



DR. EDUARDO LICEAGA

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
DR. EDUARDO LICEAGA.**

**PAPEL DE LOS MARCADORES DE INFLAMACION DE COVID 19  
(FERRITINA, DIMERO D, PCR) ASOCIADA A DAÑO CARDIACO ESTRUCTURAL Y  
FUNCIONAL EVALUADO A TRAVES DE LA MEDICION DE TROPONINA Y BNP.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER  
EL TÍTULO DE CARDIOLOGÍA**

PRESENTA

DR. JOHNY RUDDY RIVAS AVILEZ.

ASESOR DE TESIS.

DR. JAVIER GONZALEZ MACIEL.

NO REGISTRO.

DESC/ JPO-CT-552-2020.

CIUDAD DE MÉXICO, AÑO 2020





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

I.	Antecedentes.....	3
II.	Planteamiento del problema.....	10
III.	Justificación.....	11
IV.	Hipótesis.....	12
V.	Objetivos	
	Vla. Objetivo general.....	12
	Vlb. Objetivos específicos.....	12
VI.	Metodología	
	VIIa. Diseño del estudio.....	13
	VIIIb. Población.....	13
	VIIIc. Tamaño de la muestra.....	13
	VIId. Criterios de inclusión.....	13
	VIId. Criterios de exclusión.....	13
	VIIIe. Definición operacional de variables.....	14
	VIIIf. Procedimientos.....	15
	VIIIg. Procedimiento en el análisis estadístico.....	15
VII.	Aspecto éticos.....	15
VIII.	Resultados.....	16
IX.	Discusión.....	21
X.	Conclusión.....	23
XI.	Bibliografía.....	24

## **I. ANTECEDENTES.**

Los coronavirus (CoV) son una amplia familia de virus que pueden causar diversas afecciones, desde un resfriado común hasta enfermedades más graves, como ocurre con el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el que ocasiona el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV).<sup>(1)</sup>

En diciembre de 2019 una serie de enfermedades respiratorias ocurrieron en Wuhan, China y en otras áreas cercanas. Pronto se descubrió que el responsable era un nuevo coronavirus que fue llamado SARS CoV2 debido a su gran similitud con el SARS-CoV que causó el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) <sup>(1)</sup> La enfermedad causada por este virus fue llamada Covid-19 y fue calificada por la OMS como una pandemia el 11 de marzo del 2020.

El origen de todas las alteraciones clínicas de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 se inicia con la unión de la glucoproteína S del virus al receptor de la célula huésped, esto es a la enzima convertidora de angiotensina 2 [ACE2], que es un paso crítico para la entrada del virus. También interviene una molécula activadora que facilita la invaginación de la membrana para la endocitosis de SARS-CoV-2 (proteasa celular transmembrana de serina tipo 2 [TMPRSS2]). La ACE2 se encuentra en células epiteliales alveolares, riñón, sistema cardiovascular, hígado y tubo digestivo, sistema nervioso central, testículos y placenta (ECA2). De esta forma, el SARS CoV 2, no sólo es capaz de producir un daño de magnitud variable en el sistema respiratorio, sino que puede ser causa de enfermedad cardiovascular y de daño orgánico múltiple.

### **2 Enfermedad cardiovascular en COVID 19.**

Los mecanismos fisiopatológicos precisos involucrados en la lesión miocárdica causada por la COVID-19 aún están en estudio; se demostró que en el 35% de los pacientes con infección grave por SARS-CoV, el ARN del virus se hallaba presente en las células cardíacas, por lo que existe una elevada posibilidad de que el SARS-CoV-2 produzca un daño directo en los miocitos.<sup>(3)</sup>

Es factible además que en la lesión miocárdica se encuentren involucrados otros muchos mecanismos que incluyen el daño miocárdico inflamatorio mediado por excesiva liberación de citocinas, daño viral directo de las células endoteliales, hipoxia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, disfunción endotelial, activación de la coagulación y tendencia a la formación de trombos.<sup>(4)</sup>

### **2.1 Lesión miocárdica directa en COVID 19.**

El SARS CoV2 puede causar daño miocárdico directo debido a que los miocitos expresan enzima convertidora de angiotensina 2 que media la unión y posterior entrada del SARS CoV2 a la célula hospedera<sup>(13)</sup> Es factible que en la covid 19 exista una disfunción en la regulación de la ACE2 y del sistema RAS debido a la infección por el SARS CoV2 y a comorbilidades como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus.

### **2.2 Lesión miocárdica por mediadores inflamatorios en COVID 19.**

La tormenta de citocinas originada por el desequilibrio en la activación de células T con liberación no regulada de interleucina 6 (IL-6), interleucina 17 (IL-17) y otras citocinas, puede contribuir a la enfermedad cardiovascular en la covid 19. La elevación de la IL-6 guarda una relación directa con el pronóstico, con la severidad de la patología cardíaca y con la probabilidad de muerte de origen cardiovascular.<sup>(13)</sup>

Al parecer la IL-6 y otras citocinas parecen asociarse a daño miocárdico inflamatorio, pues se asocian a menudo con necrosis miocárdica y con elevación subsiguiente de los niveles séricos de troponinas cardíacas.<sup>(13)</sup>

### **2.2 Desequilibrio en el aporte y demanda de oxígeno del miocardio en COVID 19.**

La enfermedad cardiovascular puede ser un fenómeno primario en la covid 19, pero puede ser secundaria al daño agudo pulmonar que condiciona un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno y una sobrecarga cardíaca especialmente problemática en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente o disfunción miocárdica previa.<sup>(13)</sup>

Tanto la hipoxia asociada a la disfunción pulmonar causada por el SARS-COV-2 como los cambios perfusorios asociados a fenómenos trombóticos vasculares o a un estado de choque séptico en el contexto de la covid 19, pueden ser causa de disfunción miocárdica y de isquemia

miocárdica, agravadas a menudo por el aumento en la demanda metabólica y la acidosis metabólica.<sup>(13)</sup>

El SARS-COV-2 produce además lesión vascular directa, debido a que las células endoteliales expresan también ACE2. El daño y la disfunción del endotelio promueven el incremento de la permeabilidad vascular, la vasoconstricción, la activación de la cascada de la coagulación, la agregación plaquetaria, la obstrucción trombótica subsiguiente y la estasis microcirculatoria, que conduce a isquemia segmentaria, miocarditis y disfunción miocárdica. <sup>(13)</sup>

