



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

**ASOCIACIÓN DE LA VARIABILIDAD DE LA FRECUENCIA**  
**CARDIACA CON EL DESENLACE DE PACIENTES**  
**HOSPITALIZADOS CON DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD**  
**POR COVID-19**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
**CARDIOLOGÍA**

PRESENTAN:

**DRA. XIMENA AYALA HUERTA**  
**DR. JUAN JOSÉ FABIÁN GIJÓN**

ASESOR DE TESIS: DR. MILTON GUEVARA VALDIVIA

Facultad de Medicina



CIUDAD UNIVERSITARIA CDMX, 2022



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.

## HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

---

Dr. Jesús Arenas Osuna  
Jefe de la División de educación en salud  
UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico  
Nacional “La Raza”

---

Dr. Joaquin Vargas Peñafiel  
Profesor adjunto al curso universitario en Cardiología  
UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico  
Nacional “La Raza”

---

Dra. Ximena Ayala Huerta  
Residente de tercer año de cardiología  
UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico  
Nacional “La Raza”

---

Dr. Juan José Fabián Gijón  
Residente de tercer año de cardiología  
UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico  
Nacional “La Raza”

R-2021-3501-008

Este trabajo fue realizado en el Hospital de Especialidades  
Dr Antonio Fraga Mouret, CMN La Raza bajo la Dirección de la  
Dra. Nelly B. González Tovar.

# ÍNDICE

1. Carátula.....	1
2. Hoja de autorización de tesis.....	2
3. Índice.....	4
4. Resumen.....	6-8
5. Introducción.....	9-19
6. Material y método.....	20-21
7. Resultados.....	22-27
8. Discusión.....	28-31
9. Conclusión.....	32
10. Referencias bibliográficas.....	33-36
11. Anexos.....	37-40

## **ABREVIATURAS.**

VFC: Variabilidad de la frecuencia cardíaca

SNA: Sistema nervioso autónomo

COVID 19: Enfermedad por coronavirus 2019

SARS CoV2: Coronavirus causante del síndrome dificultad respiratoria severo

SNS: Sistema nervioso simpático

SNP: Sistema nervioso parasimpático

FC: Frecuencia cardíaca

RR: Intervalo entre dos latidos

SDNN: Desviación estándar de todos los intervalos RR de un periodo

SDANN-i: Desviación estándar de la media de los intervalos RR medidos cada 5 minutos.

RMSSD: Raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos.

TINN: Interpolación triangular de los intervalos RR.

pNN50: Porcentaje de los intervalos RR consecutivos que discrepan en más de 50 ms. entre sí.

ULF: Potencia en la ultra baja frecuencia.

VLF: Potencia en la muy baja frecuencia.

LF: Potencia en la baja frecuencia.

HF: Potencia en la alta frecuencia.

LF/HF: Razón entre LF y HF.

## 1. RESUMEN.

**Título:** Asociación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca con el desenlace de pacientes hospitalizados con diagnóstico de enfermedad por COVID-19.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, observacional, prospectivo, longitudinal y analítico de pacientes con infección por SARS- CoV- 2 hospitalizados en esta institución, se realizó un análisis de la variabilidad de la frecuencia cardiaca mediante un Holter de 24 horas, en las primeras 72 horas de su hospitalización. Se utilizó estadística descriptiva, inferencial y prueba de Chi cuadrada.

**Resultados:** Se incluyeron 39 pacientes, divididos en 31 sobrevivientes y 8 fallecidos. La media de edad de los sobrevivientes fue  $49.7 \pm 15.8$  años y para fallecidos de  $71.3 \pm 24.3$  años, obteniendo una diferencia estadística ( $p=0.004$ ). La comorbilidad más predominante fue la obesidad, seguida de la hipertensión arterial sistémica y la dislipidemia. Entre las variaciones de los parámetros del monitor Holter se obtuvo un Índice Triangular de  $20.7 (11.2-35.7)$  m/s y una Interpolación triangular de intervalos RR de  $257.8 (179.7-507.8)$  m/s). Se encontró diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes que no eran portadores de hipertensión arterial sistémica con los valores de SDNN ( $p=0.039$ ), SDANN-i ( $p=0.043$ ) y cociente LH/HF ( $p=0.031$ ). En pacientes diabéticos y con cardiopatía isquémica, se encontraron diferencias en los valores de LH/HF ( $p=0.040$  y  $p=0.027$ , respectivamente). **Conclusión:** Los pacientes hospitalizados por COVID 19, se puede observar una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, sobre todo en pacientes con

comorbilidades como hipertensión arterial sistémica. **Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, frecuencia cardiaca, desenlace, variabilidad.

