



Primer Registro Argentino de Complicaciones  
Cardiovasculares en pacientes con CCOVID-19

**RACCOVID-19**

**Enmienda al protocolo**

**Nº2 del 18 de septiembre de 2020**



## **Introducción**

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19) es una de las mayores pandemias conocidas al día de la fecha. Al 21 de marzo de 2020 se registran pacientes infectados en 167 países alrededor del mundo, con más de 285000 casos y cerca de 12000 de ellos fatales<sup>1</sup>. Mientras el inicio de la enfermedad estalló en China; ya por el 15 de marzo de 2020 los casos fuera de dicho país lo superaron ampliamente, con un crecimiento exponencial, además de que en países como Italia actualmente la fatalidad supera a la de China. COVID - 19 interactúa con el aparato cardiovascular en múltiples niveles, aumentando la morbilidad en pacientes con patología subyacente, provocando injuria miocárdica y disfunción ventricular<sup>2</sup>.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19) está causada por el “SevereAcuteRespiratorySyndrome Coronavirus -2” (SARS - CoV 2). Éste es un nuevo virus ARN de cadena única, el séptimo coronavirus humano conocido. SARS - CoV2 Es diferente a los otros coronavirus conocidos que solían producir un resfrío común, pero es similar a los zoonóticos coronavirus asociados al síndrome respiratorio agudo severo del 2002 (SevereAcuteRespiratorySyndrome Coronavirus - SARS-CoV 2002) y al coronavirus asociado al síndrome respiratorio del Medio Este (Middle East respiratorysyndrome coronavirus”-MERS CoV 2012).SARS - CoV2 se cree originado en murciélagos, al igual que otros coronavirus, y comparte un 89-96% de nucleótidos con otros coronavirus procedentes del mismo animal<sup>3</sup>. Tal como



SARS-CoV y MERS CoV, se cree que SARS CoV2 se traslada de los murciélagos a un huésped intermedio (pangolín malayo) y luego a los humanos<sup>4</sup>.

La infección por SARS CoV 2 es causada por la unión de proteínas de superficie virales al receptor humano de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) con su posterior activación por proteasas transmembrana (TMPRSS2)<sup>5</sup>. ECA2 es expresada en pulmón (principalmente en células alveolares tipo II<sup>6</sup>) por donde se objetiva la principal entrada al organismo. Concomitantemente se halla en altas concentraciones en corazón, contrarrestando el efecto de la angiotensina II de estados con excesiva activación del sistema renina-angiotensina, como sucede en la población con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca<sup>7</sup>.

SARS CoV 2 se disemina predominantemente vía microgota respiratoria, pero puede ser aerosolizado o incluso en ocasiones detectado en excrementos. La transmisión ocurre tanto en pacientes sintomáticos como pre / asintomáticos, con tasas de infección secundaria en el rango de 0,5-5%<sup>8,9</sup>. Se demostró que SARS CoV 2 persiste estable en forma aerosolizada 3 horas, en cartón hasta 24 horas y en plástico o acero inoxidable hasta 3 días<sup>10</sup>. El período promedio de incubación es de 4-5 días y el 97.5% experimentará síntomas dentro de los 11-12 días de la exposición<sup>11,12</sup>.

Reportes recientes sugieren que los síntomas más frecuentes son fiebre (88%) y tos seca (67,7%), que son compartidos con muchos otros síndromes virales. Concomitantemente, rinorrea (4.8%) y síntomas gastrointestinales (diarrea 4-14% y náuseas o vómitos 5%) aparecen como menos frecuentes<sup>9</sup>. Informes de China reportan que la mayoría de los pacientes tienen síntomas leves (81%).



Dentro de aquellos que evidencian peor presentación clínica, el 14% experimentan síntomas severos (disnea, taquipnea con frecuencia respiratoria mayor a 30 ciclos por minuto, saturación de oxígeno menor a 93% o infiltrados pulmonares mayor al 50% en 24-48 horas) y un 5% son pacientes críticos (falla respiratoria aguda, shock séptico, y/o falla multiorgánica)<sup>13</sup>. La tasa de letalidad reportada en China fue del 2,3%<sup>14</sup>, variando en otros países como en Italia que actualmente supera el 8% o en Alemania que es menor al 0.5%.

