

ARTÍCULO ORIGINAL

¿Es la comorbilidad cardiovascular la causante de la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos a la COVID-19?

Dr. C. Guillermo Alberto Pérez Fernández¹ 

¹Hospital Universitario “Celestino Hernández Robau”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

RESUMEN

Introducción: estudios epidemiológicos recientes en China han informado un riesgo incrementado para el paciente con comorbilidades cardíacas en enfermos con el coronavirus 19. **Objetivos:** determinar el grado de asociación entre la morbilidad cardiovascular informada y la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos al coronavirus 19. **Métodos:** se realizó un estudio descriptivo de carácter transversal a una muestra de 52 pacientes diagnosticados con el coronavirus 19 y admitidos en el Hospital “Celestino Hernández Robau” dedicado exclusivamente, durante la pandemia, a la atención de este tipo de pacientes. Se conformaron dos grupos en función de la presencia de comorbilidad cardiovascular. **Resultados:** entre las comorbilidades asociadas predominó la hipertensión arterial (32,7%), no hubo diferencias significativas entre la proporción de individuos con una proteína C reactiva elevada o normal con independencia del grupo en que se encontraban ($p=0,79$). **Conclusiones:** no existió asociación importante entre la morbilidad cardiovascular y la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos al coronavirus 19. **Palabras clave:** Covid-19; SARS-CoV-2; proteína C reactiva; comorbilidad cardiovascular

ABSTRACT

Introduction: recent epidemiological studies in China have reported an increased risk for the patient with heart comorbidities in patients with the coronavirus 19. **Objectives:** to determine the degree of association between the reported cardiovascular morbidity and the elevation of C-reactive protein in patients positive for the coronavirus 19. **Methods:** a cross-sectional descriptive study was carried out on a sample of 52 patients diagnosed with coronavirus 19 and hospitalized in the “Celestino Hernández Robau” Hospital in Santa Clara city, Villa Clara, Cuba which was dedicated exclusively to the care of this type of patient during the pandemic. Two groups were formed based on the presence of cardiovascular comorbidity. **Results:** among the associated comorbidities, arterial hypertension predominated (32.7%), there were no significant differences between the proportion of individuals with a high or normal C-reactive protein, regardless of the group they were in ($p=0.79$). **Conclusions:** there was no important association between cardiovascular morbidity and C-reactive protein elevation in coronavirus-positive patients 19. **Key words:** Covid-19; SARS-CoV-2; C reactive protein; cardiovascular comorbidity

INTRODUCCIÓN

La aparición de un grupo de casos con neumonía de causa desconocida en la Provincia de Wuhan, China, en diciembre de 2019, llamó la atención de la comunidad médica mundial. En febrero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) anunció el nombre de COVID-19 (del inglés *coronavirus disease 2019*) para todas las manifestaciones provocadas por este desconocido agente causal que posee características parecidas a las del coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus* o SARS-CoV), por lo que fue nombrado SARS-CoV-2.⁽¹⁾ En marzo de 2020 ya había 118 000 casos en 114 países y más de 4 000 muertes; en ese momento la OMS declara a la COVID-19 como una pandemia.⁽²⁾

Estudios epidemiológicos recientes en China han informado un riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad asociadas a la infección por COVID-19 en el paciente con comorbilidades cardíacas y factores de riesgo cardiovasculares (FRC) como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la cardiopatía isquémica (CI) y la enfermedad cerebrovascular (ECV).⁽³⁾

Las teorías aceptadas en la actualidad sobre este riesgo parten de la observación del recubrimiento en forma de corona que posee el virus cuando es observado mediante microscopía electrónica. La corona está constituida por proteínas que protruyen (proteínas de espigas) y que son esenciales para la entrada del virus a la célula humana. Estudios celulares en humanos y ratones de laboratorio han demostrado que el virus entra a la célula a través del contacto entre las proteínas de espigas y la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE 2, por sus siglas en inglés). Los relativos elevados niveles de expresión de ACE 2 en los cardiomiocitos podrían conducir a un riesgo incrementado de la susceptibilidad a la afectación viral que causa un efecto pleiotropicoprotrombótico inflamatorio en el organismo. Los pacientes con comorbilidades cardiovasculares en los que los deletéreos mecanismos de inflamación ya están en marcha son más proclives a formas severas de la enfermedad.⁽⁴⁾

Dentro de la analítica sanguínea de rutina para el paciente positivo a la enfermedad ingresado en hospitales se ordena la proteína C, conocido marcador sérico de inflamación utilizado en el diagnóstico y el pronóstico reactivo (ProtCR) más acertado de enfermedades cardiovasculares crónicas.