## **ABSTRACT.**

**Title:** Association of heart rate variability with the outcome of hospitalized patients diagnosed with COVID-19 disease. **Material and methods:** Descriptive, observational, prospective, longitudinal and analytical study of patients with SARS-CoV-2 infection hospitalized in this institution, an analysis of the variability of the heart rate was performed by means of a 24-hour Holter, in the first 72 hours of their hospitalization. Descriptive and inferential statistics and the Chi square test were used. **Results:** 39 patients were included, divided into 31 survivors and 8 deceased. The mean age of the survivors was  $49.7 \pm 15.8$  years and  $71.3 \pm 24.3$  years for the deceased, obtaining a statistical difference ( $p = 0.004$ ). The most predominant comorbidity was obesity, followed by systemic arterial hypertension and dyslipidemia. Among the variations of the Holter monitor parameters, a Triangular Index of 20.7 (11.2-35.7) m / s and a triangular Interpolation of RR intervals of 257.8 (179.7-507.8) m / s) were obtained. A statistically significant difference was found in those patients who were not carriers of systemic arterial hypertension with the values of SDNN ( $p = 0.039$ ), SDANN-i ( $p = 0.043$ ) and LH / HF ratio ( $p = 0.031$ ). In diabetic patients and patients with ischemic heart disease, differences were found in LH / HF values ( $p = 0.040$  and  $p = 0.027$ , respectively). **Conclusion:** In patients hospitalized for



COVID 19, a decrease in heart rate variability can be observed, especially in patients with comorbidities such as systemic arterial hypertension. **Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, heart rate, outcome, variability.

## **2. INTRODUCCIÓN.**

La frecuencia cardiaca es uno de los parámetros no invasivos más utilizados en el análisis y en la valoración de la actividad cardiaca. En una persona sana en reposo, los latidos se van produciendo con una frecuencia variable, es decir, el tiempo (en milisegundos) entre dos latidos va variando latido a latido. Este aspecto representa el concepto de variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC), que se define como la variación de la frecuencia del latido cardiaco durante un intervalo de tiempo definido con anterioridad, en un periodo de análisis de periodos circadianos consecutivos.

La variabilidad de la frecuencia cardiaca es el resultado de las interacciones entre el sistema nervioso autónomo (SNA), con su equilibrio simpático-vagal, y el sistema cardiovascular. El análisis adecuado de este parámetro permite el estudio de la actividad del SNA de manera no invasiva.

La alteración en la variabilidad de la frecuencia cardiaca se encuentra íntimamente relacionada con la presencia de enfermedad y condiciones patológicas, y el grado de alteración es un indicador de la severidad de la enfermedad actual; La alteración de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y la disfunción autonómica han sido reportadas previamente con diversas infecciones virales, por ejemplo en pacientes con infección por dengue<sup>25</sup>, también se ha visto que pacientes con infección por VIH y SIDA. Se ha documentado que la variabilidad de la frecuencia cardíaca está disminuida en presencia de infección sistémica y su disminución se correlaciona con su gravedad.

Por estas razones; es probable que la variabilidad de la frecuencia cardiaca sea menor o se encuentra deprimida en pacientes con Covid grave, su desenlace es la defunción, versus los pacientes que cuentan con diagnóstico de Covid-19 positivo, que egresan por mejoría, donde la variabilidad de la frecuencia cardiaca esta presente, lo cual nos habla de una mejor función del sistema simpático.<sup>24-25</sup>

Desde la aparición de la nueva infección por el nuevo coronavirus en Wuhan China, en diciembre de 2019 <sup>1</sup>, se ha extendido rápidamente por China y muchos otros países.<sup>1-5</sup>

El SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario de sentido positivo, perteneciente al género Beta coronavirus .<sup>5-7</sup> La transmisión, es principalmente de persona a persona a través de gotitas respiratorias, que se liberan generalmente cuando se tose o estornuda, la probabilidad de transmisión disminuye si las personas permanecen separadas al menos 2 metros.<sup>8</sup>

Para fines prácticos usaremos el término de infección por SARS- CoV2, para definir el agente viral que produce la enfermedad de Covid-19, ya sea de manera leve, moderada o severa.