Recientes reportes de casos de COVID – 19 sugieren que pacientes con patologías subyacentes se encuentran en mayor riesgo de complicaciones o mortalidad; alrededor del 50% de los pacientes hospitalizados tienen patologías crónicas (de los cuales 40% tienen enfermedad cardio o cerebrovascular). En un reporte de casos de Huang y cols.<sup>15</sup> de 41 pacientes infectados con COVID - 19, se observó injuria miocárdica (definida como aumento de concentraciones séricas de troponina ultrasensible) en 5 de ellos (12.1%), y consecuentemente 4 de ellos (80%) requirieron cuidados intensivos. Por otro lado; la mayor cohorte de pacientes publicada al momento por Wang y cols.<sup>16</sup> de 138 pacientes infectados, evidenció injuria miocárdica en un 7.2%, shock en un 8.7% y arritmia en un 16.7%. Consecuentemente la mayor parte de dichos pacientes requirieron cuidados intensivos.

Ante esta crítica y amenazadora realidad, observando las variaciones interindividuales según el país en cuestión, nos vemos obligados a conocer el pronóstico y las complicaciones cardiovasculares que presenta nuestra población como médicos de área crítica.



## **Material y métodos**

### Objetivo General

Conocer y registrar la aparición de complicaciones cardiovasculares en pacientes infectados con COVID-19, internados en los diferentes establecimientos sanitarios de nuestro país (Centros consignados en anexo 1). Evaluar predictores de riesgo de complicaciones cardiovasculares y el impacto pronóstico.

### Objetivos Específicos

- Evaluar predictores de riesgo de complicaciones cardiovasculares durante la internación.
- Comparar diferencias de mortalidad inter - institucional. Estas diferencias se analizarán de acuerdo con el tipo de institución (pública o privada), área de atención (rural o urbana), zonas (diferencias entre provincias).

### Diseño

Se diseñó un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico.

### Pacientes

*Criterios de inclusión:*



Se incluirán todos los pacientes evaluados en los centros participantes con diagnóstico confirmado de COVID –19, que cumplan con los siguientes criterios:

- Tengan más de 18 años.
- Requieran admisión o internación en cualquier área de cada institución.

*Criterios de exclusión:*

- Patología cardiovascular descompensada iniciada hasta 15 días antes del diagnóstico de confirmado de COVID 19.

La **complicación cardiovascular** se definirá como:

- Injuria miocárdica aguda (al menos dos determinaciones de troponina de alta sensibilidad, que evidencie aumento o descenso con al menos un valor por encima del percentil 99 del valor de referencia)
- Insuficiencia cardíaca descompensada evaluada por dos cardiólogos o médicos intensivistas
- Nueva arritmia cardíaca (nuevo trastorno del ritmo cardíaco que genere o no complicaciones hemodinámicas)
- Shock cardiogénico (signos clínicos, bioquímicos o hemodinámicos que denoten hipoperfusión tisular secundaria a falla cardíaca) o asociado a infección generalizada
- Nuevos trastornos segmentarios por ecocardiografía transtorácica (al menos 3 segmentos)



- Caída de la función sistólica mayor al 10% con respecto al ecocardiograma basal, medido por fracción de eyección del ventrículo izquierdo. (Este dato puede ser comparado con ecocardiograma reciente, no mayor a 6 meses o si se realizó ecocardiograma al ingreso.)
- Signos de disfunción diastólica por ecocardiografía transtorácica (E/e' >14, patrón seudonormal o restrictivo de llenado, PSAP >50 mm Hg, vena cava inferior >21mm con colapso menor del 50%). Al menos dos de ellos.
- Signos de congestión venocapilar por ecografía pulmonar (> 4 cometas pulmonares / líneas B Kerley por ecografía pulmonar en al menos 2 segmentos).
- Nuevo infarto agudo de miocardio (injuria miocárdica + 1 de los siguientes: síntomas de isquemia, cambios en el segmento ST-T del electrocardiograma o desarrollo de Q patológicas, evidencia imagenológica de un trastorno de motilidad parietal miocárdica, identificación de trombo coronario)
- Nueva evidencia de trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar por algún método (Doppler, flebografía, etc.)

