,725
IECA o ARA-II	20 (10,8)	53 (21,5)	0,003
<i>Mortalidad</i>			
Mortalidad hospitalaria	35 (18,8)	10 (4,1)	< 0,001
Mortalidad a 30 días	37 (19,9)	13 (5,3)	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; TEP: tromboembolia pulmonar; UCI: unidad de cuidados intensivos.

* No incluye azitromicina.

Los valores expresan n (%) y mediana [intervalo intercuartílico].

la Universidad de Wuhan¹⁰. Así, es probable que las determinaciones de Tnc se hayan solicitado únicamente para pacientes con sospecha clínica de afección cardiaca (isquemia miocárdica o disfunción ventricular). Sin embargo, la proporción de Tnc elevada en nuestra serie, en la que se ha determinado sistemáticamente este biomarcador, es similar a la de las series de China. Por lo tanto, la proporción de daño miocárdico es similar entre diferentes series. Además, puede producirse infarto de miocardio de tipo 1 en los pacientes con Tnc elevada debido a una aterotrombosis desencadenada por el estado proinflamatorio y protrombótico, tal como se ha descrito en epidemias previas por influenza¹⁷, o por otras condiciones inflamatorias¹⁸, aunque en nuestra serie no se ha detectado ningún caso. El infarto de miocardio de tipo 2 es más frecuente en los pacientes con hipoxemia grave, hipotensión o taquicardia prolongadas. En nuestra serie, más de la mitad de los pacientes con COVID-19 confirmada tenían criterios de infarto de tipo 2, hecho que todavía no se ha comunicado en la literatura.

Los factores de riesgo cardiovascular y las comorbilidades son prevalentes en los pacientes con COVID-19¹⁹, y aunque no parece que agraven la capacidad infecciosa del virus, podrían potenciar la gravedad de la enfermedad. El tratamiento de la enfermedad cardiovascular está dirigido, en parte, a disminuir la concentración o la actividad de angiotensina II, involucrada en los mecanismos de inflamación y de disfunción endotelial. Es necesario clarificar si la sobreexpresión de la ECA2 tisular, en situaciones inducidas por tratamientos, potencia la infección por SARS-CoV-2 o suple su deficiencia para reducir la inflamación y la vasoconstricción cardiaca, pulmonar o renal. Asimismo, se necesita estudiar la regulación de la concentración sérica de la ECA2 y su papel en reducir la afinidad de SARS-CoV-2 por la ECA2 tisular y, en consecuencia, la infección. Un estudio en 18.422 pacientes testados para COVID-19 (el 24,5% positivos; el 9,3% requirió ingreso) no observó asociación entre el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del

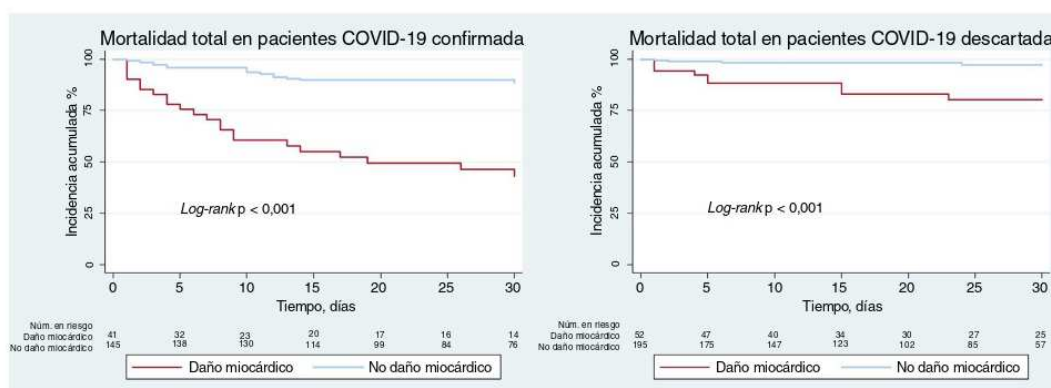


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad a 30 días en los grupos de pacientes con COVID-19 descartada y confirmada en función de la presencia o ausencia de daño miocárdico.

Tabla 4
 Análisis univariable y multivariable de la mortalidad a 30 días en la totalidad de la cohorte y en pacientes con COVID-19 confirmada y descartada

	COVID-19 confirmada y descartada			
	Regresión de Cox univariable		Regresión de Cox multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	1,05 (1,03-1,08)	< 0,001	1,03 (1,01-1,05)	0,041
Hipertensión arterial	3,13 (1,69-5,80)	< 0,001	-	-
Antecedentes de IAM	3,15 (1,67-5,93)	< 0,001	-	-
Antecedentes de EPC	1,87 (1,03-3,38)	0,040	1,85 (1,01-3,41)	0,047
TFG al ingreso*	1,03 (1,02-1,04)	< 0,001	1,02 (1,01-1,03)	< 0,001
COVID-19	3,53 (1,87-6,64)	< 0,001	3,59 (1,62-7,93)	0,002
Daño miocárdico	6,50 (3,67-11,51)	< 0,001	4,27 (1,28-14,22)	0,018
Interacción entre daño miocárdico y COVID-19	4,43 (1,47-13,34)	0,008	1,45 (0,37-5,65)	0,590

	COVID-19 confirmada			
	Regresión de Cox univariable		Regresión de Cox multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	1,05 (1,02-1,07)	< 0,001	-	-
Hipertensión arterial	2,93 (1,47-5,83)	0,002	-	-
Antecedentes de IAM	2,69 (1,23-5,89)	0,013	-	-
Antecedentes de EPC	3,03 (1,54-5,95)	0,001	2,57 (1,30-5,09)	0,007
TFG al ingreso*	1,03 (1,02-1,04)	< 0,001	1,02 (1,01-1,03)	< 0,001
Daño miocárdico	6,80 (3,52-13,13)	< 0,001	3,54 (1,70-7,34)	0,001

	COVID-19 descartada			
	Regresión de Cox univariable		Regresión de Cox multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	1,07 (1,02-1,12)	0,003	1,06 (1,01-1,12)	0,021
Hipertensión arterial	6,00 (1,33-27,09)	0,020	-	-
Antecedentes de IAM	5,08 (1,66-15,53)	0,004	3,09 (1,01-9,51)	0,049
Antecedentes de EPC	0,94 (0,26-3,42)	0,930	-	-
TFG al ingreso*	1,02 (1,01-1,04)	0,003	-	-
Daño miocárdico	8,19 (2,52-26,62)	< 0,001	5,57 (1,70-18,20)	0,004

EPC: enfermedad pulmonar crónica; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; TFG: tasa de filtrado glomerular.
 * Riesgo por cada punto de reducción de la TFG.

receptor de la angiotensina II y la positividad en el test de SARS-CoV-2²⁰.

No se sabe si este daño miocárdico, presumiblemente agudo, detectado en pacientes con COVID-19 puede ser causa de daño miocárdico crónico y enfermedad coronaria o estructural futura. En

infecciones previas por otros coronavirus, en un seguimiento a 12 años de 25 pacientes que se recuperaron de la infección, se encontró que el 64% tenía dislipemia; el 44%, anomalías cardiovasculares y el 60%, alteraciones en el metabolismo de la glucosa. El análisis metabólico reveló que el metabolismo de los lípidos estaba desregulado en estos pacientes²¹.

El reconocimiento del daño miocárdico podría facilitar la apropiada derivación a un área de cuidados intensivos o de alta intensidad, mejorar nuestra comprensión sobre las consecuencias sistémicas de COVID-19 y guiar el uso de ciertos fármacos, como inotropos, vasopresores y diuréticos, para los pacientes con disfunción cardíaca significativa. Además, exploraciones adicionales como la ecocardiografía o la resonancia magnética cardíaca en los pacientes que se recuperan de la infección pueden identificar a aquellos con un fenotipo cardíaco claramente definido con implicaciones terapéuticas.

Daño miocárdico en pacientes con COVID-19 descartada

Probablemente, lo más destacable de nuestro trabajo ha sido la constatación de la frecuente incidencia de daño miocárdico en procesos no causados por COVID-19, y de la similar capacidad predictiva de la TnI que en el grupo con COVID-19 confirmada. Esto no es sorprendente, porque en una serie previa, la incidencia de daño miocárdico en pacientes sin infarto de miocardio de tipo 1 era similar a la observada en el presente estudio⁶. En estos

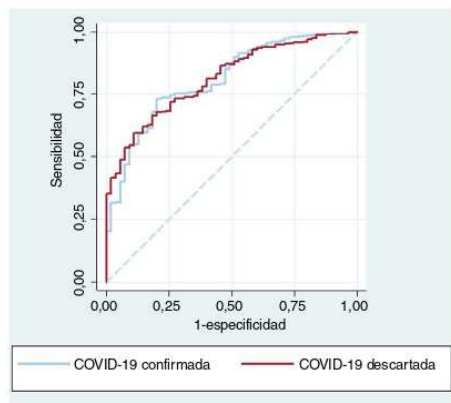


Figura 3. Curvas ROC de un modelo predictivo de la mortalidad con variables clínicas y la troponina cardíaca en los pacientes con COVID-19 confirmada y descartada.

pacientes es importante definir su diagnóstico fisiopatológico según la Cuarta Definición de Infarto²²: infarto de miocardio tipo 2¹², o daño miocárdico no isquémico agudo o crónico²³. Pacientes hospitalizados por cualquier causa, especialmente los más críticos, con frecuencia tienen un desequilibrio entre oferta y demanda de oxígeno que no afecta exclusivamente al miocardio, y es probable que ocurra a nivel celular en la mayoría de los sistemas de órganos. Sin embargo, es la sensibilidad de las pruebas de la Tnc lo que garantiza que sea uno de los indicadores más tempranos y precisos de disfunción de órgano terminal. Aquí, las pruebas de Tnc podrían impulsar el inicio temprano de medidas para mejorar la oxigenación y la perfusión de los tejidos.

Recientemente, el *American College of Cardiology* publicó una revisión sobre el papel de los biomarcadores en pacientes con COVID-19²⁴. En este posicionamiento se indica que los clínicos solo deberían medir la Tnc cuando se sospeche infarto de miocardio. Sin embargo, comprender el efecto de la COVID-19 en el sistema cardiovascular es esencial para poder proporcionar un tratamiento completo a los pacientes con y sin cardiopatía previa. Solo las pruebas sistemáticas de pacientes sintomáticos y asintomáticos infectados con SARS-CoV-2 proporcionarán una estimación precisa de la prevalencia del daño miocárdico en esta afección²⁵.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene limitaciones que debemos reconocer. En primer lugar, las determinaciones de Tncl se realizaron principalmente en la primera analítica o en las primeras 24 h de ingreso y no se dispuso de otras determinaciones durante el curso de la enfermedad. Se han reportado cambios en la concentración de Tnc a lo largo de la hospitalización de estos pacientes³. En segundo lugar, no se conoce la posible repercusión en la función ventricular de los pacientes con daño miocárdico, ya que la práctica de ecocardiograma en nuestra serie fue muy escasa o anecdótica. En tercer lugar, el diagnóstico de infección por COVID-19 se consideró confirmado o descartado con base en el resultado de las pruebas de PCR y las serologías. Aunque la sensibilidad y la especificidad de estas pruebas son muy altas, no puede descartarse la posibilidad de falsos positivos y falsos negativos entre nuestros pacientes. De cualquier forma, al haber realizado un seguimiento de al menos 1 mes a todos los pacientes, esta posibilidad nos parece muy remota. Finalmente, el grupo con COVID-19 descartada es relativamente heterogéneo, aunque predominan claramente los pacientes con enfermedad infecciosa, especialmente de origen respiratorio.

CONCLUSIONES

Hasta la fecha, existen varias preguntas con respecto al daño miocárdico detectado en COVID-19. Estas incluyen el mecanismo por el que se asocia el SARS-CoV-2 con el daño miocárdico, en qué medida el daño miocárdico detectado en la COVID-19 difiere del daño miocárdico detectado en otras poblaciones, y cuáles son las opciones terapéuticas específicas para el daño miocárdico en la COVID-19²⁶. Nuestro estudio aporta importante información respecto a una de estas cuestiones: el daño miocárdico en la COVID-19 probablemente no sea significativamente diferente del daño miocárdico presente en multitud de otros procesos agudos, de naturaleza infecciosa o no, y su impacto en el pronóstico también es similar. Por lo tanto, los esfuerzos pendientes deben encaminarse a conocer mejor los mecanismos del daño miocárdico en pacientes con procesos agudos y a avanzar en las estrategias que mitiguen el adverso pronóstico que ello conlleva.

FINANCIACIÓN

Este proyecto se ha realizado, en parte, con ayuda de una Beca FIS sobre Proyectos de Investigación en Salud, Acción Estratégica en Salud 2017-2020, PI19/00705.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La infección de COVID-19 afecta fundamentalmente al sistema respiratorio en forma de neumonía, pero tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde casos asintomáticos o mínimamente sintomáticos hasta episodios de extrema gravedad. La elevación de la Tnc como indicador de daño miocárdico es uno de los principales factores asociados con la mortalidad en esta entidad.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Los pacientes con COVID-19 confirmada tienen una incidencia de daño miocárdico determinado por la positividad de Tncl similar a la de los pacientes con COVID-19 descartada atendidos en el hospital en el mismo periodo de tiempo. En ambos grupos de pacientes, el daño miocárdico es un importante predictor de mortalidad hospitalaria. La capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria de un modelo con variables clínicas y con la incorporación de las troponinas cardiacas es similar en ambos grupos de pacientes.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recresp.2020.08.009>

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1-11.
2. 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. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
3. 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;395:1054-1062.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-513.
5. Gaze DC. On the clinical utility of cardiac troponin measurement in COVID-19 infection. *Ann Clin Biochem.* 2020;57:202-205.
6. Bardají A, Cediñ G, Carrasquer A, De Castro R, Sanchez R, Boqué C. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2015;68:469-476.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *China Chaolin Lancet.* 2020;395:497-506.
8. Wei JF, Huang FY, Xiong TY, et al. Acute myocardial injury is common in patients with covid-19 and impairs their prognosis. *Heart.* 2020;106:1154-1159.
9. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1-8.

Document downloaded from <https://www.revespcardiol.org/>, day 24/10/2021. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

10. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan. *China JAMA Cardiol.* 2020;5: 802–810.
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;323: 1061–1069.
12. Cediël G, Gonzalez-Del-Hoyo M, Carrasquer A, Sanchez R, Boqué C, Bardají A. Outcomes with type 2 myocardial infarction compared with non-ischæmic myocardial injury. *Heart.* 2017;103:616–622.
13. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720.
14. Alderighi C, Rasoini R, Ambrosio G, Valente S, Gensini GF. New insights into the seriousness of acute myocardial injury during COVID-19. *G Ital Cardiol.* 2020;21: 328–331.
15. Aggarwal S, Garcia-Telles N, Aggarwal G, Lavie C, Lippi G, Henry BM. Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Early report from the United States. *Diagnosis.* 2020;7:91–96.
16. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against. *Circulation.* 2020;141:1733–1735.
17. Chung H, Crowcroft NS, Karnauchow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;345–353.
18. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351:2611–2618.
19. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper Jr LT. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation.* 2020;141:1903–1914.
20. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1855>.
21. Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep.* 2017;7:9110.
22. Thygesen K, Alpert JS, White HD, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2018;40:237–269.
23. Bardají A, Bonet G, Carrasquer A, et al. Clinical features and prognosis of patients with acute and chronic myocardial injury admitted to the emergency department. *Am J Med.* 2019;132:614–621.
24. Januzzi JL Jr. Troponin and BNP use in COVID-19, 2020. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>. Consultado 12 Ago 2020.
25. Cremer PC. SARS-CoV-2 and myocardial injury: Few answers, many questions. *Cleve Clin J Med.* 2020. <http://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc001>.

5.2 Segundo estudio

Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19

Óscar M.Peiró, Anna Carrasquer, Raúl Sánchez-Giménez, Nisha Lal Trehan, Víctor del-Moral -Ronda, Gil Bonet, Isabel Fort-Gallifa, Ester Picó-Plana, Natalia Bastón-Paz, Cristina Gutiérrez, y Alfredo Bardají

Biomarkers. 2021 Mar;26(2):119-126

Biomarkers and short-term prognosis in COVID-19

Óscar M. Peiró^{a,b,c,c#} , Anna Carrasquer^{a,b,c}, Raúl Sánchez-Gimenez^{a,b,c}, Nisha Lal-Trehan^{a,b,c}, Víctor del-Moral-Ronda^{a,b,c}, Gil Bonet^{a,b,c}, Isabel Fort-Gallifa^d, Ester Picó-Plana^d, Natalia Bastón-Paz^d, Cristina Gutiérrez^d and Alfredo Bardaji^{a,b,c}

^aDepartment of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain; ^bPere Virgili Health Research Institute (IISPV), Tarragona, Spain; ^cDepartment of Medicine and Surgery, Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain; ^dClinical Laboratory, Catalan Institute of Health, Camp de Tarragona-Terres de l'Ebre, Tarragona, Spain

ABSTRACT

Purpose: The aim of our study was to analyse the short-term prognostic value of different biomarkers in patients with COVID-19.

Methods: We included patients admitted to emergency department with COVID-19 and available concentrations of cardiac troponin I (cTnI), D-dimer, C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH). Patients were classified for each biomarker into two groups (low vs. high concentrations) according to their best cut-off point, and 30-day all-cause death was evaluated.