Hasta ahora la infección por el virus de SARS CoV2 ha afectado a más de 39,596, 858 casos a nivel mundial, con un total de 1,107,374 muertes hasta el 18 de octubre del 2020. <sup>9</sup>. En la región de las Américas, se cuenta con 18, 593,565 casos. Mientras que México, se cuenta con un total de 841, 661 casos, con un total de 85,704 defunciones por la enfermedad Covid.19.<sup>9</sup>

Los factores de riesgo para complicaciones por la enfermedad Covid-19 incluyen edad avanzada (>65 años), enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión, diabetes, y obesidad, así también como enfermedad renal crónica, inmunosupresión, cáncer, infección por virus de inmunodeficiencia humana. (ver tabla en anexos).<sup>8-10</sup> Los estudios de laboratorio en pacientes hospitalizados incluyen biometría hemática completa, química sanguínea, y en otras instancias y especialmente si la medicación afecta el QT o el AT corregido, deberá realizarse un electrocardiograma.<sup>8-11</sup>

El mecanismo patogénico que produce neumonía parece ser particularmente complejo. La investigación clínica y preclínica tendrá que explicar muchos aspectos que subyacen a las presentaciones clínicas particulares de la enfermedad. Los datos disponibles hasta ahora parecen indicar que la infección viral es capaz de producir una reacción inmune excesiva en el huésped. En algunos casos, se produce una reacción que, en su conjunto, se denomina "tormenta de citoquinas". El efecto es un daño tisular extenso con coagulación disfuncional. Hace poco tiempo, un investigador italiano introdujo el término MicroCLOTS (síndrome de trombo inflamatorio obstructivo de los vasos pulmonares COVID-19 microvasculares) para la lesión viral pulmonar subyacente asociada con la reacción inflamatoria y la trombosis pulmonar microvascular.<sup>12</sup> Mientras que varias citocinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-12, proteína inducible por interferón gamma (IP10), proteína inflamatoria de macrófagos 1A (MIP1A) y monocitos La proteína quimio atrayente

1 (MCP1) está implicada en la cascada patógena de la enfermedad, el protagonista de esta tormenta es la interleucina 6 (IL-6). La IL-6 es producida principalmente por leucocitos activados y actúa sobre una gran cantidad de células y tejidos. Es capaz de promover la diferenciación de los linfocitos B, promueve el crecimiento de algunas categorías de células e inhibe el crecimiento de otras. También estimula la producción de proteínas de fase aguda y juega un papel importante en la termorregulación, en el mantenimiento óseo y en la funcionalidad del sistema nervioso central. Aunque el papel principal desempeñado por IL-6 es proinflamatorio, también puede tener efectos antiinflamatorios. A su vez, IL-6 aumenta durante enfermedades inflamatorias, infecciones, trastornos autoinmunes, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. También está implicado en la patogénesis del síndrome de liberación de citocinas (SRC) que es un síndrome inflamatorio sistémico agudo caracterizado por fiebre y disfunción orgánica múltiple. IL-6 no es el único protagonista en la escena. Se demostró, por ejemplo, que la unión de SARS-CoV-2 al Receptor Toll-Like (TLR) induce la liberación de pro-IL-1 $\beta$  que se escinde en la inflamación pulmonar mediadora de IL-1 $\beta$ , hasta la fibrosis. <sup>13-14</sup>

Con el creciente número de casos confirmados y la acumulación de datos clínicos, además de la presentación clínica común de insuficiencia respiratoria causada por Covid-19, las manifestaciones cardiovasculares inducida por esta infección viral, han generado considerable preocupación. Huang y colaboradores <sup>5</sup>, informaron que el 12% de los pacientes con Covid-19, fueron diagnosticados

con lesión miocárdica aguda, manifestada principalmente por niveles elevados de troponina I de alta sensibilidad. De otros datos recientes, entre 138 pacientes hospitalizados con Covid-19, el 16.7% tenía arritmias cardíacas y el 7.2% cursaba con lesión miocárdica aguda.<sup>15</sup>

Una manifestación cardiovascular común encontrada en pacientes con Covid-19, son las arritmias y el paro cardíaco. Uno de los síntomas de presentación en el 7.3% de los pacientes ingresados por covid -19 es la presencia de palpitaciones de manera inespecífica, según una cohorte de 137 pacientes, sin embargo, estos síntomas fueron más comunes en pacientes en UCI, aunque no se describen tipos específicos de arritmia.<sup>15-16</sup>

La prevalencia de arritmia puede atribuirse a anormalidades metabólicas, hipoxia, estrés neurohormonal o inflamatorio en situaciones de infección viral, ya sea que el paciente tenga una enfermedad cardiovascular preexistente o no.<sup>16-17</sup>

La frecuencia cardíaca es uno de los parámetros no invasivos más utilizados en el análisis y en la valoración de la actividad cardíaca. En una persona sana en reposo, los latidos se van produciendo con una frecuencia variable, es decir, el tiempo (en milisegundos) entre dos latidos va variando latido a latido. Este aspecto representa el concepto de variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), que se define como la variación de la frecuencia del latido cardíaco durante un intervalo de tiempo definido con anterioridad, en un periodo de análisis de periodos circadianos consecutivos. La manera de medir esta variabilidad es a partir del electrocardiograma, donde se detecta cada una de las ondas R y se

calcula el tiempo entre las diferentes ondas R consecutivas o intervalo RR. Este intervalo mide el periodo cardiaco y la función inversa mide la FC. La serie de intervalos RR es lo que se llama Variabilidad de la frecuencia cardiaca.<sup>18</sup>