### Procedimientos



Todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, serán ingresados a la fase intrahospitalaria del registro. El cardiólogo investigador de cada institución será el encargado de recolectar la información. Se presentarán las aprobaciones correspondientes de los Comités de Ética de cada institución si lo hubiere, de los Comités de Ética provinciales si las disposiciones de salud provinciales lo exigen y las autorizaciones de los Directores Médicos de cada institución participante.

. La identificación del paciente incluye el número de centro seguido del número de orden del paciente. Se obtendrán datos del tipo de cobertura médica si la tuviera, nacionalidad, fecha de nacimiento y datos antropométricos. Posteriormente se enumeran factores de riesgo cardiovasculares, antecedentes patológicos de importancia (HIV, oncológico, respiratorio, tuberculosis, Chagas, reumatológicos, insuficiencia renal) y si recibe tratamiento inmunosupresor por alguna patología. A continuación, se releva datos sobre la presencia de cardiopatía isquémica, valvulopatías, insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar, y el antecedente de vacunación antigripal, así como los tratamientos cardiovasculares habituales. A propósito de la internación por COVID-19 se recolectarán datos sobre fecha de ingreso a la institución, motivo de consulta relacionada con la infección, tipo de caso (para relacionar la forma de contagio), datos relevantes de laboratorio, tanto al ingreso, como el valor patológico más importante de cada variable y el valor previo al alta u óbito. (Los datos de laboratorio se realizarán en base al pedido



realizado por el médico tratante, según la evolución del paciente. El presente relevamiento no obliga al investigador a solicitar ningún tipo de estudio para el mismo). En los datos de analítica sanguínea se consideraron las variables conocidas que marcan complicaciones por la infección (hematocrito, recuento de blancos, linfocitos, plaquetas, urea, creatinina, ferritina, bilirrubina total y directa, TGO y TGP, LDH, KPTT, RIN, procalcitonina, dímero D, troponina, eritrosedimentación, NT-proBNP, Sat O<sub>2</sub> al 21%). Se clasificará al paciente en COVID-19 asintomático/leve, moderado/severo o crítico. También se consignara la necesidad de ingreso a unidad de cuidados críticos y la fecha, así como las complicaciones cardiovasculares que incluyen: injuria miocárdica, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico o mixto, arritmia ventricular o supraventricular, prolongación del QT, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, disfunción diastólica por ecocardiograma, trastornos segmentarios de motilidad por ecocardiograma, Congestión pulmonar por ecografía pulmonar o tromboembolismo arterial. A propóstico del tratamiento de algunas de las complicaciones, se evaluará el requerimiento de angioplastia o trombólisis en aquellos con IAM con elevación del ST, así como el tratamiento del tromboembolismo pulmonar (trombólisis, tratamiento conservador con anticoagulación o ninguno). En el caso de miocarditis, se evaluará el diagnóstico de dicha patología, si fue realizado solo por sospecha clínica, biopsia endomiocárdica, cardioresonancia, u otro método. En caso de QT prolongado se evaluará la duración del QT en milisegundos y del RR del ciclo previo en segundos. Se volcarán datos del tratamiento específico recibido para COVID-19 de haberlo requerido, tratamiento anticoagulante y el



motivo, y si el paciente presentó síndrome hemofagocítico, si requirió Asistencia respiratoria mecánica, utilización de inotrópicos, valor de la menor PAFI alcanzada, si recibió alta hospitalaria o falleció con su fecha, días totales de internación, y específicamente en la unidad de cuidados críticos y en sala general.

Todos estos datos se llenarán en un formulario utilizando la plataforma REDcap.

El protocolo finalizará el 31 de octubre de 2020.

La inclusión de cada paciente en este protocolo no alterará ningún procedimiento diagnóstico o terapéutico en ninguna etapa de la internación sin excepción, es decir, el paciente será tratado de acuerdo con las indicaciones médicas usuales y recomendadas para este caso de acuerdo con su diagnóstico y complicaciones, si las tuviere.

### Estadísticas

Debido a que se planea un registro de una patología emergente, no se realizó un cálculo formal del tamaño muestral. Sin embargo, los primeros análisis de resultados intrahospitalarios se realizarán con al menos 500 pacientes incluidos o en caso de no llegar a ese número, con los datos ingresados hasta la fecha inicial de finalización del registro.

