

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA**

**Injuria miocárdica como predictor de mortalidad en pacientes con
neumonía por Covid19**

**Área de Investigación:
Medicina Humana**

Autor:

M. C. ALFREDO VASQUEZ MEZA

Asesor:

Zamora Rodríguez, Carlos

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1593-969X>

TRUJILLO - PERÚ

2023

I. DATO GENERALES

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Injuria miocárdica como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por covid19.

2. LINEA DE INVESTIGACIÓN

Ciencias Médicas, Cardiología.

3. TIPO DE INVESTIGACIÓN

3.1 De acuerdo a la orientación o finalidad: Aplicada Transversal

3.2 De acuerdo a la técnica de contrastación: Analítico Retrospectivo

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADÉMICO

Unidad de Segunda Especialidad de la Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1 AUTOR: M.C Alfredo Vásquez Meza

5.2 ASESOR: Dr. Carlos Zamora Rodríguez

6. INSTITUCIÓN Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO

Localidad: La Esperanza Trujillo

Institución: Hospital Alta Complejidad Virgen de la Puerta – Servicio de Hospitalización.

7. DURACIÓN

6 Meses: 01 de junio 2022 al 30 de noviembre 2022.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

En este estudio será analizado si la injuria de miocardio determina ser un predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados que presentan diagnóstico de neumonía por Covid19 atendidos en el Hospital de Alta complejidad “Virgen de la Puerta” entre mayo 2020 y mayo 2021. El desarrollo se realizará mediante un tipo de estudio Analítico transversal de cohorte retrospectivo. La información será recolectada mediante historia clínica y el registro electrónico hallado en el Sistema de Gestión Asistencial de Salud - Red Essalud y del certificado de defunción hallado en el periodo de estudio, de esta forma poder obtener los datos de 126 pacientes que cumplan con los criterios de inclusión. Los datos recolectados se plasmarán en cuadros tomando en cuenta la media, mediana, moda y frecuencias dentro del análisis descriptivo de las variables; de la misma forma, el análisis completo se obtendrá del SPSS26, y elaborándose tablas de doble entrada.

En cuanto a la Injuria Miocárdica (nivel de Troponina superior al percentil 99) como predictor de mortalidad se contrastará empleando el test Chi² con independencia de criterios y regresión logística para evaluar dicho sustento de Injuria miocárdica como valor predictivo.

Se considerará significancia estadística si $p < 0.05$. De demostrar, dicho estudio, se tomará relevancia el poder identificar la injuria miocárdica mediante la medición de troponina en cada paciente hospitalizado con diagnóstico de neumonía por Covid19 y precozmente contar con un pronóstico de mortalidad.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Covid19 como enfermedad es una de las infecciones por sars-cov2 más letales dentro de la década. Desde sus primeros casos reportados en Diciembre 31 del 2019, Wuhan, provincia Hubei del País de China,¹ posteriormente la infección por SARS-COV-2 (síndrome agudo respiratorio severo) afecta a más de 114 países, siendo denominada por

la OMS como pandemia global en Marzo 11 del 2020;² tras esta problemática mundial, el primer caso confirmado en Perú se dio a conocer el 6 de marzo 2020 y en su rápida propagación exponencial se observó que la mayor complicación se da en la población con comorbilidad crónica y género masculino ³; ya que muchos de ellos desarrollan formas severas llegando a ser letal en corto plazo por complicaciones cardiovasculares.⁴

Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) detallan que la mortalidad del 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2021 fue de aproximadamente 14,9 millones ⁵ , motivo por el cual se continua con las medidas de contingencia para su propagación y la mejora en el manejo de las causas de mayor mortalidad; se sabe que la infección por sars-cov2 desencadena diversos estados de complicación cardiovascular generando daño miocárdico y contribuye al aumento de morbimortalidad.⁶ Durante la etapa inicial de pandemia por covid19, se atribuía a que sólo generaba síntomas respiratorios; sin embargo tras la cantidad de casos exponenciales de pacientes infectados, se constató que la enfermedad cardiovascular formaba papel fundamental tanto en el desarrollo como en el pronóstico de la infección. ⁷

En estadios clínicos severos de un estudio retrospectivo con una muestra de 41 pacientes, se observó que la prevalencia de complicaciones cardiovasculares fue de 7% y posteriormente aumentó hasta en un 28% ⁸, sobretodo en pacientes gerontos, género masculino y con patología cardiovascular previa; es importante resaltar que los pacientes con enfermedad cardiovascular son significativamente más propensos a presentar un nivel sérico de Troponina(TnT) elevada mostrada en un 64% a comparación de pacientes sin patología cardiovascular, lo que demuestra una mayor susceptibilidad e injuria cardíaca relacionada a una enfermedad crónica subyacente. ⁹

Tras un artículo de revisión elaborado en Perú -La Libertad sobre covid19 ¹⁰ se indica que la patología cardíaca incrementa el riesgo de una enfermedad más grave, al igual que el género masculino y edad

avanzada; además la injuria miocárdica secundaria a covid19 complicado también se evidencia mediante el aumento significativo o progresivo de Troponina sérica (superior al percentil 99). Ante tales eventos, es de suma importancia que se tome en cuenta estos niveles de Troponina (Tnl) con la finalidad de prever un tratamiento pertinente para evitar mayor mortalidad en pacientes hospitalizados.