La variabilidad de la frecuencia cardiaca es el resultado de las interacciones entre el sistema nervioso autónomo (SNA), con su equilibrio simpático-vagal, y el sistema cardiovascular. El análisis adecuado de este parámetro permite el estudio de la actividad del SNA de manera no invasiva. La actividad del SNA se basa en un equilibrio entre el sistema nervioso simpático (SNS) y el sistema nervioso parasimpático (SNP). En estado de reposo predomina la estimulación vagal (SNP), mientras que en estados de ansiedad, estrés y ejercicio físico predomina la estimulación del SNS.<sup>18-19</sup>

El sistema nervioso parasimpático se encarga de realizar una rápida disminución de la frecuencia cardiaca por impulsos eléctricos vagales de alta frecuencia. Este proceso viene dado por la liberación de acetilcolina por parte del nervio vago. Algunos de sus efectos son la contracción pupilar, la disminución de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad cardiaca, el aumento de la motilidad, etc. Básicamente el SNP gestiona los cambios reflejos de la FC debidos a señales procedentes de los baroreceptores arteriales y del sistema respiratorio.<sup>18</sup>

El sistema nervioso simpático aumenta la frecuencia cardiaca mediante impulsos lentos de baja frecuencia. La respuesta es más lenta que la del sistema nervioso parasimpático (necesita 20-30 latidos para producirse). Este proceso está basado en la liberación de adrenalina y noradrenalina. entre sus efectos principales se

encuentran la dilatación pupilar, aumento de la frecuencia cardiaca y de la contractilidad, la vasoconstricción, el aumento de la gluconeogénesis y la glucogenólisis, etc. El sistema nervioso simpático es el responsable de los cambios en la frecuencia cardiaca debidos a estrés físico y mental.

La relación entre la FC y la VFC respecto a la intensidad y la carga de trabajo es inversamente proporcional; es decir, cuanto más aumentan la FC y la carga de trabajo, más disminuye la VFC.<sup>18</sup>

Hay muchos factores que pueden influir en la VFC. Por ejemplo, puede influir el propio sistema nervioso central con determinados procesos mentales, el sistema termorregulador, el sistema respiratorio, el sistema baroreceptor y el sistema de renina-angiotensina- aldosterona. Además, hay que tener en cuenta otros factores que afectan la frecuencia cardiaca, como pueden ser la edad (la FC aumenta con la edad) el género (la FC es mayor en mujeres), la hora del día (la FC es mayor a primeras horas de la mañana), temperatura, ingesta de alcohol, cafeína, medicamentos como atropina, beta bloqueadores, etc). La determinación adecuada del equilibrio del SNA, mediante la VFC, nos puede dar información útil en personas enfermas para emitir información en su pronóstico, patogénesis, estrategias de tratamiento en caso de patología vascular, etc.

Un aumento de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se considera un factor protector y su medición podría ser una herramienta predictiva temprana o diagnóstica en enfermedades cardiovasculares.<sup>18-20</sup>

La actividad del SNP sobre los parámetros de tiempo se observa debido a que la VFC disminuye cuando disminuye la actividad vagal. En cambio, los efectos



opuestos de la actividad del SNS son más complicados de observar y de objetivar, ya que hay que tener en cuenta los efectos que los influyen de manera directa, como puede ser una bradicardia, la acción de algunos neurotransmisores (noradrenalina), y el efecto de la ventilación entre otros. Varios estudios realizados hasta el momento consideran que las variables de tiempo deberían tener un importante papel en la estratificación del riesgo de morbi-mortalidad, especialmente en pacientes cardiovasculares. Clínicamente los pacientes con una disminución de la VFC son pacientes de edad más avanzada, con más incidencia de haber sufrido algún infarto y más predispuestos a un posible fallo o insuficiencia cardíaca. Dejando de lado la patología cardiovascular, el cálculo de la VFC puede resultar útil en otras patologías, tales como Diabetes Mellitus (DM), donde un valor disminuido de la VFC puede implicar un aumento del riesgo de muerte súbita o complicaciones sistémicas, de igual forma que los pacientes con hipertensión arterial; donde la VFC se encuentra fuertemente asociada a un aumento de la actividad del SNS y anomalías del ritmo circadiano autónomo. Habrá también que recordar que, en un estado de estrés agudo, se produce una clara disminución de la actividad del SNS, aspectos que se relacionarían con una recuperación del estrés insuficiente, durante la hospitalización en área covid. <sup>21-</sup>