Los datos continuos serán descriptos utilizando medias y desvíos estándar si la distribución fuera normal o medianas y rango intercuartilo en caso contrario. El supuesto de normalidad será evaluado con la prueba de Shapiro-Wilky con los



gráficos cuantil-cuantil (*q-q plot*). Los datos categóricos serán presentados como números y porcentajes.

Para la evaluación de asociación entre variables cuantitativas se utilizarán la prueba T de Student o la prueba U de Mann-Whitney, en caso de distribución normal y no normal, respectivamente; en caso de asociaciones entre una variable continua en más de dos grupos se utilizará la prueba de ANOVA o su equivalente no paramétrico, la prueba de Kruskal-Wallis, de acuerdo con la distribución de los datos. Concomitantemente las variables cualitativas se evaluarán con test de Chi<sup>2</sup>.

Para evaluar predictores de evolución se utilizarán modelos de regresión multivariados que, de acuerdo con las variables dependientes a analizar, podrán incluir regresión lineal, logística, de riesgo proporcional de Cox o de Poisson, si se trata de variables continuas, binomiales, tiempo hasta un evento o cuentas, respectivamente. Los mismos serán utilizados de acuerdo con los supuestos.

Un valor nominal de  $p < 0.05$  se considerará estadísticamente significativo, a menos que se declare alguna excepción (con su respectiva fundamentación).

### **Resultados esperados**

La implementación de un registro de pacientes con diagnóstico confirmado de COVID – 19 brindará un mayor conocimiento que ayudará a:

- Cuantificar la frecuencia de complicaciones cardiovasculares



- Asociar complicaciones cardiovasculares con pronóstico del paciente
- Determinar porcentaje de complicaciones graves (muerte, shock cardiogénico, infarto agudo de miocardio)
- Evaluar factores de riesgo asociados a complicaciones cardiovasculares

## **Conclusiones**

El 11 de marzo de 2020 la OMS declaró pandemia al brote por COVID – 19, desde entonces su diseminación ha sido logarítmica, con gran variación en cuanto a su impacto en la mortalidad, en su tratamiento, y en sus complicaciones según la población afectada, por lo que como médicos de unidad crítica a través de un registro de corto seguimiento intra-pandemia pretendemos esclarecer algunas cuestiones vinculadas con las complicaciones cardiovasculares en nuestra población.

## **Referencias**

- 1- Dong E, Du H and Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis. Feb 19, 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1. [epub ahead ofprint] Accessed 3/21/20.
- 2- Kevin J. Clerkin, MD, MSc; Justin A. Fried, MD; Jayant Raikhelkar, MD; Gabriel Sayer, MD; Jan M. Griffin, MD; Amirali Masoumi, MD; Sneha S. Jain, MD, MBA. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941



- 3- Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC and Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* March 17, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
- 4- Zhang T WQ, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol.* March 13, 2020. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.
- 5- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C and Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* March 5, 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
- 6- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y and Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *bioRxiv.* January 26, 2020. doi:10.1101/2020.01.26.919985.
- 7- Tikellis C and Thomas MC. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Is a Key Modulator of the Renin Angiotensin System in Health and Disease. *Int J Pept.* 2012; 2012:256294-256294.
- 8- Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, Yu J, Kang M, Song Y, Xia J, Guo Q, Song T, He J, Yen HL, Peiris M and Wu J. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *New Eng J Med.* 2020; 382:1177-1179.
- 9- World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 28, 2020.



[https://www.who.int/publications-detail/reportof-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications-detail/reportof-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19)).

- 10- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E and Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New Eng J*
- 11- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, Liu L, Shan H, Lei C-l, Hui DSC, Du B, Li L-j, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-c, Tang C-l, Wang T, Chen P-y, Xiang J, Li S-y, Wang J-l, Liang Z-j, Peng Y-x, Wei L, Liu Y, Hu Y-h, Peng P, Wang J-m, Liu J-y, Chen Z, Li G, Zheng Z-j, Qiu S-q, Luo J, Ye C-j, Zhu S-y and Zhong N-s. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med*. February 28, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
- 12- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, Azman AS, Reich NG and Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. March 10, 2020. doi:10.7326/M20-0504.
- 13- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N and Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. March 3, 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.
- 14- Wu Z and McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary



of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Feb 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648.