Results: After multivariate adjustment, cTnI ≥ 21 ng/L, D-dimer ≥ 1112 ng/mL, CRP ≥ 10 mg/dL and LDH ≥ 334 U/L at admission were associated with an increased risk of 30-day all-cause death (hazard ratio (HR) 4.30; 95% CI 1.74–10.58; $p=0.002$; HR 3.35; 95% CI 1.58–7.13; $p=0.002$; HR 2.25; 95% CI 1.13–4.50; $p=0.021$; HR 2.00; 95% CI 1.04–3.84; $p=0.039$, respectively). The area under the curve for cTnI was 0.825 (95% CI 0.759–0.892) and, in comparison, was significantly better than CRP (0.685; 95% CI 0.600–0.770; $p=0.009$) and LDH (0.643; 95% CI 0.534–0.753; $p=0.006$) but non-significantly better than D-dimer (0.756; 95% CI 0.674–0.837; $p=0.115$).

Conclusions: In patients with COVID-19, increased concentrations of cTnI, D-dimer, CRP and LDH are associated with short-term mortality. Of these, cTnI provides better mortality risk prediction. However, differences with D-dimer were non-significant.

ARTICLE HISTORY

Received 23 September 2020
Accepted 2 January 2021

KEYWORDS

Biomarkers; COVID-19; short-term prognosis; troponin; D-dimer; C-reactive protein; lactate dehydrogenase

Introduction



Since the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China, the disease caused by SARS-CoV-2, has become a global pandemic. It is currently one of the greatest concerns of humanity due to its high morbimortality and economic impact. COVID-19 is predominantly a respiratory disease and its range of presentation can vary from asymptomatic or barely symptomatic disease to severe respiratory failure and critical condition (Huang C *et al.* 2020). SARS-CoV-2 is known to enter human cells through angiotensin-converting enzyme 2, which is predominantly expressed not only in the lungs but also in other organs, such as the cardiovascular system, thus leading to a wide range of symptoms (Hoffmann *et al.* 2020).

Several biomarkers have been related to COVID-19 progression and short-term mortality. In fact, patients with cardiac troponin (cTn) elevation as a reflection of myocardial injury have been associated with a higher burden of cardiovascular disease and worse prognosis (Chen *et al.* 2020, Shi *et al.* 2020a). High D-dimer concentration has also been


reported as a predictor of in-hospital mortality and higher risk of procoagulant state (Huang I *et al.* 2020). Likewise, C-reactive protein (CRP) as an inflammatory marker and lactate dehydrogenase (LDH) as a marker of cell damage have been related with the severity of COVID-19 (Ponti *et al.* 2020). With all this, there is evidence that biomarkers can be an efficient tool for prognostic stratification of COVID-19 patients. However, there is limited information about which one of those biomarkers can provide better prognostic value. Therefore, the aim of our study was to analyse the short-term prognostic value of different biomarkers and compare its predictive value in patients admitted with COVID-19.

Clinical significance

- Increased concentrations of cTnI, D-dimer, CRP and LDH are associated with short-term mortality.
- cTnI provides better mortality risk prediction than CRP, LDH and D-dimer. However, differences with D-dimer were non-significant.

CONTACT Alfredo Bardaji  abardaji.hj23.jcs@gencat.cat  Department of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Dr Mallafré Guasch 4, Tarragona 43007, Spain

[#]Oscar M. Peiró was responsible for statistical design and analysis. E-mail: opi220290@gmail.com.

 Supplemental data for this article can be accessed [here](#).

© 2021 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

- Higher D-dimer values and especially higher cTnI concentrations were consistently related to an increased prevalence of older age, cardiovascular risk factors and medical history of cardiovascular diseases. Higher CRP concentrations were also associated with an increased prevalence of older age and cardiovascular risk factors but not with previous cardiovascular diseases (but LDH was not associated with any).

Materials and methods

Study population

This is a retrospective observational study that included consecutive patients admitted to our emergency department from 16 March 2020 to 15 May 2020 with symptoms and confirmed laboratory test of COVID-19 and available concentrations of cardiac troponin I (cTnI), D-dimer, CRP and LDH. At admission, patients were evaluated for their clinical status and risk factors. Those with mild symptoms and lack of risk factors were discharged and followed remotely, whereas those with moderate to severe clinical status or risk factors were admitted to the Internal Medicine Department or Intensive Care Unit as appropriate. We excluded patients without biomarkers information (Figure 1). During hospital admission, baseline demographics, medical history, admission symptoms and exploratory findings were registered. We also collected treatment information and need for intensive care or mechanical ventilatory support.

Laboratory analysis

A confirmed COVID-19 case was defined as a positive result on polymerase chain reaction assay or antigen determination of nasal and pharyngeal swab specimens or plasma determination of antibodies. Viral RNA purification was performed by the RNeasy Mini Kit in the Qiacube Connect (QIAGEN, Hilden, Germany). The reverse transcription polymerase chain reaction was performed with the thermocycler CFX96 Touch System (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA) with a

commercial kit intended to amplify regions of the E, N and RdRP genes (Allplex™ 2019-nCoV Assay, Seegene Inc., Seoul, South Korea). Antigen determination was performed by immunochromatography (Fluorescence Ag Rapid Test®, BIOEASY Biotechnology Co., Ltd., Shenzhen, China), while antibodies were assessed by indirect chemiluminescent immunoassay (COVID-19 VIRCLIA Monotest, Vircell S.L., Granada, Spain).

Blood samples were obtained upon each patient's admission in our Emergency Department and transferred immediately to our clinical laboratory for testing our biomarkers. All samples were processed in the same way.

cTnI concentrations were measured with an automated immunoassay (High-Sensitivity Troponin I Assay, Advia Centaur, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany). As described by the manufacturer, the detection limit of the assay is 2.5 ng/L and the upper limit of detection is 25,000 ng/L (measured with a coefficient of variation <10%). Measurement of D-dimers was performed by ACL TOP 500 CTS® using HemosIL D-Dimer HS-500 (HemosIL, Instrumentation Laboratory, Bedford, MA). Upper reference level was established at 500 ng/mL by the manufacturer testing blood donor samples. Measurement of CRP was performed by an immunoturbidimetric assay using ADVIA Chemistry XPT analyser (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY). The assay efficiency at low concentrations was analysed as described in the EP17-A2 protocol of the Clinical and Laboratory Standards Institute, and the limit of quantification was established at 0.4 mg/dL, with a linear range until 91.2 mg/dL. The reference interval of CRP is below 1.0 mg/dL, as established by the manufacturer and assessed in our laboratory. LDH was assessed by an enzyme reaction (pyruvate/NADH) using the ADVIA Chemistry XPT analyser (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY). The assay efficiency at low concentrations was analysed as described in the EP17-A2 protocol of the Clinical and Laboratory Standards Institute, and the limit of detection was established at 13 U/L, with a linear range until 700 U/L. The reference interval of LDH is between 120 and 246 U/L as established by the manufacturer and assessed in our laboratory. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by using the value of creatinine

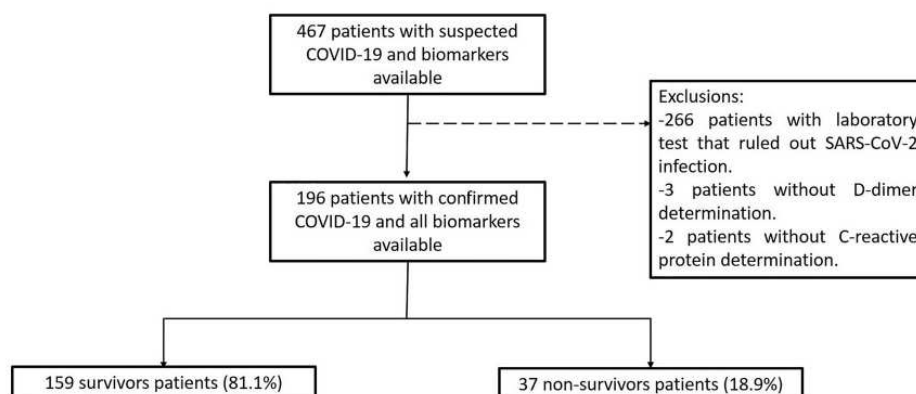


Figure 1. Flow diagram of patients.

at admission with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula. Renal impairment at admission was defined as an eGFR <60 mL/min/1.73 m².

Follow-up and outcomes

Patients were followed-up for 30-day all-cause death events. Deaths were identified by review of electronic medical records. Follow-up adjudication was performed by investigators who were blinded to biomarker measurements.

Statistical analysis

Categorical variables are expressed as numbers and percentages, whereas continuous variables are expressed as medians and interquartile ranges (IQRs). Comparisons of categorical data (variables and also grouping variable: female sex, renal impairment at admission, cTnI ≥ 21 ng/L, D-dimer ≥ 1112 ng/mL, CRP ≥ 10 mg/dL, LDH ≥ 334 U/L and the variables included in cardiovascular risk factors, medical history, symptoms, electrocardiogram, radiology, clinical characteristics and treatment) were performed with the chi-squared test or Fisher's exact test when expected frequencies were <5, while numerical data (variables: age, time from onset of symptoms to admission, systolic arterial pressure, heart rate, oxygen saturation, glucose, eGFR, haemoglobin, leucocytes, lymphocytes, platelets, cTnI, D-dimer, CRP, LDH. Grouping variable were survivor/non-survivor status and biomarker concentration group in complementary tables) were analysed with the Mann-Whitney *U* test. A non-parametric test was used because variables were not normally distributed. The optimal biomarker cut-off points for short-term all-cause death were defined by a receiver operating characteristic (ROC) curve (Youden's index, Martínez-Cambor and Pardo-Fernández 2019). To study the relationship between biomarkers and outcomes, patients were categorized into two groups based on the concentration of their biomarkers. Survival probabilities were estimated by the Kaplan-Meier method and compared with the log-rank test. To determine if biomarker groups were associated with short-term all-cause death, univariable and multivariable Cox regressions

were performed with the backward stepwise procedure. In the multivariable analysis, clinically relevant and significant variables in the univariable analysis were included. The number of variables included was limited to avoid overfitting. Therefore, multivariable Cox regression analyses were adjusted by the following variables: age, hypertension, medical history of chronic pulmonary disease and renal impairment at admission. The proportional hazards assumption was analysed by the Schoenfeld residuals (In and Lee 2019). Multicollinearity was searched by calculating the variance inflation factor. Finally, to compare the ability of each biomarker to predict short-term all-cause death, we performed ROC curve analyses (DeLong *et al.* 1988). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. STATA 14.2 (StataCorp, College Station, TX) was used for statistical analysis.

Ethics

The study was approved by the local ethical committee and complies with the Declaration of Helsinki.

Results

Baseline characteristics

A total of 196 patients were included in the study. The median (IQR) age was 67.5 (53.5–78.0) years, and 79 (40.3%) patients were female. Cardiovascular risk factors, medical history and clinical characteristics during admission are represented in Tables 1 and 2. Respectively, the median (IQR) cTnI, D-dimer, CRP and LDH concentrations were 14 (4–37) ng/L, 771 (445–1812) ng/mL, 8 (3–16) mg/dL and 276 (216–384) U/L. The best cTnI, D-dimer, CRP and LDH cut-off point and its sensitivity (Se) and specificity (Sp) for the prediction of all-cause death was 21 ng/L (Se 81% Sp 70%), 1112 ng/mL (Se 73% Sp 69%), 10 mg/dL (Se 68% Sp 62%) and 334 U/L (Se 62% Sp 62%), respectively. Patients were classified for each biomarker into two groups (low vs. high concentrations) according to their best cut-off point. Patients with higher D-dimer concentrations and especially those with higher cTnI concentrations were associated with older

Table 1. Demographics, cardiovascular risk factors and medical history.

Variable	Overall (N = 196)	Survivors (N = 159)	Non-survivors (N = 37)	p Value
Demographics				
Age, years	67.5 (53.5–78.0)	61.5 (51.5–75.5)	76.5 (68.5–82.5)	<0.001
Female sex	79 (40.3)	65 (40.9)	14 (37.8)	0.734
Cardiovascular risk factors				
Current or past smoker	42 (21.4)	29 (18.2)	13 (35.1)	0.024
Hypertension	87 (44.4)	63 (39.6)	24 (64.9)	0.005
Diabetes mellitus	46 (23.5)	33 (20.8)	13 (35.1)	0.063
Hypercholesterolemia	50 (25.5)	37 (23.3)	13 (35.1)	0.136
Medical history				
Myocardial infarction	19 (9.7)	12 (7.6)	7 (18.9)	0.035
Heart failure	14 (7.1)	11 (6.9)	3 (8.1)	0.731
Cerebrovascular disease	13 (6.6)	8 (5.0)	5 (13.5)	0.074
Peripheral arterial disease	12 (6.1)	8 (5.0)	4 (10.8)	0.245
Chronic kidney disease	23 (11.7)	10 (6.3)	13 (35.1)	<0.001
Chronic pulmonary disease	33 (16.8)	20 (12.6)	13 (35.1)	0.001

cTnI: cardiac troponin I.

Data represent the number (percentage) or median (interquartile range). Comparisons of categorical data were performed with the chi-squared test or Fisher's exact test, while numerical data were analysed with the Mann-Whitney *U* test.

Table 2. Clinical characteristics.

Variable	Overall (N = 196)	Survivors (N = 159)	Non-survivors (N = 37)	p Value
Symptoms				
Dyspnoea	115 (58.7)	92 (57.9)	23 (62.2)	0.632
Fever	139 (72.0)	112 (70.9)	27 (77.1)	0.456
Cough	100 (51.8)	87 (55.1)	13 (37.1)	0.055
Myalgias	11 (5.7)	10 (6.4)	1 (2.9)	0.692
Diarrhoea	28 (14.5)	25 (15.8)	3 (8.6)	0.270
Chest pain	17 (8.7)	16 (10.1)	1 (2.7)	0.205
Other symptoms	93 (47.5)	77 (48.4)	16 (43.2)	0.569
Time from onset of symptoms to admission (days)	4 (2–7)	5 (2–7)	4 (1–7)	0.404
Physical examination				
Systolic arterial pressure (mmHg)	124 (110–138)	121 (109–137)	130 (114–144)	0.123
Heart rate (bpm)	87 (74–104)	87 (74–101)	87 (79–111)	0.389
Oxygen saturation (%)	96 (92–99)	97 (93–99)	93 (88–96)	0.001
Electrocardiogram				
Atrial fibrillation	18 (10.1)	13 (9.2)	5 (13.5)	0.432
LBBB or RBBB	8 (4.5)	5 (3.5)	3 (8.1)	0.365
Radiology				
Consolidation	38 (19.4)	32 (20.1)	6 (16.2)	0.588
Ground-glass opacity	18 (9.2)	12 (7.6)	6 (16.2)	0.116
Bilateral pulmonary infiltration	122 (62.9)	93 (58.9)	29 (80.6)	0.015
Laboratory findings				
Glucose (mg/dL)	106 (90–138)	102 (90–124)	138 (100–162)	0.002
eGFR (mL/min per 1.73 m ²)	87 (59–103)	91 (73–104)	48 (19–80)	<0.001
Renal impairment at admission	52 (26.5)	28 (17.6)	24 (64.9)	<0.001
Haemoglobin (g/dL)	12.6 (11.3–13.9)	12.7 (11.6–13.9)	11.4 (9.5–13.6)	0.016
Leucocytes ($\times 10^9/L$)	6.3 (4.7–8.9)	6.2 (4.5–8.4)	7.9 (5.1–10.2)	0.065
Lymphocytes ($\times 10^9/L$)	0.8 (0.5–1.4)	0.9 (0.5–1.4)	0.6 (0.3–0.9)	0.001
Platelets ($\times 10^9/L$)	208 (157–282)	204 (161–282)	219 (153–307)	0.986
Cardiac troponin I (ng/L)	14 (4–37)	11 (3–24)	54 (22–153)	<0.001
Cardiac troponin I ≥ 21 ng/L	77 (39.3)	47 (29.6)	30 (81.1)	<0.001
D-dimer (ng/mL)	771 (445–1812)	618 (387–1351)	1834 (1056–2806)	<0.001
D-dimer ≥ 1112 ng/mL	77 (39.3)	50 (31.5)	27 (73.0)	<0.001
C-reactive protein (mg/dL)	8 (3–16)	7 (2–14)	12 (8–21)	<0.001
C-reactive protein ≥ 10 mg/dL	86 (43.9)	61 (38.4)	25 (67.6)	0.001
Lactate dehydrogenase (U/L)	276 (216–384)	266 (212–354)	345 (251–455)	0.007
Lactate dehydrogenase ≥ 334 U/L	65 (33.2)	46 (28.9)	19 (51.4)	0.009
Clinical characteristics				
Hospital admission	165 (84.2)	130 (81.8)	35 (94.6)	0.054
ICU admission	34 (17.4)	29 (18.2)	5 (13.5)	0.494
Days at ICU	17 (7–34)	25 (10–38)	9 (1–11)	0.064
Invasive mechanical ventilation	29 (14.8)	24 (15.1)	5 (13.5)	0.807
Pulmonary embolism	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0.0)	1.000
Treatment				
Antibiotics ^a	143 (73.3)	114 (71.7)	29 (80.6)	0.278
Hydroxychloroquine	122 (62.9)	104 (65.8)	18 (50.0)	0.076
Lopinavir/ritonavir	87 (45.1)	73 (46.5)	14 (38.9)	0.408
Azithromycin	75 (39.1)	62 (39.5)	13 (37.1)	0.797
Corticoids	17 (8.8)	13 (8.2)	4 (11.4)	0.516
ACE inhibitors or ARBs	21 (10.7)	17 (10.7)	4 (10.8)	1.000

LBBB: left bundle branch block; RBBB: right bundle branch block; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ICU: intensive care unit; ACE: angiotensin-converting enzyme; ARBs: angiotensin II receptor blockers; cTnI: cardiac troponin I.

^aAzithromycin not included. Data represent the number (percentage) or median (interquartile range).