22

Existen diferentes métodos para analizar la VFC, que permiten obtener múltiples y variados parámetros. Actualmente, los métodos más utilizados son los que se basan en el dominio de la frecuencia, y el dominio de tiempo, las medidas

geométricas de los intervalos RR y variables no lineales; así también existen variables de tiempo como los diferentes parámetros estadísticos que resultan de la medición electrocardiográfica de los intervalos RR normales, estos son analizados estadística y matemáticamente para obtener los distintos parámetros, dentro del método de dominio de tiempo los parámetros más utilizados son los siguientes<sup>23-25</sup>:

- × SDNN: Es la desviación estándar de todos los intervalos RR del periodo medido. Es un indicador independiente de las frecuencias para definir el concepto de la variabilidad total, teniendo en cuenta el valor de la frecuencia cardiaca para evitar evaluaciones erróneas de esta variabilidad (si es limitada o no).
- × RMSSD: Es la raíz cuadrada del valor medio de la suma de las diferencias al cuadrado de todos los intervalos RR sucesivos. Este parámetro informa de las variaciones a corto plazo de los intervalos RR y se utiliza para observar la influencia del sistema nervioso parasimpático (SNP) sobre el sistema cardiovascular. Se asocia directamente a la variabilidad a corto plazo.
- × pNN50: Porcentaje de los intervalos RR consecutivos que discrepan en más de 50 ms entre sí. Un valor elevado de p NN50 nos proporciona valiosa información acerca de variaciones altas espontaneas de la FC.
- × SDANN: Desviación estándar de los periodos NN (o RR) con una media de medida de 5 minutos.

- × SDANN-i: (índice): Índice de las desviaciones estándar de todas las medidas de los intervalos RR de 5 minutos a lo largo de 24 horas.

En cuanto a los parámetros de dominio de frecuencia se obtiene a partir de una transformación matemática, habitualmente la Transformada de Fourier, que permite descomponer la energía (potencia) de la señal RR en diferentes componentes espectrales, se correlaciona con diferentes componentes del SNA. De esta forma, la mayor parte de la potencia de la señal se encuentra en un margen de 0 a 0.4 Hz y se clasifica de la siguiente manera<sup>24-25</sup>:

- × Análisis espectral total:
- × ULF
- × VLF
- × LF
- × HF
- × proporción LF/HF

A partir de la bibliografía consultada, no se puede concluir que exista un criterio numérico definido y estándar de la VFC a partir del cual se puedan extraer conclusiones individuales<sup>25</sup>. La alteración en la variabilidad de la frecuencia cardíaca se encuentra íntimamente relacionada con la presencia de enfermedad y condiciones patológicas, y el grado de alteración es un indicador de la severidad de la enfermedad actual; La alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y la disfunción autonómica han sido reportadas previamente con diversas infecciones virales, por ejemplo en pacientes con infección por

dengue <sup>25</sup>, también se ha visto que pacientes con infección por VIH y SIDA <sup>25</sup>, cuentan con una anomalía en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y que el uso de antirretrovirales modifica la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Por estas razones; es probable que la variabilidad de la frecuencia cardíaca sea menor o se encuentra deprimida en pacientes con Covid grave, en los que su desenlace es la defunción, versus los pacientes que cuentan con diagnóstico de Covid-19 positivo, que egresan por mejoría, donde la variabilidad de la frecuencia cardíaca está presente, lo cual nos habla de una mejor función del sistema simpático.<sup>24-25</sup>

Se ha documentado que la variabilidad de la frecuencia cardíaca está disminuida en presencia de infección sistémica y su disminución se correlaciona con su gravedad. El análisis tiene varias ventajas, es no invasivo, fácil de aplicar, reproducible y puede tener un papel útil en el diagnóstico de disfunción autonómica y otras condiciones patológicas incluyendo el COVID 19, por lo que su monitorización puede mejorar el diagnóstico, el pronóstico y el inicio del tratamiento de la infección viral COVID 19.<sup>31</sup>

### **3. MATERIAL Y MÉTODO.**

El estudio se efectuó en pacientes hospitalizados en el piso 7 correspondiente al Área COVID-19, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Se trató de un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, descriptivo y analítico, en el que se incluyeron a todos los pacientes mayores de 17 años con diagnóstico confirmado de infección por COVID-19 que contaran con comorbilidades (Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, tabaquismo, enfermedad coronaria o inmunosupresión), ambos sexos, derechohabientes del IMSS que hayan sido hospitalizados en esta unidad durante el periodo de 06-Julio-2020 al 06-Agosto-2020. Se excluyeron a pacientes con enfermedades relacionadas a disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (Infarto del miocardio reciente, enfermedad cerebrovascular, cardiopatías congénitas, insuficiencia cardíaca crónica, miocardiopatías y arritmias). Se eliminaron a los individuos con registro inadecuado del monitoreo Holter de 24 horas o que fallecieron antes de completar su monitoreo.