15-Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020;395:497–506.

16-Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020;doi:10.1001/jama.2020.1585.



## ANEXO 1

Listado de centros que confirmaron su participación al 10/7/2020

<b>CENTRO</b>	<b>PROVINCIA</b>
1. HOSPITAL DE AGUDOS CARLOS G DURAND	CABA
2. Instituto Cardiovascular de Rosario	Santa Fe
3. Centro de alta complejidad cardiovascular Juan Domingo Perón de Malvinas Argentinas	Buenos Aires
4. JUAN DOMINGO PERON	FORMOSA
5. Hospital Zenón Santillan	Tucuman
6. Hospital San Bernardo	Salta
7. Sanatorio Británico de Rosario	Santa Fe
8. Hospital Aleman	CABA
9. Clínica IMA	BsAs
10. Instituto de Cardiología de Corrientes Juana F. Cabral	Corrientes
11. Hospital de Clinicas Jose de San Martin UBA	CABA
12. Hospital Privado del Sur	Buenos Aires
13. Htal J.M.Ramos Mejía	CABA
14. FUNDACION FAVALORO	CABA
15. Instituto del Corazon San Rafael - Hospital Español del Sur Mendocino	Mendoza
16. Hospital Papa Francisco	Salta
17. Hospital César Milstein	Caba
18. Sanatorio Franchin	
19. Clínica Yunes	Santiago del Estero
20. Hospital Regional Malargue	Mendoza
21. Instituto de Cardiología de Corrientes Juana Francisca Cabral	Corrientes
22. Hospital El Cruce	Buenos Aires



23. Hospital Enfermeros Argentinos	Mendoza
24. Clinica Adventista Belgrano	CABA
25. Policlinico Bancario	Buenos Aires
26. Hospital San Juan De Dios de La Plata	Buenos Aires
27. Hospital Italiano Bs. As.	CABA
28. Htal. Gral. de Agudos Dr. Cosme Argerich	Ciudad Autónoma de Buenos Aires
29. Hospital Presidente Perón de Avellaneda	BUENOS AIRES
30. Hospital T.J. Schestakow	San Rafael Mendoza
31. HIGA General San Martín de La Plata	Buenos Aires
32. Clinica del Valle	chubut
33. CEMIC	CABA
34. Hospital Santa Isabel de Hungría	Mendoza
35. SANATORIO DE LA TRINIDAD QUILMES	BUENOS AIRES
36. Sanatorio Parque S.A.	Santa Fe
37. Sanatorio Mater Dei	CABA
38. Sanatorio Guemes	CABA
39. Hospital Central de Formosa	FORMOSA
40. Hospital Zubizarreta	Buenos Aires
41. Insituto Médico Sagrado Corazón	CATAMARCA
42. Hospital Dr.Alberto Duhau	Buenos Aires
43. Centro de Especialdades	Córdoba
44. SANATORIO JUAN XXIII	Rio Negro
45. Hospital Municipal de Chivilcoy	Buenos Aires
46. Hospital de Chaco	Chaco
47. Hospital Castex	Buenos Aires
48. LOS CEDROS	Buenos Aires
49. Instituto Cardiovascular de Buenos Aires	CABA



50. Clinica Modelo de Moron	Buenos Aires
51. Universidad Abierta Interamericana	CABA
52. Hospital Español BS AS	CABA
53. Hospital Posadas	Buenos Aires
54. Hospital D. F Santojanni	CABA
55. Hospital Fernandez	CABA
56. Hospital Provincial Neuquén	NEUQUEN
57. INSTITUTO MEDICO DE LA COMUNIDAD (IMEC)	Buenos Aires
58. HOSPITAL MILITAR CENTRAL	CABA
59. SANATORIO RAMON CEREIJO	CABA
60. HOSPITAL RIVADAVIA	CABA
61. Sanatorio boratti	Misiones
62. Grupo Cardiologico Boskis	CABA
63. CENTRO CARDIOVASCULAR BV	Buenos Aires
64. Hospital Bocalandro	Buenos Aires