



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



## ORIGINAL

## Niveles plasmáticos de troponina T y de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral y su relación con mortalidad en COVID-19

A.M. Ghelfi\*, B.A. Sánchez, L.A. Berbotto, F.R. Dipaolo, V. Bosque, L.L. Velez, M.A. Cordone, R.N. Pallero, L.M. Yiguerimian y J.G. Kilstein

Hospital Escuela Eva Perón, Granadero Baigorria, Santa Fe, Argentina

Recibido el 29 de noviembre de 2021; aceptado el 28 de marzo de 2022

Disponible en Internet el 28 de abril de 2022

### PALABRAS CLAVE

Troponina T;  
Péptido natriurético tipo-B;  
Biomarcadores;  
COVID-19;  
SARS-CoV-2;  
Enfermedad cardiovascular

### Resumen

**Introducción:** El compromiso cardiovascular en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) no necesariamente se presenta con los síntomas clásicos descritos en la miocarditis. Es creciente la evidencia que demuestra compromiso cardiovascular subclínico en contexto de la intensa inflamación desatada, la tormenta de citocinas involucradas, el estado protrombótico basal y la disfunción endotelial consecuente. Nos propusimos analizar si la troponina T (TT) y la fracción amino-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) determinada al momento de ingreso hospitalario se relacionan con la mortalidad durante la internación de estos pacientes.

**Material y métodos:** Estudio analítico, observacional, de cohortes retrospectivas y corte transversal. Incluyó sujetos con COVID-19 internados por enfermedad moderada-severa, del 20 de marzo de 2020 al 15 de noviembre de 2020. Se analizaron las determinaciones de TT y NT-proBNP obtenidas en las primeras 24 horas de ingreso. Se consideró TT alterada si  $\geq 0,014$  ng/dL y NT-proBNP alterado si  $\geq 300$  pg/mL.

**Resultados:** Se incluyeron 108 sujetos, 63,2% hombres, edad 51,5 años (59-43). El 28% ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el 25% falleció. El grupo de pacientes con TT elevada presentó mayor mortalidad (OR = 3,1; IC 95% = 1,10-8,85; p = 0,028) al igual que el grupo con NT-proBNP elevado (OR = 3,47; IC 95% = 1,21-9,97; p = 0,017). Al análisis multivariado sólo NT-proBNP  $\geq 300$  pg/mL se mantuvo como factor de riesgo independiente.

**Conclusiones:** Niveles de NT-proBNP  $\geq 300$  pg/mL al ingreso en pacientes con COVID-19 moderada-severa se relacionaron con una mayor mortalidad.

© 2022 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [albertinaghelfi@hotmail.com](mailto:albertinaghelfi@hotmail.com), [albertinaghelficm@gmail.com](mailto:albertinaghelficm@gmail.com) (A.M. Ghelfi).

**KEYWORDS**

Troponin-T;  
Natriuretic Peptide,  
B-Type;  
Biomarkers;  
COVID-19;  
SARS-CoV-2;  
Cardiovascular  
diseases

## Troponin-T and n-terminal pro-brain type natriuretic peptide plasma levels and its relationship with mortality in COVID-19

**Abstract**

**Introduction:** Cardiovascular compromise in coronavirus disease 2019 (COVID-19) does not necessarily present with the classic symptoms described in myocarditis. There is growing evidence demonstrating subclinical cardiovascular compromise in the context of the intense inflammation unleashed, the cytokine storm involved, the baseline prothrombotic state, and the consequent endothelial dysfunction. We set out to analyse whether Troponin-T (TT) and the amino-terminal fraction of pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) determined at hospital admission, are related to mortality during the hospitalization of these patients.

**Material and methods:** Analytical, observational, retrospective cohort and cross-sectional study. It included subjects with COVID-19 hospitalized for moderate-severe illness, from 20/03/20 to 15/11/20. The TT and NT-proBNP obtained in the first 24 hours from admission were analysed. Altered TT was considered if  $\geq .014$  ng/dl and altered NT-proBNP if  $\geq 300$  pg/ml.

**Results:** One hundred and eight subjects were included, 63.2% men, age 51.5 years (59-43), 28% were admitted to the Critical Unit and 25% died. The group with elevated TT presented higher mortality (OR = 3.1; 95%CI = 1.10-8.85;  $p = .02$ ). The group with elevated NT-proBNP also show higher mortality (OR = 3.47; 95%CI = 1.21-9.97;  $p = .01$ ). On multivariate analysis, only NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml remained an independent risk factor.

**Conclusions:** NT-proBNP levels  $\geq 300$  pg/ml at admission in patients with moderate-severe COVID-19 were associated with higher mortality.

© 2022 SEH-LELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

En enero de 2020 se identificó el coronavirus tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y responsable de una nueva entidad denominada *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19). La COVID-19 puede presentarse con un gran espectro de manifestaciones que van desde formas leves hasta severas, estas últimas se describen en su mayoría con afectación respiratoria y evolución a falla multiorgánica<sup>1,2</sup>. Entre los cuadros graves el factor común parecería ser una respuesta inflamatoria desmedida, asociada al estrés e inflamación endotelial que llevaría a alteración microvascular sistémica<sup>1,3</sup>. Como consecuencia, de forma aguda, se describen a nivel cardiovascular principalmente: miocarditis, síndrome coronario agudo (SCA) y disfunción sistodiastólica, mientras que una vez superado el escenario, se ha descrito posterior desarrollo de hipertrofia, fibrosis y aterosclerosis<sup>3-5</sup>. Los coronavirus como el del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV, por sus siglas en inglés), son conocidos por causar miocarditis infecciosa. Debido a las similitudes entre MERS-CoV y SARS-CoV-2, en etapas iniciales de esta pandemia se presumió posible que la COVID-19 también involucrara eventual daño cardíaco<sup>6,7</sup>. La miocarditis aguda, en contexto de la infección por SARS-CoV-2, es hoy un hecho bien documentado desde la clínica<sup>8</sup>. Sin embargo, en pacientes que superan la etapa aguda del COVID-19, y que desarrollan posteriormente signos inespecíficos, se han reportado alteraciones imagenológicas y analíticas compatibles con miocarditis. Se ha descrito que estos pacientes pueden presentar síntomas cardiovasculares en etapas posteriores, evidenciándose alteraciones miocárdicas por resonancia magnética nuclear