El Hospital “Virgen de la Puerta” , conocido como el nosocomio de Alta Complejidad y centro de referencia principal para pacientes con diagnóstico covid19 a nivel de Región Norte del Perú, actualmente no tiene estudios que aborden la injuria del miocardio como predictor de mortalidad de pacientes diagnosticados con COVID 19, asimismo se observa que, debido a la gran afluencia de personas que presentan este diagnóstico y la falta de acceso oportuno al sistema de salud , se registra mayor incidencia de casos covid19 complicados que ingresan al servicio de hospitalización, dónde durante la evaluación de ingreso, muchos de ellos ya presentan comorbilidades crónicas susceptibles a injuria miocárdica por lo que la toma sérica de biomarcador (Troponina) para injuria cardiaca nos brindará una mejor orientación de tratamiento y pronóstico de mortalidad.

PROBLEMA:

¿La Injuria miocárdica es un predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por covid19 atendidos en el servicio de Hospitalización del Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo mayo 2020 a mayo 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Shi S, et al. (china 2020),¹¹ tuvieron una muestra de 187 pacientes con diagnóstico de COVID19. Se encontró que el 23% falleció y del total de defunciones el 27,88% presentaron injuria miocárdica en quienes el 64% presentó niveles elevados de troponina; posteriormente expandieron la

muestra de su estudio de cohorte en 416 pacientes, una de sus conclusiones fue que el 19,7% padeció injuria del miocardio (Troponina I de alta sensibilidad sobre el percentil 99 del límite referencial, sin considerar cambios ecocardiográficos o electrocardiográficos), la edad avanzada fue prevalente- edad media de 64 años (rango de 21 – 95 años) y el 50% fueron de género femenino (211). En ese sentido, señalan que los pacientes con neumonía por covid19 hospitalizados que presentan injuria del miocardio en el desarrollo de la enfermedad necesitaron ventilación mecánica, con una alta tasa secuelar y predispuesto a mayor evento cardiovascular a corto plazo (infarto miocardio, arritmias, etc.); concluyendo una vez más que la troponina elevada significa daño miocárdico y es predictivo no sólo de gravedad sino también de mortalidad a corto plazo durante la hospitalización.

Wibowo A, et al. (Indonesia, 2020), tras una revisión sistemática y metaanálisis, incluyó a 12,262 pacientes hospitalizados con neumonía por covid19 de 13 estudios diversos; detalla que la tasa de mortalidad ascendió al 23% (intervalo 20-26%) evidenciándose niveles de troponina sérica incrementada (superior al percentil 99) en el 31% (intervalo 23-38%) de los pacientes hospitalizados. De la misma forma se halló 4.75 de Odds Ratio (OR) al asociar troponina elevada con mortalidad [intervalo de confianza (IC) del 95 % 4,07-5,53; $P < 0,001$]. Al evaluar la metaregresión, no se observó variación con la edad ($P = 0,218$), patología coronaria ($P = 0,864$), hipertensión arterial ($P = 0,182$), sexo masculino ($P = 0,707$) ni diabetes mellitus ($P = 0,906$). Al medir valores de prueba diagnóstica se halló que la troponina sérica elevada presentó un 55% de sensibilidad y 80% de especificidad relacionada a la mortalidad en pacientes con covid19. Tras estos hallazgos del metaanálisis se concluyó que la probabilidad de mortalidad en pacientes hospitalizados con diagnóstico de covid19 que presentan troponina elevada fue del 45% y del 14% en pacientes con troponina no elevada.¹²

Xiaochen Li, et al (China 2020) tras analizar a 548 pacientes en un estudio retrospectivo dentro del nosocomio de Tongji, concluyó que el 38.3%

(210) eran adultos mayores a 65 años; de ellos el 50.9% fueron de género masculino quienes progresaban a la vez a cuadros más graves de neumonía por covid19 (56.9% vs no graves 45.2%; $p= 0.006$). Durante la regresión de Cox los factores de riesgo asociados a muerte fue el género masculino (HR 1.7; IC 95%) y la edad mayor de 65 años (HR 1.7; IC 95%). Para culminar su estudio concluyeron que la mortalidad de covid19 de mayor en casos graves (32.5%) vs no graves (1.1%).¹³

Majure D, et al. (Estados Unidos 2020), tras un estudio de regresión logística en 11,159 pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Instituto Nacional de Salud Gubernamental de Estados Unidos, a 6,247 pacientes se seleccionaron para una evaluación de troponina dentro de las 48 horas de ingreso a hospitalización. Teniendo como resultado que el 71 % de estos pacientes tenían valores de troponina sérica normal, 15 % niveles ligeramente elevados de troponina y el 14 % niveles muy elevados. Se observó de la misma forma que los marcadores de fase aguda y marcadores inflamatorios estaban significativamente elevados en pacientes con valores elevados de injuria miocárdica en comparación con los de troponina normal. De la misma forma se evaluó mortalidad, donde se observó que valores de Troponina sérica elevada (mayor a percentil 99) presentó un OR de 2 y 4 con un intervalo de confianza del 95% ($p < 0,001$), concluyendo que los pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 que tuvieron niveles de troponina elevados y muy elevados presentaron mayor mortalidad.¹⁴

