

Asociación entre elevación temprana de marcadores endoteliales y angiogénicos con eventos cardiovasculares en una cohorte prospectiva de pacientes COVID-19

Felipe Maldonado¹, Carlos Romero¹, Catalina Díaz-Papapietro¹, Catalina Valdés¹, Nicolas Valls¹, Marioli Lazo¹, Carolina Espinoza¹, Roberto González¹, Rodrigo Gutiérrez¹, Álvaro Jara¹, Diego Morales², Christian Fernández², Óscar Cerda², Mónica Cáceres².

1. Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile, 2. Instituto de Ciencias Biomedicas, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia: fmaldonado@uchile.cl

La enfermedad producida por el virus SARS-CoV-2 evoluciona de forma rápida y agresiva en un subgrupo de pacientes. Se ha descrito daño endotelial y angiogénesis en pulmones de pacientes fallecidos dentro de los primeros 10 días de hospitalización por COVID-19 (1). La elevación de marcadores de daño endotelial en pacientes con sepsis y COVID-19 se asocia a morbilidad (2,3). Hipótesis: Dada la rápida aparición de fibrosis y angiogénesis en autopsias, la elevación temprana de biomarcadores de daño endotelial y angiogénesis predeciría los resultados clínicos de pacientes infectados por SARS-CoV-2. **Objetivo:** Relacionar marcadores de daño endotelial y angiogénesis con la aparición de complicaciones cardiovasculares mayores en pacientes infectados por SARS-CoV-2. **Metodología:** Se estudió una cohorte prospectiva de pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. El estudio fue aprobado por el comité de ética de nuestro centro (OAIC 1161/20) e inscrito en línea en <https://www.clinicaltrials.gov> (NCT04609332). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con infección confirmada por SARS-CoV-2 que requirieron oxigenoterapia con naricera de alto flujo (NAF) o ventilación mecánica (VM). Se les tomó una muestra de sangre durante las primeras 24 horas de hospitalización para determinar niveles de Syndecan-1 (Syn), Trombomodulina (TM) y marcadores de angiogénesis (ANG-2, HGF, IL-8, PDGF-BB, TIMP-2 y VEGF). Se buscó la incidencia de injuria miocárdica (IM), tromboembolismo pulmonar (TEP) durante 6 meses. Estimamos un tamaño muestral de 40 pacientes para un alfa de 0.05 y poder de 80%. Con una pérdida de 10% se decidió reclutar 44 pacientes. Los resultados se expresaron como promedios más desviación estándar y analizados mediante test no paramétricos. Los grupos se compararon con test de Kruskal-Wallis y comparación múltiple de Dunn. La asociación entre elevación de biomarcadores y resultados se realizó con curvas ROC y modelos de regresión logística. Definimos tres grupos de gravedad: Moderados, pacientes usuarios de NAF o VM por menos de 10 días; Graves, pacientes con más de 10 días de requerimientos de NAF o VM y un grupo de pacientes fallecidos. Se compararon con un grupo de 8 pacientes sanos como control. **Resultados:** Se reclutaron 43 pacientes. La incidencia de IM fue 55.8%, TEP de 20% y 16.3% de mortalidad. Se observó un aumento significativo de Syn, TM, Ang-2, VEGF y HGF con una disminución de TIMP-2. Tanto PDGF (ROC AUC 0.838, 95% CI 0.69-0.99; p =0.005) como VEGF predicen mortalidad (ROC, AUC 0.768, 95% CI 0.56-0.98; p =0.0257). Ningún biomarcador predijo IM o TEP. Nuestro modelo de regresión logística encontró que la combinación dual de PDGF y TIMP-2 logran predecir mortalidad (AUC 0.90, 95% CI 0.816-0.997; p value. **Conclusiones:** Una elevación temprana de marcadores de daño endotelial y de procesos angiogénicos se relacionan a gravedad y son capaces de predecir mortalidad en nuestro grupo.