de forma independiente a las condiciones clínicas preexistentes, a la gravedad y curso de la enfermedad aguda, y al tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial<sup>9,10</sup>. De estos últimos datos puede entonces extrapolarse que el compromiso cardiovascular en COVID-19 no necesariamente condicionaría el desarrollo de los cuadros clínicos agudos clásicamente esperados en otras entidades<sup>11</sup>. Las troponinas presentan utilidad fundamentalmente como marcadores de lesión miocárdica. En el escenario planteado esta lesión puede obedecer a: invasión directa en fase virémica, a daño inducido por estrés, a la tormenta inflamatoria mediada por citocinas, a la isquemia producto del estado protrombótico microvascular o al desequilibrio entre suministro/demanda de oxígeno<sup>3,12,13</sup>. Los péptidos natriuréticos por su parte son marcadores de estrés miocárdico hemodinámico. Suelen encontrarse elevados como producto de la disfunción sistodiastólica existente en la afectación miocárdica del ventrículo izquierdo o por sobrecarga cardíaca derecha secundaria a procesos pulmonares graves, como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la embolia pulmonar (EP) y la hipertensión pulmonar<sup>3</sup>. Dicho esto, la determinación simultánea de troponinas y de péptidos natriuréticos permitiría la exploración de los diferentes componentes de la afección cardiovascular en COVID-19. Algunas experiencias, ninguna de ellas realizada en Argentina, evidencian que los aumentos de troponina T (TT) y de la fracción amino-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) guardan estrecha relación con la gravedad y complicaciones de la COVID-19, independientemente del mecanismo subyacente<sup>3,4,11,12,14</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en Argentina que incluyó pacientes adultos hospitalizados a causa de COVID-19, se describe una

frecuencia de necesidad de cuidados críticos del 18% con 12,3% de mortalidad asociada, observándose complicaciones cardiovasculares en más de la mitad de los pacientes ingresados a unidad crítica<sup>15</sup>. Sin embargo, como se ha expresado, el compromiso miocárdico no necesariamente se presenta con sintomatología habitual, y se presume que podría encontrarse a nivel subclínico desde el inicio de la enfermedad. En vistas de la elevada frecuencia de evoluciones tórpidas y complicaciones cardiovasculares reportadas en estos pacientes, la vigilancia temprana con biomarcadores cardiacos de bajo costo y elevado valor predictivo se ha planteado como una estrategia que permitiría adecuar cuidados con mayor precocidad y especificidad<sup>3,16–18</sup>. Dado que no existen experiencias locales que evalúen esta temática, y la necesidad de lograr una rápida definición de casos graves en salas de cuidados intermedios, nos propusimos analizar si TT y NT-proBNP determinados al ingreso hospitalario se relacionan con la mortalidad durante la internación, y en el caso de hacerlo, evaluar la utilidad pronóstica de dichos biomarcadores.

## Material y métodos

**Diseño.** Estudio analítico, observacional, de tipo cohortes retrospectivas con corte transversal, realizado en el área de internación del Servicio de Clínica Médica de un hospital de tercer nivel argentino. Se incorporaron sujetos que ingresaron de manera consecutiva, entre el 20 de marzo de 2020 y el 15 de noviembre de 2020, a causa de COVID-19 moderada o severa que no presentarían en dicho momento criterios para ingreso inmediato a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

**Criterios de inclusión.** Pacientes de ambos sexos, con edad  $\geq 18$  años, con infección por SARS-CoV-2 confirmada por reacción en cadena de polimerasa realizada en muestra de secreción respiratoria obtenida por hisopado nasofaríngeo, que requirieran ser admitidos por COVID-19 moderada-severa.

**Criterios de exclusión.** Infección por SARS-CoV-2 descartada, COVID-19 leve, COVID-19 con criterios de ingreso inmediato a UCI tras valoración clínica inicial. Imposibilidad de valorar la evolución final por derivación a otro nosocomio. Imposibilidad de recabar los datos necesarios para confección de la base de datos.

**Selección de cohortes.** Se conformaron dos cohortes de sujetos para cada determinación estudiada: TT: Grupo 1 = TT alterada. Grupo 2 = TT normal. NT-proBNP: Grupo 1 = NT-proBNP alterado. Grupo 2 = NT-proBNP normal.

## Definiciones

Criterios de la *American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) 2019*: Mayores: necesidad de asistencia respiratoria mecánica invasiva o choque séptico. Menores: taquipnea  $\geq 30$ /min, temperatura  $< 36^\circ\text{C}$ , hipotensión arterial  $\leq 100/60$  mmHg con necesidad de fluidoterapia agresiva con cristaloides, presión parcial de oxígeno ( $\text{O}_2$ )/fracción inspirada de  $\text{O}_2$  (PAFI)  $< 250$ , urea  $> 42$  mg/dL, leucopenia  $< 4.000/\text{mm}^3$ , plaquetopenia  $< 100.000/\text{mm}^3$ , confusión, infiltrados multilobares<sup>19</sup>.