Finalmente, la activación del sistema inmune junto con diversas alteraciones inmuno-metabólicas puede originar inestabilidad de placas de ateroma preexistentes, lo que podría contribuir al desarrollo de eventos coronarios agudos

### **3.0. Marcadores inflamatorios en COVID 19.**

Se han descrito diversos biomarcadores en el contexto de la covid 19 que parecen estar relacionados con respuestas inflamatorias hiperactivas, y que suelen asociarse con formas más graves de la enfermedad, mayor riesgo de mortalidad y mayor probabilidad de falla multiorgánica.<sup>(14)</sup>

#### **3.1 Ferritina.**

La ferritina es un mediador clave de la desregulación inmune, a través de efectos inmunosupresores y proinflamatorios directos, que contribuyen a la tormenta de citoquinas. Se ha demostrado que los resultados fatales por COVID-19 están acompañados por el síndrome de tormenta de citoquinas, por lo que se ha sugerido que la gravedad de la enfermedad depende en gran medida de la hiperliberación de sustancias proinflamatorias.<sup>(5)</sup>

En un estudio que incluyó 20 pacientes con COVID-19, se encontró que las personas con afección grave y muy grave, mostraron un aumento en el nivel de ferritina sérica. Sin embargo, los niveles fueron significativamente más altos en el grupo de pacientes muy graves en comparación con el grupo de pacientes graves. De forma similar se encontró en otro estudio reveló que los pacientes que murieron por COVID-19, mostraban niveles de ferritina más altos en el ingreso hospitalario y durante toda su estancia en el hospital. Los valores medios de los niveles séricos de ferritina después del día 16 de la hospitalización excedieron el límite superior

de detección en esos pacientes, lo que sugiere que los niveles de ferritina aumentaron de forma constante.<sup>(6)</sup>

Chen et al, analizaron las características clínicas de 99 pacientes, y 63 de ellos tuvieron valores de ferritina muy por encima de los intervalos normales. Niveles elevados de ferritina fueron confirmados en las autopsias de 12 pacientes cuya causa de muerte fue la infección por SARS CoV2. Un análisis de sangre periférica de 69 pacientes con covid 19 grave relevó niveles de ferritina elevados en comparación con los pacientes que tuvieron enfermedad no grave. Se concluye así que los niveles séricos de ferritina están estrechamente relacionados con la severidad de la covid 19, y es probable que guarden también una relación similar con la severidad de la afección cardiovascular y multiorgánica. <sup>(16)</sup>

### **3.2 Dímero D.**

El dímero D (DD) es un producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de coagulación, es proteolizado por la plasmina. Es llamado así porque contiene dos fragmentos D de fibrina entrecruzados. Los pacientes COVID-19 con un peor pronóstico han mostrado niveles sanguíneos de Dímero D mucho más altos que los pacientes con enfermedades menos graves. <sup>(8)</sup>

Varios estudios llevados a cabo en Wuhan mostraron que la elevación del dímero D en pacientes con COVID-19 se asocia con una mayor mortalidad, aunque la anticoagulación profiláctica no era entonces una práctica común. Debido a que el dímero D es un producto de fibrina reticulada, se considera un biomarcador sensible para descartar tromboembolismo venoso. Sin embargo, el dímero D tiene baja especificidad, ya que hay muchas otras afecciones con activación continua del sistema hemostático en las que el dímero D puede elevarse, como embarazo, inflamación, malignidad, trauma, enfermedad hepática, enfermedad cardíaca, sepsis o como resultado de hemodiálisis, RCP o cirugía reciente.<sup>(17)</sup>

Con base en la literatura reciente, la incidencia observada de la elevación de DD en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se encuentra en torno al 46,4%, y es mayor incluso en los casos con enfermedad grave (59,6%). Diferentes estudios han encontrado un nivel elevado de

DD de forma significativa en aquellos pacientes con COVID-19 grave en comparación con aquellos cuyos síntomas fueron más leves o con los sujetos sanos. Se ha observado además un incremento gradual del DD a medida que aumenta la gravedad de la enfermedad, lo que indica su posible rol en la progresión de la covid. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Huang et al., quienes evidenciaron que el nivel de DD al ingreso en pacientes graves con COVID-19 fue hasta 5 veces superior que el de aquellos que no requerían ingreso en UCI. <sup>(17)</sup>

### **3.3 Proteína C reactiva (PCR).**

La proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda que sirve como marcador temprano de inflamación o infección. La proteína se sintetiza en el hígado y normalmente es encontrada a concentraciones menores a 10 mg / L en la sangre. Durante procesos infecciosos o estados de enfermedad inflamatoria, los niveles de PCR aumentan rápidamente dentro de los primeros 6 a 8 horas y alcanzan un pico de hasta 350–400 mg / L después de 48 horas. Se han hallado valores medios de 57,9 mg/L en pacientes con covid 19 severo, en comparación con 33,2 mg/L en los casos no severos ( $p < 0,001$ ). Una posible explicación para la elevación de la PCR en el contexto de la covid 19, es la sobreproducción de citocinas inflamatorias. Aunque las citocinas combaten al agente patógeno, su hiperactivación puede dañar el tejido pulmonar. La producción de PCR es inducida por las citocinas, y por la destrucción de los tejidos. <sup>(11)</sup>

## **4.0 Marcadores de daño estructural y funcional en el sistema cardíaco.**

### **4.1 Troponina ultrasensible.**

La infección por COVID-19 impacta de manera directa sobre el sistema cardiovascular. Los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) están predispuestos a la infección por SARS-CoV-2, y a mayor riesgo de efectos adversos. Además, la infección por sí misma se asocia a complicaciones cardiovasculares. <sup>(12)</sup>

Estudios de cohortes estimaron que entre el 7-17% de los pacientes hospitalizados por covid 19 presentaron daño miocárdico aguda; 22,2% en pacientes ingresados en unidades cuidados críticos, y 59% en aquellos que murieron. La lesión miocárdica es una afección común entre



los pacientes hospitalizados por COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.<sup>(15)</sup>

El daño estructural del músculo cardíaco es diagnosticado mediante la elevación de la troponina ultrasensible por encima de percentil 99 tal cual como lo establece la Cuarta Definición Universal del Infarto Agudo Miocárdico. La elevación de troponinas en el contexto de la COVID19, puede ocurrir tanto en pacientes sin enfermedad miocárdica previa o perpetuarse en pacientes con enfermedad miocárdica preexistente.<sup>(12)</sup>

#### **4.2 BNP (Péptido Natriurético Cerebral).**

Los péptidos natriuréticos son biomarcadores del estrés miocárdico y con frecuencia están elevados en los pacientes con enfermedades respiratorias graves, generalmente en ausencia de presiones de llenado elevadas o insuficiencia cardíaca clínica. Al igual que la troponina, la elevación de BNP o de NT-proBNP se asocia con un curso desfavorable entre los pacientes con SDRA. Los pacientes con COVID-19 a menudo demuestran una elevación significativa de BNP o NT-proBNP.<sup>(14)</sup> La importancia de este hallazgo es incierta y no necesariamente debe desencadenar una evaluación o tratamiento para la insuficiencia cardíaca a menos que haya evidencia clínica clara para el diagnóstico.