Lombardi C, et al.¹⁵ (Italia 2020), en su estudio analítico transversal multicéntrico que incluyó a 614 pacientes del área de hospitalización con diagnóstico de covid19 confirmado, los resultados incluyeron que la edad media fue de 67 años, predominando el sexo masculino con 70.8%. Al evaluar niveles de troponina plasmática, se encontró que el 45.3% ($n=278$) presentó niveles elevados con predominancia en pacientes con edad media de 64 años (13.6%), en cuanto a comorbilidades, prevaleció la hipertensión en el 50.5% ($n=168$, $p < 0,001$), fibrilación 9.9% ($n=33$, $p < 0,001$), insuficiencia cardíaca 7,2 % ($n=24$, $P < 0,001$) y enfermedad

arterial coronaria 15% (n=50, P < 0,001). A la evaluación laboratorial se halló que los niveles incrementados de troponina se relacionaron con un aumento de la mortalidad durante la estancia hospitalaria, Odds ratio de 1,71 ; 37 % fallecidos frente a 13 % de fallecidos sin nivel de troponina elevada; (IC del 95 %, P = 0,01); cabe aclarar que estos datos fueron independientes a la insuficiencia cardiaca concomitante. Por tanto, se concluye que los niveles elevados de troponina en pacientes con covid19 se asocia como variable independiente a la mortalidad hospitalaria y a un mayor riesgo de presentar complicaciones cardiovasculares y no cardiovasculares durante el ingreso a hospitalización.

De Micheli, et al. (Italia 2021), realizaron un estudio retrospectivo en el servicio de Emergencia dónde seleccionaron 426 pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por covid19 a quienes se midió Troponina sérica, obteniéndose que el 73.5% (313) de pacientes presentaron injuria miocárdica. Tras el análisis de medida de asociación, se obtuvo un Odds Ratio de 9 [intervalo de confianza 95%, p<0.0001] posicionándose a la Injuria miocárdica como marcador de mal pronóstico y predictor altamente significativo de mortalidad durante la estancia hospitalaria en pacientes con covid19. Valor de sensibilidad para Troponina sérica del 97,8 % (IC del 95 %) y un valor predictivo negativo del 99,2 %.¹⁶

Shyam, et al. (Reino Unido 2022), realizó un estudio observacional retrospectivo a 402 pacientes del Hospital Universitario de Homerton Londres, en la cual incluyó datos demográficos, bioquímicos y resultado primario de mortalidad a los 28 días de ingreso hospitalario recopilados de la historia clínica, según el estudio de prueba Chi2 se concluyó que aquellos pacientes covid19 con troponina negativa tuvieron mayor supervivencia en contraste con los que tuvieron resultados positivos de troponina. La injuria miocárdica representó una sensibilidad del 88% y una especificidad del 62.9% como marcador pronóstico de mortalidad a corto plazo en pacientes hospitalizados con covid19 (Odds ratio 2.97, IC 95%, p=0.008).¹⁷

Zapata G, et al. (Argentina 2022) realizó un estudio observacional prospectivo multicéntrico nacional con 2378 pacientes registrados en RACCOVID-19 con diagnóstico confirmado de neumonía por Covid19, dónde el 15% (363) de los pacientes se halló con injuria miocárdica (Tnl elevados), los pacientes con Tnl elevado mostró mayor tasa de antecedentes cardiometabólicos y se encontraban en estado grave de la enfermedad por covid19. Se obtuvo una tasa de mortalidad general del 19.3% (523) en los cuales el 43% tuvo mortalidad a corto plazo directamente proporcional con los valores de Tnl. ($p < 0.001$).¹⁸

Cancha J, et al (Perú 2020) reportó el caso de un paciente varón joven ingresado a hospitalización con diagnóstico confirmado por covid19 quien presentó síntomas cardiacos asociado a valor elevado de Tnl en 4.75ng/ml (vn:<0,1ng/ml) superior al percentil 99 asociado a cambios electrocardiográficos en la 3° semana de haber iniciado la enfermedad por covid19, concluyendo la injuria miocárdica, sin embargo su evolución fue favorable a la semana de ingreso probablemente atribuido a la ausencia de comorbilidad y edad corta. Denotaron la necesidad de reconocer la interacción de daño miocárdico secundario a covid19 mediante la vigilancia temprana de Tnl.¹⁹

Teniendo en cuenta este caso el cual tuvo evolución favorable debido a sus características en género y edad joven; la Sala Situacional Covid19 (Perú 2021) actual indica que los factores de riesgo para complicaciones graves de covid19, mayor injuria miocárdica y alta mortalidad, lo predispone la edad mayor de 60 años, el género masculino y comorbilidades cardiovasculares previas al inicio de la enfermedad.²⁰

4. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La pandemia por la enfermedad de Covid19 generó una crisis gubernamental debido al gran impacto en la salud pública Peruana, consecuente al problema del sistema sanitario institucional debido al rápido agotamiento de recursos, lo que se vio reflejado en el incremento exponencial de letalidad por el virus sars-cov2, siendo la neumonía en

fase grave y crítica el denominador común de mortalidad, más aún con la mutación del virus y sus variantes como la reciente Ómicron; es por eso que la formulación de este proyecto se avoca en la identificación temprana de injuria miocárdica al ingreso hospitalario considerando el parámetro de TnI sérica como biomarcador predictivo de mortalidad en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID 19; de esta forma la intervención oportuna nos da una ventaja para disminuir la tasa de mortalidad en el nosocomio y a la vez direccionar mejor los recursos sanitarios.

Teniendo como precedente los resultados de este estudio se genera una expectativa para poder impulsar investigaciones enfocadas en propuestas que busquen un adecuado tratamiento en la población con covid19 y poder corroborar que la Injuria miocárdica (biomarcador TnI en percentil mayor 99) es un predictor de mortalidad en el contexto de esta patología, lo cual ayudará a poder protocolizar en el servicio de hospitalización su dosaje oportuno.