**COVID-19 moderada:** pacientes  $\geq 60$  años, con una o más comorbilidades, inmunosupresión, radiografía de tórax con

compromiso bilateral, saturación de oxígeno  $\leq 95\%$  al 0,21, ausencia de criterios ATS/IDSA<sup>19</sup>.

**COVID-19 severa:** cuadros clínicos con uno de dos Criterios Mayores, o bien, tres criterios menores de ATS/IDSA<sup>19</sup>. Cabe destacar que, tal como se detalló anteriormente, de cumplir al menos uno de los dos Criterios Mayores al momento de evaluación inicial, el paciente fue considerado con necesidad de ingreso primario a UCI. Todos los pacientes catalogados como severos en este trabajo clasificaron en dicha severidad por cumplir tres o más Criterios Menores.

**TT:** Se realizó determinación mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Se consideró tomada al ingreso si procedía de extracción realizada en las primeras 24 horas de admisión. Con base en los puntos de corte propuestos por la literatura, se consideró TT alterada si  $\geq 0,014$  ng/mL.

**NT-proBNP:** Se realizó determinación mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Se consideró tomada al ingreso si procedía de extracción realizada en las primeras 24 horas. Con base en los puntos de corte propuestos por la literatura se consideró NT-proBNP alterado si  $\geq 300$  pg/mL.

**Antecedentes patológicos:** se definió hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, patología autoinmune, neoplasia, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de acuerdo con la información disponible en la historia clínica de la institución o a estudios complementarios aportados por el paciente en el momento de ingreso hospitalario.

**Enfermedad renal crónica (ERC):** Se definió como antecedentes de trasplante renal, realización de terapia renal sustitutiva o filtrado glomerular estimado  $< 60$  mL/min con evolución mayor a tres meses (relacionado con la información disponible en la historia clínica o a laboratorios aportados por el paciente).

Se identificaron los casos a los que se les otorgó diagnóstico de COVID-19 moderada o severa al momento de ingreso utilizando la base de datos interna del equipo de Clínica Médica. Se realizó revisión de las historias clínicas recolectando los datos necesarios. La realización del trabajo fue aprobada por el Comité de Docencia e Investigación institucional y por el Comité Provincial de Bioética.

**Análisis estadístico.** Se analizaron los datos utilizando SPSS para Windows. Las variables cualitativas se expresaron como porcentajes, las cuantitativas de distribución simétrica como medias y desvíos estándar, y las asimétricas como medianas y rango intercuartilo (Q3-Q1). Las medias de dos grupos se compararon con la prueba de la *t* de Student de medidas independientes o con la prueba de la *U* de Mann-Whitney, dependiendo de su distribución. Para comparación de proporciones se emplearon prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, dependiendo del tamaño muestral de los grupos. En todos los casos se consideraron significativas las diferencias cuyo valor de *p* fuera  $< 0,05$ . El riesgo se calculó utilizando la medida de OR con IC 95%. Se realizó análisis mediante Curvas ROC. Se calculó sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN). Para el análisis multivariado, se emplearon factores de la población que estuvieran asociados a la alteración basal de los biomarcadores al ingreso en el análisis bivariado. Se construyó un modelo de regresión logística binaria en vistas de

la variable dependiente de tipo categórica, utilizando el método introducir para incorporación de las mismas.

## Resultados

Se ingresaron 469 pacientes en el periodo de tiempo contemplado: 233 fueron excluidos por presentar cuadro febril sin confirmación de infección por SARS-CoV-2, cuadro de COVID-19 leve, derivación logística a otro efector en algún momento de la hospitalización, criterio mayor para ingreso a UCI o falta de datos necesarios. Se incluyeron 236 sujetos, 64,8% hombres. La mediana de edad fue 52,5 (60-44) años y la de internación fue de ocho días (13-4). El 27,1% ingresó a UCI y el 25% falleció. Entre los pacientes incluidos, se realizaron 108 determinaciones de TT y NT-proBNP: 63,2% fueron hombres, la mediana de edad fue 51,5 (59-43) años y la de internación de nueve días (14-3), el 28% de la muestra ingreso a UCI y el 24,5% falleció. En la cohorte de TT se observó: Grupo 1 (elevada) = 29,6% (n = 32) vs. Grupo 2 (normal) = 70,4% (n = 76). La mortalidad fue 40,6% (n = 13 de 32) vs. 18,4% (n = 14 de 76), respectivamente. En la cohorte NT-proBNP se observó: Grupo 1 (elevado) = 34,3% (n = 37) vs. Grupo 2 (normal) = 65,7% (n = 71). La mortalidad fue 45,9% (n = 17 de 37) vs. 14,3% (n = 10 de 70), respectivamente. En la [figura 1](#) puede observarse el diagrama de flujo de incorporación de pacientes en el estudio. Las características basales de la población pueden observarse en la [tabla 1](#). Los antecedentes HTA, DM y ERC se vincularon a la alteración de los biomarcadores al momento de ingreso. Pueden observarse estas y otras características basales de los grupos en la [tabla 2](#). La edad y el sexo se vincularon al desenlace muerte, pero ningún antecedente patológico se relacionó al end-point por sí mismo ([tabla 3](#)).