La ProtCR es una proteína pentamérica sintetizada fundamentalmente por las células hepáticas en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de lesión tisular en general. Frente al estímulo inflamatorio los valores de ProtCR aumentan en las primeras seis a ocho horas y alcanzan un pico máximo a las 48 horas para descender rápidamente, con una vida media de eliminación que oscila entre cuatro y nueve horas; sus valores están estrechamente relacionados con la severidad de la infección.^(4,5)

Teniendo en cuenta que la inflamación como proceso está presente en el organismo del paciente cardiópata⁽⁶⁾ y que se aduce como una de las teorías imbricadas en la patogenia del virus SARS-CoV-2,⁽⁴⁾ determinar el grado de asociación entre la morbilidad cardiovascular informada y la elevación de la ProtCR en pacientes positivos a la COVID-19 constituiría un interesante asunto a dilucidar.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de carácter transversal a una muestra de 52 pacientes diagnosticados con la COVID-19 desde principios de abril a mayo de 2020 admitidos en el Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau" de la Ciudad de Santa Clara, Provincia de Villa Clara que, durante la pandemia, estuvo dedicado, exclusivamente, a la atención de este tipo de pacientes. Las comorbilidades cardiovasculares asociadas se encontraban informadas en la anamnesis de cada una de las historias clínicas de los pacientes.

Procedimientos y manejo de datos

Se realizó una revisión de las encuestas epidemiológicas y de las historias clínicas de cada paciente en aras de obtener la información epidemiológica, clínica y de laboratorio más relevante de acuerdo al objetivo del estudio.

Se confeccionaron dos grupos:

- Grupo de pacientes con comorbilidades cardiovasculares: pacientes positivos a la COVID-19 con comorbilidades cardiovasculares solamente (grupo riesgo).
- Grupo de pacientes sin comorbilidades cardiovasculares: pacientes positivos a la COVID-19 sin comorbilidades cardiovasculares (grupo control).

Para el diagnóstico de COVID-19 a la totalidad de los pacientes estudiados les fue realizada la prueba de reacción en cadena a la polimerasa en tiempo real (PCR, por sus siglas en inglés) en raspados nasofaríngeos.

Para la determinación de la ProtCR en mg/dl se utilizó el método inmunturbidimétrico potenciado en partículas: se separaron 5ml de la sangre extraída para los estudios bioquímicos sistemáticos en un tubo con ácido etilendiaminotetraacético tripotásico como anticoagulante; posteriormente se centrifugó a 2 500rpm durante cinco minutos. El valor normal fue <3mg/dl.⁽⁵⁾

La totalidad de las determinaciones de laboratorio fueron realizadas con el paciente en ayunas.

Análisis y procesamiento de datos

El análisis de los datos se realizó utilizando el software para aplicaciones estadísticas SPSS versión 17 y fueron empleados estadígrafos propios de la estadística descriptiva como las frecuencias absolutas para variables cualitativas y las medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas.

Con el objetivo de establecer relaciones entre las variables se emplearon tablas de contingencia mediante los siguientes estadígrafos: Chi cuadrado (asociación entre variables) y razón de productos cruzados (grado de asociación entre variables).

El umbral de significación usado fue de $\alpha=0,05$. Se consideró significación estadística para todo valor de $p<\alpha$.

RESULTADOS

La tabla 1 expone una caracterización de la muestra de estudio. La edad media encontrada fue de 53,10 años+/-20,48 con predominio del grupo de edades de

40 a 60 años (38,46%), seguido del de más de 60 años (34,61%). En la muestra de estudio predominaron los pacientes del sexo masculino (51,9%) y los de color de la piel blanco (82,7%). Entre las comorbilidades asociadas predominaron la hipertensión arterial (32,7%) y la diabetes mellitus (DM) tipo 2 (11,5%). Nótese que un paciente podría tener más de dos comorbilidades.

Tabla 1. Caracterización de la muestra de estudio

Variables	Media	DE
Edad (años)	53,10	20,48
Grupo de edades	n	%
18 – 39 años	14	26,92
40 – 60 años	20	38,46
> 60 años	18	34,61
Sexo	n	%
Masculino	27	51,90
Femenino	25	48,10
Color de la piel	n	%
Blanco	43	82,70
No blanco	9	17,30
Comorbilidades asociadas	n	%
Hipertensión arterial	17	32,7
Diabetes mellitus tipo 2	6	11,53
Obesidad	7	13,5
Cardiopatía isquémica	6	11,53

n=52

DE: desviación estándar

Los síntomas más frecuentes informados al ingreso en los pacientes positivos a la COVID-19 en la muestra de estudio aparecen en la figura. La tos seca fue el síntoma más frecuente (75%), seguido de la fiebre (25%), la cefalea (25%) y el malestar general (20%). Ninguno de los pacientes desarrolló síntomas severos de COVID-19 ni falleció.