Es también relevante desde el punto de vista social ya que, los principales beneficiarios será toda persona atendida en el hospital de alta complejidad “Virgen de la Puerta” Trujillo que ingrese con síntomas respiratorios compatible con covid19.

5. OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar si la Injuria miocárdica es un predictor de Mortalidad en pacientes con neumonía por covid19 atendidos en el servicio de Hospitalización-Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo mayo 2020 a mayo 2021.

Objetivos específicos:

- Determinar la mortalidad de pacientes con neumonía por Covid19 sin Injuria de miocardio.
- Determinar la mortalidad de pacientes con neumonía por Covid19 con Injuria de miocardio.

- Determinar el grado de incidencia de injuria miocárdica en pacientes con neumonía con Covid19.
- Describir las variables intervinientes (edad, sexo) en pacientes con injuria miocárdica con neumonía por Covid19

6. MARCO TEORICO

Los coronavirus (cov) es una extensa familia de virus de la familia coronaviridae, recubiertos por ácido ribonucleico (ARN), integrada por cuatro tipos, y siete subtipos que lograron identificarse que afectan al ser humano;²¹ muchos de ellos tienen la capacidad de producir síndromes gripales leves y 3 de ellas producen patología grave con riesgo letal, las primeras 2 se reportaron como epidemias zoonóticas en el 2002 (sars-cov originó el síndrome respiratorio agudo severo) y en el 2012 (mers-cov ocasionó el síndrome respiratorio de Medio Oriente).²² y el 3° es el betacoronavirus conocido como sars-cov2 quien ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo 2 de la enfermedad pandémica actual por covid19 quien posee un genoma ARN monocatenario de 4 proteínas estructurales: Nucleocápside- ARN (N), Espiga (S), Membrana (M) , y Envoltura (E) y 16 proteínas no estructurales, las mismas que son primordiales en la replicación del virus en el ser humano,²³

Este virus fue registrado por primera vez en diciembre 2019 China y desde entonces se expandió exponencialmente por todos los continentes.

Al iniciar la infección por sars-cov2, esta tiene un lapso de incubación y viralización promedio de 14 a 24 días; los síntomas pueden ir desde un curso asintomático, sintomático respiratorio leve y complicaciones respiratorias graves a críticos que conllevan en corto plazo a la mortalidad.²⁴

Es importante saber que los antecedentes clínicos y demográficos facilitarán una mayor estratificación en la fase inicial ambulatoria de la enfermedad, sin embargo, una vez el paciente es ingresado a

hospitalización es primordial contar con biomarcadores que ayuden a clasificar a los pacientes más críticos que tengan pronóstico sombrío para tomar acciones frente a las complicaciones por la insuficiencia respiratoria, respuesta inflamatoria aguda y la disfunción multiorgánica.²⁵

Malavassi F. et al, explicó 4 mecanismos fisiopatológicos posibles de la injuria miocárdica en pacientes con sars-cov2:²⁶

1. Injuria directa al miocardio.
2. Falta de Adaptación ineficaz en el sistema cardiovascular, es decir a causa de una mayor demanda de oxígeno durante la neumonía viral grave, ocasiona una menor distribución de oxígeno sistémico.
3. Desregulación del sistema inmunológico, se encontrará una disfunción de las células T, factor relevante de la patogénesis vascular, falta de respuesta adecuada del huésped a la infección por sars-cov2.
4. Alteración electrolítica y eventos secundarios por la medicación instaurada en covid19 (prolongación del intervalo QT), se considera al tratamiento con azitromicina, cloroquina e hidroxiclороquina.²⁷

Teniendo en cuenta los mecanismos fisiopatológicos que involucra la lesión miocárdica en covid19, una de las principales es la injuria miocárdica directa al cardiomiocito y a nivel angiogénico por su predominancia en el pericito donde la infección por sars-cov2 une sus proteínas de superficie virales a los receptores ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina tipo 2) para luego activar proteasas transmembrana y poder ingresar a las células cardiacas; se ha detallado que estos receptores predominan tanto en nivel cardiaco, angiogénico, como respiratorio.^{28,29} Teniendo esto en cuenta, durante la progresión de la enfermedad podremos evidenciar diferentes trastornos cardiovasculares como injuria miocárdica, arritmias, síndrome coronario agudo, tromboembolismos venosos, lesión en células tanto microvascular como endotelial.

Ahora bien, durante la fase de covid19, esta injuria del miocardio sucede no sólo por daño miocárdico no isquémico, incluye también la hipoxemia por la infección respiratoria grave, inflamación sistémica, sepsis,

estimulación adrenérgica cardíaca incrementada durante la tormenta de citoquinas, disfunción endotelial por baja regulación de receptores ACE2, hipercoagulabilidad y en menor medida daño isquémico miocárdico sobretodo en pacientes con antecedentes cardiovasculares(Infarto tipo I) ^{30,31}. También se acotó que, durante el desarrollo de inflamación severa a nivel sistémico, el miocárdico desarrolla a nivel intersticial una fibrosis como parte de una respuesta inmunológica del interferón , también se halla una respuesta sobre exagerada de las células T auxiliares tipo 1 y 2 (CD8) , y a nivel angiogénico ocasiona hipoxia e inestabilidad de la placa coronaria como mecanismo adicional de injuria.