**Utilidad de TT** Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores TT al ingreso en base al *end-point* establecido: Muerte = 0,015 (0,030-0,007) ng/ml vs. Alta = 0,008 (0,013-0,006) ng/ml;  $p = 0,019$  ([figura 2A](#)). Los valores de TT observados fueron: Grupo 1 = 0,024 (0,067-0,019) ng/ml vs. Grupo 2 = 0,007 (0,009-0,006) ng/ml;  $p = 0,019$ . El Grupo 1 tuvo mayor probabilidad de muerte en comparación con el Grupo 2: OR = 3,1; IC95% = 1,10-8,85;  $p = 0,028$ . Al análisis mediante Curvas ROC se observó un AUC = 0,669 (IC95% = 0,535-0,803)  $p = 0,023$ . [figura 2B](#). El punto de corte de la literatura en  $\geq 0,014$  ng/ml presentó la siguiente utilidad para predecir mortalidad: S = 50%, E = 76%, VPP = 38%, VPN = 83%.

**Utilidad de NT-proBNP** Para el end-point dado se observaron diferencias en los valores de ingreso obtenidos: Muerte = 504 (1.281-141) pg/ml vs. Alta = 125 (364-46) pg/ml;  $p = 0,009$ . [figura 2C](#). Los valores de NT-proBNP observados fueron: Grupo 1 = 1.270 (3.279-480) pg/ml vs. Grupo 2 = 80,1 (144,5-39,2) pg/ml;  $p = 0,008$ . Al comparar Grupo 1 vs. Grupo 2, el primero tuvo mayor probabilidad de muerte: OR = 3,47; IC95% = 1,21-9,97;  $p = 0,017$ . Al análisis mediante Curvas ROC se observó un AUC = 0,701 (IC95% = 0,554-0,827)  $p = 0,008$ . [figura 2D](#). El punto de corte establecido por la literatura en  $\geq 300$  ng/ml presentó la siguiente predicción de mortalidad: S = 58%, E = 72%, VPP = 37%, VPN = 86%.

**Análisis Multivariado.** Para la variable dependiente Muerte, se incorporaron al modelo de regresión logística las variables independientes categóricas TT  $\geq 0,014$  ng/ml y

**Tabla 1** Características basales de la población

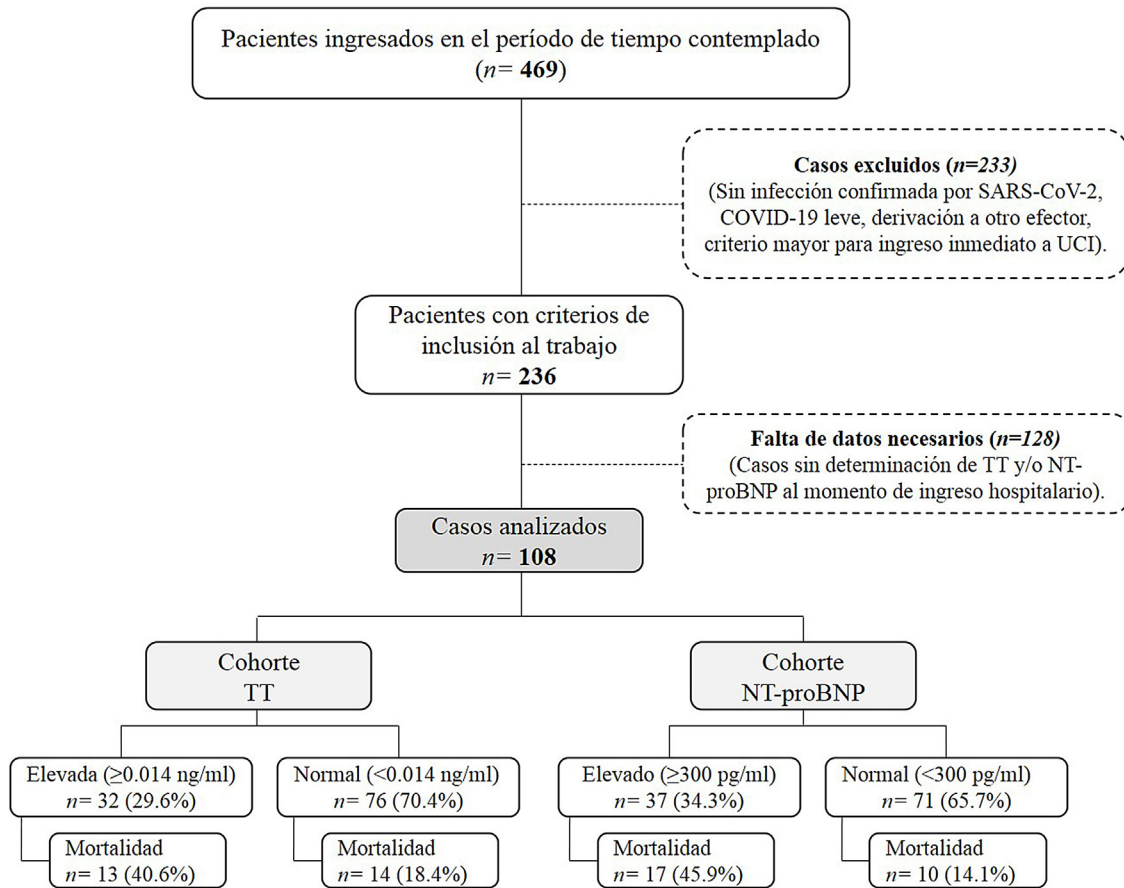
Población total (n = 236)	n (%)
Hipertensión arterial	103 (43,6%)
Diabetes mellitus	73 (30,9%)
Dislipemia	26 (11,1%)
Asma	24 (10,1%)
Enfermedad renal crónica	18 (7,6%)
Enfermedad cardiovascular establecida	16 (6,7%)
Neoplasia	9 (3,8%)
Enfermedad autoinmune	7 (2,9%)
Virus de la inmunodeficiencia humana (+)	6 (2,5%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	5 (2,1%)
Muestra con determinaciones realizadas (n = 108)	n (%)
Hipertensión arterial	48 (44,4%)
Diabetes mellitus	33 (30,5%)
Dislipemia	17 (15,7%)
Asma	12 (11,1%)
Enfermedad renal crónica	14 (12,9%)
Enfermedad cardiovascular establecida	8 (7,4%)
Neoplasia	5 (4,6%)
Enfermedad autoinmune	5 (4,6%)
Virus de la inmunodeficiencia humana (+)	3 (2,7%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (1,8%)

TT: troponina T; NT-pro-BNP: fracción amino-terminal del péptido natriurético cerebral.

