

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**VALIDEZ DE MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA MIOCARDITIS EN COVID  
SEVERO. HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2021.**

**PROYECTO DE INVESTIGACION**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR**

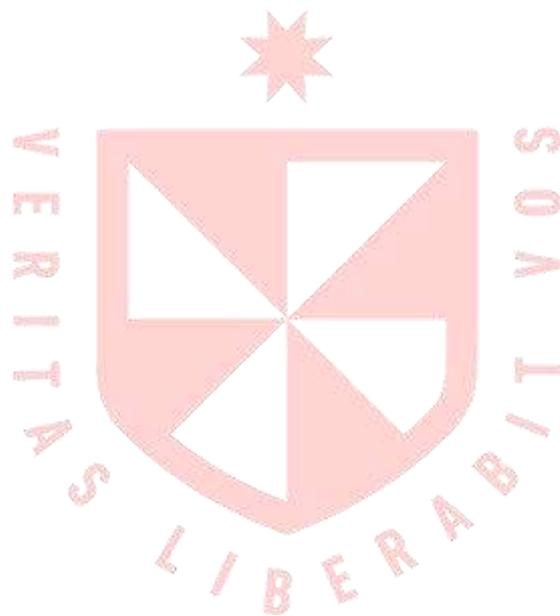
**ALBEISER HUAMÁN VILLANUEVA**

**ASESOR**

**JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**LIMA - PERÚ**

**2024**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**VALIDEZ DE MARCADORES BIOQUÍMICOS PARA MIOCARDITIS EN COVID SEVERO. HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO ALMENARA IRIGOYEN 2021.**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA**

**PRESENTADO POR**

**ALBEISER HUAMÁN VILLANUEVA**

**ASESOR**

**DR. JOSÉ DEL CARMEN SANDOVAL PAREDES**

**LIMA, PERÚ**

**2024**

# ÍNDICE

	Págs.
<b>Portada</b> .....	<b>i</b>
<b>Índice</b> .....	<b>ii</b>
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>1</b>
1.1 Descripción del problema .....	1
1.2 Formulación del problema.....	2
1.3 Objetivos... ..	3
1.3.1 Objetivo General... ..	3
1.3.2 Objetivos Específicos... ..	3
1.4 Justificación.....	4
1.5 Viabilidad y factibilidad.....	4
1.6 Limitaciones... ..	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>5</b>
2.1 Antecedentes .....	5
2.2 Bases teóricas .....	11
2.3 Definiciones de términos básicos... ..	19
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES</b> .....	<b>21</b>
3.1 Formulación de la hipótesis... ..	21
3.2 Variables y su operacionalización .....	23
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b> .....	<b>25</b>
4.1 Diseño Metodológico.....	25
4.2 Diseño muestral .....	25
4.3 Técnicas de recolección de datos.....	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos .....	27
4.5 Aspectos éticos .....	27
<b>CRONOGRAMA</b> .....	<b>28</b>
<b>PRESUPUESTO</b> .....	<b>29</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b> .....	<b>30</b>
<b>ANEXOS</b>	
1. Matriz de consistencia.....	35
2. Instrumento de recolección de Datos... ..	36
3. Esquema.....	37

NOMBRE DEL TRABAJO

VALIDEZ DE MARCADORES BIOQUIMICOS PARA MIOCARDITIS EN COVID SEVERO. HOSPITAL NACIONAL GUILLERMO A LM

AUTOR

ALBEISER HUAMÁN VILLANUEVA

RECUENTO DE PALABRAS

9698 Words

RECUENTO DE CARACTERES

56641 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

39 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

323.8KB

FECHA DE ENTREGA

Jul 3, 2024 4:30 PM GMT-5

FECHA DEL INFORME

Jul 3, 2024 4:31 PM GMT-5

### ● 11% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos.

- 11% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 2% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

### ● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

El gran número de casos infectados con Sars cov 2 (Covid 19) continúa en aumento, con más de 500 millones confirmados en todo el mundo, no solo con el compromiso de esta enfermedad en la parte respiratoria, también involucrando otros órganos como el corazón (1).

En comparación con otros brotes virales importantes en la historia contemporánea, incluidos agudos graves como el síndrome respiratorio (SARS) de 2002-2003, que afectó principalmente Asia y EEUU (2); el Covid 19 parece tener una tasa de letalidad más baja. Presenta riesgo de letalidad sintomática entre el 1.4% al 10% según datos del centro de datos de la Universidad Johns Hopkins, pero aumenta sustancialmente después de los 60 años de edad, y según las comorbilidades que tengan los pacientes (3).

Curiosamente, la susceptibilidad relativa a la infección sintomática también aumenta con la edad, e incrementa el cuestionamiento sobre la biología subyacente de las respuestas del huésped en relación con la edad. Sin embargo, el riesgo de letalidad es el número básico de reproducción (una medida de transmisibilidad) que oscila entre 2.0-3.0, lo que sugiere que se propaga más fácilmente. Junto con una capacidad impresionante para la transmisión asintomática.

En Latinoamérica los países más afectados son Brasil, Perú, Colombia, Chile y México encontrándose dentro de los 10 países más afectados por la pandemia a nivel mundial (4).

En el Perú, la tasa de letalidad es del 5.95 % según datos del Instituto Nacional de Salud, llegando a presentar un número total de contagiados confirmados con prueba rápida o prueba molecular de más de 3,585,381 infectados con más de 213,259 fallecidos, ello desde el inicio de la pandemia a junio del 2022 (5). En consecuencia, este virus es el principal problema infeccioso y de salud pública en las últimas décadas. En revisiones sistemáticas actuales se ha observado una incidencia entre el 4 y 14 por cada 100 000 personas al año, con complicaciones cardiovasculares de hasta el 25%, siendo principalmente la insuficiencia cardiaca

aguda y las arritmias ventriculares las principales, y una mortalidad de hasta el 2%, por lo que la intervención terapéutica óptima temprana es necesaria (40).

En el contexto de las complicaciones cardiacas, aunque con pocos datos recolectados y mucha variabilidad entre países y centros hospitalarios, el Síndrome coronario agudo y la miocarditis pueden ser letales hasta en un 5% de los pacientes con covid severo, que además tienen función sistólica alterada; tal vez por incremento de las resistencias pulmonares durante la evolución de la enfermedad en pacientes con enfermedad moderada a severa. Se ha evidenciado que las arritmias y taquicardia sinusal se presentan como la principal afección cardiaca (72%), otras complicaciones frecuentes son la hipotensión (50%), bradicardia (15%), cardiomegalia transitoria (11%). Además, en estudios post mortem de pacientes que murieron de SARS se evidenció infarto subendocárdico con enfermedad coronaria oclusiva, tromboembolia y trombosis venosa profunda (6, 52).

El hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, al ser un referente a nivel nacional, cuenta con un gran número de pacientes hospitalizados por Covid 19, y por ende, muchos de estos con complicaciones cardiovasculares como la miocarditis, además se cuenta con marcadores moleculares y bioquímicos como: la ferritina, el dímero D, deshidrogenasa láctica, PCR, fibrinógeno, etc. Esto permite realizar el estudio para llegar al diagnóstico, según el grado de elevación de estas enzimas, y establecer protocolos de tratamiento inicial oportuno, tanto para el mismo hospital, como para otros centros hospitalarios a nivel nacional o mundial.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la validez diagnóstica de los marcadores inflamatorios séricos para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2021?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Evaluar la validez diagnóstica de los marcadores inflamatorios séricos para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Evaluar la sensibilidad y especificidad de la ferritina como marcador inflamatorio para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-CoV-2 , en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

Evaluar la sensibilidad y especificidad de la deshidrogenasa láctica como marcador inflamatorio para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

Evaluar la sensibilidad y especificidad del Fibrinógeno como marcador inflamatorio para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

Evaluar la sensibilidad y especificidad de la troponina I como marcador para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

Evaluar la sensibilidad y especificidad del péptido natriurético como marcador para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

Evaluar la sensibilidad y especificidad de la Proteína C Reactiva, como marcador inflamatorio para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

Comparar la Sensibilidad y Especificidad de los marcadores inflamatorios séricos en pacientes hospitalizados con miocarditis y Covid 19, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

Los resultados en esta investigación contribuirán a identificar la validez diagnóstica de los marcadores inflamatorios (biomarcadores) en una miocarditis secundaria a infección por el sars cov 2, por la relevancia clínica del diagnóstico precoz, para un mejor enfoque en el manejo inicial de los pacientes y mejorar el pronóstico a largo plazo de los mismo, disminuyendo la morbimortalidad.