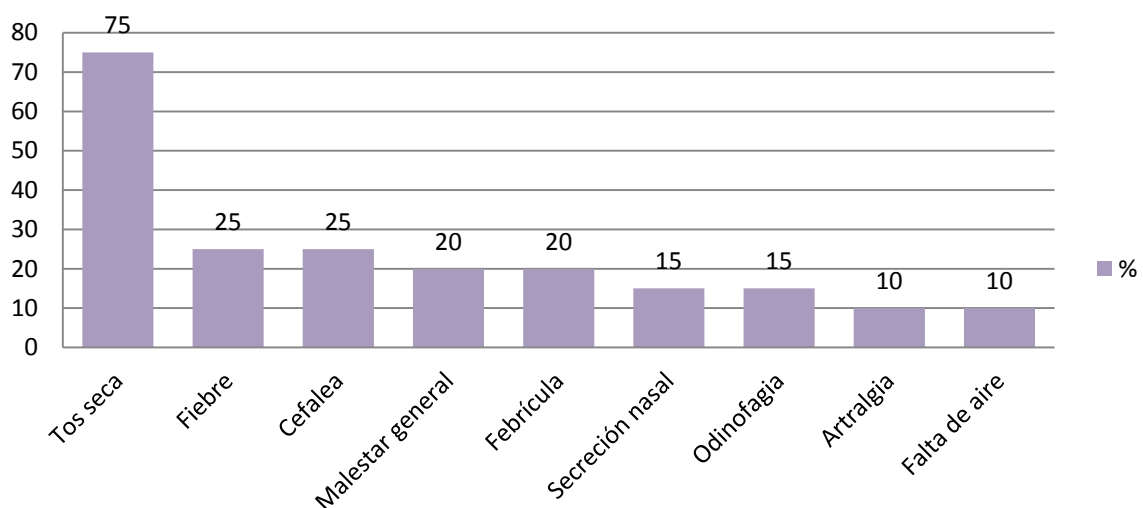


Figura. Síntomas más frecuentes informados al ingreso en los pacientes positivos a la COVID-19

La asociación del sexo, la raza y las comorbilidades cardiovasculares estudiadas con la proporción de pacientes con ProtCR normal y elevada se

muestra en la tabla 2. Fue patente que no existieron diferencias significativas ($p>0,05$) para el sexo ni el color de la piel, lo mismo ocurrió para las diferentes comorbilidades estudiadas entre estos pacientes.

Tabla 2. Asociación del sexo, la raza y las comorbilidades cardiovasculares con la proporción de pacientes con ProtCR normal y elevada

Variable		ProtCR		Total	RPC (IC 95%)	χ^2	p		
		Normal	Elevada						
		n=28 (53,8%) n %	n=24 (46,2%) n %						
Sexo	Femenino	14	56	11	44	25	1,09 (0,60-1,97)	0,09	0,76
	Masculino	14	63	13	37				
Color de la piel	Blanco	24	55,8	19	44,2	43	0,79 (0,40-1,56)	0,38	0,53
	No Blanco	4	66,7	5	33,3				
Comorbilidad HTA	Si	10	58,8	7	41,2	17	0,84 (0,43-1,64)	0,25	0,61
	No	18	51,4	17	48,6				
Comorbilidad DM	Si	4	66,7	2	33,3	6	0,69 (0,21-2,24)	0,44	0,50
	No	24	52,2	22	47,8				
Comorbilidad obesidad	Si	4	57,1	3	42,9	7	0,91 (0,36-2,28)	0,03	0,85
	No	24	53,3	21	46,7				
Comorbilidad CI	Si	2	40	3	60	5	1,34 (0,61-2,93)	0,42	0,51
	No	26	55,3	21	44,7				

RPC: razón de productos cruzados; IC: intervalo de confianza

La tabla 3 expone una comparación de la proporción de pacientes con ProtCR normal y elevada en los grupos de pacientes con y sin comorbilidades cardiovascular. No existieron diferencias significativas entre la proporción de individuos con una ProtCR elevada o normal con independencia del grupo en que se encontraban ($p=0,79$).