NT-proBNP  $\geq 300$  pg/ml, añadiendo características basales de la población que mostraban alteración de los valores de TT y NT-proBNP al ingreso (HTA, ERC y DM) o se relacionaban con el *end-point* (sexo y edad  $\geq 65$  años). Tras el análisis, la única variable que continuó relacionándose con el fallecimiento fue NT-proBNP  $\geq 300$  pg/mL ( $p = 0,003$ ), mientras que no se mantuvo dicha asociación con TT  $\geq 0,014$  ng/mL ni con las variables sexo, edad  $\geq 65$  años, HTA, ERC ni DM ([tabla 4](#)).

## Discusión

Actualmente se acepta que la lesión miocárdica y el aumento de biomarcadores cardiacos resultan comunes entre pacientes que requieren hospitalización, y que su presencia no es exclusiva de un SCA o una EP. De hecho, muchas veces, los aumentos de TT en estos casos no tendrían explicación, dado que se han observado estas elevaciones en escenarios donde la función cardiaca aparenta ser normal<sup>11</sup>. Se han planteado múltiples mecanismos para justificar la lesión cardiaca en pacientes cursando infección por SARS-CoV-2. Entre los mismos, debe destacarse el potencial lesivo directo del virus sobre los miocitos. Existe evidencia de la presencia de ARN viral en el tejido miocárdico, tropismo justificado en consideración que estas células



**Figura 1** Algoritmo de incorporación de pacientes al estudio, cohortes conformadas y frecuencia de observación del desenlace muerte.

expresan receptores de la enzima convertidora de angiotensina tipo 2. No obstante, es necesario tener en cuenta la posibilidad de desarrollar otros escenarios: como la miocarditis resultante de la tormenta inflamatoria, el estrés producto del alto gasto cardiaco que condiciona la infección, o la precipitación de eventos isquémicos<sup>3,5,10,12,13</sup>. La disfunción sistodiastólica aguda del ventrículo izquierdo como expresión de la severa respuesta inflamatoria sistémica subyacente y la posibilidad de sobrecarga cardiaca derecha como producto de las habituales complicaciones pulmonares secundarias al SARS-CoV-2, como la EP y el SDRA, son componentes muy influyentes en este escenario<sup>3,14,20</sup>. Existen numerosas experiencias que relacionan una TT elevada en pacientes con COVID-19 a una mayor mortalidad durante la internación<sup>20–26</sup> e incluso en el seguimiento a 30 días posteriores al alta<sup>24,27,28</sup>. En el estudio realizado por Deng et al se indicó que si bien la mayoría de pacientes internados por COVID-19 presentaba valores de TT normales al momento de admisión hospitalaria, estas cifras aumentaban durante la estancia hospitalaria, especialmente entre aquellos que posteriormente murieron, observándose un pico máximo en la semana previa al fallecimiento<sup>29</sup>. Estos datos permiten suponer que el hecho de encontrar biomarcadores de lesión cardiaca elevados al momento de ingreso hospitalario podría estar anunciando un proceso sistémico subyacente de mayor severidad o que ya habría evolucionado a instancias críticas. Los puntos de corte utilizados para definir la alteración de

TT son muy variados. Mientras algunos autores toman como referencia de elevación que la determinación se halle por encima del percentil 99 específico para sexo<sup>22,28</sup>, otros utilizan puntos de corte mayores al establecido por la literatura, como 0,017 ng/dL<sup>23</sup> e incluso > 0,020 ng/dL<sup>27</sup>. Por su parte, otros trabajos establecen puntos de corte para predecir evoluciones favorables, estableciendo para ello valores de TT < 0,006 ng/mL<sup>24</sup>. En este sentido, consideramos realizar nuestro trabajo desde la necesidad de hallar herramientas que permitan simplificar la labor cotidiana, especialmente en lo que significa la ardua atención de pacientes en pandemia. Es por ello que tomamos un punto de corte único y de referencia ampliamente aceptada en la comunidad médica, al igual que el propuesto por Calvo-Fernández et al. en España<sup>4</sup>. En nuestra experiencia, si bien  $TT \geq 0,014$  ng/dL se vinculó con una mayor mortalidad en el análisis bivariado, este punto de corte no mantuvo la significancia estadística al realizar análisis multivariante.

Con respecto a la relación entre los niveles de NT-proBNP y la mortalidad de pacientes COVID-19 podemos mencionar que la evidencia es cada vez mayor<sup>3,4,14</sup>. Al igual que lo observado en nuestra experiencia, otros autores han señalado que NT-proBNP presentaría una capacidad discriminativa superior a TT para predecir mortalidad a corto plazo<sup>3,4</sup>. Este hecho probablemente se encuentre en relación con el estrés miocárdico que acontece en los cuadros graves de COVID-19, donde la severidad de la inflamación,