Estos marcadores séricos podrían diferenciar esta entidad de otras complicaciones cardiovasculares asociadas al COVID 19, como son el infarto agudo de miocardio, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, etc. Esto permite al final de la investigación elaborar tablas, scores y para orientar al diagnóstico al personal del hospital y otros hospitales a nivel nacional. Esta es una opción para el diagnóstico temprano de los médicos tratantes en caso de miocarditis y sus complicaciones que beneficia a todos los pacientes que hagan esta patología.

Podría servir además para inicio de investigaciones futuras sobre el tratamiento y complicaciones tratando desde fases iniciales y evitando la miocarditis fulminante.

### **1.4.2 Viabilidad y Factibilidad**

El estudio es viable porque hay aceptación de la gerencia del Hospital Almenara, dirección académica, jefe de servicio de Cardiología, jefe del servicio de Emergencia y jefatura de logística, ya que al tomar datos de los resultados bioquímicos de laboratorio de estas enzimas que ya se piden en todo paciente hospitalizado como perfil Covid, mediante el sistema de SGSS, no necesariamente se debe tener contacto directo con el paciente, lo cual no significa costos sobre agregados para el hospital ni servicio tanto en el EPP, como nuevas tomas de laboratorio.

El estudio puede ser realizado con la colaboración de un médico cardiólogo, además de médicos residentes de diferentes especialidades médicas, como cardiología, neumología, medicina interna e infectología que deseen participar en la toma de datos, seguimiento y llenado de fichas, mientras se encuentren asignados a áreas Covid 19 o horas de descanso.

El estudio es viable porque no afecta la salud de los participantes y los datos de los usuarios será de uso confidencial.

### **1.5 Limitaciones**

El estudio cuenta con algunas limitaciones, ya que es un estudio unicéntrico, posibilidad de registros clínicos incompletos, además por ser un estudio retrospectivo no permite controlar variables. Otra limitación importante es la no realización del diagnóstico Gold Stándar en miocarditis que es la resonancia magnética y la biopsia intramiocárdica, por la poca disponibilidad y accesibilidad de dicho recurso para los pacientes.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Shi S et al, en China en el 2020, realiza un estudio de cohorte, con 416 pacientes hospitalizados por covid 19, se observó asociación directa entre lesión cardíaca y mortalidad en pacientes con covid 19, encontrando que 82 pacientes (19.7%) tenían lesión cardíaca, con elevación de marcadores laboratoriales como leucocitosis, proteína C reactiva, procalcitonina, marcadores cardíacos, como creatinina quinasa-miocárdica, troponina I, NT-probnp, aspartato aminotransferasa y creatinina. Además, evidenciaron que los pacientes que tenían mayor lesión cardíaca tuvieron mayor necesidad de ventilador mecánico invasiva (22%), y no invasiva (46%), además de una mayor mortalidad (51%) en comparación con los pacientes sin lesión cardíaca (7).

Mohammed Ali, en el 2022, realiza una revisión sobre la relación de la severidad del Covid 19 y la miocarditis, evaluando biomarcadores como troponinas, probnp, dhl, fibrinógeno, etc. Y asociándolo a la severidad de la enfermedad, dando así un grado de validez diagnóstica y pronóstica de la enfermedad, lo que les permitió seleccionar pacientes en los que se detecta daño miocárdico y confirmación diagnóstica en estos mediante resonancia magnética y biopsia endomiocárdica. Se consultó la base de datos nacional de Egipto de pacientes hospitalizados con COVID 19. Evaluándose luego resultados cardiovasculares entre cohortes de pacientes con y sin miocarditis, Encontrando una prevalencia los pacientes con COVID 19 con miocarditis de 3.565 (0,21%) y sin miocarditis de 1.675.355 (99,78%). En el análisis multivariado se encontró una mortalidad hospitalaria con un odds Ratio ajustado (ORa) de 1,59; además de mayor incidencia de eventos cardiovasculares importantes (ORa 3,54; IC del 95%: 2,8 a 4,4), lesión renal aguda (ORa 1,29, IC del 95%: 1,27 a 1,9), insuficiencia cardíaca (aOR 2,77, IC del 95%: 2,3 a 3,4), shock cardiogénico (aOR 10,2, IC del 95%: 7,9 a 13), infarto de miocardio (aOR 5,74, IC del 95%: 4,5 a 7,3 ), además de la necesidad de asistencia circulatoria mecánica (aOR 2,81; IC del 95 %: 1,6 a 4,9). En todos los casos, los pacientes con miocarditis tuvieron peores resultados, teniendo mayor mortalidad

hospitalaria y eventos cardiovasculares adversos que prolongaron su estancia hospitalaria y generaron mayores costos de hospitalización (33).

Samanta Flores, en el 2023 describe un caso de un paciente de sexo femenino de 51 años con COVID-19 y taponamiento cardíaco que desarrolla miocarditis severa, presentando tres episodios de síncope, cambios electrocardiográficos con concavidad superior difusa ST de 2 mv; además de una disfunción biventricular, clínicamente el paciente presentó disnea y encefalopatía, y requirió apoyo vasopresor y de ventilación mecánica; el paciente presentó elevación significativa de biomarcadores como probnp, troponinas, dhl y fibrinógeno, los cuales disminuyeron progresivamente previos a la mejoría clínica del paciente, pudiendo ser de gran utilidad los mismos como valor pronóstico y para posterior seguimiento del paciente (34).

Sebbar E-H, Choukri M en el 2023, publican un estudio de una revisión sistemática donde analizan el grado de elevación de marcadores inflamatorios como el NT-probnp, troponinas y Dímero D, en pacientes con miocarditis y COVID 19, evaluando la mortalidad, ventilación mecánica y el número de días con hospitalización, y /o requerimiento de unidad de cuidados intensivos. Los principales resultados de esta revisión fueron que niveles de NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml tenían un riesgo potencial de morbimortalidad que los pacientes con niveles de NT-proBNP  $< 300$  pg/ml (morbimortalidad, 18,7 % frente a 2,3 %), el cociente de riesgo de mortalidad a los 28 días por elevación de troponinas fue de 7,12 (IC 95 %: 4,60-11,  $p < 0,001$ ), y se observó una elevación del dímero D  $\geq 500$  g/L en el 74,6 % de los pacientes que tuvieron complicación cardiovascular temprana. Por lo que el dosaje temprano de estos biomarcadores tienen repercusión directa para la predicción de complicaciones cardiovasculares y su potencial papel en la evolución de la enfermedad (42).

EA Kogan, en el 2020 buscaron características clínicas e inmunohistoquímicas de los pacientes con miocarditis producidas por COVID-19. Estudiaron datos postmortem de 5 pacientes, realizándoles estudio histológico estándar y un estudio inmunohistoquímico, evaluando anticuerpos CD3, CD68, CD20, perforina y receptores TLR 4 y 9. En el estudio morfológico cardiaco se identificó signos de miocarditis linfocítica compatibles con los criterios de Dallas para confirmación

diagnóstica. El infiltrado celular mostró presencia de linfocitos T CD3 y la expresión de TLR-4. En todos los casos se identificó coronaritis y trombosis microvascular, esto como combinación posible con miocarditis endomiocárdica (35).

Raúl carrillo, en el 2022 describe las manifestaciones cardiovasculares del Covid 19, evaluando la elevación de biomarcadores cardíacos, siendo la miocarditis uno de los hallazgos más frecuentes. Gracias a los mismos se llegó al diagnóstico más preciso, impactando directamente en el pronóstico del paciente (36).

Ángela Irabien, et al, en el 2021, estudian los síntomas cardiovasculares por Covid 19 y evalúan dentro de la fisiopatología la elevación de marcadores inflamatorios como es la interleucina (IL) 1 beta, interferón (IFN) gamma, proteína inducible por IFN (IP-10) y proteína quimiotáctica monocitaria (MCP-1). Asociándose directamente con la gravedad de la enfermedad, sobretodo en la miocarditis fulminante, donde aumenta significativamente la IL-6, el NT-proBNP y las troponinas (cTnl/T). De esta manera concluye que su elevación temprana podría ser usada como diagnóstico precoz por posible evolución hacia shock cardiogénico y necesidad de asistencia ventricular o ECMO (37).

Lippi G et al., en el 2020, en un metaanálisis involucraron cuatro estudios en China donde se evidencia que la troponina I de alta sensibilidad que se asoció con mayor gravedad de enfermedad en pacientes con covid 19, se incluyó a 341 pacientes de los cuales 123 (36%) fueron catalogados como graves y aunque la heterogeneidad de los estudios fue muy alta, se evidenció troponina I significativamente superior en enfermedad grave en comparación con enfermedad más leve (con una diferencia de medias estandarizada de 25.6 ng/L, a un IC 95%, 6.8-44.5 ng/l) (8).