Debido a que es un estudio piloto, el tamaño de la muestra estimada fue en promedio de 60 a 80 pacientes, debido a no contar con literatura disponible de la prevalencia de la VFC en pacientes con enfermedad por COVID-19.

Se identificaron a todos los pacientes por medio del Sistema de Administración de Camas (SIOC) con PCR positiva confirmatoria de diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en este instituto y después de invitarlos a participar

en el estudio por medio de la autorización firmada de la Carta de Consentimiento Informado, se les realizó un registro Holter de 24 horas durante las primeras 72 horas de su estancia hospitalaria, el cual se revisó con el Sistema Holter Medilog Schiller, y se evaluó la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Así mismo se llevó a cabo un Electrocardiograma de 12 derivaciones y de manera simultánea se recabaron un compuesto de variables demográficas y clínicas, tales como comorbilidades, clase funcional de acuerdo a la Asociación del Corazón de Nueva York, presión arterial, género, edad, peso, talla, área de superficie corporal, parámetros bioquímicos basales: hematocrito, glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, creatinina, colesterol, DHL, ALT, AST, y factores de riesgo cardiovascular: enfermedad arterial coronaria previa, hipertensión arterial, diabetes mellitus, antecedente de evento vascular cerebral, o ataque isquémico transitorio, tabaquismo.

Los datos recabados se analizaron en el software estadístico SPSS versión 25.0. Se empleó estadística descriptiva con frecuencias, porcentajes, media, desviación estándar, medianas y rangos intercuartiles, de acuerdo con la distribución de las variables y estadística inferencia con prueba de Chi cuadrada para evaluar la asociación de la VFC con el desenlace durante su hospitalización.

#### 4. RESULTADOS.

Se incluyeron 39 pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad por COVID-19 hospitalizados en el piso 7 correspondiente al Área COVID-19, del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Para su estudio, en la **Tabla 1** se encuentran las características generales de la población clasificando a los pacientes según su desenlace (31 sobrevivientes y 8 fallecidos). La media de edad de los individuos sobrevivientes fue de  $49.7 \pm 15.8$  años y para los fallecidos por la enfermedad de  $71.3 \pm 24.3$  años, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa al compararlos ( $p=0.004$ ). En el grupo de sobrevivientes predominó el género masculino mientras que en los fallecidos el femenino. El índice de masa corporal (IMC) fue ligeramente mayor en el primer grupo con respecto al segundo.

**Tabla 1.** Características generales de la población, según el desenlace.

CARACTERÍSTICAS	SOBREVIVIENTES n=31	FALLECIDOS n=8	P
<b>Edad (años), DE</b>	49.7 $\pm$ 15.8	71.3 $\pm$ 24.3	<b>0.004<sup>t*</sup></b>
<b>Peso (kg)</b>	78.5 $\pm$ 17.7	69.6 $\pm$ 11.7	0.189 <sup>t</sup>
<b>Talla (metros)</b>	1.64 $\pm$ 0.09	1.60 $\pm$ 0.09	0.220 <sup>t</sup>
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>), RIC</b>	29 (26.2-33.6)	28.7 (24.6-31.1)	0.505 <sup>U</sup>
<b>Género, n (%)</b>			
Hombres	18 (58.1)	3 (37.5)	0.298 <sup>X</sup>
Mujeres	13 (41.9)	5 (62.5)	

IMC: Índice de masa corporal; DE: Desviación estándar; RIC: Rango intercuartilo; U: Prueba U de Mann-Whitney; t: Prueba t-student; \*: Diferencia estadísticamente significativa.

La **Tabla 2** representa las comorbilidades que presentó la población clasificada por desenlace. La más predominante fue la obesidad, seguida de la hipertensión arterial sistémica y la dislipidemia. Sin embargo, al comparar las comorbilidades en ambos grupos no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 2.** Comparación de comorbilidades de los sujetos estudiados con COVID-19 según el desenlace.