#### **Manifestaciones cardíacas de COVID 19**

Desde el punto de vista clínico, 19% de los pacientes mostraron daño miocárdico, 10.6% enfermedad arterial coronaria y 4.1% insuficiencia cardíaca. Las manifestaciones cardíacas están relacionadas exponencialmente con la gravedad de la covid 19, y pueden adoptar diversas formas de expresión clínica que incluyen daño miocárdico inespecífico, miocarditis aguda, síndrome coronario agudo, pericarditis y arritmias graves.<sup>(14)</sup>

La lesión miocárdica aguda es la complicación CV más comúnmente descrita en el contexto de la COVID-19. Los distintos informes disponibles han utilizado diferentes definiciones para la lesión miocárdica aguda, incluido el aumento de las enzimas cardíacas (con diferentes biomarcadores y puntos de corte) y / o la presencia de anomalías electrocardiográficas. Sin embargo, una elevación de la troponina I cardíaca de alta sensibilidad (cTnI) por encima del límite superior de referencia del percentil 99 es la definición más comúnmente utilizada.<sup>(15)</sup>

La incidencia general de lesión cardíaca aguda ha sido variable, pero se sabe que aproximadamente del 8 al 12% de los casos positivos desarrollan una elevación significativa de cTnI. El metanálisis que incluye diversos estudios efectuados en China informó una incidencia del 8% de lesión cardíaca aguda, mientras que otro estudio que incluyó solo a aquellos pacientes que habían tenido un resultado definitivo (muerte o alta hospitalaria) informó una incidencia del 17% de elevación de cTnI <sup>(15)</sup>.

Independientemente de la incidencia real, la lesión cardíaca aguda se ha demostrado consistentemente como un marcador pronóstico negativo fuerte en pacientes con COVID-19. Los pacientes ingresados en la UCI o que tienen una enfermedad grave o mortal, tienen una probabilidad varias veces mayor de elevación de troponina. En contraste, la incidencia de troponina elevada ha sido muy baja (solo 1 a 2%) en pacientes con enfermedad leve que no requieren ingreso en la UCI. Son numerosos los mecanismos que pueden provocar una lesión cardíaca aguda y un aumento de las troponinas cardíacas en pacientes con COVID-19. El papel relativo de estos diferentes mecanismos no se ha descrito, pero la lesión miocárdica directa (es decir, no coronaria) debido a la miocarditis viral o el efecto de la inflamación sistémica parecen ser los mecanismos más comunes. Estas observaciones están respaldadas por un estudio de autopsias en pacientes que habían muerto debido al SARS durante el brote de SARS de Toronto. En este estudio, el ácido ribonucleico viral se detectó en el 35% de las muestras de corazón humano sometidas a autopsia, lo que proporciona evidencia de lesión miocárdica directa por el virus.<sup>(17)</sup>

Ningún estudio ha descrito la incidencia de infarto de miocardio con elevación del segmento ST en COVID-19, pero parece ser baja. Del mismo modo, tampoco se ha descrito la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, insuficiencia ventricular izquierda aguda y shock cardiogénico. Solo un estudio chino informó la incidencia de insuficiencia cardíaca en pacientes con COVID-19. La insuficiencia cardíaca había ocurrido en el 52% de los pacientes que murieron posteriormente y en el 12% de los pacientes que fueron dados de alta del hospital.<sup>(15)</sup>

Se sabe que las arritmias cardíacas (tanto taquicardia como bradiarritmias) ocurren en pacientes con COVID-19. Un estudio que describe el perfil clínico y los resultados en 138 pacientes chinos con COVID-19 informó una incidencia de arritmias del 16,7%. La incidencia fue mucho mayor (44.4%) en aquellos que requirieron ingreso en UCI en comparación con aquellos que no requirieron ingreso en UCI (8.9%). No se describió el tipo de arritmia.<sup>(15)</sup>

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Es evidente el problema mundial que se vive en la actualidad por la presente pandemia a causa del virus SARS CoV2, que ha afectado ya a millones de personas alrededor el mundo. La Covid 19, ocasionada por dicho agente, es a menudo una enfermedad letal, que desafortunadamente ha causado la muerte de miles de personas.

Numerosos estudios han hecho evidente que la COVID 19 no es sólo una afección respiratoria, sino que puede comprometer diversos órganos y sistemas. Se ha documentado, entre otros, daño neurológico, renal, hepático, intestinal y, por supuesto, afección cardiovascular, mediada no solo por el daño viral directo a los miocitos, que expresan ACE2, sino por el conjunto de eventos inflamatorios desencadenados por la infección.

La afección cardíaca contribuye de manera importante a la morbimortalidad. El daño viral directo a los miocitos, la afección medida por citocinas proinflamatorias y los procesos de daño endotelial, se encuentran involucrados en la génesis de miocarditis, pericarditis, disfunción miocárdica acompañada de grados variables de insuficiencia cardíaca y en la producción de arritmias cardíacas, algunas de ellas graves. Los fenómenos inflamatorios de la enfermedad pueden de igual forma desestabilizar las placas de ateroma, y junto con los fenómenos protrombóticos, las alteraciones micro vasculares generadas por mediadores inflamatorios y el daño endotelial directo originado por el virus, conducir a la aparición de síndromes coronarios agudos.