Bhatraju PK, en marzo del 2020, describieron características de pacientes críticos en 9 hospitales de la región de Seattle-EEUU, mediante la revisión de historias clínicas. Encontraron que 24 pacientes estuvieron internados en UCI con síndrome respiratorio agudo severo, causado por coronavirus (SARS- cov 2), llegando a morir el 50% (12 pac), de los cuales 4 desarrollaron complicaciones cardíacas, mostrándonos que la injuria cardíaca es frecuente en Covid severo (9).

Guo T. Fan et al., en el 2020, en Wuhan China, realizaron un estudio de serie de casos, retrospectivo, recopilando datos de 187 pacientes; estudiando hallazgos de biomarcadores en pacientes con y sin elevación de los niveles de troponina T. La

edad media fue de 53 años, en general, 66 (35,3%) ,52 (27,8%) exhibieron lesión miocárdica como lo indican los niveles elevados de TnT. Los niveles plasmáticos de TnT demostraron una correlación lineal alta y significativamente positiva con los niveles plasmáticos de proteína C reactiva y NT- proBNP. Se observó además que los pacientes con troponina T elevados tuvieron arritmias malignas frecuentes y frecuentemente a iban a ventilación mecánica (10).

Puelles VG., durante el 2020 en Hamburgo, en un informe de autopsias realizadas a 12 pacientes fallecidos con sars cov 2, se encontraron infiltrados linfocíticos sin necrosis de miocitos en el miocardio ventricular derecho en un paciente que murió de embolia pulmonar y neumonía (11). El genoma del SARS-CoV-2 se encontró en el miocardio en este caso y en otros casos sin infiltrados linfocíticos en el miocardio (12).

Yao XH , en Chongqing el 2020, realizaron un estudio de serie de casos, donde evidenciaron hipertrofia de cardiomiocitos, degeneración y necrosis de algunos cardiomiocitos e infiltración de un pequeño número de células que eran principalmente macrófagos con un pequeño número de linfocitos T CD4; no hubo linfocitos T positivos para CD8 o linfocitos B positivos para CD20 (13). La microscopía electrónica, la tinción inmunohistoquímica y la PCR, no revelaron SARS-Cov-2 en el miocardio.

Sharon E, en Nueva Orleans en el 2020, Estudió los pacientes con fallecimiento por Covid severo y riesgo cardiovascular que incluían hipertensión, obesidad, presentaban al examen macroscópico óptico cardiomegalia y dilatación del ventrículo derecho sin estenosis significativa de la arteria coronaria ni trombo agudo. El examen histológico reveló necrosis de células de cardiomiocitos individuales dispersas sin áreas confluentes de necrosis de miocitos y áreas raras con linfocitos pero no miocitos necrosados circulantes (14).

Jaiswal et al., en 2021, en una revisión sistemática, recopilaron la sintomatología y diagnóstico de pacientes con miocarditis infectados con covid 19, incluyendo cohortes, casos y controles y reporte de casos; donde La sintomatología de los pacientes fué tos (61,9 %), fiebre (60,4 %), disnea (53,2 %) y dolor torácico (43,9 %). Además, se evidenció elevación de los marcadores inflamatorios en el 97,8 % y marcadores de daño cardiaco en el 94,8 % de los pacientes. En los exámenes

auxiliares, se encontró cardiomegalia por radiografía en el 32,5%, alteración del ekg en el 52% de los pacientes y la resonancia magnética cardiovascular arrojó un 83,3 % de pacientes con edema miocárdico, con realce tardío de gadolinio en un 63,9 % de los pacientes. Evidenciándose además que el riesgo de muerte fue mayor en aquellos pacientes con inflamación miocárdica y SDRA (15).

Ismayl et al., en 2022 en EEUU, estudiaron el efecto de la miocarditis aguda tardía en pacientes con covid 19, donde se evidencia que la lesión miocárdica ocurre en hasta el 30% de los pacientes hospitalizados con covid 19, y las complicaciones cardiovasculares contribuyen a más del 40% de todas las muertes relacionadas con este virus. La mayoría de las miocarditis ocurren en una fase aguda de la infección y son auto limitadas; sin embargo, en pocos casos se pueden presentar de manera tardía luego de 5 semanas de evolución llegando a causar cuadros de miocarditis fulminante y shock cardiogénico y la necesidad de soporte circulatorio mecánico (16).

Wong et al., publicaron el 2022 en China, las características clínicas y la historia natural de una Miocarditis fulminante y no fulminante por covid 19; el estudio incluyó 19 pacientes sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria, ni fibrilación auricular ni falla cardíaca, el 21,1% de los pacientes falleció; mientras que el 78,9% requirió oxígeno suplementario. Además, observamos incremento significativamente mayor de dímero D y ferritina en pacientes con miocarditis fulminante. El 26,3% de los pacientes presentaron efusión pericárdica. Mientras 10 de los 16 con pacientes, presentó función sistólica del ventrículo izquierdo conservada (17).

Bailey E, en el 2024, analiza múltiples estudios que exploran las complicaciones cardiovasculares de la COVID 19, con una clara correlación entre enfermedad grave e incremento de desarrollar enfermedad cardiovascular, lo preocupante son los estudios que revelan enfermedad cardiovascular como miocarditis y otras secuelas cardíacas en paciente que padecieron COVID 19 leve o asintomática, evidenciándose en estos incremento biomarcadores inflamatorios como el proBNP y la deshidrogenasa láctica, que pueden estar directamente relacionados con riesgo de miocarditis (41).

Valenzuela, en 2021 en Perú, realiza una revisión sistemática, publicada en la revista peruana de Medicina Interna para identificar el grado de compromiso cardiovascular en los pacientes con covid 19, especialmente en los pacientes con factores de riesgo conocidos, encontrándose gran asociación entre gravedad y mortalidad según las diferentes series de casos. Los principales eventos se debieron a síndromes coronarios agudos, arritmias ventriculares, eventos tromboembólicos (18).

Yarlagadda LC, en el 2024, realiza una revisión sistemática, analizando los cambios en patológicos, desde la lesión microvascular y las consecuencias cardiovasculares producidas por la COVID 19 aguda, y analiza su relación con enfermedad cardiovascular crónica, encontrando incremento significativo de enfermedad cardiovascular, pudiendo estos estar relacionados con un significativo incremento de biomarcadores inflamatorios en la fase aguda de la enfermedad (39). Otra revisión sistemática liderada por Paruchuri SSH evalúan las complicaciones miocárdicas a largo plazo en pacientes que padecieron de COVID 19, donde evalúan prevalencia y tasa de complicaciones, asociándolos principalmente a lesión miocárdica directa y por citotoxicidad mediada por células T, lo que retrospectivamente se asoció a elevación de biomarcadores cardiacos en la infección aguda por COVID 19 (44).

Ono R, y Col, en marzo del 2024, realizan una revisión sistemática de pacientes con infección de covid 19 y miocarditis fulminante, revisaron un total de 108 casos de pacientes con miocarditis fulminante diagnosticados entre el 2020 y 2022, encontrando como edad media promedio de 34 años y como principales comorbilidades la hipertensión arterial, obesidad y diabetes mellitus. El 93% de los pacientes tuvo una fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida por debajo de 40%, el 97% de los casos requirió medicamento inopresor, se requirió soporte circulatorio por membrana extracorpórea y/o dispositivo de asistencia ventricular hasta en un 62%, de los 76 pacientes sobrevivientes en el seguimiento se encontró que 65 (85.5%) tuvieron una recuperación total de la función cardiaca. La tasa de mortalidad global fue del 22.4% (51).

## **2.1 Bases teóricas**

La infección por Covid 19, es un síndrome principalmente respiratorio agudo severo, sin embargo, la afectación puede tener otros órganos diana como el sistema cardiovascular pudiendo presentarse lesión miocárdica.

### **Definición de lesión miocárdica**

La lesión del miocardio contempla todas las condiciones que causan la muerte de los cardiomiocitos, comúnmente identificada por la presencia de elevación de troponina cardíaca por encima del percentil 99, como límite superior de referencia, de conformidad con la Cuarta Definición Universal de infarto de miocardio.