Tabla 3. Comparación de la proporción de pacientes con ProtCR normal y elevada en ambos grupos

Grupos	ProtCR		Total	RPC (IC 95%)	χ^2	p		
	Normal	Elevada						
	n=28 (53,8%) n %	n=24 (46,2%) n %						
Riesgo	13	52	12	48	25	1,08 (0,60-1,94)	0,66	0,79
Control	15	55,6	12	44,4				

RPC: razón de productos cruzados; IC: intervalo de confianza

En la tabla 4 se comparan los valores medios de ProtCR en los grupos de pacientes con y sin comorbilidades cardiovascular. Fue evidente el valor superior de la media de ProtCR en el grupo riesgo sobre el control, aunque sin llegar a alcanzar la significación estadística ($p=0,10$).

Tabla 4. Comparación de los valores medios de la ProtCR reactiva en ambos grupos

Grupos	ProtCR		DE	t	GL	p	IC (95 %)
	n	Media(mg/dl)					
Riesgo	25	9,53	22,48	1,09	50	0,10	-4,10-13,86
Control	27	4,65	5,72				

DE: desviación estándar; t: estadígrafo t de Student; GL: grados de libertad

DISCUSIÓN

La cuantificación directa de proteínas producidas durante los fenómenos de fase aguda es un método más fidedigno y confiable, de estas la ProtCR es la más difundida y la más accesible para el Especialista en Medicina Interna. El advenimiento de inmunoensayos de alta sensibilidad para PCR en la década pasada aumentó el interés en el estudio de esta proteína, no solo como marcador de inflamación, sino como una molécula funcionalmente clave en las respuestas de la inmunidad innata.

El concepto de que la PCR es también un mediador directo de diversos procesos patológicos llegó al demostrarse que los niveles séricos elevados de ProtCR (aún dentro de los parámetros considerados como normales) predicen el desarrollo de futuros eventos coronarios.

Así, en la práctica médica actual, es indispensable un mejor conocimiento sobre los mecanismos fisiológicos y patogénicos relacionados con la ProtCR.

La ProtCR fue la primera proteína de fase aguda descrita y el nombre deriva de su capacidad para precipitar al polisacárido somático C del *Streptococcus pneumoniae*. La ProtCR forma parte de la inmunidad innata y su síntesis es inducida como respuesta al daño tisular por infecciones, inflamación o neoplasias.

La síntesis de la PCR comienza a las seis horas después de iniciado el estímulo inflamatorio y alcanza su máximo a las 24 y hasta las 72 horas. Una vez finalizado el estímulo la PCR regresa a valores normales al cabo de siete días.⁽⁷⁾

Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que los niveles séricos de PCR tienen valor predictivo para el desarrollo de síndromes coronarios agudos, eventos vasculares cerebrales, enfermedad arterial periférica y muerte súbita cardíaca.⁽⁸⁾

La relación existente entre los niveles basales de PCR y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares ha sido consistente entre estudios. Muchos muestran la independencia de la edad y de los factores de riesgo tradicionales como el tabaquismo, los niveles de colesterol, la presión arterial y la diabetes. Más aún, su valor predictivo se mantiene hasta por 20 años después de la primera determinación de PCR.⁽⁹⁾

Los efectos pro-inflamatorios y proaterogénicos de la PCR sobre las células endoteliales disminuyen la producción de óxido nítrico y prostaglandina I2 (previamente denominada prostaciclina), incrementan la secreción de IL-6, aumentan la expresión de moléculas de adhesión en la superficie endotelial (proteínas clave en el reclutamiento de monocitos y linfocitos T hacia los tejidos) y aumentan la secreción de quimiocinas (citocinas de bajo peso molecular con capacidad quimiotáctica).⁽¹⁰⁾

Debido al importante papel de la inflamación en la patogenia de la infección por el virus SARS-CoV-2^(11,12) dentro de la analítica sanguínea de rutina para el paciente positivo a la enfermedad ingresado en hospitales se ordena la proteína C reactiva (ProtCR).