El daño celular miocárdico y la necrosis de los miocitos, que subyacen a las alteraciones cardíacas estructurales, suelen originar una elevación variable de biomarcadores, con una dinámica de aumento variable dependiendo del tipo de afección cardíaca involucrada (miocarditis/pericarditis o SICA). La elevación de troponinas se encuentra asociada a un

aumento notable de la morbilidad en el contexto de la Covid 19 y constituye a menudo un predictor de desenlaces cardiovasculares desfavorables. Por su parte, la elevación de BNP constituye a menudo el reflejo de la disfunción miocárdica asociada al daño fibrilar o de sobrecargas cardíacas mediadas por tromboembolismo pulmonar. Tanto la elevación de troponinas como el aumento en los niveles séricos de BNP, han sido señalados como claros marcadores de incremento en la mortalidad, y se observan a menudo en las fases avanzadas de la enfermedad. Resulta así de gran interés establecer si existen marcadores más tempranos, fundamentalmente de naturaleza inflamatoria (como el dímero D, la procalcitonina, la proteína C reactiva y la ferritina), que se encuentren relacionados con daño cardiovascular subsiguiente. Cabe suponer que puede existir una clara relación entre dichos marcadores y los desenlaces cardiovasculares, ya que una parte importante del daño miocárdico y coronario se encuentra mediado por eventos inflamatorios.

La presente investigación se centra en la relación existente entre los marcadores más comunes de activación inflamatoria sistémica y el riesgo de eventos cardiovasculares

### **III. JUSTIFICACIÓN.**

El Coronavirus conocido como SARS CoV2, afecta de distintas maneras la salud de las personas. Los síntomas pueden ser leves o moderados y, en no pocos casos, los pacientes se recuperan sin necesidad de hospitalización.

Sin embargo, alrededor de 1 de cada 5 personas que contraen COVID-19 muestra síntomas graves que requieren internamiento. Las complicaciones graves incluyen, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, CID, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, eventos cardiovasculares agudos, encefalitis, accidentes cerebrovasculares y falla orgánica múltiple, entre otras. La posibilidad de padecer las formas graves de la Covid 19 es mayor en ciertos grupos señalados como de “alto riesgo” que incluyen mayores de 60 años, diabéticos, pacientes con EPOC, enfermedad renal crónica, asma, obesidad mórbida, hipertensión, enfermedad cardiovasculares, inmunosupresión o cáncer.

Las enfermedades cardiovasculares, tanto en los grupos de alto riesgo como en el contexto general de la enfermedad, son una causa común de desenlaces fatales. Desafortunadamente, los marcadores séricos disponibles al momento como las troponinas ultrasensibles o los

niveles de BNP, traducen por lo general un daño estructural y/o funcional severo, a menudo irreversible, que impide en no pocas ocasiones implementar medidas terapéuticas efectivas para modificar en forma sustancial el curso de la enfermedad. Resulta así de gran importancia definir si hay un patrón de marcadores inflamatorios generales capaz de asociar cuáles serán los pacientes que tienen mayor de mortalidad por causa CV o de sufrir eventos cardiovasculares severos. Esto podría permitir una vigilancia más estrecha de variables cardíacas estructurales o funcionales a través de diversos estudios (electrocardiografía seriada, monitoreo Holter, ecocardiografía, etc.) para facilitar la detección temprana y oportuna del daño cardiovascular y, eventualmente, un manejo terapéutico específico.

#### **IV. HIPÓTESIS.**

La elevación de marcadores inflamatorios incluidos la ferritina, la PCR, la procalcitonina y el dímero D, se asocia hasta en un 49.8% con eventos cardiovasculares adversos y con un 49% de mortalidad de origen cardiovascular.

#### **V. OBJETIVOS.**

##### **V.a Objetivo general**

Determinar el papel de algunos de los marcadores generales de inflamación (PCR, ferritina, Dímero D y procalcitonina) en el contexto de la Covid 19, asociados a daño cardíaco estructural y/o funcional, evaluado a través de la medición de troponinas ultrasensibles y BNP, en pacientes ingresados en el Hospital General de México Eduardo Liceaga México, de abril a junio del 2020.

##### **V.b. Objetivos específicos.**

- 1- Establecer la asociación entre la elevación de los marcadores inflamatorios (PCR, ferritina, dímero D y procalcitonina), la aparición de eventos CV adversos y la mortalidad de origen cardiovascular
- 2- Establecer si alguno de los marcadores inflamatorios estudiados tiene asociación específica con alguna de las variantes clínicas de enfermedad cardiovascular descritas

en el contexto de la covid 19 (miocarditis, pericarditis, arritmias graves, síndrome coronario agudo, embolismo pulmonar, etc.)

- 3- Determinar si las complicaciones CV son más frecuentes en los grupos considerados de “alto riesgo” de acuerdo con su perfil clínico.

## **VI. METODOLOGÍA**

### **VI a. Tipo y diseño de estudio**

El presente estudio es de tipo Observacional, trasversal, analítico y retrospectivo.

### **VI b. Población**

El universo de estudio, estuvo conformado por todos los pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del hospital General de México en el periodo comprendido de abril a junio de 2020.

### **VI c. Tamaño de la muestra**

Se tomó como muestra a 29 de los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital General de México en el período previamente mencionado.

Fórmula con la que se calculó tamaño de muestra:

$$n = N \times Z^2 \alpha \times p \times q / d^2 \times (N-1) + Z^2 \times p \times q = 29$$

Donde:

N= 63 (población)

$Z^2 \alpha = 1.96^2$

P= 0.05

q = 0.95

d = 0.08

### **VI d. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

#### **Criterios de inclusión**

1. Se incluyó en este estudio todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de COVID 19, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital General de México, que cuente prueba PCR positiva para SARS-COV-2.

#### **Criterios de exclusión**

Expedientes de pacientes COVID positivo de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios que fueron trasladados a otros servicios.

1) Fueron excluidos los expedientes de los pacientes con estudios incompletos.