Comparisons of categorical data were performed with the chi-squared test or Fisher's exact test, while numerical data were analysed with the Mann-Whitney *U* test.

age, cardiovascular risk factors and medical history of cardiovascular diseases (Supplementary Tables 1 and 2), higher CRP concentrations were also associated with an increased prevalence of older age and cardiovascular risk factors but not with previous cardiovascular diseases (but LDH was not associated with any) (Supplementary Tables 3 and 4). In general, biomarkers were not correlated with admission symptoms; however, physical examination showed lower oxygen saturation in those with higher biomarker values. A decline of eGFR was seen among higher cTnI, D-dimer and CRP concentrations but not in LDH. There were associations of higher concentrations of biomarkers with each other (Supplementary Tables 5–8). Hospital admission was more prevalent in higher values of all biomarkers, yet intensive care unit admission and use of invasive mechanical ventilation was only observed more frequently among higher CRP and LDH

concentrations. Finally, antibiotics were used more in patients with higher values of cTnI, D-dimer and CRP and the combination of lopinavir and ritonavir in those patients with higher concentrations of CRP and LDH (Supplementary Tables 5–8).

30-Day all-cause death endpoint

cTnI

During 30-day follow-up, 37 patients died. Of those, 7 (5.9%) patients had cTnI concentrations <21 ng/L, and 30 (39.0%) patients had cTnI concentrations ≥ 21 ng/L (Figure 2). Higher values of cTnI were associated with an increased risk of all-cause death (unadjusted hazard ratio (HR) 7.95; 95% confidence interval (CI) 3.49–18.10; $p < 0.001$). After adjustment

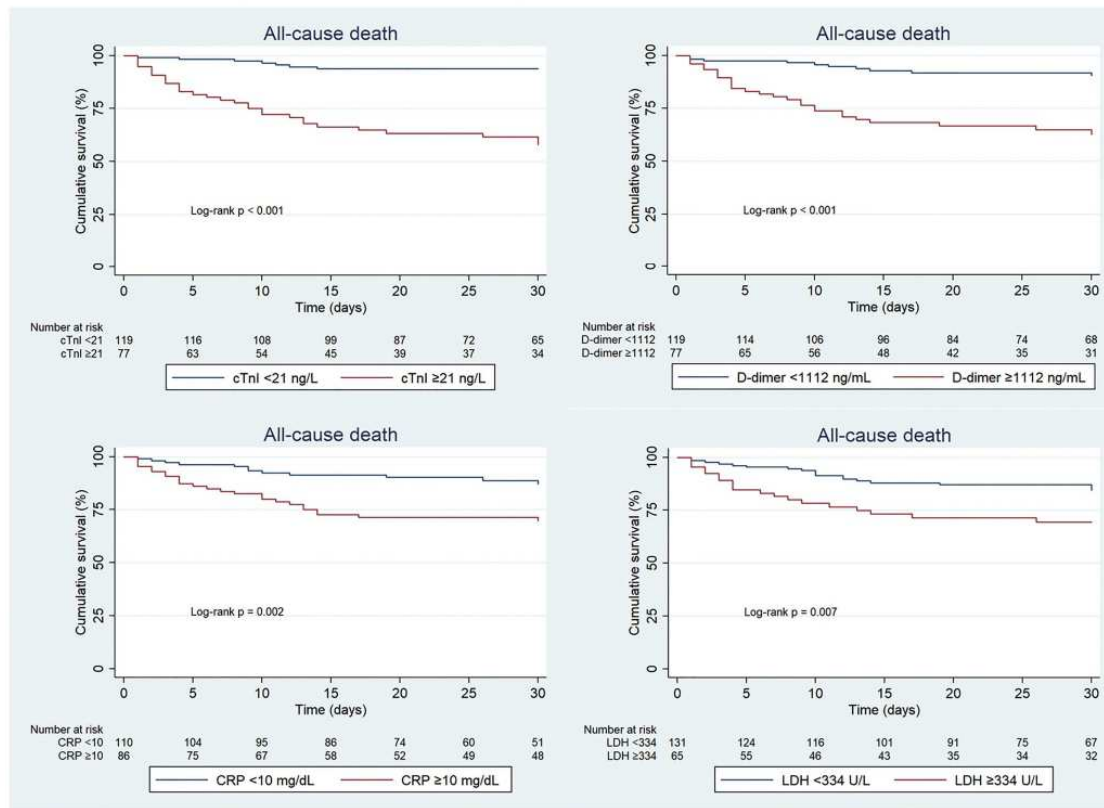


Figure 2. All-cause death cumulative survival by cTnI, D-dimer, CRP and LDH.

Table 3. All-cause death events during 30-day follow-up and adjusted hazard ratio.

Biomarker	Low concentration	High concentration	p Value
Cardiac troponin I	<21 ng/L	≥21 ng/L	
30-day all-cause death, no. (%)	7 (18.9)	30 (81.1)	<0.001
Adjusted HR for high vs. low cTnI concentration		4.30 (1.74–10.58)	0.002
D-dimer	<1112 ng/mL	≥1112 ng/mL	
30-day all-cause death, no. (%)	10 (27.0)	27 (73.0)	<0.001
Adjusted HR for high vs. low D-dimer concentration		3.35 (1.58–7.13)	0.002
C-reactive protein	<10 mg/dL	≥10 mg/dL	
30-day all-cause death, no. (%)	12 (32.4)	25 (67.6)	0.001
Adjusted HR for high vs. low CRP concentration		2.25 (1.13–4.50)	0.021
Lactate dehydrogenase	<334 U/L	≥334 U/L	
30-day all-cause death, no. (%)	18 (48.6)	19 (51.4)	0.009
Adjusted HR for high vs. low LDH concentration		2.00 (1.04–3.84)	0.039

HR: hazard ratio; vs.: versus; cTnI: cardiac troponin I; CRP: C-reactive protein; LDH: lactate dehydrogenase.

Events are presented as number (percentage). Multivariable Cox regressions were performed with the backward stepwise procedure and adjusted for age, hypertension, medical history of chronic pulmonary disease and renal impairment at admission. Hazard ratios are presented with their 95% confidence intervals.

for potential confounders, cTnI concentrations ≥21 ng/L were independently associated with a higher risk of all-cause death (adjusted HR 4.30; 95% CI 1.74–10.58; $p = 0.002$) (Table 3 and Supplementary Table 9).

D-dimer

Among patients with D-dimer concentrations <1112 ng/mL, 10 (8.4%) patients died, while 27 (35.1%) patients died with D-dimer concentrations ≥1112 ng/mL (Figure 2). An unadjusted analysis showed that patients with D-dimer

≥1112 ng/mL had an increased risk of all-cause death (unadjusted HR 4.80; 95% CI 2.32–9.92; $p < 0.001$). This excess risk was still significant after adjustment for potential confounders (adjusted HR 3.35; 95% CI 1.58–7.13; $p = 0.002$) (Table 3 and Supplementary Table 9).

CRP

Of the 37 patients who died during follow-up, 12 (10.9%) patients had CRP concentrations <10 mg/dL and 25 (29.1%) patients had CRP concentrations ≥10 mg/dL (Figure 2).

Higher concentrations of CRP were associated with an increased risk of death (unadjusted HR 2.81; 95% CI 1.41–5.60; $p=0.003$), even after adjustment (adjusted HR 2.25; 95% CI 1.13–4.50; $p=0.021$) (Table 3 and Supplementary Table 9).

LDH

During follow-up, 18 (13.7%) patients died with LDH concentrations <334 U/L, and 19 (29.2%) patients died with LDH concentrations ≥ 334 U/L (Figure 2). Higher LDH values were associated with all-cause death (unadjusted HR 2.36; 95% CI 1.24–4.50; $p=0.009$), even after multivariate analysis (adjusted HR 2.00; 95% CI 1.04–3.84; $p=0.039$) (Table 3 and Supplementary Table 9).

In our population, COVID-19 diagnosis approach and treatment were not associated with the four biomarkers. Even more, we did an exploratory combination and there was no significant improvement in the prediction of short-term mortality.

Analysis of ROC curves

ROC curves were performed to determine which biomarker provided better prediction of 30-day all-cause death. AUCs were as follows: cTnI 0.825 (95% CI 0.759–0.892); D-dimer 0.756 (95% CI 0.674–0.837); CRP 0.685 (95% CI 0.600–0.770); LDH 0.643 (95% CI 0.534–0.753) (Figure 3). ROC curve analyses showed non-significant differences when cTnI vs. D-dimer ($p=0.115$) were compared, but significant differences when cTnI vs. CRP ($p=0.009$) and cTnI vs. LDH ($p=0.006$) were compared. Non-significant differences were observed when the D-dimer was compared against CRP ($p=0.269$) and LDH

($p=0.118$) and also when CRP was compared against LDH ($p=0.497$).

Discussion

In our study, we analysed the prognostic value of cTnI, D-dimer, CRP and LDH to stratify the risk of 30-day all-cause death in patients admitted with COVID-19. We found that cTnI ≥ 21 ng/L, D-dimer ≥ 1112 ng/mL, CRP ≥ 10 mg/dL and LDH ≥ 334 U/L at admission were associated with an increased risk of short-term mortality. Even more, we compared the prognostic value of all four biomarkers, and we observed that cTnI provided better prediction of 30-day all-cause death than CRP, LDH and D-dimer. However, differences with D-dimer were non-significant. Finally, higher D-dimer values and especially higher cTnI concentrations were consistently related with an increased prevalence of older age, cardiovascular risk factors and medical history of cardiovascular diseases. Higher CRP concentrations were also associated with an increased prevalence of older age and cardiovascular risk factors but not with previous cardiovascular diseases and LDH was not associated with any.

CRP is a routinely used inflammatory biomarker produced and released by the liver in response to interleukin-6 stimulation. In situations of an acute inflammatory state, CRP increases its serum concentration, and in most cases, it increases according to the disease severity and decreases when inflammation is resolved. SARS-CoV-2 infection produces an inflammatory response that, in some patients, can develop a hyperinflammatory state characterized by cytokine storm, septic shock, coagulation disorders, metabolic dysregulation and multiorgan dysfunction (Potempa *et al.* 2020, Siddiqi *et al.* 2020). For that reason, in COVID-19, CRP increases progressively at the beginning of the infection and has been associated with disease severity and mortality (Liu *et al.* 2020, Ponti *et al.* 2020, Sahu *et al.* 2020, Shang *et al.* 2020, Wang *et al.* 2020). In addition, CRP correlates with computed tomography findings (Tan *et al.* 2020) and respiratory failure (Poggiali *et al.* 2020). Those previous reports are like our findings where CRP was significantly associated with 30-day all-cause death. We found an optimal cut-off point of 10 mg/dL, which was higher than the majority of previous studies, and we also found an area under the curve (AUC) lower than previous reports (Huang I *et al.* 2020, Soraya and Ulhaq 2020). Our different findings could be explained by a CRP determination at an early stage of the disease compared to other studies.

LDH is an enzyme involved in carbohydrate metabolism by conversion of lactate and pyruvate. It is widely present in human cells, and its plasma concentration increases in various diseases that cause cellular damage. In COVID-19, LDH has been reported as a prognostic biomarker. Higher LDH concentrations at admission have been associated with severe COVID-19 (Deng *et al.* 2020, Kermali *et al.* 2020, Ponti *et al.* 2020). In fact, high LDH values have been found among non-survivors (Chen *et al.* 2020), patients admitted to the intensive care unit (Huang C *et al.* 2020), and patients with respiratory failure (Poggiali *et al.* 2020), and they correlate

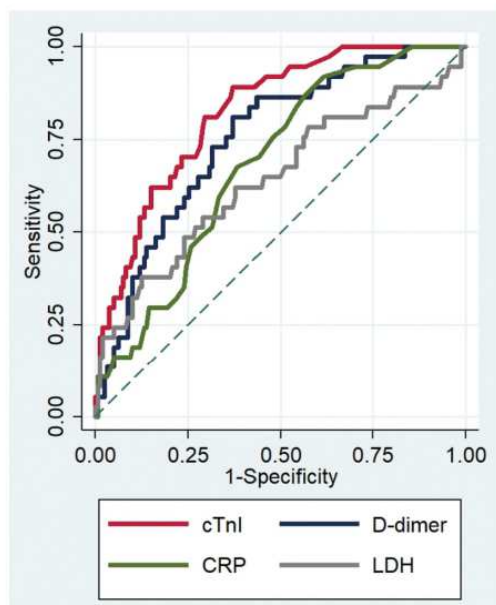


Figure 3. ROC curves for predicting all-cause death.

with the severity of pneumonia assessed by computed tomography (Xiong *et al.* 2020). After multivariable analysis, Mo *et al.* found that LDH was not associated with refractory COVID-19 (Mo *et al.* 2020); however, Li *et al.*, in a larger cohort, reported a significant association between LDH >445 U/L and severe cases (Li *et al.* 2020). In our study, we found LDH ≥ 334 U/L associated with an increased risk of 30-day all-cause death. Therefore, those previous reports are essentially in line with our findings and suggest that LDH concentration increases with the extent of tissue damage and disease severity. However, we found that LDH provides worse prediction capacity than cTnI.

D-dimer concentration increases after the degradation of fibrin by plasmin and, therefore, D-dimer can be used as a biomarker of fibrinolytic activity. In critically ill patients, especially those with sepsis, an activation of the coagulation cascade by proinflammatory cytokines has been reported (Shorr *et al.* 2002). Similarly, COVID-19 can produce a procoagulant state by multiple factors that are not yet fully understood (Yu *et al.* 2020). What is known in COVID-19 is that higher D-dimer concentrations are frequently observed in patients with adverse outcomes. High D-dimer levels have been associated with mortality, severe disease, admission to the intensive care unit and an increased risk of pulmonary embolism (Aboughdir *et al.* 2020, Huang I *et al.* 2020, Mestre-Gómez *et al.* 2020, Ponti *et al.* 2020, Zhang *et al.* 2020). Even more, an upward trend of D-dimer within the course of COVID-19 has been related with deceased patients (Ye *et al.* 2020). However, there is not a standardized cut-off value (Huang I *et al.* 2020). In our study, we found D-dimer ≥ 1112 ng/mL as the optimal cut-off point for short-term mortality prediction with an AUC lower, but not significantly, than cTnI.

Elevation of cTn as a reflection of myocardial injury in the absence of an acute coronary syndrome can be detected in several diseases (Bardaji *et al.* 2015). In fact, it is common in critically ill patients with community acquired pneumonia (Frencken *et al.* 2019), and it is also the cause of severe COVID-19 disease (Guo *et al.* 2020, Lala *et al.* 2020, Shi *et al.* 2020a, 2020b, Zhou *et al.* 2020). Although variable prevalence has been reported, one of the latest studies found myocardial injury in 36% of hospitalized COVID-19 patients (Lala *et al.* 2020). Those patients with an increased concentration of cTn have been consistently related with higher risk of mortality and severe course of the disease (Guo *et al.* 2020, Lala *et al.* 2020, Shi *et al.* 2020a, 2020b, Zhou *et al.* 2020). In our study, we demonstrate that even very small amounts of myocardial injury (cTnI ≥ 21 ng/L) can be associated with short-term mortality and provide an excellent prediction capacity, even more accurate than other biomarkers. Of note, Shi (2020b) reported a similar cTnI cut-off value (26 ng/L). However, greater amounts of cTnI (>90 ng/L) correlate with higher risk of death than small concentrations (>30–90 ng/L) as Lala (2020) reported. We have shown myocardial injury is associated with higher prevalence of cardiovascular risk factors and prior myocardial diseases. The mechanism of acute myocardial injury caused in COVID-19 disease is now under study; however, systemic inflammation, sepsis and severe hypoxia may have a potential role in it.

Other reported causes are stress cardiomyopathy, myocarditis, pulmonary embolism and also type 1 myocardial infarction (Imazio *et al.* 2020).

Altogether, cTnI, D-dimer, LDH and CRP are interesting biomarkers that could be used for short-term risk stratification of patients admitted with COVID-19. Our study determines D-dimer and especially cTnI as the best prognostic biomarkers and provides cut-off values to facilitate their clinical use. We hypothesized that D-dimer and cTnI superiority could be explained by the strong association of these biomarkers with cardiovascular risk factors and previous cardiovascular diseases. On the other hand, CRP and LDH correlated more with the activity of the disease. As we tested the biomarkers at admission, some patients could be in an early stage of the disease and, therefore, have lower concentrations of LDH and CRP, which could limit their prognostic value.

Limitations

The study has the following limitations. It is a unicentric retrospective observational study with a relatively small sample size. Biomarkers were measured only once at the time of admission, so we are unaware if the kinetics of biomarkers could improve or worsen the observed results. We provide several variables in our cohort; however, some variables may be missing, such as lung computed tomography scan information. Although viral presence was confirmed mainly by polymerase chain reaction assay, false positives and false negatives could be present. Finally, although a multivariable analysis was performed, a potential impact of residual confounding may be present due to the nature of a retrospective observational study.

Conclusions

Our study demonstrates that cTnI, D-dimer, CRP and LDH can be used for short-term mortality risk stratification in patients admitted with COVID-19. Even more, we demonstrate that cTnI provides better prediction of 30-day all-cause death than CRP, LDH and D-dimer. However, differences with D-dimer were non-significant. Therefore, these biomarkers should be used routinely to stratify risk in COVID-19 patients presenting in the Emergency Department and can be an excellent tool to facilitate the decision to hospitalize.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

ORCID

Óscar M. Peiró  <http://orcid.org/0000-0002-8249-8839>

References

Aboughdir, M., *et al.*, 2020. Prognostic value of cardiovascular biomarkers in COVID-19: a review. *Viruses*, 12 (5), 527.