Nguyen N, y su equipo hallaron que el incremento de citoquinas proinflamatorias como es el caso de interleukina-6 (IL-6) potencia la replicación viral y a la vez inhibe la respuesta de linfocitos CD8+; por tanto, los eventos con daño cardiovascular y sus complicaciones letales se relaciona con el alto índice sérico de IL6. De la misma forma, para valorar laboratorial mente esta injuria de miocardio se define por el incremento del valor de Troponina (Tn) por encima del percentil 99.³²

Según el Grupo de trabajo de la Cuarta Definición Universal de Infarto Agudo de Miocardio; indica que la Injuria Miocárdica es considerada cuando hay evidencia de al menos 1 valor de Troponina sérica (Tn) sobre el límite referencial al percentil 99. ³³

Durante los estudios de He J, se pudo evidenciar que los casos graves de neumonía por covid19 marcaban una elevación significativa de la troponina sérica, lo que indicaba una afectación cardíaca, esta lesión miocárdica a corto plazo se desarrolló como predictor de mortalidad y/o pronóstico de deterioro clínico en pacientes hospitalizados por covid19; ³⁴; por lo que se debe tener en cuenta que dichos pacientes en los cuales se sospecha injuria miocárdica a causa de infección por covid19 deben ser manejados según las guías aprobadas para insuficiencia cardíaca y arritmia.³⁵

Mauvais-Jarvis, durante su estudio reportó que el género de sexo masculino tiene mayor predisposición a la infección por sars-cov2, debido a la inducción que los andrógenos expresan hacia una proteasa lo cual hace que el virus ingrese con mayor facilidad a la célula. Se descubrió que el responsable de la expresión del gen TMPRSS2 es la testosterona. Las mujeres a contraparte muestran bajos niveles de andrógenos por lo que significa una menor expresión de TMPRSS2 y de esta forma un mecanismo de defensa contra la entrada de sars-cov2 a la célula. Adicionalmente se sabe que los andrógenos promueven la actividad de ECA2, por lo que se buscó como medida de tratamiento regular la baja androgénica con fármacos. Paradójicamente se ha visto en estudios que los pacientes masculinos con covid19 que presentan bajos niveles de testosterona presentaron peor pronóstico, probablemente asociados a complicaciones como disfunción endotelial, trombosis o mala respuesta inmune la cual incrementa con el paso de los años.³⁶

Otro punto importante fue poder evidenciar el tiempo de inicio de la injuria miocárdica tras contraer la infección por covid19, lo cual Sandeep S, en su estudio reveló que el rango fue de $8,3 \pm 3,6$ días (rango de 3 a 14 días). Aquellos presentaron una fracción de eyección ventricular media de 40. Ecocardiográficamente se pudo evidenciar que de los 12 casos sólo 7 presentaron en la zona apical un abombamiento, 4 casos tuvieron a nivel del segmento basal hipocinesia. Al medir troponina sérica en los 12 casos, se halló que 11 de ellos se encontraba con valor incrementado dando como resultado 91.6%.³⁷

Finalmente, es importante tener en cuenta que, del total de pacientes hospitalizados, el 7.4% desarrollará injuria en el miocardio durante su estancia hospitalaria. En casos de neumonía grave por covid19 con ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos se estima que el 22% presentará injuria miocárdica.³⁸ Por tanto el abordaje oportuno de injuria miocárdica mediante su dosaje de TnI en pacientes hospitalizados con neumonía por covid19 se convierte en todo un desafío con la finalidad de mejorar el pronóstico de la enfermedad y delimitar la tasa de letalidad actual en nuestro medio.

7. HIPÓTESIS

H1: La Injuria miocárdica es un predictor de Mortalidad en pacientes con neumonía por Covid19 atendidos en el servicio de Hospitalización del Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo mayo 2020 a mayo 2021.

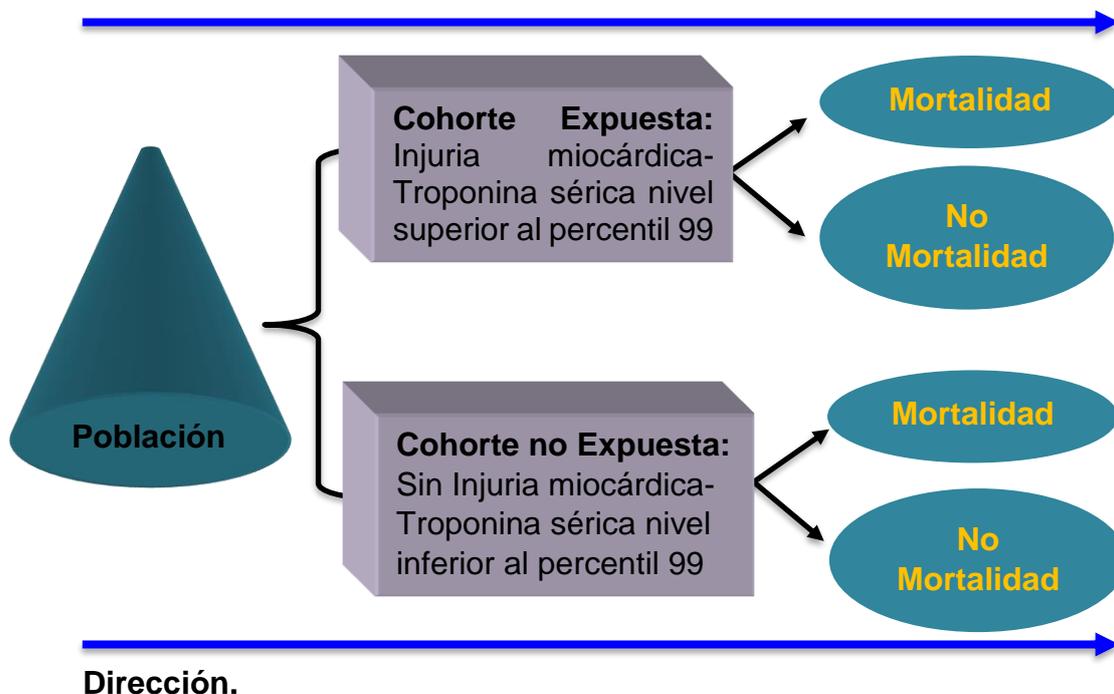
Ho: La Injuria miocárdica no es un predictor de Mortalidad en pacientes con neumonía por Covid19 atendidos en el servicio de Hospitalización del Hospital Alta Complejidad “Virgen de la Puerta” durante el periodo mayo 2020 a mayo 2021.