## VI e. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

Tabla de Operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Es el tiempo transcurrido en años desde su nacimiento hasta la fecha	Independiente Cuantitativa Rango	Periodos de 5 años	1: 17 -20 <sup>a</sup> . 2: 21- 25 <sup>a</sup> 3: 26 -30 <sup>a</sup> 4: 31-35 <sup>a</sup> 5: 36-39
Sexo	Característica fenotípica que diferencia al hombre de la mujer	Independiente Cualitativa Dicotómica Nominal	Se definirán como hombre o mujer	1: Masculino 2: Femenino
Hipertensión arterial	Enfermedad Crónica caracterizada por aumento sostenido de la presión arterial sistólica y / o diastólica	Independiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica o cumplimiento de criterios diagnósticos	1. si 2. no
Diabetes Mellitus	Enfermedad metabólica que se caracteriza por un aumento crónico de la glucemia	Independiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Diagnóstico previo de diabetes mellitus o cumplimiento de criterios diagnósticos	1. si 2. no
Enfermedad Renal Crónica	Alteración estructural o funcional del riñón en un período mayor a tres meses. Tasa de filtración glomerular <60ml/min/1.73m <sup>2</sup> .	Independiente Cualitativa Nominal Dicotómica	Diagnóstico previo de Dislipidemia o cumplimiento de criterios diagnósticos	1. si 2. no
Ferritina	Proteína intracelular que almacena hierro.	Independiente Cualitativa Discreta	Cantidad reportada en ng/ml	300ng/ml
Dimero D	Fragmento de proteína que se produce cuando se disuelve un coágulo de sangre.	Independiente Cualitativa Discreta	Cantidad reportada en ng/ml	500ng/ml
Troponina	Proteína globular de gran peso molecular, presente en el sacro plasma de las fibras de los músculos estriados, es decir el músculo cardíaco y el músculo esquelético.	Dependiente Cualitativa continua	Cantidad reportada en ng/ml	0.04ng/ml
BNP	Polipéptido secretado por los ventrículos cardiacos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células del músculo cardíaco.	Dependiente Cualitativa Discreta	Cantidad reportada en pg/ml	50pg/ml
PCR	Prueba de diagnóstico que permite detectar un fragmento del material genético de un patógeno	Independiente Cualitativa Discreta	Cantidad reportada en mg/L	10mg/L
Enfermedad cardiovascular	Alteración estructural o funcional de origen cardíaco.	Independiente Cualitativa Nominal Politómica	Diagnóstico agudo de enfermedad cardiovascular	1.Miocarditis aguda. 2.Pericarditis aguda. 3.Arritmias graves agudas. 4.Síndrome coronario agudo. 5.Embolismo pulmonar.

## **VI f. Procedimiento**

La muestra, se obtuvo conforme a la lista de los pacientes COVID-19 positivos, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital General de México en el período de estudio de Abril a Junio de 2020.

La fuente de información fue el expediente clínico de cada paciente con COVID-19 demostrada mediante prueba positiva de PCR, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital General de México. Una vez que observamos que cumplían con los criterios de inclusión para el estudio, se procedió a llenar ficha de recolección de datos sobre el problema en investigación que contempló los objetivos del estudio.

Al cas encontrar expedientes incompletos, fueron eliminados del estudio.

## **VI g. Procedimiento en Análisis estadístico**

Los datos obtenidos de los pacientes en estudio fueron introducidos en una base de datos elaborada en Excel, incluyendo las variables a estudio, posteriormente se realizó el análisis mediante el software SPPSS obteniendo las medidas de tendencia central y se procedió a la elaboración de tablas para la presentación de los resultados obtenidos.

## **VI. ASPECTOS ÉTICO.**

De conformidad con la normativa mexicana vigente, este estudio se apegó a los principios de la declaración de Helsinki de la asociación médica mundial así como al reglamento de la ley general de salud n° 17 en materia de investigación para la salud. Para efectos del capítulo segundo de la ley, este estudio se clasifica como investigación de riesgo mínimo ya que no se realizó experimentación en los sujetos de estudio ya que se requirió únicamente de procedimientos comunes ya existentes como fue la revisión de expediente clínico y del llenado de la ficha de recolección de datos.



## VIII. RESULTADOS.

**Tabla 1.** Elevación de marcadores inflamatorios en los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, en el período de Abril a Junio 2020. (n=40)

Marcadores inflamatorios	Con elevación de marcadores	Porcentaje	Pacientes fallecidos		Sin elevación de marcadores	Porcentaje	Pacientes fallecidos	
			Nº	%			Nº	%
Ferritina	34	85%	25	63%	6	15%	2	5%
PCR	40	100%			0	0%		
Dímero D	38	95%			2	5%		
Marcadores cardíacos	Con elevación	Porcentaje			Sin elevación	Porcentaje		
BNP	10	25%			30	75%		
Troponina	19	47.5 %	22	52.5%				

*Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.*

De los 40 pacientes que conforman la población del estudio encontramos que la mayoría presentaron elevación de los marcadores inflamatorios, siendo más notable la elevación de la PCR en el 100% de la población, seguida de la elevación del dímero D > 500ng/ml en el 95% de los pacientes; en tercer lugar el marcador inflamatorio que observamos en nuestro estudio y que se elevó en el 85% del total de los pacientes en estudio fue la ferritina con valores superiores a 300ng/ml. De los marcadores cardíacos el que se presentó con mayor elevación fue la Troponina en el 47.5%, seguida del BNP en el 25%. Los pacientes fallecidos en el estudio fueron 27 (68%) de estos pacientes 25 (63%) fueron pacientes fallecidos que presentaron marcadores inflamatorios y marcadores cardíacos altos y 2 pacientes (5%) fallecieron y no presentaron marcadores inflamatorios, ni cardíacos elevados.

**Tabla 2.** Pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga, que presentaron todos los marcadores inflamatorios elevados (ferritina, dímero D, PCR, BNP, troponinas), eventos cardiovascular adverso y fallecidos por evento cardiovascular. (n=10)

Nº de pacientes con elevación de todos los marcadores inflamatorio	Fallecidos	Porcentaje	Evento cardiovascular adverso		Porcentaje
10	7	70%	8	Arritmia cardiaca	100%
			1	SCA	
			1	TEP	
			Total 10		

*Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.*

De los 10 pacientes que presentaron todos los marcadores inflamatorios elevados el 70% fallecieron y el 100% de ellos presentaron eventos cardiovasculares adversos, siendo los eventos que se encontraron con mayor frecuencia dentro de este grupo, las arritmias cardiacas en 8 (80%) de los 10 pacientes, Síndrome coronario agudo en 1 paciente (10%) y tromboembolismo pulmonar en 1 paciente (10%).

**Tabla 3.** Elevación del Dímero D en los pacientes COVID 19 asociado a la presencia de tromboembolismo pulmonar como consecuencia cardiovascular. (n=38)

Nº de pacientes que presentaron elevación de Dímero D > 500ng/ml	Elevación de Dímero D y que presentaron Tromboembolismo o pulmonar	Porcentaje	Sin elevación del Dímero D que presentaron TEP	Porcentaje
38	10	26.3%	0	0%

Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Un total de 38 pacientes presentaron elevación del Dímero D, en donde observamos que 10 (26.3%) pacientes desarrollaron como consecuencia tromboembolismo pulmonar. Ninguna de los pacientes sin elevación del dímero D tuvo manifestaciones de TEP, con un valor predictivo negativo del 100%.