- Bardaji, A., et al., 2015. Troponina elevada en pacientes sin síndrome coronario agudo. *Revista española de cardiología*, 68 (6), 469–476.
- Chen, T., et al., 2020. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (clinical research ed.)*, 368, m1091.
- DeLong, E.R., DeLong, D.M., and Clarke-Pearson, D.L., 1988. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*, 44 (3), 837–845.
- Deng, X., et al., 2020. Blood biochemical characteristics of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systemic review and meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 58 (8), 1172–1181.
- Frencken, J.F., et al., 2019. Myocardial injury in critically ill patients with community-acquired pneumonia a cohort study. *Annals of the American thoracic society*, 16 (5), 606–612.
- Guo, T., et al., 2020. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA cardiology*, 5 (7), 811–818.
- Hoffmann, M., et al., 2020. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181 (2), 271–280.e8.
- Huang, C., et al., 2020. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *Lancet (London, England)*, 395 (10223), 497–506.
- Huang, I., et al., 2020. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic advances in respiratory disease*, 14, 175346662093717.
- Imazio, M., et al., 2020. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart (British cardiac society)*, 106 (15), 1127–1131.
- In, J. and Lee, D.K., 2019. Survival analysis: part II – applied clinical data analysis. *Korean journal of anesthesiology*, 72 (5), 441–457.
- Kermali, M., et al., 2020. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 – a systematic review. *Life sciences*, 254, 117788.
- Lala, A., et al., 2020. Prevalence and impact of myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection. *Journal of the American college of cardiology*, 76 (5), 533–546.
- Li, L., et al., 2020. Retrospective study of risk factors for myocardial damage in patients with critical coronavirus disease 2019 in Wuhan. *Journal of the American heart association*, 9 (15), e016706.
- Liu, F., et al., 2020. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *Journal of clinical virology*, 127, 104370.
- Martínez-Cambor, P. and Pardo-Fernández, J.C., 2019. The Youden index in the generalized receiver operating characteristic curve context. *International journal of biostatistics*, 15 (1), 20.
- Mestre-Gómez, B., et al., 2020. Incidence of pulmonary embolism in non-critically ill COVID-19 patients. Predicting factors for a challenging diagnosis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*.
- Mo, P., et al., 2020. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clinical infectious diseases*.
- Poggiali, E., et al., 2020. Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clinica chimica acta*, 509, 135–138.
- Ponti, G., et al., 2020. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Critical reviews in clinical laboratory science*, 57 (6), 388–399.
- Potempa, L.A., et al., 2020. Insights into the use of C-reactive protein as a diagnostic index of disease severity in COVID-19 infections. *American journal of tropical medicine and hygiene*, 103 (2), 561–563.
- Sahu, B.R., et al., 2020. C-reactive protein: a promising biomarker for poor prognosis in COVID-19 infection. *Clinica chimica acta*, 509, 91–94.
- Shang, W., et al., 2020. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *Journal of medical virology*, 92 (10), 2188–2192.
- Shi, S., et al., 2020a. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan. *JAMA cardiology*, 5 (7), 802–810.
- Shi, S., et al., 2020b. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *European heart journal*, 41 (22), 2070–2079.
- Shorr, A.F., et al., 2002. D-dimer correlates with proinflammatory cytokine levels and outcomes in critically ill patients. *Chest*, 121 (4), 1262–1268.
- Siddiqi, H.K., et al., 2020. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *The journal of heart and lung transplantation*, 39 (5), 405–407.
- Soraya, G.V. and Ulhaq, Z.S., 2020. Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: an updated meta-analysis. *Medicina clinica (English edition)*, 155 (4), 143–151.
- Tan, C., et al., 2020. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of medical virology*, 92 (7), 856–862.
- Wang, G., et al., 2020. C-reactive protein level may predict the risk of COVID-19 aggravation. *Open forum infectious diseases*, 7 (5), ofaa153.
- Xiong, Y., et al., 2020. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Investigative radiology*, 55 (6), 332–339.
- Ye, W., et al., 2020. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respiratory research*, 21 (1), 169.
- Yu, B., et al., 2020. Evaluation of variation in D-dimer levels among COVID-19 and bacterial pneumonia: a retrospective analysis. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 50 (3), 548–557.
- Zhang, L., et al., 2020. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis*, 18 (6), 1324–1329.
- Zhou, F., et al., 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395 (10229), 1054–1062.

5.3 Tercer estudio

Lack of Association of Initial Viral Load in Sars-Cov-2 Patients with In-Hospital Mortality

Anna Carrasquer, Óscar M. Peiró, Raúl Sánchez-Giménez, Nisha Lal Trehan, Víctor del-Moral -Ronda, Gil Bonet, Cristina Gutiérrez, Isabel Fort-Gallifa, Clara Martín-Grau, Clara Benavent, Francesc Vidal y Alfredo Bardají

Am J Trop Med Hyg. 2020 Dec 23;104(2):540-545

Am. J. Trop. Med. Hyg., 104(2), 2021, pp. 540–545
doi:10.4269/ajtmh.20-1427
Copyright © 2021 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Lack of Association of Initial Viral Load in SARS-CoV-2 Patients with In-Hospital Mortality

Anna Carrasquer,^{1,2,3} Óscar M. Peiró,^{1,2,3} Raul Sanchez-Gimenez,^{1,2,3} Nisha Lal-Trehan,^{1,2,3} Victor del-Moral-Ronda,^{1,2,3}
Gil Bonet,^{1,2,3} Cristina Gutierrez,⁴ Isabel Fort-Gallifa,⁴ Carla Martin-Grau,⁴ Clara Benavent,⁴ Francesc Vidal,^{2,3,5} and
Alfredo Bardaji^{1,2,3*}

¹Department of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain; ²Pere Virgili Health Research Institute (IISPV), Tarragona, Spain;
³Rovira i Virgili University, Tarragona, Spain; ⁴Clinical Laboratory, Catalan Institute of Health Tarragona, Spain; ⁵Infectious Disease Unit, Department
of Internal Medicine, Joan XXIII University Hospital, Tarragona, Spain

Abstract. Controversy exists in the literature regarding the possible prognostic implications of the nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral load. We carried out a retrospective observational study of 169 patients, 96 (58.9%) of whom had a high viral load and the remaining had a low viral load. Compared with patients with a low viral load, patients with a high viral load did not exhibit differences regarding preexisting cardiovascular risk factors or comorbidities. There were no differences in symptoms, vital signs, or laboratory tests in either group, except for the maximum cardiac troponin I (cTnI), which was higher in the group with a higher viral load (24 [interquartile range 9.5–58.5] versus 8.5 [interquartile range 3–22.5] ng/L, $P = 0.007$). There were no differences in the need for hospital admission, admission to the intensive care unit, or the need for mechanical ventilation in clinical management. In-hospital mortality was greater in patients who had a higher viral load than in those with low viral load (24% versus 10.4%, $P = 0.029$). High viral loads were associated with in-hospital mortality in the binary logistic regression analysis (odds ratio: 2.701, 95% Charlson Index (CI): 1.084–6.725, $P = 0.033$). However, in an analysis adjusted for age, gender, CI, and cTnI, viral load was no longer a predictor of mortality. In conclusion, an elevated nasopharyngeal viral load was not a determinant of in-hospital mortality in patients with COVID-19, as much as age, comorbidity, and myocardial damage determined by elevated cTnI are.

INTRODUCTION

The infection caused by SARS-CoV-2 has caused a global pandemic with colossal consequences.¹ Many patients are known to remain asymptomatic or display minor symptoms after becoming infected, but others may require emergency care and hospitalization.² This group of hospitalized patients is sometimes large, and in-hospital mortality is high.³

Mortality has been described as being related to several cardiovascular risk factors, including hypertension, diabetes, obesity, and patient comorbidity.^{4,5} It is also known that several biomarkers have prognostic implications, and especially, the presence of myocardial damage detected by the elevation of troponins is crucial in this disease.⁶ It has been described in the literature that the viral load detected in pharyngeal samples, whose detection allows the diagnosis of the infection, could be a useful prognostic marker in hospitalized patients.^{7–12} However, data available on the effects of viral load are controversial, and in most of the published articles, authors have not performed a statistical analysis adjusted for confounding variables. Our work, therefore, aims to analyze the impact of viral load on in-hospital mortality in patients with COVID-19, concerning other well-identified prognostic factors in this entity.

METHODS

The study, setting, design, and eligibility criteria. No statistical methods were used to predetermine sample size. This is a retrospective observational cohort study, including reports of all patients with confirmed SARS-CoV-2 infections in a university hospital seen between March 16 and May 15, 2020. Patients were not randomized, and investigators were

not blinded to outcome assessment. The vast majority of patients were first seen in the emergency service, and only those exhibiting extremely severe symptoms were admitted directly to the intensive care unit (ICU).

The patients' identification was made according to the database of determinations of the PCR test for SARS-CoV-2 in our clinical laboratory. The real-time PCR (RT-PCR) reaction was carried out in the CFX96 Touch System thermal cycler (Bio-Rad Laboratories Inc., Hercules, CA) with a commercial kit aimed at amplifying regions of the E, N, and RdRP genes (Allplex™ 2019-nCoV Assay, Seegene Inc., Seoul, South Korea). Patients were classified as positive when the E gene (screening gene) had a cycle threshold (Ct) ≤ 35 or a Ct > 35 , with Ct < 40 for the confirmatory genes N and RdRP. Cycle threshold is defined as the amplification cycle's value in which the fluorescence intensity exceeds the threshold, defined as background noise. The Ct value is inversely proportional to the number of copies of the target analyzed. Cardiac troponin I (cTnI) determinations were carried out with the immunoassay technique (high sensitivity Troponin I from Siemens, Advia Centaur®, Munich, Germany). The reference limit for cTnI positivity was > 47 ng/L (corresponding to the 99th percentile value with total analytical imprecision, expressed by the coefficient of variation, $< 10\%$).

In this study, we present a collection of demographic data, cardiovascular risk factors, the reason for emergency care, clinical variables, laboratory tests, electrocardiograms, and imaging techniques (chest X-ray). In patients with several cTnI determinations, the highest value was considered. The Charlson Index (CI) score was calculated in all patients.¹³ In hospitalized patients, the need for admission to the ICU and the number of days spent being hospitalized in this unit, as well as the need for mechanical ventilation, were analyzed. The primary outcome variable was in-hospital mortality.

Statistical analysis plan. Categorical variables are presented in numbers and percentages, and continuous variables are presented with median and interquartile ranges. For

* Address correspondence to Alfredo Bardaji, Cardiology Service, Tarragona Joan XXIII University Hospital, Rovira Virgili University, IISPV, Calle Dr Mallafre Guash 4, Tarragona 43005, Spain. E-mail: abardaji.hj23.ics@gencat.cat

comparisons between categorical variables, the chi-square test or Fisher's exact test was used as appropriate, whereas the Mann-Whitney *U*-test was used when comparing continuous variables. The total sample was subdivided into two groups based on the Ct value. A Ct value exceeding 30 was considered to represent a low virus load.¹¹ A binary logistic regression analysis was performed to establish the association between Ct and hospital mortality. To avoid over-fitting, this analysis was then adjusted in a multivariate model only for the following variables: age, gender, CI, and elevated cTnI. The calibration of the model was analyzed with the Hosmer-Lemeshow tests. All statistical calculations were performed using the SPSS version 22 statistical program, and a statistically significant difference was considered if $P < 0.05$.

This study is included in a broader research project on myocardial damage detected in patients seen in the emergency department and has the approval of the local Ethics Committee (Ref. CEIM: 195/2020). All patients seen in the emergency department with suspected COVID have a baseline determination of troponin and are therefore included in the general project for myocardial damage. This study is exempt from obtaining signed consent from the patients.

RESULTS

From an initial sample of 467 patients with suspected COVID-19, 163 were included because of confirmation of the disease and available Ct (Figure 1), with a median age (interquartile range) of 67 (53–78) years. Of the total, 96 (58.9%) had Ct < 30 (high viral load) and 67 (41.1%) patients had Ct ≥ 30 (low viral load).

There were no differences regarding gender, cardiovascular risk factors, and comorbidities between patients with low viral loads and patients with high viral loads, with the exception of chronic lung disease, which was more common in patients with high viral loads (Table 1). There were no differences in symptoms, vital signs, electrocardiograms, or radiological findings between the two groups. There were also no differences in both groups' laboratory tests except for the maximum cTnI, which showed a more significant elevation in the group with high viral load, the difference being statistically significant (Table 2). There were no differences in the need for hospital admission, admission to the ICU, or the need for mechanical ventilation in clinical management (Table 3).

In-hospital mortality was higher in patients with high viral loads than in those with low viral loads (24% versus 10.4%, $P = 0.029$) (Figure 2). High viral loads were associated with in-hospital mortality in the binary logistic regression analysis (OR: 2.701, 95% CI: 1.084–6.725, $P = 0.033$). However, in an analysis adjusted for age, gender, CI, and elevated cTnI, only age, CI, and elevated cTnI remained in the model (Table 4).

DISCUSSION

This study shows that in patients admitted to a hospital with a diagnosis of SARS-CoV-2 infection by PCR of the nasopharyngeal exudate, high viral loads (considered at Ct < 30) are associated (in an unadjusted statistical model) with higher in-hospital mortality. However, when the model is adjusted for the variables that in other studies have shown a strong association with in-hospital mortality, such as age, comorbidity, and myocardial damage determined by the elevation of cTnI, the viral load did not have an independent association with in-hospital mortality.

COVID-19 has a broad clinical spectrum, and cardiovascular mortality and complications are concentrated in patients who develop a systemic condition, almost always preceded by bilateral pneumonia that progresses unfavorably. To date, numerous publications have shown that age, male gender, the existence of comorbidities, and cardiovascular risk factors are risk factors for increased mortality in SARS-CoV-2 infection.^{14–16} Likewise, other biochemical parameters play a critical role in severity stratification and prognosis.^{17,18}

Nowadays, the diagnosis of SARS-CoV-2 is usually carried out by qualitative RT-PCR as is performed for the viral diagnosis of acute respiratory infections.¹⁹ The Ct value refers to the number of cycles in an RT-PCR assay necessary to amplify the RNA and reach a detectable level, considering that the sample is positive if its value oscillates between 0 and 40. Thus, samples with a high viral load have a low Ct value, and those with a low viral load have a higher Ct value (needing more amplification cycles).¹⁹ Previous publications on the 2002 SARS-CoV epidemic of SARS showed that a high viral load was related to more significant morbidity and mortality in the infective process.²⁰ Therefore, our work hypothesizes whether or not the detection of the SARS-CoV-2 viral load could be used as a tool to estimate the prognosis of the disease.

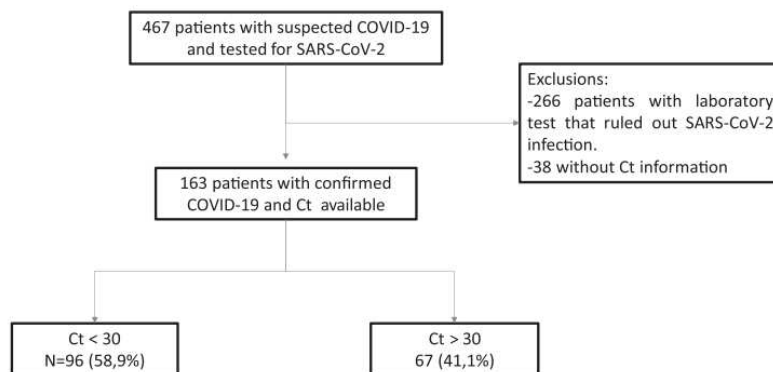


FIGURE 1. Patient flowchart.

TABLE 1
 Demographic variables, risk factors, and comorbidity in the groups analyzed

	Total (N = 163)	High viral load, Ct < 30 (N = 96)	Low viral load, Ct >= 30 (N = 67)	P-value
Demographic variables				
Age (years)	67 (53–78)	74 (59.5–81.5)	67.5 (53.7–77)	0.277
Male gender	99 (60.7)	59 (61.5)	40 (59.7)	0.821
Cardiovascular risk factors and comorbidity, n (%)				
Arterial hypertension	79 (48.5)	46 (51)	30 (44.8)	0.431
Diabetes mellitus	42 (25.8)	26 (27.1)	16 (23.9)	0.064
Dyslipidemia	46 (28.2)	29 (30.2)	17 (25.4)	0.5
Smoking	36 (21.1)	24 (25)	12 (17.9)	0.283
Cardiovascular history, n (%)				
Myocardial infarction	15 (9.2)	12 (12.5)	3 (4.5)	0.081
Heart failure	13 (8)	9 (9.4)	4 (6)	0.43
Peripheral artery disease	9 (5.5)	8 (8.3)	1 (1.5)	0.06
Cerebrovascular disease	12 (7.4)	7 (7.3)	5 (7.5)	0.967
Chronic kidney disease	17 (10.4)	12 (12.5)	5 (7.5)	0.301
Chronic lung disease	26 (16)	19 (19.8)	7 (10.4)	0.019
Dementia	15 (9.2)	8 (8.3)	7 (10.4)	0.646
Neoplasms	18 (11)	13 (13.5)	5 (7.5)	0.223
Charlson Index	1 (0–3)	2 (0–3)	1 (0–2)	0.064

Ct = cycle threshold.