COMORBILIDADES, n (%)	SOBREVIVIENTES	FALLECIDOS	P
	n= 31	n= 8	
Hipertensión Arterial Sistémica	10 (32.3)	4 (50)	0.351 <sup>X</sup>
Diabetes Mellitus Tipo 2	8 (25.8)	2 (25)	0.963 <sup>X</sup>
Dislipidemia	9 (29)	4 (50)	0.262 <sup>X</sup>
Obesidad	11 (35.5)	3 (37.5)	0.916 <sup>X</sup>
Cardiopatía isquémica	2 (6.5)	1 (12.5)	0.567 <sup>X</sup>

X: Prueba de Chi cuadrada; \*: Diferencia estadísticamente significativa.

En la **Tabla 3** se analizaron las variaciones de los parámetros lineales de la población por medio del monitoreo Holter. Entre los valores destacables encontramos que la frecuencia cardiaca máxima fue de  $127.8 \pm 29.1$  latidos, mientras que la mínima de  $47.8 \pm 18.5$  latidos. Se obtuvo un Índice Triangular de VFC de 20.7 (11.2-35.7) m/s y una Interpolación triangular de los intervalos RR de 257.8 (179.7-507.8) m/s).



**Tabla 3.** Variación de los parámetros lineales de los sujetos estudiados con COVID-19.

PARÁMETROS LINEALES	VALORES
Total de latidos	83588.8 ± 36675.9
Frecuencia cardiaca máxima (latidos)	127.8 ± 29.1
Frecuencia cardiaca mínima (latidos)	47.8 ± 18.5
Frecuencia cardiaca promedio (latidos)	79.6 ± 22.9
SDNN (ms)	105.5 ± 60.9
RMSSD (ms)	19.4 (8.9, 43.1)
pNN50	4.5 (0.2, 22.7)
SDANN-i	95.8 ± 55.2
TINN (m/s)	257.8 (179.7-507.8)
Índice Triangular Variabilidad Frecuencia Cardiaca (m/s)	20.7 (11.2-35.7)
ULF (ms <sup>2</sup> )	116.9 (65.2-432.5)
VLF (ms <sup>2</sup> )	368 (180-1459.2)
LF (ms <sup>2</sup> )	115.1 (29.2-538.2)
HF (ms <sup>2</sup> )	68.5 (18.4-455.4)
LH/HF (%)	1.44 (0.86-2.34)

SDNN: Desviación estándar de todos los intervalos RR de un periodo; RMSSD: Raíz cuadrada del promedio de las diferencias entre intervalos RR adyacentes; pNN50: Porcentaje de los intervalos RR consecutivos que discrepan en más de 50 ms entre sí; SDANN-i: desviación estándar de la media de los intervalos RR medidos cada 5 minutos; TINN: Interpolación triangular de los intervalos RR; ULF: Potencia en la ultra baja frecuencia; VLF: Potencia en la muy baja frecuencia; LF: Potencia en la baja frecuencia; HF: Potencia en la alta frecuencia; LF/HF: Razón entre LF y HF.

Por otro lado, la **Tabla 4** demuestra la comparación de las medias de la variabilidad de la frecuencia cardiaca por comorbilidad. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes que no eran portadores de hipertensión arterial sistémica con los valores de SDNN ( $p=0.039$ ), SDANN-i ( $p=0.043$ ) y del cociente LH/HF ( $p=0.031$ ). En pacientes diabéticos y con cardiopatía isquémica, se encontraron diferencias en los valores del cociente LH/HF ( $p=0.040$  y  $p=0.027$ , respectivamente).

**Tabla 4.** Comparaciones de medias de comorbilidades y variabilidad de la frecuencia cardiaca.

	HIPERTENSIÓN ARTERIAL		DIABETES MELLITUS		DISLIPIDEMIA		OBESIDAD		CARDIOPATÍA ISQUÉMICA	
	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI
	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media	Media
Total De latidos	85692	79834	87967	70892	82516	86003	78820	91219	81567	107848
FC máxima	126	131	125	136	128	126	127	128	127	139
FC mínima	48	47	48	48	47	50	46	50	46	64
FC promedio	78	83	78	84	75	89	79	81	79	93
SDNN	120.44	78.79	110.97	89.60	109.2	97.11	108.54	100.61	107.84	77.30
Rmmsd	32.30	23.69	30.39	25.77	30.2	26.95	32.84	23.39	30.78	10.33
pNN50	15.07	10.04	13.98	11.17	13.2	13.21	15.55	9.60	14.28	1.08
SDANNi	109.04	72.10	101.18	80.12	98.8	88.77	96.62	94.42	97.73	72.40
TINN	408.45	313.61	375.28	371.87	388.3	343.76	391.29	347.40	381.08	294.30
Índice triangular de la VFC	27.23	20.76	25.37	23.58	26.1	22.03	25.37	24.17	25.46	18.33
ULF	472.21	193.36	413.44	252.26	446.3	205.07	332.66	435.23	394.43	104.33
VLF	1270.98	511.71	1060.67	817.89	1157.3	640.77	1096.37	841.70	1057.15	293.63
LF	540.99	193.19	475.16	244.99	474.7	285.80	517.09	254.61	442.13	104.27
HF	419.92	185.55	376.54	217.60	365.1	269.74	405.73	223.87	362.41	16.2
LH/HF	3.04	1.13	2.76	1.18	2.5	1.89	1.66	3.47	2.09	5.62