8. MATERIAL Y METODOLOGÍA

a. Diseño de estudio:

Este presente trabajo será de estudio Analítico, con diseño tipo Cohorte retrospectivo.

Tiempo.



b. Población, muestreo y muestra

Población universo

Este estudio será conformado por adultos que presenten neumonía por covid19, quienes se encontraron en el servicio de hospitalización del Hospital “Virgen de la Puerta”.

Población de estudio:

Este estudio estará conformado por adultos que presenten neumonía por covid19 quienes se encontraron en el Hospital “Virgen de la Puerta” Trujillo - Perú dentro del Área de Hospitalización durante el periodo mayo 2020 a mayo 2021 y que reúna los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Pacientes ingresados al servicio de hospitalización que cuenten con diagnóstico confirmado de neumonía por covid19.
- Pacientes con Defunciones registradas por covid19
- Pacientes con historias clínicas completas

Criterios de exclusión

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con descompensación cardiovascular iniciada 15 días antes del diagnóstico confirmado por covid19.
- Pacientes con historia clínica ilegible
- Pacientes sin diagnóstico confirmado de covid19
- Pacientes gestantes.

Unidad de Análisis: Estará constituido por cada paciente con neumonía por covid19 que fue atendido en el servicio de hospitalización del Hospital de Alta complejidad “Virgen de la Puerta” entre el periodo mayo 2020 a mayo 2021.

Unidad muestral: La historia clínica.

Tamaño de la muestra

Se utilizará la siguiente fórmula estadística para estudio de cohorte: ³⁹

Donde:

$$N_e = \frac{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}{(p_1 - p_2)^2} (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

- N_e : Individuos requeridos en cada muestra
- $Z_{\alpha/2} = 1.960$ Valor normal con error tipo I: 5%
- $Z_{\beta} = 1.282$ Valor normal con error tipo II: 10%
- $p_1 = 0.372$ Mortalidad de Cohorte Troponina plasmática elevada que desarrolla mortalidad¹⁵
- $p_2 = 0.131$ Mortalidad de Cohorte con Troponina plasmática no elevada que desarrolla mortalidad¹⁵
- $p =$ Media de dos proporciones p_1 y p_2
- p : $p_1 - p_2 = 0.241$

Reemplazando:

$$N_e = \frac{0.372(1 - 0.372) + 0.131(1 - 0.131)}{(0.241)^2} \times (1.96 + 1.282)^2$$

$$N_e = 62.884568 = 63 \text{ pacientes para cada grupo.}$$

Muestra:

El presente estudio estará conformado por 63 pacientes para cada grupo.
Total, de 126 pacientes.

Muestreo:

El muestreo que se empleará será probabilístico aleatorio simple en cada grupo.

c. Definición operacional de variables

Injuria miocárdica: Es considerada cuando el valor de la Troponina plasmática es sobre el valor límite superior del percentil 99.³²

Mortalidad Intrahospitalaria: Se considera al fallecimiento del paciente por neumonía por Covid19 en cualquier momento de su estancia hospitalaria.³⁴

Neumonía por Covid19: signos y síntomas respiratorios asociado con una prueba confirmatoria de covid19 y/o imagen.²⁴

VARIABLES	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR	ÍNDICE
VARIABLE INDEPENDIENTE				
INJURÍA DEL MIOCARDIO	CUANTITATIVA	ORDINAL	-valor de Troponina plasmática> P99	SI / NO
VARIABLE DEPENDIENTE				
MORTALIDAD NEUMONIA POR COVID 19	CUALITATIVA	NOMINAL	Certificado de Defunción Resultado de laboratorio /imagen confirmatoria	SI / NO
VARIABLES INTERVINIENTES				
GENERO	CUALITATIVA	NOMINAL	Fenotipo Registro de Historia clínica	Masculino Femenino
EDAD	CUANTITATIVA	DISCRETA	Mayor de 18 años	SI / NO

			En base al registro de la historia clínica	
--	--	--	--	--

d. Procedimientos y Técnicas:

Este presente trabajo inicia tras la obtención de autorización del director del nosocomio en estudio – Hospital “Virgen de la Puerta” de Alta Complejidad y de esta forma acceder a la información para desarrollar el proyecto. Subsecuentemente la toma de datos se realizará posterior a la aprobación del permiso de la Institución correspondiente. Se procederá a recolectar la información electrónica de la base de Datos del Sistema de Gestión de Salud Asistencial – Red Essalud y a la vez física en archivo clínico mediante la ficha de recolección de datos (Anexo 1). Cabe mencionar que se tendrá en cuenta la confidencialidad de la información obtenida de cada paciente.