Liu et al.¹⁰ found that in a cohort of 76 patients, the mean viral load in severe patients was up to 60 times higher than that in mild cases. A systematic review of 18 studies carried out in the Chinese population concludes that low Ct values are significantly correlated with mortality, disease progression, and more remarkable alteration of at least one serum bio-marker, including an increase in lactate dehydrogenase, a

decrease of lymphocytes, and an increase in cTnI values.^{21,22} It is possible that in patients with extreme baseline severity, the viral load does affect prognosis. Hospital mortality in the Pujadas series was 32%,²³ and in the Westblade series was 25%,²⁴ thus, significantly higher than our study (18.4%). However, another study carried out in Italy, with a cohort of more than 5,000 patients, did not reveal any significant

TABLE 2
 Main symptoms, vital signs on admission, examinations performed, and laboratory tests at the time of admission among the groups analyzed

	Total (N = 163)	High viral load, Ct < 30 (N = 96)	Low viral load, Ct >= 30 (N = 67)	P-value
Symptoms, n (%)				
Dyspnea	96 (58.9)	56 (58.3)	40 (59.7)	0.861
Fever	123 (76.9)	77 (80.2)	46 (71.9)	0.221
Cough	87 (54.4)	52 (54.2)	35 (54.7)	0.948
Myalgia	10 (6.3)	5 (5.3)	5 (7.8)	0.516
Diarrhea	25 (15.6)	15 (15.6)	10 (15.6)	1
Chest pain	14 (8.6)	6 (6.3)	8 (11.9)	0.202
Other symptoms	79 (48.5)	50 (52.1)	29 (43.3)	0.269
Symptom time (days)	5 (2–8)	5.5 (2–8)	5 (1.5–9)	0.496
Vital signs				
Heart rate (bpm)	86 (73–102)	82 (73–93)	84.5 (70–100)	0.566
Systolic blood pressure (mmHg)	124 (111–138)	127 (109–139)	125 (110–139)	0.565
Oxygen saturation (%)	96 (91–99)	95 (90–97)	96 (90–98)	0.229
Electrocardiogram, n (%)				
Atrial fibrillation	17 (11.3)	14 (15.4)	3 (5)	0.48
Left bundle branch block or right bundle branch block	6 (4)	2 (2.2)	4 (6.7)	0.169
Radiological findings, n (%)				
Consolidation	34 (20.9)	16 (19.8)	15 (22.4)	0.688
Frosted glass	16 (9.8)	12 (12.5)	4 (6)	0.168
Bilateral infiltrators	106 (65.4)	62 (65.3)	44 (65.7)	0.957
Laboratory tests				
Blood glucose (mg/dL)	105 (89–136)	106 (89–146)	104 (88–136)	0.87
Glomerular filtration rate (mL/minute per 1.73 m ²)	93 (63–113)	78 (48–110)	93 (74–118)	0.191
Hemoglobin (g/dL)	12.5 (11.2–13.9)	11.8 (10.6–13.0)	12.0 (11.5–13.9)	0.147
Leukocytes (×10 ⁹ /L)	6.450 (4.710–8.910)	6.680 (4.530–9.555)	7.775 (5.557–9.042)	0.815
Lymphocytes (×10 ⁹ /L)	0.8 (0.4–0.1)	0.6 (0.3–0.1)	0.8 (0.2–0.1)	0.542
Platelets (×10 ⁹ /L)	212 (157–282)	190 (152–264)	241 (158–328)	0.068
D-dimer (ng/mL)	714 (431–1,679)	1,102 (530–2018)	965 (445–1947)	0.886
Lactate dehydrogenase (U/L)	278 (220–387)	308 (235–397)	269 (231–412)	0.833
C-reactive protein (mg/dL)	9 (3–16)	9 (4–17)	8.5 (3–18)	0.922
cTnI maximum (ng/L)	13 (4–35)	24 (9.5–58.5)	8.5 (3–22.5)	0.007
Elevated cTnI	29 (17.8)	20 (20.8)	9 (13.4)	0.224

Ct = cycle threshold; cTnI = cardiac troponin I.

TABLE 3
 Data on hospital admission, treatments administered, and mortality among the groups analyzed

	Total (N = 163)	High viral load, Ct < 30 (N = 96)	Low viral load, Ct >= 30 (N = 67)	P-value
Clinical management, n (%)				
Admission to hospital	141 (86.5)	85 (88.5)	56 (83.6)	0.362
Admission to ICU	31 (19)	15 (15.6)	16 (23.9)	0.186
Days in ICU	10 (0–33)	10.5 (0–35)	7 (0–25)	0.654
Mechanic ventilation	26 (16)	13 (13.5)	13 (19.4)	0.315
Acute myocardial infarction type 2	15 (9.2)	6 (6.3)	9 (13.4)	0.199
Treatment, n (%)				
Antibiotics*	123 (75.9)	74 (77.9)	49 (73.1)	0.485
Hydroxychloroquine	104 (64.6)	58 (61.7)	46 (68.7)	0.363
Lopinavir/ritonavir	80 (50)	47 (50)	33 (50)	1
Azithromycin	57 (35.8)	26 (28.3)	31 (46.3)	0.019
Corticosteroids	14 (8.7)	11 (11.7)	3 (4.5)	0.109
Angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker	20 (15.2)	11 (14.5)	9 (16.1)	0.808
Mortality, n (%)				
In-hospital mortality	30 (18.4)	23 (24)	7 (10.4)	0.029

Ct = cycle threshold; ICU = intensive care unit.
 * Azithromycin not included.

differences between viral load and disease severity.²⁵ Another recent study, which included 205 patients and that performed a multivariate analysis, also found no differences in hospitalization length, the need for oxygen therapy, or mortality rates during follow-up.⁹

Viral load levels are known to be higher in the upper respiratory tract (nasopharynx and oropharynx) than in the lower respiratory tract, suggesting that the high replicability of the virus occurs in the nose and throat.²⁶ In most patients with symptomatic COVID-19 infection, the viral RNA in the nasopharyngeal smear measured by Ct becomes detectable on the first day of symptoms and reaches its maximum peak within 1 week of symptom onset. PCR positivity may persist beyond three weeks after disease onset when milder cases would have a negative result, which suggests that a positive PCR result reflects only the detection of viral RNA and does not necessarily indicate the presence of a viable virus.²⁷ These findings are consistent with other studies that conclude that

before symptoms appear, the beginning of the infection is when the virus is reproducing the most, at least in the upper respiratory tract.⁹ This is not associated with either the duration of the symptoms or their severity. Other work published by Lavezzo et al.²⁸ has shown that asymptomatic patients can spread COVID-19 in a very similar way to those that have symptoms. In our work, the probability of death in the univariate analysis was higher when the patients were older, with a higher CI score, elevated cTnl, and low Ct value results, similar to the data published by Zheng et al.⁸ In our sample, the association between mortality and Ct values was analyzed using multivariate analysis, in which viral load was no longer a predictor of mortality.

In general, SARS-CoV-2 infection has low mortality in most cases, as shown in the literature, but 10–15% of those infected suffer from the pulmonary disease, with different degrees of systemic disease leading to higher mortality,^{29,30} as has been registered in our study. When we analyzed our data, we want to note that there was a lack of knowledge about the treatments to be applied in patients with COVID-19. For example, many patients received (cardiotoxic) medications (that, in the end, do not improve outcomes), and only a few received steroids (that, in the end, improved outcomes). Our data seem to indicate that the viral load value present in respiratory samples is not the determining element in the prognosis of the COVID-19 disease, as much as age, the underlying pathologies that the patients present, and myocardial injury. Besides, the series of mechanisms triggered by the excessive activation of the immune system, which generates a cytosine storm and a pro-inflammatory and pro-thrombotic state, leads to higher mortality.³¹

Our study has several limitations. It was a retrospective observational study carried out in a single center with a relatively small sample size. The viral load determination was measured at the time of admission and was only obtained from respiratory samples from the upper tract. For the identification of patients, the PCR for SARS-CoV-2 was used, and although it is the method commonly used in the health field, it presents some complexity; it can have false positives and false negatives in the results. We did not have information on markers for oxygenation, like S/F (transcutaneous saturation/inspired oxygen fraction) ratio, or ROX index (ratio of oxygen saturation as

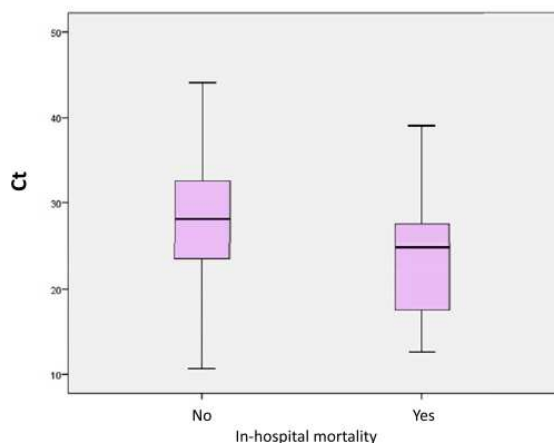


FIGURE 2. Box plot diagram of viral load cycle threshold (Ct) as a function of in-hospital mortality. This figure appears in color at www.ajtmh.org.

TABLE 4
 Predictors of in-hospital mortality by binary logistic regression

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Age	1.067 (1.032–1.104)	< 0.001	1.044 (1.004–1.086)	0.031
Male gender	1.645 (0.701–3.864)	0.253	–	–
Charlson score	1.711 (1.355–2.160)	< 0.001	1.365 (1.058–1.760)	0.016
Cardiac troponin I elevated	8.500 (3.439–21.101)	< 0.001	4.835 (1.786–13.076)	0.002
Cycle threshold < 30	2.701 (1.084–6.725)	0.033	–	–

measured by pulse oximetry/FIO₂ to respiratory rate). Another limitation was not having information on the viral load in asymptomatic or mildly symptomatic patients who did not require a PCR test. Furthermore, it is possible that because of the nature of a retrospective study, we have not collected other confounding variables, which could have influenced the final results.

In conclusion, the determination of the viral load measured by the Ct value in patients with confirmed COVID-19 infection did not allow the risk of mortality to be stratified quickly and early because some other clinical factors and biomarkers do have a strong association with mortality. Higher viral load does not appear to predict a worse prognosis for the disease, but it can be used as an epidemiological marker of infectivity in mildly asymptomatic and asymptomatic outpatients.

Received October 4, 2020. Accepted for publication December 8, 2020.

Published online December 23, 2020.

Acknowledgment: The American Society of Tropical Medicine and Hygiene has waived the Open Access fee for this article due to the ongoing COVID-19 pandemic.

Financial support: This project has been carried out, in part, with the help of a FIS grant on Health Research Projects, Strategic Action in Health 2017–2020, PI19/00705, and by a the grant COVID-19 6.17 (to Francesc Vidal), Direcció General de Recerca i Innovació en Salut (Departament de Salut) and BIOCAT, Generalitat de Catalunya.

Authors' addresses: Anna Carrasquer, Óscar M. Peiró, Raul Sanchez-Gimenez, Nisha Lal-Trehan, Victor del-Moral-Ronda, Gil Bonet, and Alfredo Bardaji, Department of Cardiology, Joan XXIII University Hospital, Pere Virgili Health Research Institute (IISPV), Rovira Virgili University, Tarragona, Spain, E-mails: carrasquer1987@gmail.com, opi220290@gmail.com, raul.sagi@hotmail.com, nishalal593@gmail.com, moral.ronda@gmail.com, gil.bonet.p@gmail.com, and abardaji.hj23.ics@gencat.cat. Cristina Gutierrez, Isabel Fort-Gallifa, Carla Martin-Grau, and Clara Benavent, Clinical Laboratory, Catalan Institute of Health, Tarragona, Spain, E-mails: cgutierrez.hj23.ics@gencat.cat, ifgallifa.hj23.ics@gencat.cat, cgmartin.hj23.ics@gencat.cat, and cbenavent.hj23.ics@gencat.cat. Francesc Vidal, Infectious Disease Unit, Department of Internal Medicine, Joan XXIII University Hospital, Pere Virgili Health Research Institute (IISPV), Rovira Virgili University, Tarragona, Spain, E-mail: abardaji.hj23.ics@gencat.cat.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC-BY) License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

REFERENCES

- Lai CC, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Ko WC, Hsueh PR, 2020. Global epidemiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19): disease incidence, daily cumulative index, mortality, and their association with country healthcare resources and economic status. *Int J Antimicrob Agents* 55: 105946.
- Zhou F et al., 2020. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395: 1054–1062.
- Chen T et al., 2020. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 368: m1091.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y, 2020. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 94: 91–95.
- Carrasquer A, Peiró OM, Sánchez-giménez R, Lal-trehan N, Bardaji A, 2020. Implicaciones pronóstico del Índice de Charlson y daño miocárdico en pacientes COVID-19 atendidos en urgencias. *Emergencias* (Epub ahead of print).
- Bardaji A et al., 2020. Prognostic implications of myocardial injury in patients with and without COVID-19 infection treated in a university hospital. *Rev Esp Cardiol* 74: 24–32.
- Zhou R, Li F, Chen F, Liu H, Zheng J, Lei C, Wu X, 2020. Viral dynamics in asymptomatic patients with COVID-19. *Int J Infect Dis* 96: 288–290.
- Zheng S et al., 2020. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 369: m1443.
- Argyropoulos KV et al., 2020. Association of initial viral load in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patients with outcome and symptoms. *Am J Pathol* 190: 1881–1887.
- Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W, 2020. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 20: 656–657.
- Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, Goyal P, Safford MM, Sattlin MJ, 2020. Impact of SARS-CoV-2 viral load on risk of intubation and mortality among hospitalized patients with Coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 30: ciaa851.
- Faico-Filho KS, Passarelli VC, Bellei N, 2020. Is higher viral load in SARS-CoV-2 associated with death? *Am J Trop Med Hyg* 103: 2019–2021.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR, 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 40: 373–383.
- Wang D et al., 2020. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323: 1061–1069.
- Lian J et al., 2020. Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. *Influenza Other Respi Viruses* 14: 564–574.
- Ortiz-Prado E et al., 2020. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 98: 115094.
- Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, von Wernitz Teleki A, Arrabal Campos FM, Sanz de Benito MA, 2020. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the emergency department. *Rev Esp Quimioter* 33: 267–273.
- Uribarrí A et al., 2020. Impact of renal function on admission in COVID-19 patients: an analysis of the international HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID 19) Registry. *J Nephrol* 33: 737–745.
- Reina J, Morales C, Busquets M, Norte C, 2018. Usefulness of Ct value in acute respiratory infections caused by respiratory syncytial virus A and B and influenza virus A (H1N1)pdm09, A (H3N2) and B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 36: 332–335.

20. Chu CM et al., 2004. Initial viral load and the outcomes of SARS. *C Can Med Assoc* 171: 1349–1352.
21. Rao SN, Manissero D, Steele VR, Pareja J, 2020. A systematic review of the clinical utility of cycle threshold values in the context of COVID-19. *Infect Dis Ther* 9: 573–586.
22. Martín-Grau C, Benavent-Bofill C, Picó-Plana E, Recio-Comí G, Terrón-Puig M, Bastón-Paz N, Sans-Mateu MT, Gutiérrez-Fomés C, 2020. Use of predictive tools in the management of COVID-19 patients: a key role of clinical laboratories. *Adv Lab Med*, 20200059. doi: 10.1515/alm-2020-0059. (Epub ahead of print).
23. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, Nadkarni G, Glicksberg BS, Houldsworth J, Cordon-Cardo C, 2020. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *Lancet Respir Med* 8: e70.
24. Westblade LF et al., 2020. SARS-CoV-2 viral load predicts mortality in patients with and without cancer who are hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell* 38: 661–671.
25. Micheli V et al., 2020. Geographical reconstruction of the SARS-CoV-2 outbreak in Lombardy (Italy) during the early phase. *J Med Virol*. doi: 10.1002/jmv.26447.
26. Wölfel R et al., 2020. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 581: 465–469.
27. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A, 2020. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 323: 2249–2251.
28. Lavezzo E et al., 2020. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature* 584: 425–429.
29. Feng Y et al., 2020. COVID-19 with different severities: a multi-center study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 201: 1380–1388.
30. Guan WJ et al., 2020. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 382: 1708–1720.
31. Guzik TJ et al., 2020. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 116: 1666–1687.

5.4 Cuarto estudio

Implicaciones pronósticas del Índice de Charlson y daño miocárdico en pacientes COVID-19 atendidos en urgencias

Anna Carrasquer, Óscar M. Peiró, Raúl Sánchez-Giménez, Nisha Lal Trehan, Víctor del-Moral -Ronda y Alfredo Bardají

Emergencias. 2021;33(6):481-483.

CARTAS CIENTÍFICAS

Implicaciones pronóstico del Índice de Charlson y daño miocárdico en pacientes COVID-19 atendidos en urgencias

Prognostic implications of the Charlson Comorbidity Index and myocardial injury in patients with COVID-19 treated in the emergency department

Anna Carrasquer, Óscar M. Peiró, Raúl Sánchez-Giménez, Nisha Lal-Trehan, Víctor del-Moral-Ronda, Alfredo Bardají

La COVID-19 es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y puede cursar de forma variada, desde paucisintomática hasta cuadros clínicos de insuficiencia respiratoria grave que requieren ingreso hospitalario, en muchas ocasiones con necesidad de ventilación mecánica y con una alta mortalidad¹. Los factores de riesgo cardiovascular y determinadas variables biológicas, como la elevación de troponina, identifican pacientes de alto riesgo². El índice de Charlson (ICH) es una escala de comorbilidad descrita hace más de 30 años, inicialmente para estratificar el riesgo de mortalidad en estudios longitudinales³. Se desconoce el rendimiento y la implicación pronóstico del ICH en pacientes atendidos en un servicio de urgencias con infección por COVID-19 confirmada. El objetivo de nuestro estudio es determinar la capacidad pronóstica del ICH asociado a la elevación de troponina I (Tncl) en pacientes con COVID-19 en un servicio de urgencias hospitalario.