**Tabla 2** Características basales de los grupos con relación en las determinaciones exploradas

Cohortes conformadas según troponina T	Frecuencia en la muestra (n = 108)	Grupo 1 $\geq 0,014$ ng/mL n = 32	Grupo 2 $< 0,014$ ng/mL n = 76	Sig. (p)
Hipertensión Arterial	48 (44,4%)	23 (47,9%)	25 (52,1%)	<b>0,005</b>
Diabetes Mellitus	33 (30,5%)	16 (48,5%)	17 (51,5%)	<b>0,020</b>
Dislipemia	17 (15,7%)	5 (29,4%)	12 (70,6%)	0,967
Enfermedad renal crónica	14 (12,9%)	14 (100%)	0 (0,0%)	<b>&lt; 0,0001</b>
Asma	12 (11,1%)	2 (16,6%)	10 (83,4%)	0,424
Enfermedad cardiovascular establecida	8 (7,4%)	4 (50,0%)	4 (50,0%)	0,370
Enfermedad autoinmune	5 (4,6%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	1,000
Neoplasia	5 (4,6%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	1,000
Virus de la Inmunodeficiencia Humana (+)	3 (2,7%)	1 (33,3%)	2 (66,6%)	1,000
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (1,8%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0,313
Cohortes conformadas según NT-pro-BNP		Grupo 1 $\geq 300$ pg/mL n = 37	Grupo 2 $< 300$ pg/mL n = 71	Sig. (p)
Hipertensión arterial	48 (44,4%)	20 (41,7%)	28 (58,3%)	0,581
Diabetes mellitus	33 (30,5%)	15 (45,4%)	18 (54,6%)	0,218
Dislipemia	17 (15,7%)	7 (41,2%)	10 (58,8%)	0,699
Enfermedad renal crónica	14 (12,9%)	13 (92,8%)	1 (7,2%)	<b>&lt; 0,0001</b>
Asma	12 (11,1%)	2 (16,6%)	10 (83,3%)	0,246
Enfermedad cardiovascular establecida	8 (7,4%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0,180
Enfermedad autoinmune	5 (4,6%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	1,000
Neoplasia	5 (4,6%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	1,000
Virus de la inmunodeficiencia humana (+)	3 (2,7%)	1 (33,3%)	2 (66,6%)	1,000
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	2 (1,8%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	1,000

TT: troponina T; NT-pro-BNP: fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético cerebral.

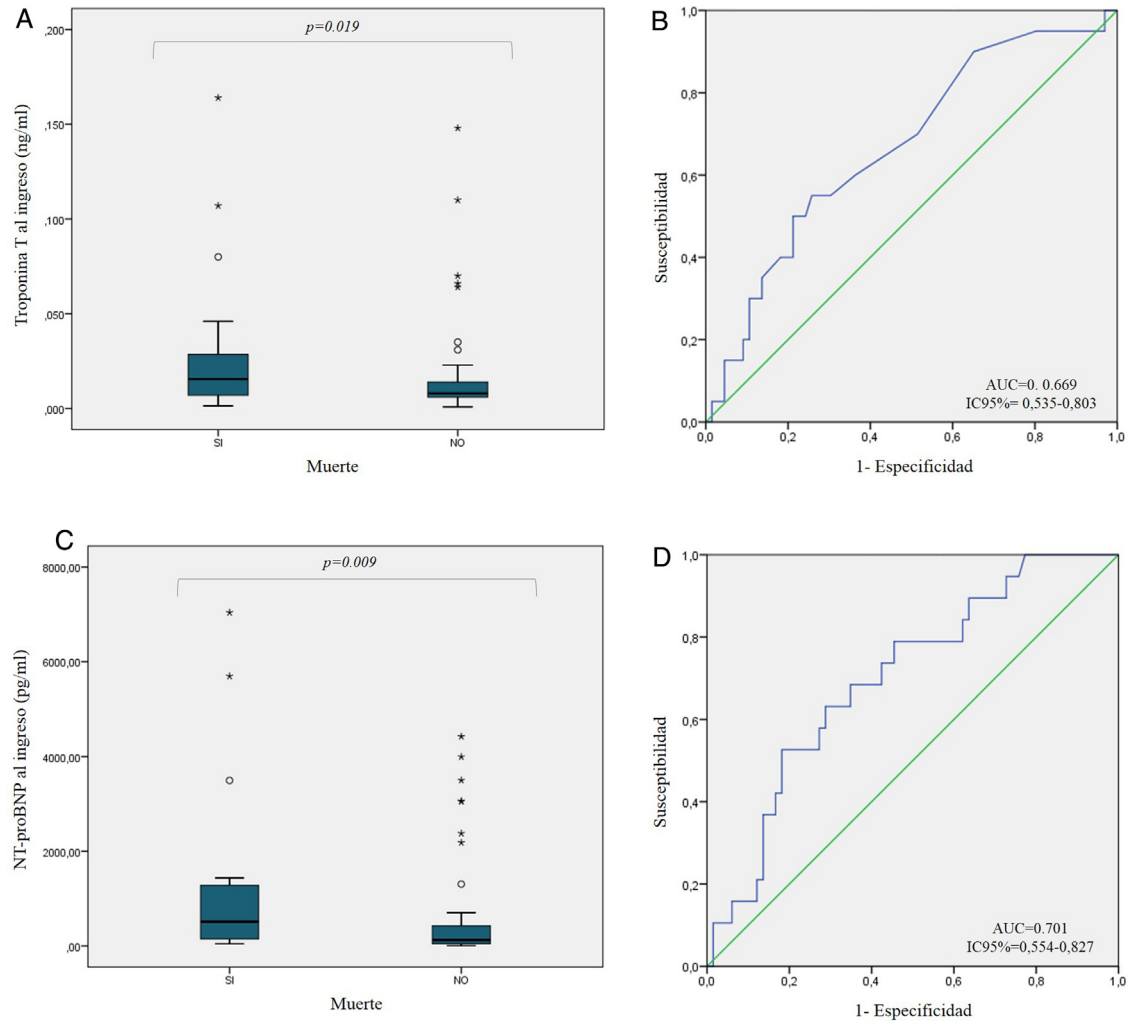
**Tabla 3** Características basales de los grupos con relación al *end-point* estudiado