La elevación de la troponina cardíaca no distingue entre las causas de lesión del miocardio. Las causas de lesión miocárdica en pacientes con COVID-19 incluyen miocarditis (que puede tener una presentación de pseudo infarto con arterias coronarias normales); además, la lesión hipóxica, cardiomiopatía por estrés (síndrome de takotsubo), lesión isquémica causada por daño microvascular cardíaco o daño coronario epicárdico (con ruptura de placa o isquemia a demanda), falla cardíaca derecha (cor pulmonale agudo, secundario a afectación pulmonar por covid) y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. También se desconoce si las vías de señalización relacionadas con la enzima convertidora de angiotensina 2 tienen un papel en la lesión cardíaca relacionada con COVID-19 (19).

Aunque algunos informes de casos de COVID-19 han descrito hallazgos consistentes con un diagnóstico de miocarditis clínicamente sospechada o posible miocardiopatía por estrés, la miocarditis viral causada por SARS-CoV-2 no ha sido confirmada definitivamente por pruebas histológicas de miocardio y análisis del genoma viral. La prueba de que COVID-19 es una nueva causa de miocarditis viral requiere la identificación de hallazgos histológicos de miocarditis activa ( Infiltrado inflamatorio linfocítico, eosinofílico, y de células gigantes, granulomatoso o mixto) más necrosis de miocitos no típica de lesión isquémica (20), el COVID 19 se encuentra dentro de los virus conocidos como cardiotrópicos y puede servir como modificador de riesgo cardiovascular aun subestimado, tan importante como otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial o diabetes mellitus, se han observado aumento en la incidencia y peores resultados clínicos en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente para miocarditis, insuficiencia cardíaca, síndrome coronario agudo, arritmias y complicaciones

tromboembólicas. Se han propuesto mecanismos directos e indirectos en los que la COVID-19 puede afectar y modificar el riesgo cardiovascular, incluida la entrada viral en el tejido cardiovascular o la inducción de una respuesta inflamatoria sistémica (38, 49).

En la fisiopatología la exposición de la superficie del virus COVID 19 y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 humana (ACE2), que está expresada ampliamente en el corazón, principalmente en las células miocárdicas y los pericitos, causa miocarditis después de infectar el tejido miocárdico produciendo una injuria directa y por reacciones inflamatorias incontroladas. La detección de citocinas, y la identificación temprana de miocarditis podrían regular la respuesta inmunológica y posterior control de tormentas inflamatorias, lo que disminuiría las complicaciones, como arritmias, trombosis y la infección misma (43, 47).

### **Etiología**

La miocarditis tiene una etiología variada que puede deberse a agentes infecciosos, enfermedades sistémicas, toxinas y medicamentos. A pesar del alcance a nivel mundial de la enfermedad, la bibliografía existente sobre miocarditis por coronavirus es aún escasa, sobretodo el grado de elevación de enzimas cardíacas que indicaban injuria y gravedad; al parecer produce mayor daño miocárdico en los pacientes afectados por COVID19 que por otros coronavirus. El diagnóstico es clínico, laboratorial e imagenológico, y para la realización de este último se utiliza la ecocardiografía transtorácica y estudios tomográficos. Por el contexto actual y reducción al mínimo del contacto directo con los pacientes infectados por covid 19, las estrategias diagnósticas se han limitado, por lo que el diagnóstico diferencial oportuno y tratamiento óptimo según las complicaciones requieren marcadores laboratoriales que nos ayuden a diferenciar a la miocarditis de otra complicación del covid 19.

### **Predominio**

La lesión miocárdica se presenta de forma común entre los pacientes hospitalizados con covid 19 ya sea por daño directo o indirecto, pero las causas de lesión miocárdica no se han dilucidado completamente y su contribución a la insuficiencia cardíaca incidente aún no se ha caracterizado bien.

Lesión miocárdica: la frecuencia de la lesión miocárdica (reflejada por la elevación de los niveles de troponina cardíaca) es variable entre los pacientes hospitalizados con covid-19, con frecuencias notificadas del 7 al 28 por ciento (21,22). Algunos estudios han identificado frecuentemente y con mayor magnitud la elevación de troponina en pacientes hospitalizados con enfermedad severa. Nos faltan datos sobre el grado de elevación de marcadores de lesión miocárdica en pacientes asintomáticos o con síntomas leves infectados con Covid 19.

Insuficiencia cardíaca: Se dispone de información escasa sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes infectados con covid 19. En Wuhan, un estudio retrospectivo de 799 pacientes con covid-19, la insuficiencia cardíaca se encontró como una complicación en el 49% del total de pacientes que murieron y en el 3 % de los pacientes recuperados, a pesar de una prevalencia inicial de insuficiencia cardíaca crónica de menos del 1% en los grupos combinados (22). En un estudio de 191 pacientes hospitalizados en otros dos centros médicos en Wuhan, se identificó insuficiencia cardíaca hasta en el 52 % de los pacientes que fallecieron y en el 12 % de los pacientes que llegaron a recuperarse (23).

Aunque la incidencia de insuficiencia cardíaca no se documentó en algunas series de pacientes hospitalizados con covid 19, se han identificado elevación de los péptidos natriuréticos como el péptido natriurético cerebral (BNP) y probnp n-terminal (NT-proBNP), sobretodo en pacientes con evidencia de lesión cardíaca. En la serie descrita anteriormente de 416 pacientes hospitalizados, los niveles de nt-probnp fueron significativamente más altos en pacientes con niveles elevados de troponina que en pacientes sin aumento de troponina (1689 versus 139 pg / ml) (24, 2).

La asociación de la miocarditis con el coronavirus tiene una fisiopatología de daño miocárdico combinado entre injuria viral directa y daño causado por la respuesta inmune del huésped, la sospecha clínica incluye cambios en el electrocardiograma, elevación de marcadores de lesión miocárdica y función cardíaca alterada (25).

La falla cardíaca en pacientes con covid-19 puede ser descrita desde etapas iniciales por una enfermedad cardíaca preexistente conocida o no diagnosticada (Ej., Lesión coronaria, cardiomiopatía hipertensiva) o lesión miocárdica aguda (Ej., Infarto agudo de miocardio, sd. Takosubo), tormenta de citocinas, etc (48).

## **Características clínicas**

Los pacientes con COVID-19 y evidencia de lesión miocárdica, pueden cursar asintomáticos con síntomas leves, pero la mayoría presenta signos típicos de la infección por SARS-CoV-2, como son la fiebre, tos exigente, disnea e infiltrados bilaterales, los síntomas cardiovasculares por miocarditis generalmente son disnea, palpitaciones, dolor torácico típico o atípico, sudoración profusa; los mismos pueden variar en severidad de acuerdo al compromiso hemodinámico que se presente (46, 50).

### **Pruebas iniciales:**

Las pruebas de laboratorio de rutina incluyen un recuento sanguíneo completo con diferencial, electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, pruebas de función hepática, y la glucosa en sangre, hemograma completo y biomarcadores inflamatorios.

EKG (Electrocardiograma): Generalmente se realiza un electrocardiograma (ECG) de 12 derivadas, como referencia en paciente con sospecha de covid-19 sintomático o asintomático. Esto permite la documentación de la morfología QRS, onda T y segmento ST basal en caso de que el paciente desarrolle síntomas o signos de un tipo de lesión miocárdica. Además, el electrocardiograma nos permite tomar como referencia el intervalo QT (QTc corregido). Importante para el manejo farmacológico de esta enfermedad, para reducir el riesgo de síndrome de QT largo adquirido.

La arritmia más común en pacientes con covid-19 suele ser la taquicardia sinusal, aunque es frecuente la fibrilación auricular, el flutter atrial o taquicardia ventricular. Estas arritmias suelen ser transitoria. Es probable que una prueba de troponina elevada no sea sugerente de un síndrome coronario agudo sobre todo si no existe sintomatología asociada, signos o hallazgos electrocardiográficos sugestivos. Cabe precisar que la elevación máxima de troponina es típicamente más alta en pacientes con infarto de miocardio que en los pacientes con lesión miocárdica no coronaria. (26). Por otra parte, a causa de que el covid produce un estado protrombótico, la injuria miocárdica coronaria y no coronaria, se pueden superponer.

En los pacientes con diagnóstico de covid 19, el incremento de las troponinas puede detectarse inicialmente antes, en el momento o después del ingreso hospitalario (27, 28). Se ha observado diferentes cursos de tiempo en la elevación de troponina.

Como se mencionó anteriormente, los niveles de péptido natriurético suelen elevarse en pacientes hospitalizados con covid 19, particularmente en pacientes con niveles elevados de troponina cardíaca. Se demuestra entonces que múltiples marcadores de lesión miocárdica pueden estar elevados en pacientes con afectación cardíaca por covid 19 (29).