En esta casuística hubo pacientes con ProtCR normal aunque eran positivos a la COVID-19. Referencias actuales han acotado que los valores elevados de ProtCR se asocian fundamentalmente a formas clínicas severas de la

enfermedad y constituyen un factor predictivo independiente de progresión y agravamiento de la enfermedad.^(13,14)

El encontrar pacientes del grupo control sin FRC y ProtCR positiva, así como la ausencia de significación de la superioridad de los valores medios de ProtCR del grupo de pacientes con comorbilidades cardiovasculares sobre el grupo sin comorbilidades podría indicar que las alteraciones relacionadas con el proceso de inflamación de la propia enfermedad COVID-19 constituyen las causantes más importantes de la elevación de este marcador y no las comorbilidades cardiovasculares presentes en los individuos enfermos de la COVID-19 con los que se conformó el grupo de pacientes con comorbilidades cardiovasculares.

Consecuentemente, este trabajo ratifica la importancia de la utilización de la ProtCR como examen de laboratorio de rutina en los pacientes con sospecha de COVID-19 y en los diagnosticados con la enfermedad.

De acuerdo a la bibliografía revisada este trabajo resulta el primero en el medio que determina el grado de asociación entre la morbilidad cardiovascular y la elevación de la proteína C reactiva en pacientes positivos a la COVID-19.

CONCLUSIONES

Los títulos elevados de ProtCR en pacientes con diagnóstico de COVID-19 probablemente guarden relación con el propio proceso inflamatorio de la enfermedad y su mayor valor no se asocia a la presencia de comorbilidades cardiovasculares.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El tamaño muestral empleado constituye una limitación del estudio en cuanto a la potencia estadística porque es bajo, aunque la precisión estadística obtenida fue adecuada. Serán necesarios estudios ulteriores con mayores tamaños muestrales y mayor cantidad de variables a estudiar para ratificar los resultados de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Mar [citado 4 May 2020];92(6):568-575. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25748>. <https://doi.org/10.1002/jmv.25748>
2. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Apr [citado 4 May 2020];92(4):418-423. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25681>
3. Cheng P, Zhu H, Witteles RM, Wu JC, Quertermous T, Wu SM, Rhee JW. Cardiovascular risks in patients with COVID-19: potential mechanisms and areas of uncertainty. *Curr Cardiol Rep* [Internet]. 2020 Apr [citado 4 May 2020];22(5):34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7189178/>. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01293-2>

4. He XW, Lai JS, Cheng J, Wang MW, Liu YJ, Xiao ZC, et al. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* [Internet]. 2020 Mar [citado 4 May 2020];48(0):E011. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/en/covidwho-8400>
5. Sierra R, Rello J, Bailén MA, Benítez E, Gordillo A, León C, et al. C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* [Internet]. 2004 Sep [citado 4 May 2020];30(11):2038-2045. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-004-2434-y>
6. Batún Garrido JAJ, García Padrón OA, Salas Magaña M. Proteína C reactiva como marcador de riesgo cardiovascular en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide. *Rev Cubana Reumatol* [Internet]. 2016 May-Ago [citado 4 May 2020];18(2):111-9. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962016000200003
7. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol* [Internet]. 1983 Jan [citado 4 May 2020];34:141-212. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S006527760860379X?via%3Dihub>
8. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* [Internet]. 2003 Jan [citado 4 May 2020];107(3):363-9. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c>
9. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, RodriguezBl, Yano K, Tracy RP. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2002 [citado 4 May 2020];55:445-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12007546/>. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(01\)00502-9](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(01)00502-9)
10. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK: C-reactive protein: risk marker or mediator in athero thrombosis? *Hypertension* [Internet]. 2004 Jul [citado 4 May 2020];44(1):6-11. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.HYP.0000130484.20501.df>
11. Fernández LM. Marcadores de inflamación en enfermedades cardiovasculares. *Medicina & Laboratorio* [Internet]. 2008 [citado 4 May 2020];14(11-12):547-56. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl0811-12d.pdf>
12. Palma E, González V, Grünholz D, Landaeta M, Mallea M, Pérez J, et al. Tormenta de citoquinas: reacción adversa inhabitual por rituximab. Caso clínico. *Rev Med Chile* [Internet]. 2017 Feb [citado 4 May 2020];145(2):260-3. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000200015
13. Ballou SP, Kushner I. Laboratory evaluation of inflammation. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, editores. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: JB Saunders Company; 2001. p. 697-703.
14. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'agostino RB, Benjamin EJ, O'donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2005 Nov [citado 4 May 2020];165(21):2473-8. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/486823>

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Recibido: 20-5-2020

Aprobado: 9-6-2020

Guillermo Alberto Pérez Fernández. Hospital Universitario "Celestino Hernández Robau". Cuba No. 564 e/ Barcelona y Hospital. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Código Postal: 50100 Teléfono: (53)42279401

gpfholy@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0003-1224-0362>