	Muestra (n = 108)	Muerte (n = 27)	Alta (n = 81)	Sig. (p)
Edad (años)	50,3 $\pm$ 12,2	58,0 $\pm$ 10,6	49,2 $\pm$ 12,3	<b>0,048</b>
Igual o menor de 35 años	13 (12,0%)	2 (15,4%)	11 (84,6%)	0,511
Entre 35 y 44 años	18 (16,7%)	4 (22,2%)	14 (77,8%)	0,766
Entre 45 y 54 años	35 (32,4%)	7 (20,0%)	28 (80,0%)	0,406
Entre 55 y 64 años	34 (31,5%)	9 (26,5%)	25 (73,5%)	0,811
Igual o mayor de 65 años	8 (7,4%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)	<b>0,023</b>
Sexo (hombre)	67 (63,2%)	20 (29,8%)	47 (70,2%)	<b>0,017</b>
Hipertensión arterial	48 (44,4%)	15 (31,2%)	33 (68,8%)	0,073
Diabetes mellitus	33 (30,5%)	10 (30,3%)	23 (69,7%)	0,296
Dislipemia	17 (15,7%)	6 (35,3%)	11 (64,7%)	0,250
Enfermedad renal crónica	14 (12,9%)	5 (35,7%)	9 (64,3%)	0,234
Asma	12 (11,1%)	2 (16,7%)	10 (83,3%)	0,295
Enfermedad cardiovascular establecida	8 (7,4%)	3 (37,5%)	5 (62,5%)	0,110
Enfermedad autoinmune	5 (4,6%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	0,601
Neoplasia	5 (4,6%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	0,601
Infección por VIH	3 (2,7%)	1 (33,3%)	2 (66,6%)	1,000
EPOC	2 (1,8%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	1,000

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

la tormenta de citocinas y la eventual evolución a choque séptico podrían tener un rol muy importante, más allá de las eventuales lesiones directas producidas por el tropismo viral<sup>14</sup>. En un estudio italiano se observó que la elevación

de los niveles de NT-proBNP se vinculaban a una mayor frecuencia de evolución a choque séptico y de eventos tromboembólicos, y consecuentemente con una mortalidad superior<sup>20</sup>. Resulta importante mencionar una experiencia



**Figura 2** A) Comparación de los valores de troponina T al ingreso hospitalario con base en el desenlace muerte. B) Curva ROC: evaluación de la capacidad discriminativa de troponina T para predecir mortalidad. C) Comparación de los valores de NT-pro-BNP al ingreso hospitalario de acuerdo con el desenlace muerte. D) Curva ROC: evaluación de la capacidad discriminativa de NT-pro-BNP para predecir mortalidad.

**Tabla 4** Análisis multivariante de los factores asociados a muerte

	B	OR	IC 95%	Sig. (p)
NT-pro-BNP $\geq 300$ pg/mL	1,89	6,64	1,88-23,3	<b>0,003</b>
TT $\geq 0,014$ ng/mL	0,36	1,48	0,42-5,15	0,533
Sexo (hombre)	-0,60	0,54	0,16-1,78	0,316
Edad igual o mayor a 65 años	-1,84	0,15	0,21-1,17	0,072
Hipertensión arterial	-1,05	0,34	0,10-1,19	0,094
Enfermedad renal crónica	0,57	1,78	0,36-8,59	0,472
Diabetes mellitus	-0,19	0,82	0,24-2,75	0,751

TT: troponina-T; NT-pro-BNP: fracción amino-terminal del pro-péptido natriurético cerebral.

realizada en Brasil, donde se observó que el valor de TT obtenido al ingreso se comportaba como predictor independiente de necesidad de asistencia respiratoria mecánica y muerte, y aunque si bien el NT-proBNP demostró relación estadísticamente significativa con los *end-points* al análisis bivariado, no se mantuvo esta asociación al análisis

multivariado<sup>26</sup>. Este último punto remarca la importancia de realizar estudios locales, adaptados a las características étnicas, clínicas, sociales y hasta culturales de cada población. En nuestro trabajo, el punto de corte situado por la literatura  $\geq 300$  pg/mL resultó suficiente para relacionarse a una mayor mortalidad. Si a ello sumamos los datos que



señalan el comportamiento independiente de NT-proBNP tras la realización del análisis multivariado, impresionaría que independientemente de la edad, el sexo y las condiciones clínicas subyacentes, el desenlace estaría condicionado por el impacto cardiaco particular que genera el cuadro sistémico en cada paciente. Los resultados de esta experiencia podrían aportar algo de claridad respecto de la utilidad de los biomarcadores explorados en nuestro medio. Dados los amplios contrastes poblacionales existentes entre sujetos americanos, europeos y asiáticos, en virtud de las diferencias condicionadas por la genética y por las variables socioeconómico-ambientales que expresan su influencia, creemos que resulta interesante evaluar el desempeño y utilidad de las determinaciones analíticas disponibles a través de estudios locales.

**Limitaciones.** Por tratarse de un centro de tercer nivel de complejidad con recepción directa de pacientes con COVID-19 moderada-severa, consideramos la existencia de cierto sesgo de observación, con mayor registro de casos graves en comparación con otras instituciones. Este trabajo no permite conocer la real prevalencia de afección cardiaca en COVID-19, debido a que no se dispone del número poblacional de referencia. Existieron 236 sujetos con criterios de inclusión, pero sólo en 108 se realizaron determinaciones de TT y NT-proBNP, por lo que podría existir un posible sesgo de observación al no analizar los casos restantes. Se trató de un estudio unicéntrico con recolección de variables de tipo retrospectiva. Consideramos necesaria la validación de nuestros hallazgos mediante nuevas experiencias prospectivas y multicéntricas.