### **Diagnóstico**

Se considera lesión miocárdica en pacientes con covid 19 con uno o más de los siguientes: elevación de la troponina, trastornos globales o regionales de la motilidad ventricular, arritmias cardíacas inexplicables por otra causa o cambios dinámicos en el electrocardiograma (Cambios en la onda T o elevación del ST particularmente difusa). Es fundamental realizar estos estudios en cualquier caso de miocarditis, especialmente la miocarditis fulminante, que puede aparecer con signos de insuficiencia cardíaca y arritmias. Ante la sospecha de miocarditis, primero se deben tomar biomarcadores cardíacos, siendo el gold estándar para la detección de miocarditis la resonancia magnética cardíaca y la biopsia endomiocárdica (45).

### **Evaluación diagnóstica**

El enfoque para la evaluación de la lesión miocárdica en pacientes con covid 19 diagnosticado o sospechado puede diferir del enfoque regular para la evaluación de la miocarditis, ya que se basa en sopesar las siguientes consideraciones (27).

La probabilidad de que la evaluación cambie la gestión. Por tanto, es importante identificar una causa tratable de lesión miocárdica que requiera una intervención oportuna, como un infarto de miocardio agudo.

Consideraciones de control de infecciones nosocomiales para limitar la propagación de enfermedades y gestión óptima del personal y los recursos médicos disponibles limitados para satisfacer las necesidades de atención médica de la comunidad.

## **Enfoque diagnóstico**

En pacientes con COVID 19 con sospecha de miocarditis, la decisión de continuar con una evaluación adicional de miocarditis, con resonancia magnética cardiovascular, como prueba de alta sensibilidad y especificidad, y posible biopsia endomiocárdica (Gold Standar) se basa en la probabilidad de un diagnóstico que altere el tratamiento.

Se sabe que en las miocarditis existe elevación de marcadores de daño miocárdico como las troponinas y el CPK-MB, pero es incierto aún el grado de elevación en las miocarditis por causa de SARS COV 2. Dado que no existe una terapia establecida para la miocarditis clínicamente sospechada, no recomendamos la evaluación de rutina para la miocarditis en pacientes con COVID 19, pero ante la sospecha debemos iniciar un protocolo para diagnóstico temprano. Aunque los informes de casos han descrito la inmunoterapia empírica en unos pocos pacientes con COVID 19 con sospecha clínica de miocarditis (con o sin confirmación por RMC), la seguridad y eficacia de dicha terapia son inciertas sin un nivel fidedigno de marcadores inflamatorios.

La evaluación clínica de un paciente con sospecha de miocarditis incluye antecedentes, examen físico, ECG, niveles de troponina cardíaca y pruebas de laboratorio iniciales, además de evaluar los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca y las posibles causas (incluidas las afecciones no relacionadas con la infección por SARS-CoV-2). La medición del péptido natriurético (péptido natriurético de tipo B (BNP) o proBNP N-terminal y los protocolos que se tengan establecidos).

Las decisiones con respecto a la necesidad de una evaluación adicional se basan en si los resultados de la prueba alterarán el manejo clínico. Si se encuentra frente a un paciente con covid severo y la presentación clínica sugiere un síndrome coronario agudo (SCA; incluyendo infarto de miocardio o angina inestable) basado en la presencia de dolor torácico, otros síntomas anginosos, nueva insuficiencia cardíaca, paro cardíaco repentino y / o nuevos cambios isquémicos en el electrocardiograma, se debe realizar una evaluación oportuna necesario para determinar si está indicada una intervención urgente e instituir las terapias

apropiadas. Si nos encontramos frente a una angiografía sin lesiones significativas, además se descartan otras afecciones cardiovasculares dada la alta prevalencia de Miocarditis debemos sospechar de esta.

Para los pacientes con covid 19 sin sospecha de síndrome coronaria agudo, las pruebas adicionales son limitadas ya que las pruebas de diagnóstico y los tratamientos específicos no están disponibles para la mayoría de las causas no coronarias de daño miocárdico en pacientes con covid 19.

Gran parte de los pacientes con elevación leve de troponinas sin síntomas ni signos de insuficiencia cardíaca aguda pueden controlarse clínicamente sin imágenes cardíacas. Los hallazgos eco cardiográficos que se han descrito en informes de casos de pacientes con covid 19 incluye afectación focales y globales del movimiento de la pared ventricular izquierda, además de derrame pericárdico.

Para los pacientes con una anomalía del movimiento ventricular, troponina elevada y sin SCA, los posibles diagnósticos incluyen miocardiopatía por estrés y miocarditis clínicamente sospechada (junto con otras causas de lesión miocárdica descritas anteriormente).

Para el diagnóstico de miocardiopatía por estrés se deberían encontrar las siguientes cuatro características: disfunción sistólica ventricular izquierda transitoria (sin una distribución correspondiente a una arteria coronaria; los patrones pueden incluir apical, medio y basal), la ausencia de evidencia angiográfica síndrome coronario crónico o evidencia de rotura aguda de placa ateromatosa; la presencia de nuevas anomalías en el electrocardiograma (como la elevación del segmento ST o inversión de la onda T, sugerentes de isquemia y lesión miocárdica); con incremento moderado de la troponina en ausencia de feocromocitoma o miocarditis. Aunque los pacientes con miocardiopatía por estrés tienen riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico, los que sobreviven al episodio agudo suelen recuperar la función ventricular en un lapso de cuatro semanas. Por tanto, un diagnóstico clínico de miocardiopatía por estrés ayuda para definir el pronóstico.

La evaluación de la miocarditis mediante biopsia endomiocárdica (con o sin resonancia magnética cardíaca previa, según el estado del paciente y los recursos disponibles) puede ser apropiada en algunos casos, cuando se sospecha un tipo

de miocarditis tratable (Ej., Miocarditis de células gigantes) o en presencia de una enfermedad grave. disfunción univentricular o biventricular inexplicable, shock cardiogénico inexplicable o arritmia potencialmente mortal inexplicable, además de encontrarnos frente a arterias coronarias normales (con o sin aumento de troponina) para confirmar un diagnóstico definitivo de miocarditis, luego de ello permitir una posible terapia dirigida a la etiología. Dado que la miocarditis comprobada por biopsia es muy prevalente en pacientes jóvenes y muy rara en ancianos, la sospecha clínica de miocarditis debe ser mayor y el umbral para realizar una biopsia endo-miocárdica debe ser menor en pacientes jóvenes sin comorbilidades cardiovasculares.

### **Tratamiento.**

Si bien el tratamiento de miocarditis por covid 19, consiste en terapia de soporte, el conocimiento sobre el manejo ha cambiado rápidamente al conocer más de la enfermedad. El uso de corticoides, inhibidores de la IL-6, IVIG y colchicina es discutible, es una revisión sistemática, donde se registran 14 casos con miocarditis/pericarditis secundaria a covid19 parece haber resultados favorables en los pacientes tratados con corticoides, sin ser estadísticamente significativa (30), sin embargo, amerita se realicen estudios de mayor escala. Es preciso recordar el enfoque individualizado que se debe tener en cada caso (31).

## **2.2 Definición de términos**

**Coronavirus:** Virus de la familia coronaviridae, es un ARN virus con envoltura que puede afectar diferentes órganos, principalmente del sistema respiratorio, causando enfermedades como el SRAS(síndrome respiratorio agudo severo) o el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS), y más ahora el SARS Cov 2.

**Pandemia:** Se refiere a la propagación mundial de una nueva enfermedad. En el caso del coronavirus se produce una pandemia cuando surge un nuevo virus o cepa

del mismo que se propaga por una gran región o continente, además que la mayoría de las personas no cuentan con inmunidad contra el mismo. Por general, los virus que han causado pandemias con anterioridad han surgido de virus gripales.

### **Complicaciones de la infección por Covid 19:**

El covid 19 tiene afectación principalmente respiratoria con síntomas ampliamente conocidos como tos, fiebre y falta de aire; muchos de estos síntomas pueden perdurar aún después de superar la enfermedad. La infección sistémica no solo implica una exacerbación de síntomas del sistema respiratorio, sino que puede afectar a varios órganos y sistemas como el sistema cardiaco, sistema nervioso central y periférico, sistema gastrointestinal, produciendo disfunción de muchos de estos sistemas y órganos principales, llegando inclusive a la muerte.

### **Injuria Miocárdica:**

Son todas las condiciones que provocan la muerte de los cardiomiocitos. Identificada clínicamente por la presencia de elevación del valor de troponina cardiaca por encima del percentil 99 del límite superior de referencia, además de una curva con elevación ascendente o descendente, en conformidad con la “Cuarta Definición Universal de infarto agudo de miocardio” (32).