**Tabla 4.** Asociación entre elevación de Ferritina en los pacientes COVID 19 ingresados en la unidad coronaria del Hospital general de México Dr. Eduardo Liceaga en el período Abril a Junio y los evento cardiovasculares adversos. (n=34)

Nº de pacientes con elevación de Ferritina.	Evento cardiovascular					
	Arritmia cardiovascular		Síndrome coronario agudo		Tromboembolismo	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
34	34	100	4	12	5	15

Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

En el presente estudio encontramos que 34 pacientes presentaron elevación en los niveles de ferritina >300ng/ml y todos presentaron como consecuencia un evento cardiovascular, siendo la arritmia la que se presentó en el 100% (34) de los pacientes con elevación de ferritina, otro evento cardiovascular presentado con mayor frecuencia dentro de este grupo de pacientes fue el tromboembolismo pulmonar en el 15% (5) seguida posteriormente del síndrome coronario en el 12% (4) de los pacientes.

**Tabla 5:** Asociación entre elevación de Ferritina >300ng/ml y Tromboembolismo pulmonar en pacientes COVID 19 positivos, ingresados en la unidad coronaria del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, en el período de Abril a Junio 2020. (n=34)

No de pacientes con elevación de Ferritina > 300ng/ml	Elevación de Ferritina > 300ng/ml		Porcentaje	OR	IC 95%	VALOR P
	Con TEP	Sin TEP				
34	Con TEP	5	15%	4.0	0.86-18.4	0.06
	Sin TEP	29	85%			

Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

De los 40 paciente del estudio, encontramos que 34 de los pacientes presentaron elevación de la Ferritina > 300ng/ml, de estos pacientes, 5 (15%) presentaron elevación de la Ferritina > 300ng/ml asociado a tromboembolismo pulmonar y 29 (85%) de los pacientes presentaron elevación de Ferritina >300ng/ml sin tromboembolismo pulmonar, sin embargo al realizar la asociación encontramos que hay asociación entre ambas variables reportando un OR de 4.0 , con un índice de confianza del 95% de un 0.86-18.4, con significancia estadística reportando un valor de P 0.06.

**Tabla 6:** Asociación entre elevación de BNP >100pg/ml y SCA en pacientes COVID 19 positivos, ingresados en la unidad coronaria del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, en el período de Abril a Junio 2020. (n=40)

No de pacientes con elevación de BNP > 100	Elevación de BNP > 100pg/ml		Porcentaje	OR	IC 95%	VALOR P
	Con SCA	Sin SCA				
10pg/ml	Con SCA	2	20 %	7.2	0.5-90.5	0.08
	Sin SCA	1	10 %			

Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Encontramos asociación entre el marcador BNP > 100pg/ml y el desarrollo del síndrome coronario agudo en los pacientes de nuestro estudio, reportándose un OR 7.2 con un valor P estadísticamente significativo.

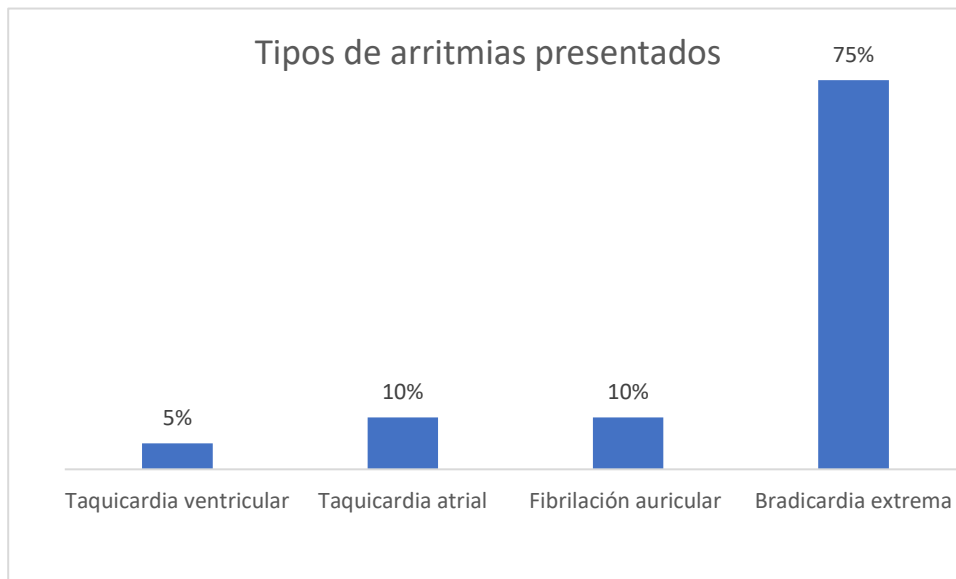
**Tabla 7.** Elevación de la PCR en los pacientes COVID 19 ingresados en la unidad coronaria del Hospital general de México Dr. Eduardo Liceaga en el período Abril a Junio 2020 y evento cardiovascular asociada como consecuencia adversa. (n=40)

Nº de pacientes con elevación de PCR.	Evento cardiovascular					
	Arritmia cardiovascular		Síndrome coronario agudo		Tromboembolismo pulmonar	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
40	40	100	4	10	10	25

Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

40 Pacientes que corresponden al total de la población en estudio presentaron elevación de la PCR >10mg/ml, de ellos el 100% (40 pacientes) desarrollaron arritmia cardíaca, seguida del 25% (10 pacientes) quienes desarrollaron tromboembolismo pulmonar como evento cardiovascular adverso y en el 10% (4 pacientes) se encontró que presentaron aumento de la PCR y como evento cardiovascular asociado se presentó el síndrome coronario agudo.

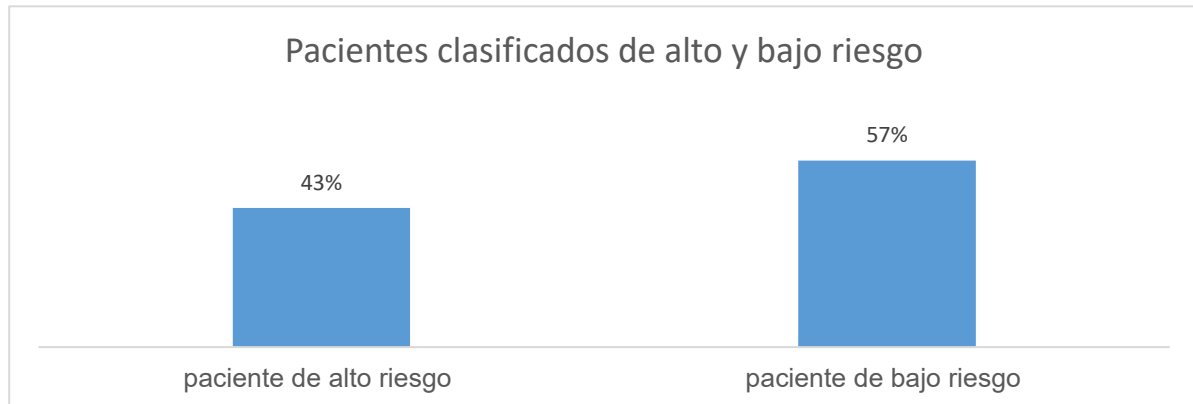
**Gráfico 1.** Tipos de arritmias presentados en los pacientes COVID 19 ingresados en la unidad coronaria del Hospital general de México Dr. Eduardo Liceaga en el período Abril a Junio 2020.(n=40)



Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

La arritmia fue la complicación cardiovascular que se presentó en el 100% de la población en estudio (40 pacientes) en donde observamos que el tipo más frecuente fue la bradicardia extrema presentada en el 75% (30 pacientes) seguida de taquicardia atrial en el 10% (4 pacientes) y fibrilación auricular en el 10% (4) y finalmente la taquicardia ventricular se presentó en el 5% de la población (2 pacientes).

**Gráfico 2.** Pacientes infectados con COVID 19 ingresados en la unidad coronaria del Hospital General de México. Dr. Eduardo Liceaga, en el período de Abril a Junio 2020, clasificados como de alto y bajo riesgo según su perfil clínico.



Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Del 100% de los pacientes COVID 19 ingresados en la unidad coronaria, el 43% pertenecieron al grupo clasificado como paciente de alto riesgo debido a que en su perfil clínico presentaron antecedentes de padecer enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca, Diabetes mellitus, hipertensión arterial, o historial de tabaquismo crónico.

**Tabla 8.** Complicación cardiovascular que se presentaron en los pacientes COVID 19 clasificados como alto y bajo riesgo, ingresados en la unidad coronaria del Hospital general de México Dr. Eduardo Liceaga, en el período comprendido de Abril a Junio 2020. (n=40)

Complicación cardiovascular	Paciente de alto riesgo	Porcentaje	Paciente de alto riesgo Fallecidos		Paciente de bajo riesgo	Porcentaje	Paciente de bajo riesgo Fallecidos	
			N <sup>0</sup>	%			N <sup>0</sup>	%
Arritmia cardíaca	17	43%			23	57%		
Síndrome coronario Agudo	1	2.5%	13	33%	2	5%	14	35%
Tromboembolismo Pulmonar	4	10%			6	15%		

Fuente: Base de datos de los pacientes COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

Las complicaciones cardiovasculares estuvieron presente en el 100% de la población, siendo la arritmia cardiaca la que se presentó en el 100% tanto en los clasificados como de alto riesgo y los clasificados como bajo riesgo, el síndrome coronario agudo se presentó en el 2.5% de los pacientes de alto riesgo y el tromboembolismo pulmonar en el 10% de los pacientes de alto riesgo. De los 17 pacientes considerados de alto riesgo hubo un total de 13 fallecidos y de los 23 pacientes de bajo riesgo fallecieron 14 pacientes.

## **IX.DISCUSIÓN.**

Un total de 60 pacientes diagnosticados con COVID 19 positivos ingresados en la unidad coronaria del Hospital General Dr. Eduardo Liceaga en la ciudad de México, fueron reclutados inicialmente en este estudio, sin embargo de estos, 20 pacientes fueron excluidos debido a registros de datos incompletos, por lo tanto un total de 40 pacientes es la población total del presente estudio.

Los mecanismos fisiopatológicos precisos involucrados en la lesión miocárdica causada por COVID 19 aún están en estudio. Es factible que los mecanismos de lesión miocárdica y vascular involucrados en los efectos cardiovasculares adversos, incluyen una afección viral directa de células miocárdicas y endoteliales, y la activación de cascadas inflamatorias inespecíficas, el mecanismo de lesión miocárdica incluyen daño entre los que destacan el síndrome coronario agudo, miocarditis, junto con otro daño directo por COVID 19. En el presente estudio al establecer la asociación entre la elevación de todos los marcadores inflamatorios con la aparición de evento cardiovascular y mortalidad, encontramos que de los 10 pacientes que presentaron todos los marcadores inflamatorios elevados el 70% fallecieron y el 100% de ellos presentaron eventos cardiovasculares adversos, siendo los eventos que se encontraron con mayor frecuencia dentro de este grupo, las arritmias cardiacas en 8 (80%) de los 10 pacientes, Síndrome coronario agudo en 1 paciente (10%) y tromboembolismo pulmonar en 1 paciente (10%), en el estudio de Quin Juan et al, ilustraron que los pacientes con aumento de los biomarcadores tenían una tasa de supervivencia significativamente menor en comparación con aquellos que tuvieron niveles normales, lo que subraya el rápido inicio de la muerte entre el grupo de alto riesgo de pacientes con COVID 19, esto sugiere que los marcadores de lesión cardiaca responden de manera sensible a la infección por SARS-CoV-2 y por lo tanto a alta mortalidad entre este grupo, dato que concuerda con los resultados encontrados en nuestro estudio. (Ver tabla 2)

Además de la lesión miocárdica directa causada por la infección viral, pueden ocurrir otras complicaciones cardiovasculares en COVID 19, en particular los relacionados con eventos cardiovasculares agudos, que pueden contribuir al desarrollo de lesión y difusión miocárdica, en un estudio de Klok FA et al, encontraron que hasta el 31% de 184 pacientes de cuidados intensivos con COVID 19 presentaron complicaciones tromboembólicas, incluido el 27% con tromboembolismo venoso y el 3.7% con eventos trombóticos arteriales, en este estudio encontramos que de los 40 pacientes que forman parte de la población en estudio la mayoría

presentaron elevación de los marcadores inflamatorios y cardíacos, siendo más notable la elevación de la PCR en el 100% de la población, seguida de la elevación del dímero D > 500ng/ml en el 95% y en tercer lugar el marcador inflamatorio que se elevó en el 85% de los pacientes fue la ferritina con valores superiores a 300ng/ml, de los marcadores cardíacos la Troponina se observó que se elevó en el 47.5%, seguida del BNP en el 25%.