## Conclusiones

La elevación de NT-proBNP  $\geq 300$  pg/mL al momento de admisión, en pacientes ingresados por COVID-19 moderada-severa, se relacionó con una mayor probabilidad de muerte durante la internación.

## Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de interés.

## Referencias

- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus (Covid-19) outbreak. *J Autoimmun.* 2020;109:1–4.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020;579:270–3.
- Cannata F, Bombace S, Stefanini GG. Marcadores cardiacos en pacientes con COVID-19: un instrumento práctico en tiempos difíciles. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:566–8.
- Calvo-Fernández A, Izquierdo A, Subirana I, Farre N, Vila J, Durán X, et al. Markers of myocardial injury in the prediction of short-term COVID-19 prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2020.
- Silva Andrade B, Siqueira S, Rodrigues de Assis Soares W, de Souza Rangel F, Oliveira Santos N, dos Santos Freitas A. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2021;13:1–24.
- Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann. Saudi Med.* 2016;36:78–80.
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB, et al., Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2013;34:2636–48, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/eh210>.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1–6.
- Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered from COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:2330–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5:1265–73.
- Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, Chacko L, Brown JT, Jeetley PS, et al. COVID-19 Myocardial Injury in Survivors. *Circulation.* 2020;142:1120–2, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049252>.
- Giustino G, Pinney SP, Lala A, Reddy VY, Johnston-Cox HA, Mechanick JI, et al. Coronavirus and Cardiovascular Disease, Myocardial Injury, and Arrhythmia. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2011–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.059>.
- Piccioni A, Brigida M, Loria V, Zanza C, Longhitano Y, Zaccaria R, et al. Role of troponin in COVID-19 pandemic: a review of literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24:10293–300, <http://dx.doi.org/10.26355/eurrev.202010.23254>.
- Ocampo-Salgado C, Palacio-Urbe J, Cardiología, Duque-Ramírez M, Orrego-Garay MJ. Valor pronóstico de biomarcadores cardiacos en la enfermedad por COVID-19. *Rev Colomb Cardiol.* 2020;27:137–41.
- Boietti BR, Mirofsky M, Valentini R, Peuchot VA, Cámara LA, Pollán JA, et al. Análisis descriptivo de 4776 pacientes internados en servicios de clínica médica por COVID-19. Resultados del registro multicéntrico argentino - REMA-COVID-19. *Medicina (B. Aires).* 2021;81:703–14.
- Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, von Wernitz Teleki A, et al. Potenciales biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes COVID-19 en el Servicio de Urgencias. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33:267–73.
- An W, Kang JS, Wang Q, Kim TE. Cardiac biomarkers and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2021;14:1191–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2021.07.016>.
- Ramos HR, Bono JO, Macín SM, Muntaner JA, Zapata G, Zoni1 R, et al. Documento de consenso sobre el uso de Troponinas cardiacas en pacientes con dolor torácico agudo del Comité de Cardiopatía Isquémica de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2020;49:4–23.
- Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society

- of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200:e45–67, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
20. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, Cani DS, Di Pasquale M, Tomasoni D, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020;41:1821–9, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa388>.
  21. Wei JF, Huang FY, Xiong TY, Liu Q, Chen H, Wang H, et al. Acute myocardial injury is common in patients with COVID-19 and impairs their prognosis. *Heart*. 2020;106:1154–9, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317007>.
  22. Lombardi CM, Carubelli V, Iorio A, Inciardi RM, Bellasi A, Canale C, et al. Association of Troponin Levels With Mortality in Italian Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: Results of a Multicenter Study. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1274–80, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3538>.
  23. Singh N, Anchan RK, Besser SA, Belkin MN, Cruz MD, Lee L, et al. High sensitivity Troponin-T for prediction of adverse events in patients with COVID-19. *Biomarkers*. 2020;25:626–33, <http://dx.doi.org/10.1080/1354750X.2020.1829056>.
  24. De Michieli L, Ola O, Knott JD, Akula A, Mehta RA, Hodge DO, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for the Detection of Myocardial Injury and Risk Stratification in COVID-19. *Clin Chem*. 2021;67:1080–9, <http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/hvab062>.
  25. Guo T, Fan Y, 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;5:811–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
  26. Gouvêa de Almeida Junior GL, Braga F, Jorge JK, Nobre GF, Kalichsztein M, de Medeiros Pache de Faria P, et al. Prognostic Value of Troponin-T and B-Type Natriuretic Peptide in Patients Hospitalized for COVID-19. *Arq Bras Cardiol*. 2020;115:660–6, <http://dx.doi.org/10.36660/abc.20200385>.
  27. Poterucha TJ, Elias P, Jain SS, Sayer G, Redfors B, Burkhoff D, et al. Admission Cardiac Diagnostic Testing with Electrocardiography and Troponin Measurement Prognosticates Increased 30-Day Mortality in COVID-19. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e018476, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.018476>.
  28. de Guadiana-Romualdo LG, Morell-García D, Rodríguez-Fraga O, Morales-Indiano C, Padilla Jiménez AML, Gutierrez Revilla JI, et al. Cardiac troponin and COVID-19 severity: Results from BIOCOVID study. *Eur J Clin Invest*. 2021;51:e13532, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13532>.
  29. Deng Q, Hu B, Zhang Y, Wang H, Zhou X, Hu W, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China. *Int J Cardiol*. 2020;311:116–21.