Posteriormente se procederá a identificar a todos los pacientes hospitalizados con diagnóstico de neumonía por COVID – 19 y/o defunción por causa de covid19 tomando de referencia el certificado de defunción para luego realizar la selección aleatoria simple de la muestra, a la vez se revisarán los valores de Troponina plasmática registradas en las historias clínicas de los pacientes y de igual forma depositado en la ficha de instrumento de recolección de datos

Los datos recogidos serán contrastados para determinar si la injuria del miocardio es predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por Covid19.

e. Plan de análisis de datos

Estadística descriptiva:

La información recopilada será organizada, procesada y analizada en el soporte de IBM programa estadístico SPSS v. 26, dichos resultados serán

analizados por el investigador y serán expuestos en tablas de doble entrada para el valor de troponina plasmática y mortalidad por neumonía en covid19. En cuanto a las variables de género y edad (intervinientes) también se elaborarán cuadros y gráficos, asimismo, los datos que se obtengan serán expresados en números y porcentajes.

Estadística analítica:

Para Injuria miocárdica mediante el valor de Troponina plasmática elevado sobre el percentil 99 como predictor de mortalidad se empleará la prueba de Chi² de independencia de criterios, de la misma forma se empleará el análisis de regresión logística para evaluar el valor predictivo de Injuria miocárdica ajustado a las variables intervinientes. puesto que una de las variables es cualitativa, la significancia estadística se obtendrá si se obtiene un valor de $p < 0.05$, dicha información relativa será procesada a través el programa SPSS v.25.

f. Aspectos éticos

El presente estudio tendrá la autorización del comité de ética del Hospital y la universidad involucrada, cumpliendo con los principios de ética de la declaración de Helsinki II⁴⁰ y la Ley 29733 general de salud y protección de datos personales previstos en el artículo n°2 numeral 6 de la Constitución Política del Perú, basado en el artículo 4 de legalidad, artículo 6 de finalidad, artículo 7 de proporcionalidad, artículo 8 de calidad y finalmente el artículo 35 de confidencialidad.⁴¹

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

N°	ACTIVIDADES	PERSONA A CARGO	TIEMPO						
			JUNIO – NOVIEMBRE DEL 2022						
			1M	2M	3M	4M	5M	6M	
1	Planificación y Elaboración	Investigador Asesor	X						

2	Presentación y Aprobación	Investigador	X					
3	Recolección de Datos	Investigador Asesor		x	x			
4	Proceso y Análisis	Investigador Evaluador estadístico				x		
5	Elaboración y presentación en Informe Final	Investigador				X	x	
6	Sustentación	Investigador						x
	DURACION DEL PROYECTO		1	2	3	4	5	6
PERÍODO DE ACTIVIDADES PROGRAMADAS POR MES								

10. PRESUPUESTO DETALLADO

El estudio será financiado por el investigador.

NATURALEZA DE GASTO	INSUMOS	UNIDAD	CANTIDAD	PRECIO POR UNIDAD	COSTO
ESCRITORIO					SOLES
1.4.4.002	Papel A4	Millar	1	18	36.00
1.4.4.002	Lapicero	Unidad	5	2	10.00
1.4.4.002	Corrector	Unidad	2	5	10.00
1.4.4.002	Resaltador	Unidad	3	2.5	7.50
1.4.4.002	CD	Unidad	5	2.5	12.50
1.4.4.002	Pendrivel	Unidad	2	18.00	36.00
1.4.4.002	Archivador	Unidad	5	5	25.00
1.4.4.002	Perforador	Unidad	1	8	8.00
1.4.4.002	Grapas	Caja	1	4.5	4.50
1.4.4.002	Laptop HP	Unidad	1	1500	1500.00
SERVICIOS					

1.5.6.030	Internet	10Gb mensual	6	45	270.00
1.5.3.003	Movilidad	Horas	50	1.5	75.00
1.5.6.014	Empastado y Anillado	Unidad	3	15	45.00
1.5.6.004	Impresión	Unidad	400	0.10	40.00
1.5.6.023	Profesional estadístico		1	300	300.00
				TOTAL	S/2379.50

11. BIBLIOGRAFIA

1. Organización Mundial De La Salud. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. 2020. [citado 9 junio 2022] Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/detail/29-06-2020-covidtimeline>.
2. Organización Mundial De La Salud. Alocución de apertura del director general de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020 [Internet]. 2020. [citado 9 junio 2022] Disponible en: <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Alberto Córdova-Aguilar, Germán Rossani A. COVID-19: Revisión de la literatura y su impacto en la realidad sanitaria peruana. Rev. Fac. Med. Hum. Julio 2020; 20(3):471-477.
4. García-Saavedra MB, Rosales-Gutiérrez RR, Valverde E, Chumbes-Aguirre M, Alvarado R, Polo R, et al. Cardiovascular implications of SARS-CoV-2 infection: A literature review. Medwave 2020;20(7): e8008
5. The World Health Organization (WHO). Global excess deaths associated with COVID-19, January 2020 - December 2021. [Internet]. 2020. [citado 16 junio 2022] Disponible en: <https://www.who.int/data/stories/global-excess-deaths-associated-with-covid-19-january-2020-december-2021>
6. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63(3):390-1
7. Figueroa JF, Salas D, Cabrera JS, et al. Covid19 y Enfermedad cardiovascular. Rev Colomb Cardiol. 2020;27(3):166---174.
8. Lala A, Johnson K, Januzzi J, Russak A, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. JACC. 2020;76(5):533-546.