Encontramos también que de los pacientes que presentaron todos los marcadores inflamatorios y cardíacos elevados el 63% fallecieron y de los pacientes que presentaron elevación solo de algunos de los marcadores inflamatorios y cardíacos el 5% falleció. (Tabla 1)

El 26.3% pacientes con elevación de dímero D desarrollaron como consecuencia tromboembolismo pulmonar; 100% de los pacientes con elevación de ferritina y elevación de PCR presentaron arritmia cardíaca, siendo la bradicardia extrema el tipo de arritmia presentada en el 75% de la población en estudio; en el estudio de Chen N y colaboradores encontraron que los niveles de dímero D fueron significativamente más alto entre lo que murieron de COVID 19 en comparación con los que sobrevivieron, en la guía de la sociedad Europea de Cardiología encontraron que en particular las elevaciones del dímero D se han asociado con un resultado desfavorable en los pacientes, aunque reporta que el dímero D tiene una menor especificidad para el diagnóstico de Tromboembolismo pulmonar el 32-53% de los pacientes se reportan en la guía con un dímero D normal y la gran mayoría tiene un dímero D por debajo de 1000ng/ml factor de riesgo importante de muerte, lo cual nos sugiere que las anomalías de la coagulación contribuye a la mortalidad. (Ver tabla 1,3 Y 4 y gráfica 1).

En el presente estudio encontramos que la elevación de la ferritina con el desarrollo de tromboembolismo pulmonar, tuvo asociación con significancia estadística con un valor P de 0.06, reportando un OR al asociar esta variable de 4.0 y un índice de confianza de 0.86-18.4. (Tabla 5). Otra asociación encontrada en este estudio es el del marcador BNP elevado >100pg/ml con el desarrollo de Síndrome coronario agudo reportándose un OR de 7.2 con significancia estadística con un valor P de 0.08. (Tabla 6)

Los pacientes con enfermedades crónicas preexistentes son considerados como “alto riesgo” y por lo tanto presentan un pronóstico precario, en nuestro estudio encontramos que el 43% pertenecieron al grupo clasificado como paciente de alto riesgo debido a su perfil clínico y las complicaciones cardiovasculares se presentó en el 100% de la población, siendo la arritmia cardíaca la que se presentó en todos los pacientes, tanto en los clasificados como de alto riesgo y los clasificados como bajo riesgo, el síndrome coronario agudo se presentó en el 2.5% de los pacientes de alto riesgo y el tromboembolismo pulmonar en el 10% de los pacientes de alto riesgo, por lo tanto en este estudio no encontramos que hubiera mayor frecuencia de las complicaciones cardiovasculares en pacientes de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo, ya que estas complicaciones se presentaron por igual en ambos grupos en cuanto a arritmia se refiere y si se observó diferencia en cuando al desarrollo de síndrome coronario agudo y tromboembolismo pulmonar ya que fue en los pacientes de bajo riesgo en donde

observamos que se presentó en mayor frecuencia con el 5% y 15% respectivamente. (Ver gráfico 2 y tabla 8)

## **X. CONCLUSIÓN.**

La elevación de los marcadores inflamatorios en específico Ferritina y Dímero D tienen asociación con la aparición de eventos cardiovasculares adversos, dentro de los que podemos mencionar en este estudio son: tromboembolismo pulmonar, síndrome coronario agudo y el desarrollo de arritmias cardíacas, que fueron los que se presentaron con mayor frecuencia, causando una evolución precaria en los pacientes.

Encontramos también asociación entre ferritina elevada y desarrollo de tromboembolismo pulmonar, así como también la elevación de BNP > 100pg/ml y el desarrollo de síndrome coronario agudo, ambas con significancia estadística en nuestro estudio.

No se reportó mayor frecuencia de la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes COVID 19 positivos clasificados como de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo y en cuanto a mortalidad el porcentaje de fallecidos tanto en los pacientes de bajo riesgo como los de alto riesgo fue similar con una diferencia entre ambas del 2%.



## XI. BIBLIOGRAFÍA.

1. Organización Mundial de la Salud, O. (30 de Junio de 2020). *Coronavirus*. Obtenido de <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus>.
2. Irabien Ortiz A, Carreras Mora J, Sionis A, Pàmies J, Montiel J, Tauron M. (2020). Fulminant miocarditis due to COVID 19. *Rev. Esp. de Card.* 2020.
3. Moreno Matínez F, Frank L, Oroz Moreno Ricardo. Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). *Revista de enfermedades cardiovasculares*. 2020;12(1): 3-17.
4. Ministerio de Sanidad. Centro de coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Información Científica Técnica. *España 3 Julio 2020*.
5. Romaní, J. Bésela B, Mitjá O, Riera Martí N, Garbayo P, Vicente A, et al; Lesiones pernióticas y acrales en España durante el confinamiento por COVID: análisis retrospectivo de 12 casos. *Actas dermo-sifiliográficas*. 2020;111(5):426-429.
6. Feldman, S. Tratamiento del enfermo crítico de COVID-19. *Rev.* 2020
7. Gauna, Mauricio E, Bernava Juan Luis. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas ante la Respuesta Inmune Trombótica Asociada a COVID-19. *CorSalud*. 2020;12(1):60-63.
8. Institute, N. C. El Dímero alto se asocia con mayor gravedad de COVID-19. *Cochrane Iberoamérica*. 2020.
9. Suberviola, B, Castellano Ortega, A. González Castro, L.A. García Astudillo, et al;. Valor pronóstico del aclaramiento de procalcitonina PCR y leucocitos en el shock séptico. *Medicina intensiva*. 2012;36(3):177-184.
10. DESEGO. Neumonía por COVID-19: Procalcitonina para la evaluación del riesgo y el descarte de la coinfección bacteriana. *DESEGO*. Marzo 2020.

11. Gail, M. Función y diferenciación de las PCR y los test rápido de coronavirus. *Gaceta Médica*.2020.
12. The European Society for Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>. (Last update: 10 June 2020).
13. Wei Zhi-Yao, Qian Hai-Yan , Huang Ji,Geng Yong-Jian. Pathogenesis and Management of Myocardial Injury in Coronavirus Disease.European Journal of Heart Failure.2020.
14. Qin, Juan J, Cheng Xu, Zhou Feng, Lei Fang, Akolkar Gauri, Cai Jingjing, et al. Redefining cardiac biomarkers in predicting mortality of inpatients with COVID-19. American Heart Association.2020;1-21.
15. Figueroa Triana JF, Salas Marquéz Diego A; et al. COVID-19 y enfermedad cardiovascular. Rev Colomb Cardiol. 2020.
16. Chen Nanshan, Zhou Min, Dong Xuan;et al, Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet.2020;395:507-513.
17. Huang Ch,Wang Yeming, Li Xingwang, Ren L; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet 2020; 395: 497–506.