### **Covid Severo:**

Para nuestro estudio definiremos covid severo, como aquel con afectación sistémica con una frecuencia respiratoria de 25 o más, saturación de oxígeno en la sangre de 85% o menos, una relación de la presión parcial de oxígeno arterial a la fracción de inspiración de oxígeno ( $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ ) de menos de 300 mm Hg, o infiltrados en más del 50% del campo pulmonar dentro de las 24 a 48 de iniciado el cuadro de síntomas, o necesidad de uso de dispositivos de alto flujo, ventilación mecánica o dispositivos de asistencia ventricular.

### **Miocarditis:**

Es la inflamación del músculo cardiaco y los cardiomiocitos, donde el sistema inmunitario inicia un proceso inflamatorio en respuesta a una infección o algún otro desencadenante. Las causas de miocarditis son muy variadas e incluye agentes infecciosos, enfermedades virales sistémicas, medicamentos y toxinas. En la

miocarditis por Covid 19, se ha planteado un daño miocárdico inducido por partículas virales que produce inflamación del miocardio promovida por macrófagos e infiltraciones de células T, se ha demostrado que el SARS Cov2 mantiene un marcado tropismo hacia las células que expresan el ACE2 en su superficie, mediados principalmente por la expresión de proteasas (imagen 01). Posterior a la unión de la glicoproteína “S” al receptor, la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) y TMPRSS13 activan la glicoproteína “S0”. Esta reacción estimula la conversión en su sitio S2 a través de un complejo mecanismo mediado por la función selectiva de la furina. La neuropilina 1 (NRP1) se une a la secuencia carboxiterminal del RRAR de la espiga expuesta después de la acción de la furina (47).

### **Troponina:**

Es un marcador de lesión miocárdica, se realiza en pacientes hospitalizados con covid-19, ya que puede tener valor pronóstico y puede servir como una línea de base, para la comparación en pacientes que desarrollan manifestaciones de lesión del miocardio (como insuficiencia cardíaca o arritmia cardíaca). Algunos expertos también realizan pruebas de troponina en pacientes ambulatorios seleccionados con nivel de riesgo incierto. Entre los pacientes con covid 19, la elevación de troponina es directamente proporcional con la gravedad de la enfermedad.

### **Péptido natriurético:**

Es el nivel de péptido natriurético cerebral del tipo B (BNP) o probnp n-terminal, en pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca con función preservada o reducida.

## **CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES**

### **3.1 Formulación de hipótesis**

#### **Hipótesis Principal.**

H1: Existen diferencias de validez diagnóstica entre los marcadores inflamatorios séricos de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

H0: No existen diferencias de validez diagnóstica entre los marcadores inflamatorios séricos de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

#### **Hipótesis Secundarias.**

H1a: La sensibilidad de la troponina I y el péptido natriurético cerebral son mayores que la ferritina y el fibrinógeno como marcadores inflamatorios para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-CoV-2 , en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

H0a: La sensibilidad de la troponina I y el péptido natriurético cerebral no son mayores que la ferritina y el fibrinógeno como marcadores inflamatorios para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-CoV-2 , en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

H1b: La especificidad del fibrinógeno y la deshidrogenasa láctica son mayores como marcadores inflamatorios para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

H0b: La especificidad del fibrinógeno y la deshidrogenasa láctica no son mayores como marcadores inflamatorios para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

H1c: La sensibilidad y especificidad de la troponina I es mayor que el resto de marcadores para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

H0c: La sensibilidad y especificidad de la troponina I no es mayor que el resto de marcadores para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.

### 3.2 Variables y su definición operacional.

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Miocarditis en infección por SARS COV 2	Lesión evidenciada en Resonancia Magnética Cardíaca y/o Ecocardiografía transtorácica.	cualitativa	Paciente con afectación cardíaca por miocarditis .	Nominal	Paciente con miocarditis.	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	Razón	1 a 110	DNI
					Adolescente: 15 a < 18 Adulto: 18 a < 65 Adulto mayor: 65 o más	
Severidad del SARS COV 2	Condición clínica que define estado de compromiso sistémico de la enfermedad	Cualitativa	1. Ingreso a UCI, 2.Necesidad de Uso de Alto Flujo o Ventilación mecánica, 3. Afectación Multiorgánica.(> o = 2 organos diferentes al cardíaco).	Nominal Dicotómica	COVID SEVERO: Si cumple mayor o igual a 2 características del indicador.	Historia Clínica
					COVID NO SEVERO: Si cumple menos de 2 características del indicador..	

### Operacionalización por variable

Troponina I	Pacientes con miocarditis	Pacientes sin miocarditis
Normal	A	B
Elevado > 0,04 ng/mL	C	D
TOTAL	a+c	b+d

Péptido Natriurético (NT- Probnp)	Pacientes con miocarditis	Pacientes sin miocarditis
Normal	A	B
Elevado > 500pg/ml	C	D
TOTAL	a+c	b+d

Ferritina	Pacientes con miocarditis	Pacientes sin miocarditis
Normal	A	B
Elevado > 330 ng/mL	C	D
TOTAL	a+c	b+d

Fibrinógeno	Pacientes con miocarditis	Pacientes sin miocarditis
Normal	A	B
Elevado > 400mg/dl	C	D
TOTAL	a+c	b+d

Deshidrogenasa Láctica	Pacientes con miocarditis	Pacientes sin miocarditis
Normal	A	B
Elevado > 500 U/L	C	D
TOTAL	a+c	b+d

Aplicaremos estudios de validez diagnóstica para cada variable, donde:

Sensibilidad =  $a / (a+c)$ .

Especificidad =  $d / (b+d)$ .

Valor Predictivo Positivo =  $a / (a+b)$ .

Valor Predictivo Negativo =  $d / (c+d)$ .

## CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

### 41. . Diseño metodológico

Estudio cuantitativo, no experimental, observacional, descriptivo en población hospitalaria.

Intervención del investigador: **Estudio Observacional**

Según el alcance: **Analítico de Validez Diagnóstica.**

Medición de la o las variables: **Transversal.**

Momento de la recolección de datos: **Retrospectivo**

### 42 Diseño muestral

#### **Población Universo**

Todos los pacientes internados en hospitales nacionales con infección por Covid.

#### **Población de estudio**

Los pacientes hospitalizados por Covid, con miocarditis, en UCI y áreas críticas del Hospital Guillermo Almenara , Irigoyen 2021.

#### **Tamaño de la muestra**

En este estudio el tamaño de la muestra incluirá a 100 pacientes del área de UCI Covid, que cumplan criterios de covid severo con miocarditis, comparándolos con un grupo control de 100 pacientes con diagnóstico de covid severo sin miocarditis; además cuenten con marcadores bioquímicos para miocarditis incluyendo: Ferritina, fibrinógeno, deshidrogenasa láctica, troponinas y Probnp, en pacientes hospitalizados durante el año 2021 en el hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

#### **Muestreo o selección de la muestra**

Nuestro muestreo será semi-probabilístico de tipo continuo incluyendo a todos los casos del área de UCI Covid y áreas críticas , que cumplan criterios de covid severo con miocarditis durante el año 2021 en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

## **Criterios de selección:**

### **Criterios de inclusión**

-Mayores de 15 años.

-Sin antecedentes de falla cardiaca crónica.

Además de contar con ecocardiografía transtorácica y/o Resonancia Magnética Cardiaca.

-Los paciente deben contar con diagnóstico de covid severo, según definición mencionada anteriormente.( Según el diagnóstico concomitante de miocarditis, agruparemos en paciente con miocarditis que será nuestro grupo de casos y sin miocarditis que será nuestro grupo control).

-Contar con resultados de ferritina, fibrinógeno, deshidrogenasa láctica, troponinas, proBnp, dimero D, procalcitonina. (Para ser incluidos en el estudio, al menos se deberá contar con  $\geq 3$  marcadores inflamatorios de los antes descritos).

### **Criterios de exclusión**

-Enfermedad Cardiaca Previa (incluyendo cardiopatías congénitas).

-Enfermedad terminal crónica (cáncer terminal, cirrosis, insuficiencia renal estadio IV o V, injuria hepática crónica).

-Injuria miocárdica debida a otra patología cardiaca concomitante como: Infarto de Miocardio, valvulopatías, taquicardiomiopatías.