Realizamos un estudio observacional de cohortes retrospectivo que incluyó a todos los pacientes consecutivos atendidos por infección confirmada por SARS-CoV-2 en el Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII entre el 16 marzo de 2020 y el 15 de mayo de 2020. La identificación de los pacientes se realizó a partir de los listados de determinaciones de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para SARS-CoV-2 y de las determinaciones de Tncl (Troponina I de alta sensibilidad de Siemens, Advia Centaur®) en los mismos pacientes, realizadas por el laboratorio del centro. Se recogieron los datos demográficos, antecedentes y factores de riesgo cardiovascular, motivo de la atención en urgencias, variables clínicas, analíticas, electrocardiograma, técnicas de imagen (radiografía de tórax) y otras exploraciones realizadas. La variable principal de resultado fue la mortalidad a 30 días. El seguimiento de los pacientes fue a través de la revisión de la historia clínica electrónica. Las variables categóricas se presentan en número y porcentaje y las variables continuas como mediana y rango intercuartil. Para las comparaciones entre variables categóricas se utilizó la prueba de ji cuadrado o el test exacto de Fisher según fuera

apropiado, mientras que para las variables continuas se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney. Para determinar asociación entre ICH y mortalidad a 30 días se subdividió la muestra total en dos grupos en función del ICH (bajo ≤ 2 y alto ≥ 3). El análisis de supervivencia se realizó con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos mediante el *log-rank test*. Además, se realizó un análisis mediante regresión de Cox univariable y multivariable. Para limitar el sobreajuste, se ajustó por edad y sexo. El supuesto de proporcionalidad fue verificado mediante los residuales de Schoenfeld. Posteriormente se incluyó el valor de Tncl para determinar la mejora en la capacidad predictiva de la mortalidad que esta puede aportar al ICH. Así, se subdividió la muestra en cuatros grupos en función del ICH (bajo ≤ 2 y alto ≥ 3) y la Tnd (Tncl baja y alta, en función de si superaba el percentil 99 de referencia) y se realizaron los mismos análisis descritos an-

teriormente. Finalmente, se realizó una comparación mediante curvas ROC del ICH antes y después de añadirle el valor de Tncl. Todos los cálculos estadísticos fueron realizados mediante el programa STATA 14.2 (StataCorp, College Station, Texas, EE.UU.) y se consideró una diferencia estadísticamente significativa si $p < 0,05$. Este estudio está incluido en un proyecto amplio de investigación sobre el daño miocárdico detectado en pacientes atendidos en urgencias y cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili.

Se incluyeron 199 pacientes con una edad mediana de 67 años (53-78), 39,7% mujeres. Del total, 144 (72,4%) presentaban un ICH ≤ 2 (bajo) y 55 (27,6%) pacientes tenían ICH ≥ 3 (alto). Los pacientes con ICH alto eran más añosos, predominantemente hombres, y presentaban ma-

Tabla 1. Características basales de los pacientes COVID-19 con Índice de Charlson bajo (≤ 2) y alto (≥ 3)

	Total N = 199 n (%)	Charlson bajo N = 144 n (%)	Charlson alto N = 55 n (%)	p
Variables demográficas				
Edad (años) [mediana (RIC)]	67 (53-78)	58 (50-74)	75 (67-81)	< 0,001
Sexo masculino	120 (60,3)	77 (53,5)	43 (78,2)	0,001
Factores de riesgo cardiovascular				
Hipertensión arterial	89 (44,7)	53 (36,8)	36 (65,5)	< 0,001
Diabetes mellitus	48 (24,1)	22 (15,3)	26 (47,3)	< 0,001
Dislipemia	51 (25,6)	27 (18,8)	24 (43,6)	< 0,001
Tabaquismo	42 (21,1)	21 (14,6)	21 (38,2)	< 0,001
Antecedentes y comorbilidades				
Infarto de miocardio	20 (10,1)	6 (4,2)	14 (25,5)	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	15 (7,5)	3 (2,1)	12 (21,8)	< 0,001
Arteriopatía periférica	13 (6,5)	4 (2,8)	9 (16,4)	0,002
Enfermedad cerebrovascular	14 (7,0)	5 (3,5)	9 (16,4)	0,003
Demencia	16 (8,0)	10 (6,9)	6 (10,9)	0,358
Enfermedad pulmonar crónica	33 (16,6)	10 (6,9)	23 (41,8)	< 0,001
Enfermedad del tejido conectivo	7 (3,5)	2 (1,4)	5 (9,1)	0,018
Enfermedad ulcerosa	7 (3,5)	3 (2,1)	4 (7,3)	0,094
Diabetes mellitus sin afectación de órgano	35 (17,6)	21 (14,6)	14 (25,5)	0,072
Enfermedad hepática ligera	0	0	0	-
Diabetes mellitus y lesión de órgano	13 (6,5)	1 (0,7)	12 (21,8)	< 0,001
Hemiplejía	3 (1,5)	1 (0,7)	2 (3,6)	0,186
Enfermedad renal moderada o severa	23 (11,6)	2 (1,4)	21 (38,2)	< 0,001
Neoplasia	20 (10,1)	5 (3,5)	15 (27,3)	< 0,001
Leucemia	4 (2,0)	3 (2,1)	1 (1,8)	1,000
Linfoma	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,8)	0,276
Enfermedad hepática moderada o grave	5 (2,5)	0 (0,0)	5 (9,1)	0,001
Tumor metastásico	2 (1,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	0,075
Sida	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (1,8)	0,276

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes COVID-19 con Índice de Charlson bajo (≤ 2) y alto (≥ 3)

	Total N = 199 n (%)	Charlson bajo N = 144 n (%)	Charlson alto N = 55 n (%)	p
Síntomas				
Disnea	117 (58,8)	88 (61,1)	29 (52,7)	0,283
Fiebre	142 (72,5)	105 (73,9)	37 (68,5)	0,448
Tos	101 (51,5)	76 (53,5)	25 (46,3)	0,366
Mialgias	11 (5,6)	9 (6,4)	2 (3,7)	0,731
Diarrea	28 (14,3)	23 (16,2)	5 (9,3)	0,215
Dolor torácico	17 (8,5)	15 (10,4)	2 (3,6)	0,162
Otros síntomas	93 (46,7)	70 (48,6)	23 (41,8)	0,390
Tiempo de síntomas (días)	4 (2-7)	5 (2-8)	3 (0-6)	0,011
Constantes vitales [mediana (RIC)]				
Frecuencia cardiaca (lpm)	87 (74-104)	88 (75-105)	85 (73-101)	0,199
PAS (mmHg)	124 (109-138)	124 (110-135)	121 (108-140)	0,896
Saturación de oxígeno (%)	96 (92-99)	96 (93-99)	95 (90-98)	0,078
Electrocardiograma				
Fibrilación auricular	19 (10,4)	11 (8,5)	8 (15,1)	0,188
BRHH o BRDHH	8 (4,4)	2 (1,6)	6 (11,3)	0,008
Hallazgos radiografía de tórax				
Consolidación	39 (19,6)	31 (21,5)	8 (14,6)	0,267
Vidrio esmerilado	18 (9,1)	14 (9,7)	4 (7,3)	0,590
Infiltrados bilaterales	124 (62,9)	90 (62,9)	34 (63,0)	0,997
Pruebas de laboratorio [mediana (RIC)]				
Glucemia (mg/dL)	105 (90-138)	106 (92-135)	105 (87-141)	0,738
FG (mL/min por 1,73 m ²)	87 (58-103)	92 (74-105)	56 (19-89)	< 0,001
Tnc I (ng/L)	14 (4-37)	10 (3-23)	37 (17-120)	< 0,001
Hemoglobina (g/dL)	12,6 (11,2-13,9)	12,8 (11,8-14,1)	11,4 (9,5-12,8)	< 0,001
Leucocitos (x 10 ⁹ /L)	6,4 (4,7-9,0)	6,4 (4,7-8,8)	6,2 (4,8-9,4)	0,946
Linfocitos (x 10 ⁹ /L)	0,8 (0,5-1,4)	0,9 (0,6-1,4)	0,7 (0,4-1,1)	0,028
Plaquetas (x 10 ⁹ /L)	210 (157-286)	211 (166-289)	203 (124-282)	0,260
D-dímero (ng/mL)	771 (445-1.812)	602 (382-1.271)	1.744 (794-2.267)	< 0,001
LDH (U/L)	278 (216-385)	279 (218-385)	266 (216-399)	0,908
Proteína C reactiva (mg/dL)	8 (3-16)	7 (2-16)	11 (4-18)	0,044

PAS: presión arterial sistólica; BRHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; BRDHH: bloqueo de rama derecha del haz de His; FG: filtrado glomerular; Tnc I: troponina cardiaca I; LDH: lactato deshidrogenasa.

yor carga de factores de riesgo cardiovascular (Tabla 1). Sin embargo, no existieron diferencias en la sintomatología, las constantes vitales ni en

los hallazgos radiológicos al ingreso con respecto a los pacientes con ICh bajo. En las pruebas de laboratorio, los pacientes con ICh alto tenían peor

filtrado glomerular, más linfopenia y mayores concentraciones de TncI, D-dímero y proteína C reactiva, pero sin diferencias en la concentración de lactato deshidrogenasa (Tabla 2). De los 199 pacientes incluidos en el estudio, 126 (63,3%) tenían un ICh y TncI baja, 30 (15,1%) ICh alto y TncI baja, 18 (9,1%) ICh bajo y TncI alta y 25 (12,6%) ICh y TncI alta. Tras el seguimiento murieron 10 (7,9%) pacientes con ICh y TncI baja, 6 (20%) pacientes con ICh alto y TncI baja, 5 (27,8%) pacientes con ICh bajo y TncI alta y 17 (68,0%) pacientes con ICh y TncI alta (Figura 1). En el análisis univariado únicamente el ICh y TncI alta se asociaron de forma significativa con la mortalidad a 30 días (HR = 7,88; IC 95%: 4,14-15,00; p < 0,001) incluso después de ajustar por edad y sexo en el análisis multivariado (HR = 5,45; IC 95%: 2,81-10,56; p < 0,001). Tras realizar un análisis de curvas ROC, se constata que el ICh presenta un área bajo la curva (ABC) 0,828 (IC 95%: 0,766-0,890) y, tras añadirle la TncI, el ABC aumenta hasta 0,862 (IC 95%: 0,808-0,915), siendo este incremento estadísticamente significativas (p = 0,032).

En nuestro trabajo hemos observado que un ICh de 3 puntos o superior identifica pacientes COVID-19 con alto riesgo de mortalidad a 30 días. El daño miocárdico en estos pacientes, identificado como la elevación de TncI, mejora la predicción de mortalidad. Dado que el ICh se puede calcular muy rápidamente a través de los datos disponibles en cualquier historia clínica, pensamos que este índice puede ser de gran utilidad en los servicios de urgencias.

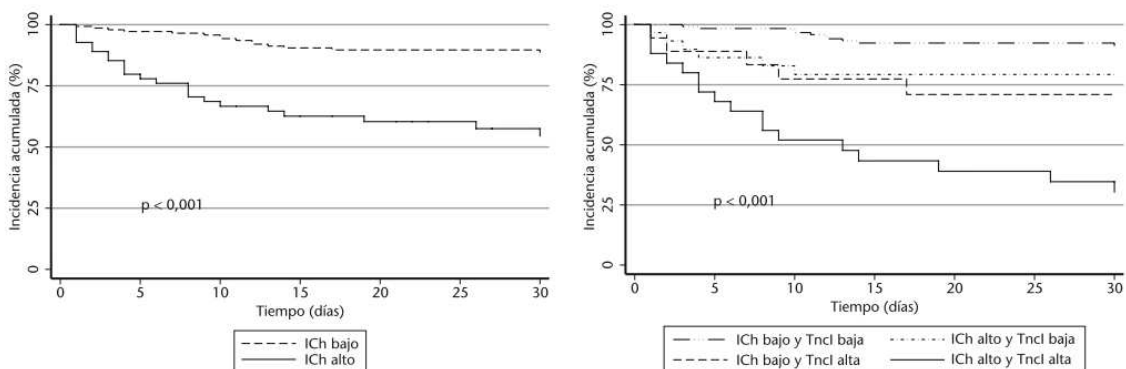


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad total a 30 días de los pacientes con Índice de Charlson bajo y alto (izquierda), y para los cuatro grupos: Índice de Charlson bajo y troponina cardiaca no elevada, Índice de Charlson bajo y troponina cardiaca elevada, Índice de Charlson alto y troponina cardiaca no elevada e Índice de Charlson alto y troponina cardiaca elevada. ICh: Índice de Charlson; TncI: troponina cardiaca I.

En las primeras series publicadas sobre COVID-19 se evidenció que los pacientes de mayor edad y con alto riesgo cardiovascular eran los que presentan un peor pronóstico, condicionado en parte por la respuesta sistémica al virus. Además, se constató que los valores altos de marcadores de inflamación y de daño miocárdico se correlacionaban significativamente con cuadros más graves de la enfermedad, y mayor mortalidad intrahospitalaria⁴. Hay información escasa sobre la utilidad del ICh en pacientes hospitalizados por COVID-19. En una serie de pacientes atendidos en el estado de Luisiana, en EE.UU., el ICh se asoció a mayor probabilidad de ingreso hospitalario, pero no a mortalidad⁵. En nuestros pacientes el ICh no fue un determinante para decidir el ingreso hospitalario ni el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, por lo que creemos que no ha condicionado el aumento de mortalidad observado en los pacientes con puntuación superior a 2. Hay mucha más informa-

ción sobre el daño miocárdico detectado por la elevación de Tnc en pacientes con COVID-19⁶. A pesar de que existe controversia sobre la indicación de solicitar Tnc de forma rutinaria a todos los pacientes con COVID-19, algunos expertos lo han recomendado⁷. Entre los diferentes mecanismos que podrían explicar la elevación de Tnc en pacientes con infección por COVID-19 se encuentran los fenómenos de miocarditis viral, elevadas concentraciones de citoquinas proinflamatorias y profibróticas, microangiopatía, disfunción endotelial, depleción de los receptores de superficie de las células pulmonares ECA2 y enfermedad cardiovascular enmascarada⁸. En consonancia con nuestros resultados, los pacientes afectados de hipertensión arterial, diabetes, enfermedades del sistema respiratorio y enfermedad cardiovascular, pero también los que tienen una puntuación alta en el ICh y daño miocárdico, deben ser considerados de alto riesgo de mortalidad.

Bibliografía

- 1 Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- 2 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;5:802-10.
- 3 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A New Method of Classifying Prognostic in Longitudinal Studies: Development. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83.
- 4 Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-9.
- 5 Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2534-43.
- 6 Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:533-46.
- 7 Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020;141:1733-5.
- 8 Jaffe AS, Cleland JGF, Katus HA. Myocardial injury in severe COVID-19 infection. *Eur*

Filiación de los autores: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII, Universidad Rovira Virgili, IISPV, Tarragona, España.

Correo electrónico: abardaji.hj23.ics@gencat.cat

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés en relación al presente artículo.

Contribución de los autores, financiación y responsabilidades éticas: Todos los autores han confirmado su autoría, el mantenimiento de la confidencialidad y respeto de los derechos de los pacientes en el documento de responsabilidades del autor, acuerdo de publicación y cesión de derechos a EMERGENCIAS. Este proyecto se ha realizado, en parte, con ayuda de una Beca FIS sobre Proyectos de Investigación en Salud, Acción Estratégica en Salud 2017-2020, PI19/00705. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria Pere Virgili.

Artículo no encargado por el Comité Editorial y con revisión externa por pares.

Editor responsable: Aitor Alquézar Arbé.

Correspondencia: Alfredo Bardají. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII. C/ Dr. Mallafré Guash, 4. 43005 Tarragona, España.

6. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN GENERAL

En el siguiente apartado se analizan los resultados de esta tesis doctoral centrada en evaluar el papel predictor de mortalidad a corto plazo de la Tnc en una población con infección COVID-19 confirmada atendida en un centro hospitalario y siguiendo los objetivos planteados y los resultados obtenidos, podemos concluir que:

En el primer estudio, concluimos que la detección de daño miocárdico en pacientes con infección por COVID-19, es frecuente e impacta en el pronóstico y no es diferente a la de otras infecciones graves o procesos no infecciosos. Tiene mayor prevalencia en aquellos pacientes de edad avanzada, peor perfil de riesgo cardiovascular y mayor carga de comorbilidades, similar a estudios previos. Parece razonable, no enfocar los esfuerzos en tratar la lesión miocárdica, sino en evaluar y atender las enfermedades subyacentes.

El daño agudo de las células miocárdicas como causa de muerte en la COVID-19 se ha planteado en múltiples series y reportes de casos. Tras analizar una de las primeras series publicadas en China, se detectó lesión miocárdica hasta en un 19,7%, similar a nuestros resultados, siendo más frecuente en pacientes de 60 años o más, con mayor carga de comorbilidades, necesidad de ingreso en una UCI y curso clínico ominoso.¹⁷² La existencia de enfermedad cardiovascular previa, en la mayoría de los casos, predispone a que la infección viral dañe al miocito por diferentes mecanismos patogénicos que incluyen acción directa del virus, respuesta inflamatoria sistémica, inestabilidad de placa coronaria y el empeoramiento de la hipoxia con tasas de mortalidad intrahospitalaria de hasta el 59% en algunas series.²⁴

Sin embargo, somos conscientes de que los niveles de Tnc pueden verse exacerbados en pacientes con deterioro de la función renal, debido a la reducción del aclaramiento renal de la Tnc y la elevación de dicho biomarcador en el contexto de enfermedades concomitantes.¹⁷³ La dificultad en la interpretación de la elevación de Tnc en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos es bien conocida⁷⁸, una elevación de Tnc puede deberse a una lesión crónica, una lesión no isquémica aguda o un

IM agudo, en particular un IM tipo 2. No obstante, la distinción entre IM tipo 2 y daño miocárdico agudo no isquémico podría no ser clínicamente relevante puesto que ambas entidades se asocian a mal pronóstico en el seguimiento, con mayor mortalidad y mayor incidencia de eventos cardiovasculares; en pacientes con infección por SARS-COV-2, está fundamentalmente determinada por la gravedad de la afección respiratoria y el estado proinflamatorio precipitado por el virus.