9. Guo T, Yongzhen F, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-818.
10. Gamarra RS, Jara JL. Injuria miocárdica por covid19- Artículo de Revisión. [Tesis Pregrado]. Perú: Universidad Privada Antenor Orrego. 2021. Disponible en : <https://hdl.handle.net/20.500.12759/7241>
11. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 25. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
12. Wibowo A, Pranata R, Akbar MR, et al. Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression. *Int J Infect Dis* 2021; 105: 312 – 318.
13. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-8. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294485/>
14. Majure MD, Gruberg L, Shahryar G, et al. Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients with COVID-19 and Myocardial Injury, *The American Journal of Cardiology.* 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.060>
15. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, Camporotondo R, et al. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol.* 2020. 1;5(11):1274-1280. Doi: 10.1001/jamacardio.2020.3538.
16. De Michieli L, Babuin L, Vigolo S, et al. Using high sensitivity cardiac troponin values in patients with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): The Padova experience. *Clinical Biochemistry.* 2021;90:8-14. Doi: 10.1016/j.clinbiochem.2021.01.006.

17. Shyam-Sundar V, Stein DF, Spazzapan M, et al. Troponina y mortalidad a corto plazo en pacientes hospitalizados con infección por COVID-19: un estudio retrospectivo en un hospital del centro de Londres. *BMJ*. 2022; 12: e061426. Doi: 10.1136/bmjopen-2022-061426
18. Zapata G, Kazelian LR, Maydana M, et al. Elevación de troponinas y su relación con el pronóstico en pacientes internados con COVID-19. Datos del Registro RACCOVID – 19. *Rev Fed Arg Cardiol* 2022; 51: 32-36.
19. Cancha J, Aliaga R. Injuria miocárdica en un paciente joven con Covid19- Reporte de Caso. [Tesis Pregrado]. Perú: Universidad Privada Antenor Orrego. 2020. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12759/6906>
20. Covid 19 en el Perú - Ministerio de Salud [Internet]. [citado 9 de junio de 2022]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
21. Rozado J, Ayesta A, Morís C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 14 junio 2022]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org>
22. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections—More than just the common cold. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 14 de junio 2022]; 323(8):707. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2759815>
23. Lu R. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395: 565–574.
24. Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin D-Y, Chen L, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 [citado 15 de junio de 2022]; Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
25. Nannini E. El significado de troponina en pacientes con covid19 severo. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2022; 51(1): 1-2.

26. Malavassi CF, Marín W, Clinton C. Lesión miocárdica en pacientes con infección por covid19. *Acta académica*. 2020.66:93-100.
27. American Heart Association. Caution Recommended on COVID-19 Treatment with Hydroxychloroquine and Azithromycin for Patients with Cardiovascular Disease. American Heart Association.2020 <https://newsroom.heart.org/news/cautionrecommended-on-covid-19-treatment-with-hydroxychloroquine-and-azithromycin-for-patients-with-cardiovascular-disease-6797342>.
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor *Cell*. 2020; 181: 271 - 280.
29. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019. *Biorxiv*. 2020. Doi:10.1101/2020.01.26.919985.
30. Picconi A, Brigida M, Loria V, et al. Role of troponin in Covid-19 pandemic; a review of literature. *Euro Review of Medical and Pharmacological Sciences* 2020; 24: 10293 -10300.
31. Sandoval J, Januzzi J, Jaffe A. Cardiac Troponin for assessment of myocardial injury in Covid-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 76: 1244 – 125.
32. Nguyen N, Nguyen H, Ukoha C, et al. Relation of interleukin-6 levels in COVID-19 patients with major adverse cardiac events. *Baylor Univ Med Cent Proc*. 2022; 35: 6 – 9.
33. Lozano I, Rondan J, Vegas JM, Segovia E. Comentarios al consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2019 ;72:10-15.
34. He J, Wu B, Chen Y, et al. Characteristic electrocardiographic manifestations in patients with COVID-19. *Can J Cardiol*.2020; 36:966. e1-4.

35. Zhang Q, Wang Y, Qi C, Shen L, Li J. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol.* 2020; 92:540-5
36. Mauvais-Jarvis F. Aging, Male Sex, Obesity, and Metabolic Inflammation Create the Perfect Storm for COVID-19. *Diabetes.* 2020;69(9):1857-63. Disponible en: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/9/1857>
37. Sandeep S. Takotsubo Syndrome in Patients with COVID-19: A Systematic Review of Published Cases. *SN Comprehensive Clinical Medicine.* 2020; 5(2):12-17.
38. Chen, Y. Jiangtao, Z. Ning, Z. Jianping, W. Daowen. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. *Chinese J Cardiol.* 2020:48.
39. Camacho-Sandoval J. Tamaño de muestra en estudios clínicos. *AMC.* 2008;50(1):20–1.
40. Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética* 2015; 6(1): 125-145.
41. Ley general de salud. N.º 26842. Concordancias: D.S. N.º 007-98-SA. Perú: 2012.

12. ANEXOS

ANEXO N° 1: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

“Injuria miocárdica como predictor de mortalidad en pacientes con neumonía por COVID 19 del “Hospital alta complejidad, Virgen de la Puerta”.

Fecha..... N.º.....

I. DATOS GENERALES:

1.1. Número de historia clínica:

1.2. Sexo: F () M ()

1.3. Edad:

1.4 Peso :

1.5 Talla :

1.6 Fecha de ingreso a Hospitalización

1.7 Factor de riesgo cardiovascular al ingreso:

1.8 Antecedentes cardiovasculares al ingreso :

II. EXPOSICION:

Valor de Troponina plasmática:

Troponina plasmática (corte percentil 99) : Elevado () No elevado ()

III. RESULTADO

3.1 Ficha de Defunción por covid19 Si () No ()

3.2 Fecha de Mortalidad: _____