## **4.2 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Se realizará la revisión de los archivos y expedientes clínicos con los datos clínicos y los resultados de laboratorio central del hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, que incluyan marcadores bioquímicos para miocarditis en pacientes con covid 19 hospitalizados en el área de UCI, que será llenados en un formulario virtual para luego ser analizados y procesados.

### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

La ficha de recolección de datos propio (elaborado por el investigador), se revisarán los registros de los casos y controles de los expedientes clínicos, así como resultados del laboratorio. Se realizará el proceso de recolección de los datos del sistema de

gestión de datos SGSS del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en un data virtual donde se plasmarán cronológicamente los resultados de los biomarcadores, además de correlacionar los datos con la severidad del SARS COV 2, y diagnóstico de miocarditis, en pacientes hospitalizados en la UCI Covid durante el 2021.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Se coleccionará los datos de los grupos y controles en archivo Excel y Epidat Software 4.2, que se exportará a un programa estadístico SPSS, en el cual se realizará un análisis descriptivo usando medidas de tendencia central y dispersión, para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas.

Los resultados de los biomarcadores se contrastarán en los grupos de pacientes con miocarditis y sin miocarditis usando la prueba T de Student o Mahn Withney según la normalidad de los valores de los niveles séricos hallados. Se evaluará la sensibilidad y especificidad usando chi cuadrado y se usarán las curvas ROC para identificar el mejor punto de corte para cada biomarcador.

Para todo análisis se usará una significancia menor de 5% para definirla como significativa.

#### **4.5 Aspectos éticos**

A pesar de ser un estudio o no experimental, donde no habrá intervención directa, que pueda involucrar el pronóstico de la salud del paciente, no se requerirá consentimiento informado por paciente, sin embargo, se tendrá en estricta confidencialidad los datos personales, sin almacenar nombres ni datos que identifiquen a los pacientes que participen en el estudio, además de que el estudio será aprobado por un comité de ética. Se respetarán los principios básicos éticos de confiabilidad, autonomía, no maleficencia y beneficencia.

## CRONOGRAMA

Fases/meses	2023- 2024					
	JUN-JULIO	AGOSTO	SEPT-DIC	ENERO	FEBRERO- MARZO	JUNIO
Redacción final del proyecto de investigación	X	X	X			
Aprobación del proyecto de investigación		X				
Recolección de datos			X	X		
Procesamiento y análisis de datos					X	
Elaboración del informe					X	
Correcciones del trabajo de investigación	X	X	X			
Aprobación del trabajo de investigación					X	
Publicación del artículo científico						X

## PRESUPUESTO

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
<b>Material de escritorio</b>	600
<b>Adquisición de software</b>	900
<b>Internet</b>	400
<b>Impresiones</b>	300
<b>Logística</b>	500
<b>Traslados</b>	1000
<b>Revisión observaciones</b>	1200
<b>Asesor estadístico</b>	1500
<b>Corrección de estilo</b>	500
<b>TOTAL</b>	6900

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Shi S, Qin M, Shen B y col. Asociación de lesiones cardíacas con mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. JAMA Cardiol 2020. Wuhan, China; 128-38
2. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Troponina I cardíaca en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): evidencia de un metanálisis. Prog Cardiovasc Disease. 2020; 57.
3. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, y col. Covid-19 en pacientes críticos en la región de Seattle - Serie de casos. N Engl J Med 2020; 382: 2012.
- 4 COVID en vivo - Estadísticas de coronavirus - worldometer [Internet]. Worldometers.info. [citado el 6 de junio de 2022].  
Disponibile en: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
5. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Implicaciones cardiovasculares de los resultados fatales de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 17:148
6. Shi S, Qin M, Shen B y col. Mortalidad de causa cardiovascular en pacientes Hospitalizados con Covid-19. JAMA Cardiol 2020. Wuhan, China; 105-27
7. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, et al. Cor pulmonale agudo en pacientes críticamente enfermos con Covid-19. N Engl J Med 2020; 382: e70.
8. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 y el sistema cardiovascular. Nat Rev Cardiol 2020; 17: 259.
9. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Afectación cardíaca en un paciente con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol 2020; 45-78
10. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. Miocarditis relacionada con COVID-19 en una paciente de 21 años. Eur Heart J 2020; 41: 1859.
11. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Hallazgos de autopsia y tromboembolismo venoso en pacientes con COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo. Ann Intern Med 2020; 173: 268.

12. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Tropismo multiorgánico y renal del SARS-CoV-2. *N Engl J Med* 2020; 383: 590.
13. Yao XH, Li TY, He ZC y col. [Informe patológico de tres casos de COVID-19 mediante autopsias mínimamente invasivas]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2020; 49: 411.
14. Sharon E. Fox, et al, Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans. 2020; 1-7.
15. Jaiswal, Vikash, et al. "COVID-19 Infection and Myocarditis: A State-of-The-Art Systematic Review." *Journal of Primary Care & Community Health*, vol. 12, Jan. 2021, p. 215.
16. Ismayl, Mahmoud, et al. "Delayed Acute Myocarditis with COVID-19 Infection." *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, vol. 35, no. 3, 2022, pp. 366–368.
17. Wong, Christopher, et al. "Fulminant and Non-Fulminant Clinical COVID-19 Myocarditis in the New York City Area in 2020." *Annals of Global Health*, vol. 88, no. 1, 2022, p. 18.
18. Germán, Valenzuela-Rodríguez, Amado-Tineo, Percy, Compromiso cardiovascular en COVID-19, *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, Perú; 2020.
19. Maitz, Theresa, et al. "COVID-19 Cardiovascular Connection: A Review of Cardiac Manifestations in COVID-19 Infection and Treatment Modalities." *Current Problems in Cardiology*, Mar. 2022, p. 101-186,
20. Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD y col. Miocarditis. Una definición y clasificación histopatológica. *Am J Cardiovasc Pathol* 1987; 1: 3.
21. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Troponina I cardíaca en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): evidencia de un metanálisis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63: 390.
22. Guo T, Fan Y, Chen M y col. Implicaciones cardiovasculares de los resultados fatales de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 75-87.

23. Zhou F, Yu T, Du R y col. Curso clínico y factores de riesgo para la mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lancet* 2020; 395: 1054.
24. Chen T, Wu D, Chen H y col. Características clínicas de 113 pacientes fallecidos con enfermedad por coronavirus 2019: estudio retrospectivo. *BMJ* 2020; 368: m1091.
25. Siripanthong, Bhurint, et al. "Recognizing COVID-19–Related Myocarditis: The Possible Pathophysiology and Proposed Guideline for Diagnosis and Management." *Heart Rhythm*, vol. 17, no. 9, 5 May 2020.
26. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. Elevación del segmento ST en pacientes con Covid-19 - Serie de casos. *N Engl J Med* 2020; 382: 2478.
27. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Consideraciones cardiovasculares para pacientes, trabajadores de la salud y sistemas de salud durante la pandemia de COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2352.
28. Deng Q, Hu B, Zhang Y y col. Sospecha de lesión miocárdica en pacientes con COVID-19: evidencia de la observación clínica de primera línea en Wuhan, China. *Int J Cardiol* 2020; 311: 116.
29. Fraser, Meg, et al. "COVID-19-Associated Myocarditis: An Evolving Concern in Cardiology and Beyond." *Biology*, vol. 11, no. 4, 28 Mar. 2022, p. 520. 25.
30. Sawalha, Khalid, et al. "Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome." *Cardiovascular Revascularization Medicine*, 18 Aug. 2020.
31. Rathore, Sawai Singh, et al. "Myocarditis Associated with Covid-19 Disease: A Systematic Review of Published Case Reports and Case Series." *International Journal of Clinical Practice*, 7 July 2021, 10.
32. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction. *J Am College Cardiol* 2018; 72:2231–2264.
33. Mohammed Ali , Haaris A Shiwani y col. Daño miocárdico en pacientes con Covid 19 Severo. *Egipto Corazón J. Abril del 2022*; 74 (1): 23.