El daño miocárdico detectado mediante la elevación de Tnc y su notable correlación con anomalías ecocardiográficas ha sido descrita. La prevalencia de anomalías ecocardiográficas en los pacientes con lesión miocárdica alcanza el 63% en algunas cohortes de pacientes, encontrándose una mayor mortalidad en este grupo que se incrementa de forma paralela a los niveles de Tnc.¹⁷⁴

Aunque es más común la presencia de daño miocárdico en pacientes con enfermedad grave y avanzada, un estudio realizado con una cohorte de pacientes en Alemania, pone de manifiesto que incluso en la fase precoz y leve de la infección e incluso en la fase de recuperación, independientemente de la preexistencia de patología cardiovascular crónica, la lesión miocárdica es frecuente y en un 50% de los pacientes se evidencia mediante resonancia magnética cardíaca edema y cicatriz por realce tardío de gadolino.¹⁷⁵ En cambio, otros estudios con imagen cardíaca realizados en pacientes recuperados de la infección por COVID-19, ponen de manifiesto que la gran mayoría se recuperan sin secuelas cardíacas.¹⁷⁶ Por tanto, se desconoce qué impacto pronóstico confiere a largo plazo la detección de este daño miocárdico.

Parece que esta cepa de SARS-COV-2 tiene una mayor propensión a desarrollar complicaciones cardiovasculares agudas que aumentan indudablemente la dificultad y la complejidad del tratamiento del paciente. Es probable que la afectación miocárdica detectada siga siendo baja dado el enfoque primordial en los síntomas respiratorios. Esto nos invita a considerar la determinación sistemática de este biomarcador y así discriminar entre los casos graves y los no graves, o entre los pacientes de alto o bajo riesgo de mortalidad. Sin embargo, las últimas guías de práctica clínica de la sociedad europea de cardiología (ESC) de diagnóstico y manejo de la enfermedad cardiovascular durante la

pandemia, recomiendan la determinación de Tnc si hay sospecha de IM tipo 1 o disfunción ventricular de novo. De acuerdo a esta publicación, la eventual determinación de Tnc y realización de un ecocardiograma constituyen herramientas pronósticas para el clínico.¹⁷⁷

A día de hoy, disponemos de estudios que contemplan una alta tasa de eventos cardiovasculares en supervivientes del COVID-19 más allá de la fase aguda, en especial el riesgo de miocarditis (HR 5,38) y TEP (HR 2,93) incluso en pacientes que han pasado la infección de forma ambulatoria y en población sin enfermedad cardiovascular conocida, aunque este riesgo de eventos se incrementa progresivamente en función de la gravedad del cuadro clínico presentado.¹⁷⁸

En el segundo estudio, los pacientes con elevación de Tnc y otros biomarcadores identificados que están relacionados con un pronóstico adverso en el curso de enfermedades agudas y graves, como son el Dímero-D, PCR y LDH, en el escenario clínico de la COVID-19 siguen siendo marcadores pronóstico fiables de mortalidad intra-hospitalaria.

La COVID-19, como hemos apreciado a lo largo de esta tesis puede manifestarse como un tipo de neumonía grave que requiere ingreso en una UCI y que algunos autores la han vaticinado como neumonía adquirida en la comunidad linfopénica (L-NAC)¹⁷⁹ caracterizada por la presencia de linfopenia y la existencia de una disregulación inmunológica como es la deficiencia inmune de tipo celular, la activación de la coagulación y el daño a nivel renal, cardíaco y hepático, como un evento acompañante de la enfermedad crítica causada por este virus. Nuestros resultados, al igual que otras publicaciones demuestran que la edad, la carga de factores de riesgo cardiovascular y comorbilidad de índole cardiovascular, así como los valores elevados de biomarcadores cardíacos son factores de riesgo temprano de mortalidad en estos pacientes.^{180,181}

El virus SARS-COV-2 utiliza la ECA2 y la proteasa TMPRSS2 como entrada a la célula huésped y es uno de los mecanismos más común de la afección cardiovascular de los pacientes con infección COVID-19. A través de secuenciación de ARN unicelular (scRNA-seq) se ha determinado que los pacientes infectados y con antecedentes de enfermedad cardiovascular presentan mayor sobreexpresión de TMPRSS2 frente a individuos sanos,

contribuyendo a una mayor inflamación y disfunción endotelial. Este mecanismo que potencia la disfunción multiorgánica, puede justificar la presencia de niveles anormales de biomarcadores cardíacos que se correlacionaron fuertemente con marcadores inflamatorios.^{182, 183}

La determinación de las variantes del gen de la ECA 2 en la población podría identificar el grupo con menor riesgo de infección por SARS-COV-2, tendrían especial interés las descritas y asociadas con hipertensión esencial (rs2074192) o fibrilación auricular (rs4240157, rs4646155, rs4830542)¹⁸⁴ y también las variantes de SLCO1B1 o BDKRB2, asociadas a pacientes con toxicidad por inhibidores de la ECA y con síntomas similares a COVID-19, podrían descartar falsos positivos.¹⁸⁵

La obesidad, otra gran epidemia global del siglo XXI, es una enfermedad metabólica multifactorial y crónica que puede alterar las respuestas inmunes, debilitar las defensas y aumenta la probabilidad de presentar una respuesta inflamatoria exagerada. Existe evidencia creciente que denota la fuerte relación entre el exceso de peso y la gravedad de la enfermedad por COVID-19. En el estudio OPENSARELY, los pacientes con obesidad moderada (IMC: 30-34.9) presentan hasta un 27% mayor riesgo de fallecer a más del doble de riesgo en la categoría de obesidad mórbida (IMC >40)¹⁸⁶ en este subgrupo de pacientes se ha detectado que el mejor predictor de mortalidad hospitalaria es la IL-6 frente a otros biomarcadores cardíacos.¹⁸⁷

La búsqueda de un fenotipo inmunológico y de otros biomarcadores que identifiquen a una población con mayor susceptibilidad patológica, genética y farmacológica de infección por SARS-COV-2 podría ser útil para ayudar a identificar de forma rápida a los pacientes severos.

En el tercer estudio, concluimos que la determinación de la carga viral en el momento del diagnóstico medida por el valor de Ct, no confiere un peor pronóstico de la enfermedad, sino que son otras variables clínicas y biomarcadores séricos que tienen impacto pronóstico en la mortalidad por COVID-19. Su aplicación en la práctica clínica es controvertida y ha sembrado la duda si el Ct posee capacidad pronóstica y si tiene algún papel relevante en las medidas de salud pública y aislamiento.

Aunque los valores de Ct se distribuyen de forma similar independientemente de la gravedad de la enfermedad, pocos trabajos han podido esclarecer una relación sólida entre la carga viral y el pronóstico de la enfermedad.

Algunas series han hallado en pacientes graves, asociación entre niveles de Ct bajos y niveles más altos de LDH, linfocitos y células T bajas, aumento de neutrófilos totales, concentraciones de albúmina sérica bajas, niveles más altos de CK miocárdica y niveles elevados de Tnc de alta sensibilidad. Otros marcadores bioquímicos que también se asocian con valores bajos de Ct son el calcio inorgánico, fósforo, Pro-BNP y marcadores hematológicos tales como mioglobina, IL-2R, angiotensina II, recuento de eosinófilos/basófilos¹⁸⁸ Otros trabajos en cambio, no han detectado diferencias significativas en la relación de niveles de Ct y biomarcadores séricos.¹⁸⁹

Existen algunas limitaciones al interpretar el valor Ct, como serían el no expresarse con valores lineales, la dependencia del resultado con el tipo y calidad de la toma, manejo de la muestra, o variaciones significativas inter e intraprueba.¹⁹⁰ Es más, la máxima carga viral se alcanza antes de la aparición de los síntomas, se mantiene hasta el 3-5º día para posteriormente ir decayendo hasta hacerse indetectable (la duración media de la replicación viral suele ser de 17 días) la existencia de un ciclo circadiano de la carga viral o la mayor duración de la infección en las nuevas variantes del SARS-COV-2.¹⁹¹

Así pues, el valor Ct no se debe utilizar en la cuantificación de la carga viral, la persistencia del ARN viral indica el estado de la respuesta inmunitaria y no la gravedad de la enfermedad por lo que la interpretación del valor Ct hay que tomarlo con precaución y siempre en el contexto clínico del paciente

El cuarto estudio, constata que el ICh permite estratificar de forma rápida y precoz el riesgo de mortalidad de pacientes atendidos por COVID-19 y que la adición de un biomarcador con potente asociación a la mortalidad, como la Tnc, puede mejorar este poder predictivo. El ICh es el instrumento más frecuentemente utilizado en la evaluación pronóstica de pacientes con comorbilidad ya que se correlaciona significativamente con mortalidad, discapacidad, reingresos y estancia hospitalaria media, calidad de vida relacionada con la salud y costes, con buena validez predictiva. Sigue siendo un excelente

índice pronóstico en muchos y diferentes escenarios clínicos como infecciones,¹²² SCA¹⁹² y en general, en pacientes atendidos en los servicios de urgencias.¹⁹³

Hay muy poca información sobre la utilidad del ICh en pacientes hospitalizados por COVID-19. En una amplia serie de más de 3000 pacientes atendidos en el estado de Luisiana de Estados Unidos, en la que se compara las características y la evolución entre pacientes de raza blanca no hispánicos y de raza negra no hispánicos¹⁹⁴ se analizó el ICh. Los pacientes de raza negra tenían más prevalencia de obesidad, diabetes, hipertensión y enfermedad renal crónica en relación a pacientes y raza blanca. Así mismo, fueron hospitalizados más frecuentemente que los pacientes de raza blanca. En el análisis estadístico multivariado, la raza negra, la edad, el ICh, un seguro de asistencia público (Medicar o Medicaid) la residencia en áreas de bajo ingreso económico y la obesidad fueron factores relacionados con el ingreso hospitalario. Sin embargo, con respecto a la mortalidad hospitalaria tan solo en el análisis multivariado se decretó como factores predictores la frecuencia respiratoria elevada, el lactato elevado, la creatinina como la procalcitonina como el bajo recuento de plaquetas o de linfocitos.

En nuestro estudio hemos identificado que una puntuación de 3 o más en el ICh predice mortalidad en pacientes afectos de COVID-19 y la presencia de daño miocárdico en estos pacientes incrementa su riesgo. Se han utilizado varias escalas para predecir el riesgo de mortalidad en pacientes diagnosticados de COVID-19: APACHE II, SOFA, PSI o FINE y CURB-65^{113,195-196} que hemos detallado en apartados previos. Sin embargo, Poses et al¹⁹⁷ han demostrado menor validez del ICh respecto al APACHE II en relación a la mortalidad. Estos resultados se pueden ver alterados debido a que, entre las limitaciones básicas del ICh está la inclusión de datos de solo 19 enfermedades validadas y la exclusión de enfermedades hematológicas no malignas como la anemia.

Los pacientes de mayor edad y con muy alto riesgo cardiovascular son los que presentan un pronóstico sombrío de la enfermedad, condicionado en parte por la respuesta sistémica del virus y los efectos secundarios de los tratamientos prescritos en la fase aguda de la enfermedad. Por tanto, una visión global de la complejidad de los pacientes fruto del acúmulo de enfermedades adquiridas cronológicamente, una correcta

valoración de la comorbilidad y datos objetivos de afectación cardíaca o sistémica como corresponden a la elevación de Tnc, puede aportarnos importante información para la toma de decisiones clínica.

Los pacientes afectos de hipertensión arterial, diabetes, enfermedades del sistema respiratorio y enfermedad cardiovascular, pero también los que tienen una puntuación alta en el ICh son la población diana a la que se le debe recomendar sistemáticamente la vacuna del SARS-COV-2, al igual que otros virus respiratorios.¹⁹⁸

Enfatizar en la importancia de la prevención primaria de la infección por SARS-COV2, es sin duda, la mejor medida para reducir la incidencia de complicaciones a largo plazo, por eso sería interesante incluir la atención al riesgo cardiovascular en las unidades dedicadas a la atención del COVID persistente.

7. LIMITACIONES

A continuación, se presentan las limitaciones de los estudios realizados:

En primer lugar, se deben mencionar las limitaciones inherentes a la naturaleza del diseño retrospectivo y observacional de los estudios, realizados en único centro y con un tamaño muestral reducido, y su realización en base a la historia clínica electrónica de los pacientes, pueda traer como consecuencia la ausencia de algunos datos clínicos de interés, en especial aquellos relacionados con los antecedentes médicos. La determinación de biomarcadores se realizó principalmente en la primera analítica o en las primeras 24 horas de ingreso y no se dispone, en la mayoría, de otras determinaciones durante la evolución de la enfermedad.

En segundo lugar, para el análisis multivariado con fines pronósticos, fue el investigador quien determinó el conjunto de potenciales variables para su valoración, otras variables no recogidas tales como los hallazgos radiológicos por TC, información de parámetros de oxigenación como el ratio Pa/Fi o el índice de ROX no fueron exploradas y, por tanto, puede ser que haya dado lugar a un resultado incorrecto o sesgado. Tampoco se conoce la posible repercusión en la función ventricular de los pacientes con daño miocárdico, ya que la práctica del ecocardiograma en nuestra cohorte fue anecdótica. Asimismo, la determinación de la carga viral fue medida en el momento del ingreso y únicamente fueron obtenidas de muestras del tracto respiratorio superior y los casos levemente sintomáticos y asintomáticos no hospitalizados no fueron reclutados en nuestro estudio lo que puede haber sesgado los resultados.

En tercer lugar, el diagnóstico de infección por COVID-19 se consideró confirmado o descartado con base en el resultado de las pruebas de PCR y serologías, aunque la sensibilidad y especificidad de estas pruebas son muy altas, no puede descartarse la posibilidad de falsos positivos y falsos negativos.

En cuarto lugar, el grupo con COVID-19 descartada, es heterogéneo, aunque predominan los pacientes con enfermedad infecciosa de índole respiratoria.

Finalmente, aunque se trata de un análisis estadístico multivariado, existen variables confusoras no ajustadas que han podido influir en los resultados.

8. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Siguiendo los objetivos planteados y los resultados obtenidos en esta tesis doctoral, podemos concluir que:

- 1- En pacientes atendidos en Urgencias con infección COVID descartada o confirmada, la detección de daño miocárdico es frecuente y en ambos escenarios, es predictor de mortalidad a 30 días en similar grado.
- 2- Los pacientes con infección COVID-19 presentan elevación de biomarcadores cardíacos, de los cuales, la elevación de Troponina en comparación al dímero-D, PCR y LDH, muestra mejor rendimiento para predecir mortalidad por COVID-19
- 3- El análisis indirecto de la carga viral mediante el Ct en pacientes ingresados con infección por COVID-19 confirmada no permite detectar pacientes con mayor riesgo de presentar una evolución desfavorable en comparación a otros biomarcadores séricos con impacto pronóstico en la mortalidad por COVID-19
- 4- En pacientes con infección COVID-19, la elevación de troponina como marcador de daño miocárdico y el índice de comorbilidad de Charlson elevado identifica a un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo de mortalidad a corto plazo

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733.
2. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579:265-269.
3. Lvov DK, Alkhovsky SV, Kolobukhina LV, et al. [Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 on Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, S. S. lessons of S.-C. outbreak.]. *Vopr Virusol*. 2020;65(1):6-15
4. Hu, B., Guo, H., Zhou, P, et al Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):141-154
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793.
6. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-523.
7. Eurosurveillance Editorial Team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill*. 2020;25(5):200131e.
8. McFee RB. SARS 2 human coronavirus (COVID -19, SARS-COV2) *Dis Mon*. 2020;66(9):101063.

9. Yan R, Zhang Y, Li Y, et al . Basis for the recognition of SARS-COV 2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367(6485):1444-1448.
10. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 *Nature*. 2020;581(7809):465-469.
11. McIntosh, K., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses, Including Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Middle East Respiratory Syndrome (MERS). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 1928 - 1936.e2*.
12. Helms, J., Tacquard, C., Severac, F et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine, 46(6)*, 1089–1098.
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task - Authors' reply. *Lancet*. 2020;395(10238):e100.
14. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
15. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-1687
16. Lai CC, Shih TP, Ko WC, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924

17. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
18. Chang TJ, Yang DM, Wang ML, et al. Genomic analysis and comparative multiple sequences of SARS-CoV2. *J Chin Med Assoc*. 2020;83(6):537-543.
19. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574
20. Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, et al. Description and Proposed Management of the Acute COVID-19 Cardiovascular Syndrome. *Circulation*. 2020;141(23):1903-1914.
21. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina [Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system]. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(6):230-236.
22. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiol Rev*. 2018;98(1):505-553.
23. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al. Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la enfermedad cardiovascular. *Revista Española de Cardiología (Print)*. 2004;57(12):1213-32.

24. 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;395(10229):1054-1062.
25. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
26. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-1681.
27. Aleksova A, Gagno G, Sinagra G, et al. Effects of SARS-CoV-2 on Cardiovascular System: The Dual Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as the Virus Receptor and Homeostasis Regulator-Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(9):4526.
28. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T ,et al . Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-1659.
29. De Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020;395(10238):1705-1714.
30. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2582.

31. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431-2440.
32. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020;226:49-59.
33. Devaux CA, Rolain JM, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;53(3):425-435.
34. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577-582.
35. Delikhon M, Guzman MI, Nabizadeh R, et al. Modes of Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Factors Influencing on the Airborne Transmission: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):395.
36. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S, et al. SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms [published correction appears in JAMA Netw Open. 2021 Feb 1;4(2):e211383]
37. Stawicki SP, Jeanmonod R, Miller AC, et al. The 2019-2020 Novel Coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) Pandemic: A Joint American College of Academic International Medicine-World Academic Council of Emergency

Medicine Multidisciplinary COVID-19 Working Group Consensus Paper. *J Glob Infect Dis.* 2020;12(2):47-93.

38. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2020;395(10242):1973-19879
39. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2020;98(1):115094.
40. Tsai SC, Lu CC, Bau DT, et al. Approaches towards fighting the COVID-19 pandemic (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47(1):3-22.
41. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, et al. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol.* 2020;183(3):431-442.
42. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA.* 2020;323(20):2089-2090. doi:10.1001/jama.2020.6771
43. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2451-2460.
44. Wang Y, Lu X, Li Y, et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(11):1430-1434.

45. WHO reference laboratories providing confirmatory testing for COVID-19. World Health Organization 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/who-reference-laboratories-providing-confirmatory-testing-for-covid-19>.
46. Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):12-16.
47. Byambasuren, Oyungerel and Cardona, Magnolia and Bell, et al. Estimating the Extent of True Asymptomatic COVID-19 and Its Potential for Community Transmission: Systematic Review and Meta-Analysis (4/23/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3586675>
48. López PGT, Ramírez SMLP, Torres AMS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2020;29(1):5-15.
49. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
50. Chu H, Chan JF, Wang Y, et al. Comparative Replication and Immune Activation Profiles of SARS-CoV-2 and SARS-CoV in Human Lungs: An Ex Vivo Study With Implications for the Pathogenesis of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1400-1409.
51. Garg S, Kim L, Whitaker M, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):458-464

52. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
53. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. 2020;41(2):145-151.
54. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620-2629
55. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E78
56. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;214(6):1280-1286
57. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, et al. Radiology Department Preparedness for COVID-19: *Radiology* Scientific Expert Review Panel. *Radiology*. 2020;296(2):E106-E112
58. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series *Lancet*. 2020;396(10247):320-332.
59. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med*. 2021;176:106239

60. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. 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(5):475-481
61. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2255-2273
62. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199-1207.
63. Estenssoro E, Loudet CI, Ríos FG, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(9):989-998
64. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area . *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059.
65. Mehta NS, Mytton OT, Mullins EWS, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19): What Do We Know About Children? A Systematic Review. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2469-2479.
66. To KK, Sridhar S, Chiu KH, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):507-535.
67. Tisminetzky M, Delude C, Hebert T, et al. Age, Multiple Chronic Conditions, and COVID-19: A Literature Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022;77(4):872-878
68. Tang X, Du RH, Wang R, et al. Comparison of Hospitalized Patients With ARDS Caused by COVID-19 and H1N1. *Chest*. 2020;158(1):195-205

69. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49:129-133
70. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-765
71. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241955.
72. Rodríguez A, Ruiz-Botella M, Martín-Loeches I, et al. Deploying unsupervised clustering analysis to derive clinical phenotypes and risk factors associated with mortality risk in 2022 critically ill patients with COVID-19 in Spain. *Crit Care.* 2021;25(1):63.
73. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res.* 2020;126(10):1443-1455
74. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95
75. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, et al. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care.* 2020;24(1):287.
76. Masson S, Caironi P, Fanizza C, et al. Sequential N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Cardiac Troponin Measurements During Albumin

Replacement in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock. *Crit Care Med.* 2016;44(4):707-716

77. Monto AS, Kioumeh F. The Tecumseh Study of Respiratory Illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966--1971. *Am J Epidemiol.* 1975;102(6):553-563.
78. Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, et al. Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2446-2454.
79. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(18):2231-2264.
80. Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Myocardial Infarction, Myocardial Injury, and Nonelevated Troponins. *Am J Med.* 2016;129(4):446.e5-446.e21
81. Torres A, Blasi F, Dartois N, et al. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax.* 2015;70(10):984-989
82. Vasile VC, Chai HS, Abdeldayem D, et al. Elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with sepsis. *Am J Med.* 2013;126(12):1114-1121
83. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113.

84. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(5):533-546.
85. Sandoval Y, Januzzi JL Jr, Jaffe AS. Cardiac Troponin for Assessment of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(10):1244-1258
86. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Cardiovasc Res*. 2022;118(7):1618-1666.
87. Vasile VC, Chai HS, Khambatta S, et al. Significance of elevated cardiac troponin T levels in critically ill patients with acute respiratory disease. *Am J Med*. 2010;123(11):1049-1058.
88. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020;41(39):3827-3835
89. Ruane L, Buckley T, Hoo SYS, et al. Triggering of acute myocardial infarction by respiratory infection. *Intern Med J*. 2017;47(5):522-529.
90. Bardají A, Cedié G, Carrasquer A, et al. Troponin elevation in patients without acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(6):469-476.
91. Alquézar-Arbé A, Sanchís J, Guillén E, et al Utilización e interpretación de la troponina cardiaca para el diagnóstico del infarto agudo miocardio en los servicios de urgencias. *Emergencias*. 2018;30(5):336-349.

92. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-840
93. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(11):2330-2339.
94. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420-422.
95. Jabri A, Kalra A, Kumar A, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open.* 2020;3(7):e2014780.
96. Chang H, Rockman CB, Jacobowitz GR, et al. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(3):597-604.
97. Arachchilage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1233-1234
98. Waite AAC, Hamilton DO, Pizzi R, et al. Hypercoagulopathy in Severe COVID-19: Implications for Acute Care. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1654-1667
99. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-2040.
100. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology,

and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020;116(14):2177-2184.

101. Christ-Crain M, Breidthardt T, Stolz D, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of community-acquired pneumonia. *J Intern Med*. 2008;264(2):166-176.
102. Vakili K, Fathi M, Pezeshgi A, et al. Critical complications of COVID-19: A descriptive meta-analysis study. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(3):433-442.
103. Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2205-2215.
104. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020;142(4):342-353.
105. Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, et al. Marcadores de daño miocárdico en la predicción del pronóstico a corto plazo de los pacientes con COVID-19]. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(7):576-583.
106. Lian J, Jin X, Hao S, et al. Epidemiological, clinical, and virological characteristics of 465 hospitalized cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from Zhejiang province in China. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(5):564-574.
107. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120(5):876-878.

108. Gil Mosquera M, Fernández-Ruiz M, Sanz Rodríguez E, et al. Prediction of pulmonary embolism in patients with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Engl Ed)*. 2022;158(5):206-210.
109. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
110. Zhu Z, Cai T, Fan L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020;95:332-339.
111. Guan X, Zhang B, Fu M, et al. Clinical and inflammatory features based machine learning model for fatal risk prediction of hospitalized COVID-19 patients: results from a retrospective cohort study. *Ann Med*. 2021;53(1):257-266.
112. Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 2020;127:104370.
113. Samprathi M, Jayashree M. Biomarkers in COVID-19: An Up-To-Date Review. *Front Pediatr*. 2021;8:607647.
114. Liang W, Liang H, Ou L, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2020;180(8):1081-1089.
115. Menéndez R, Torres A, Aspa J, et al. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) [Community acquired pneumonia. New guidelines of the Spanish Society of Chest Diseases and Thoracic Surgery (SEPAR)]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(10):543-558

116. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336(4):243-250.
117. Blanquer J, Sanz F. Neumonía adquirida en la comunidad [Community-acquired pneumonia]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46 Suppl 7:26-30
118. Esteban Ronda V, Ruiz Alcaraz S, Ruiz Torregrosa P, et al. Application of validated severity scores for pneumonia caused by SARS-CoV-2. Aplicación de escalas pronósticas de gravedad en la neumonía por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2021;157(3):99-105.
119. Ji D, Zhang D, Xu J, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1393-1399
120. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, et al. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(3):221-229.
121. Tuty Kuswardhani RA, Henrina J, Pranata R, et al . Charlson comorbidity index and a composite of poor outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(6):2103-2109.
122. Murray SB, Bates DW, Ngo L, et al. Charlson Index is associated with one-year mortality in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med*. 2006;13(5):530-536.
123. Miró Ò, Alquézar-Arbé A, Llorens P, et al. Comparison of the demographic characteristics and comorbidities of patients with COVID-19 who died in Spanish

hospitals based on whether they were or were not admitted to an intensive care unit.. *Med Intensiva (Engl Ed)*. 2021;45(1):14-26.

124. Molloy DW, Guyatt GH, Alemayehu E, et al. Factors affecting physicians' decisions on caring for an incompetent elderly patient: an international study. *CMAJ*. 1991;145(8):947-952.
125. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-710.
126. Brinkman S, Bakhshi-Raiez F, Abu-Hanna A, et al. External validation of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation IV in Dutch intensive care units and comparison with Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and Simplified Acute Physiology Score II. *J Crit Care*. 2011;26(1):105.e11-105.e1.05E18.
127. Martínez-Lacalzada M, Viteri-Noël A, Manzano L, et al. Predicting critical illness on initial diagnosis of COVID-19 based on easily obtained clinical variables: development and validation of the PRIORITY model. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(12):1838-1844
128. Wang Y, Kang H, Liu X, et al. Combination of RT-qPCR testing and clinical features for diagnosis of COVID-19 facilitates management of SARS-CoV-2 outbreak. *J Med Virol*. 2020;92(6):538-539.
129. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):2000045.

130. Centers for Disease Control. Division of viral diseases. 2020. Realtime Rt-PCR panel for detection of 2019-novel coronavirus: instructions for use. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/downloads/rt-pcr-panel-for-detection-instructions.pdf>.
131. World Health Organization. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 19 March 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331501>.
132. Langa LS, Sallent LV, Díez SR. Interpretación de las pruebas diagnósticas de la COVID-19. FMC : Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria. 2021 Mar;28(3):167-173
133. Böger B, Fachi MM, Vilhena RO, et al. Systematic review with meta-analysis of the accuracy of diagnostic tests for COVID-19. *Am J Infect Control*. 2021;49(1):21-29.
134. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med*. 2020;383(6):e38.
135. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, et al. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):262-267.
136. Chaimayo C, Kaewnaphan B, Tanlieng N, et al. Rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay in comparison with real-time RT-PCR assay for laboratory diagnosis of COVID-19 in Thailand. *Virology*. 2020;17(1):177.
137. Lai CKC, Lam W. Laboratory testing for the diagnosis of COVID-19. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021;538:226-230.

138. Xiang F, Wang X, He X, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1930-1934.
139. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613.
140. Xie J, Ding C, Li J, et al. Characteristics of patients with coronavirus disease (COVID-19) confirmed using an IgM-IgG antibody test. *J Med Virol*. 2020;92(10):2004-2010
141. Shyu D, Dorroh J, Holtmeyer C, et al. Laboratory Tests for COVID-19: A Review of Peer-Reviewed Publications and Implications for Clinical Use. *Mo Med*. 2020;117(3):184-195.
142. Elfiky AA. SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp) targeting: an *in silico* perspective. *J Biomol Struct Dyn*. 2021;39(9):3204-3212.
143. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;323(22):2249-2251.
144. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6):e00557-20
145. Reina J, Morales C, Busquets M, et al. Usefulness of Ct value in acute respiratory infections caused by respiratory syncytial virus A and B and influenza virus A (H1N1)pdm09, A (H3N2) and B. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018;36(6):332-335

146. Tom MR, Mina MJ. To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2252-2254.
147. Xing Y, Mo P, Xiao Y, et al. Post-discharge surveillance and positive virus detection in two medical staff recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), China, January to February 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(10):2000191
148. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore [published correction appears in JAMA. 2020 Apr 21;323(15):1510]. *JAMA*. 2020;323(15):1488-1494.
149. Bullard J, Dust K, Funk D, et al. Predicting Infectious Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 From Diagnostic Samples. *Clin Infect Dis*. 2020;71(10):2663-2666.
150. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J, et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1059-1061.
151. Albert E, Ferrer B, Torres I, et al. Amplification of human β -glucuronidase gene for appraising the accuracy of negative SARS-CoV-2 RT-PCR results in upper respiratory tract specimens. *J Med Virol*. 2021;93(1):48-50.
152. Chu CM, Poon LL, Cheng VC, et al. Initial viral load and the outcomes of SARS. *CMAJ*. 2004;171(11):1349-1352
153. Rao SN, Manissero D, Steele VR, et al. Correction to: A Systematic Review of the Clinical Utility of Cycle Threshold Values in the Context of COVID-19. *Infect Dis Ther*. 2020;9(3):587

154. Yu F, Yan L, Wang N, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):793-798
155. Zheng S, Fan J, Yu F, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443.
156. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4197-e4205.
157. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect*. 2020;81(3):357-371.
158. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med*. 2020;382(12):1177-1179
159. Argyropoulos KV, Serrano A, Hu J, et al. Association of Initial Viral Load in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Patients with Outcome and Symptoms. *Am J Pathol*. 2020;190(9):1881-1887
160. To KK, Tsang OT, Leung WS, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):565-574
161. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312-320.

162. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.
163. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-1408.
164. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826.
165. Emani VR, Goswami S, Nandanoor D, et al. Randomised controlled trials for COVID-19: evaluation of optimal randomisation methodologies-need for data validation of the completed trials and to improve ongoing and future randomised trial designs. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;57(1):106222.
166. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
167. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia : An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133(7-8):303-311.
168. Patrucco F, Gavelli F, Fagoonee S, et al. Current treatment challenges in the COVID-19 pandemic. *Pol Arch Intern Med.* 2021;131(9):854-861.
169. Rajan S, Khunti K, Alwan N, et al. *In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID.* Copenhagen (Denmark): European Observatory on Health Systems and Policies; 2021.

170. Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, et al. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. *Front Immunol.* 2021;12:700782.
171. Guía clínica para la atención del paciente LONG COVID/COVID PERSISTENTE. Documento colaborativo entre colectivos de pacientes y sociedades científicas. (2021)
https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA_CLINICA_COVID_Persistent_20210501_version_final.pdf
172. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802-810.
173. Diris JH, Hackeng CM, Kooman JP, et al. Impaired renal clearance explains elevated troponin T fragments in hemodialysis patients. *Circulation.* 2004;109(1):23-25.
174. Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation.* 2020;141(22):1733-1735.
175. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-1273.
176. Gao YP, Zhou W, Huang PN, et al. Normalized Cardiac Structure and Function in COVID-19 Survivors Late After Recovery. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:756790.
177. Task Force for the management of COVID-19 of the European Society of Cardiology
European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of

cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis *Eur Heart J.* 2022;43(11):1033-1058.

178. Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-590.
179. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Menéndez R, et al. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *J Infect.* 2020;80(5):e23-e24.
180. Smilowitz NR, Nguy V, Aphinyanaphongs Y, et al. Multiple Biomarker Approach to Risk Stratification in COVID-19. *Circulation.* 2021;143(13):1338-1340.
181. Weidmann MD, Ofori K, Rai AJ. Laboratory Biomarkers in the Management of Patients With COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(3):333-342.
182. Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586-590.
183. Li P, Wu W, Zhang T, et al. Implications of cardiac markers in risk-stratification and management for COVID-19 patients. *Crit Care.* 2021;25(1):158.
184. Luo Y, Liu C, Guan T, et al. Association of ACE2 genetic polymorphisms with hypertension-related target organ damages in south Xinjiang. *Hypertens Res.* 2019;42(5):681-689.

185. Mukae S, Itoh S, Aoki S, et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J Hum Hypertens*. 2002;16(12):857-863.
186. Williamson EJ, McDonald HI, Bhaskaran K, et al. Risks of covid-19 hospital admission and death for people with learning disability: population based cohort study using the OpenSAFELY platform. *BMJ*. 2021;374:n1592
187. Perpiñan C, Bertran L, Terra X, et al. Predictive Biomarkers of COVID-19 Severity in SARS-CoV-2 Infected Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *J Pers Med*. 2021;11(3):227.
188. Rabaan AA, Tirupathi R, Sule AA, et al. Viral Dynamics and Real-Time RT-PCR Ct Values Correlation with Disease Severity in COVID-19. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1091.
189. Salvatore PP, Dawson P, Wadhwa A, et al. Epidemiological Correlates of Polymerase Chain Reaction Cycle Threshold Values in the Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):e761-e767.
190. Serrano-Cumplido A, Ruiz Garcia A, Segura-Fragoso A, et al. Aplicación del valor umbral del número de ciclos (Ct) de PCR en la COVID-19 [Application of the PCR number of cycle threshold value (Ct) in COVID-19]. *Semergen*. 2021;47(5):337-341.
191. Romero-Gómez MP, Gómez-Sebastian S, Cendejas-Bueno E, et al. Ct value is not enough to discriminate patients harbouring infective virus. *J Infect*. 2021;82(3):e35-e37

192. Radovanovic D, Seifert B, Urban P, et al. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002-2012. *Heart*. 2014;100(4):288-294
193. Vázquez-García D, De-la-Rica-Escuín M, Germán-Bes C, et al. Características epidemiológicas de los pacientes fallecidos en los servicios de urgencias hospitalarios del sistema aragonés de salud y su relación con el índice de comorbilidad. *Emergencias*. 2020;32(3):162-168.
194. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, et al. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2534-2543.
195. Zimmerman JE, Kramer AA, McNair DS, et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) IV: hospital mortality assessment for today's critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1297-1310
196. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-887.
197. Satici C, Demirkol MA, Sargin Altunok E, et al. Performance of pneumonia severity index and CURB-65 in predicting 30-day mortality in patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;98:84-89
198. Poses RM, McClish DK, Smith WR, et al. Prediction of survival of critically ill patients by admission comorbidity. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(7):743-747.