34. Samantha Flores Cevallos y col. Taponamiento cardíaco y miocarditis en un paciente con infección aguda por SARS-CoV-2. *Medicina (B. Aires)* 2021;81(6):1045-1047.
35. EA Kogan, Yu Berezovskiy y col. Miocarditis en pacientes con COVID-19 confirmada por inmunohistoquímica, 19 de junio de 2020;60(7):4-10.
36. Raúl Carrillo Esper, Rebeca E Melgar Bieberach y col. "Manifestaciones extrapulmonares de la infección por SARS CoV-2". *Rev Esp Cardiol.* junio de 2020; 73(6): 503–504.
37. Ángela Irabien-Ortiz, et al. Miocarditis fulminante por COVID-19. *f. Med Clin (Barc).* 27 de noviembre de 2020; 155(10): 463–464.
35. EA Kogan, Yu Berezovskiy y col. Miocarditis en pacientes con COVID-19 confirmada por inmunohistoquímica, 19 de junio de 2020;60(7):4-10.
36. Raúl Carrillo Esper, Rebeca E Melgar Bieberach y col. "Manifestaciones extrapulmonares de la infección por SARS CoV-2". *Rev Esp Cardiol.* junio de 2020; 73(6): 503–504.
37. Ángela Irabien-Ortiz, et al. Miocarditis fulminante por COVID-19. *f. Med Clin (Barc).* 27 de noviembre de 2020; 155(10): 463–464.
38. Vosko I, Zirlik A, Bugger H. Impact of COVID-19 on cardiovascular disease. *Viruses.* 11 de Feb 2023; 15(2):508.
39. Yarlagadda LC, Ghosh D, Basak U, Senapati M, Das M, Ghosh R. Post-COVID-19 Cardiovascular Sequelae and Myocarditis. *J Assoc Physicians India.* Junio 2023; 71(6): 11-12.
40. Ammirati E, Moslehi JJ. Diagnosis and treatment of acute myocarditis: A review. *JAMA.* 4 de abril 2023; 329(13):1098.
41. Bailey E, Frishman WH. Mild-to-moderate COVID-19 infection and myocarditis: A review. *Cardiol Rev.* Mayo 2024; 31(3):173–5.
42. Sebbar E-H, Choukri M. Cardiovascular markers and COVID-19. *Mater Today.* Agosto 2023; 72:3356–9.

43. Hongyang Shu y Col. Branch of Cardiovascular Physicians of Chinese Medical Doctor Association. 2023 Chinese expert consensus on the impact of COVID-19 on the management of cardiovascular diseases. *Cardiol Plus*. Abril 2023; 8(2):82–102.
44. Paruchuri SSH, Farwa UE, Jabeen S, Pamecha S, Shan Z, Parekh R, et al. Myocarditis and myocardial injury in long COVID syndrome: A comprehensive review of the literature. *Cureus* . Julio 2024;15(7).
45. Cersosimo A, Di Pasquale M, Arabia G, Metra M, Vizzardi E. COVID myocarditis: a review of the literature. *Monaldi Arch Chest Dis*. Noviembre 2023.
46. Qiu H, Li J, y Col. COVID-19 and acute cardiac injury: Clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Cardiol Rep*. Agosto 2023; 25(8):817–29.
47. Nappi F, Avtaar Singh SS. SARS-CoV-2-induced myocarditis: A state-of-the-art review. *Viruses*. Abril 2023; 15(4):916.
48. Składanek JA, Leśkiewicz M, Gumieźna K, Baruś P, Piasecki A, Klimczak D, et al. Long COVID and its cardiovascular consequences: What is known? *Adv Clin Exp Med*. Marzo 2023; 33(3):299–308.
49. Srivastava A, Nalroad Sundararaj S, Bhatia J, Singh Arya D. Understanding long COVID myocarditis: A comprehensive review. *Cytokine*. Marzo 2024;178(156584):156584.
50. Indranill Basu-Ray, y Col. Cardiac Manifestations of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls* . Treasure Island (FL). Enero 2024. 24(3).
51. Ono R, Iwahana T, Aoki K, Kato H, Okada S, Kobayashi Y. Fulminant myocarditis with SARS-CoV-2 infection: A narrative review from the case studies. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. Marzo 2024; 2024:1-20.
52. Alfieri L, Franceschetti L, Frisoni P, Bonato O, Radaelli D, Bonuccelli D, et al. Cardiac SARS-CoV-2 infection, involvement of cytokines in postmortem immunohistochemical study. *Diagnostics (Basel)*. Abril 2024;14(8):787.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuál es la validez diagnóstica de los marcadores inflamatorios séricos para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2021?</p>	<p>Objetivo General: Evaluar la validez diagnóstica de los marcadores inflamatorios séricos para el diagnóstico de miocarditis en pacientes hospitalizados por infección SARS-COV2, en pacientes hospitalizados en Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, 2021.</p>	<p>Por ser descriptivo el estudio no requiere hipótesis.</p>	<p>Estudio cuantitativo, experimental observacional de casos y controles en población hospitalaria</p> <p>Según la intervención investigador: Estudio Observacional</p> <p>Según nº de mediciones de la o las variables: Transversal.</p> <p>Según el momento de recolección de datos: Retrospectivo</p>	<p>Los pacientes Hospitalizados en Áreas de UCI COVID, que cuentan con marcadores bioquímicos y diagnóstico de miocarditis como complicación del Covid en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen 2021.</p>	<p>La ficha de recolección de datos virtual propia (elaborado por el investigador), recoge datos objetivos de la historia clínica.</p> <p>Se realizará el proceso de recolección de los datos del sistema de gestión de datos SGS del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, en un data virtual donde se plasmarán cronológicamente los resultados de laboratorio clínico ( Biomarcadores de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión del estudio, además de correlacionar los datos con la severidad del SARS COV 2, y diagnóstico miocarditis, en pacientes hospitalizados en la UCI COVID durante 2021.</p>



### 3. Esquemas.

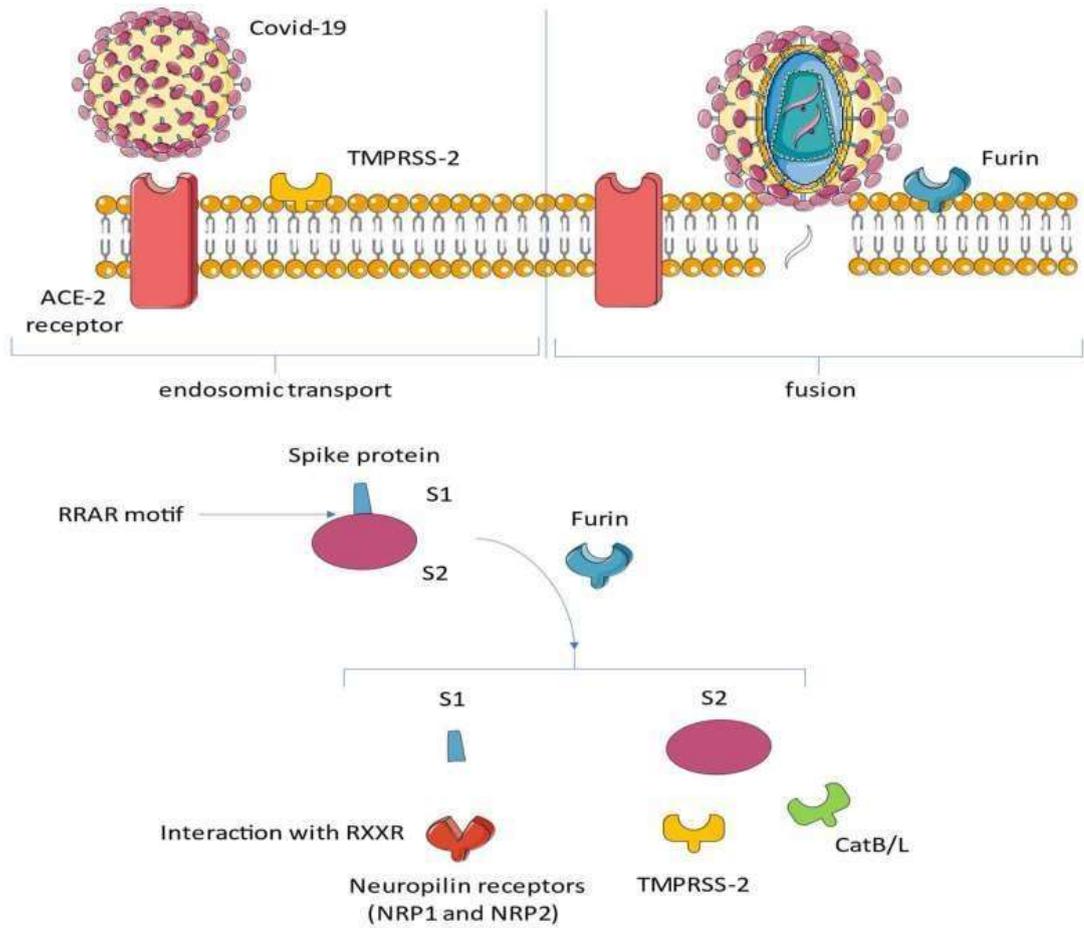


Imagen 01: elaborado por Francesco Nappi y Col.