SDNN: Desviación estándar de todos los intervalos RR de un periodo; RMSSD: Raíz cuadrada del promedio de las diferencias entre intervalos RR adyacentes; pNN50: Porcentaje de los intervalos RR consecutivos que discrepan en más de 50 ms entre sí; SDANN-i: desviación estándar de la media de los intervalos RR medidos cada 5 minutos; TINN: Interpolación triangular

de los intervalos RR; ULF: Potencia en la ultra baja frecuencia; VLF: Potencia en la muy baja frecuencia; LF: Potencia en la baja frecuencia; HF: Potencia en la alta frecuencia; LF/HF: Razón entre LF y HF.

Finalmente, la **Tabla 5** esquematiza las comparaciones de medias de variabilidad de frecuencia cardiaca según el desenlace de los pacientes. En general, podemos apreciar valores más elevados de frecuencia cardiaca en los fallecidos con respecto a los sobrevivientes. Por otra parte, el índice triangular se mostró mayor en los sobrevivientes, y el TINN en fallecidos. Sin embargo, al comparar ambos grupos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 5.** Comparaciones de medias de variabilidad de frecuencia cardiaca y mortalidad.

PARÁMETROS LINEALES	DESENLACE		
	FALLECIDOS	SOBREVIVIENTES	P
	Media	Media	
Total de latidos	98204 ± 42953	79817 ± 34665	0.21 <sup>t</sup>
Frecuencia cardiaca máxima	139 ± 33	125 ± 27	0.22 <sup>t</sup>
Frecuencia cardiaca mínima	56 ± 17	46 ± 18	0.17 <sup>t</sup>
Frecuencia cardiaca promedio	90 ± 26	77 ± 22	0.17 <sup>t</sup>
SDNN	99.04 ± 60	107.15 ± 61	0.74 <sup>t</sup>
RMMSD	12.3 (5.4-22.9)	23.3 (10.8-45.6)	0.09 <sup>u</sup>
pNN50	0.8 (0.2-6.9)	5.8 (0.6-25.2)	0.20 <sup>t</sup>
SDANN-i	95.65 ± 58	95.81 ± 55	0.99 <sup>t</sup>
TINN	379.89 ± 183	372.99 ± 304	0.63 <sup>t</sup>
Índice triangular VFC	22.49 ± 13	25.53 ± 18	0.63 <sup>t</sup>
ULF	75.3 (27.8-132)	198.2 (83.4-435.3)	0.07 <sup>u</sup>
VLF	178.7 (72-360)	695.8 (216.9-1539)	0.09 <sup>u</sup>
LF	49.7 (15.7-113)	257.9 (29.2-720.3)	0.17 <sup>u</sup>
HF	46 (6.7-97.5)	123.6 (21.6-471.2)	0.11 <sup>u</sup>
LH/HF	1.3 (0.9-4.1)	1.4 (0.8-2.3)	0.90 <sup>u</sup>

t: Prueba t-student; U: Prueba U de Mann-Whitney; SDNN: Desviación estándar de todos los intervalos RR de un periodo; RMSSD: Raíz cuadrada del promedio de las diferencias entre intervalos RR adyacentes; pNN50: Porcentaje de los intervalos RR consecutivos que discrepan en más de 50 ms entre sí; SDANN-i: desviación estándar de la media de los intervalos RR medidos cada 5 minutos; TINN: Interpolación triangular de los intervalos RR; ULF: Potencia en la ultra baja frecuencia; VLF: Potencia en la muy baja frecuencia; LF: Potencia en la baja frecuencia; HF: Potencia en la alta frecuencia; LF/HF: Razón entre LF y HF.

## 5. DISCUSIÓN.

En este estudio longitudinal donde se evaluó la asociación de la variabilidad con el desenlace de los pacientes hospitalizados por COVID-19, se incluyeron 39 pacientes hospitalizados con este diagnóstico quienes fueron clasificados según su desenlace.

La VFC refleja latido a latido cambios en los intervalos RR, que están relacionados con la interacción entre dos brazos del sistema nervioso autónomo sistema. Según el Grupo de trabajo sobre la evaluación de la VFC (1996), hay dos situaciones clínicas claras en las que se debe realizar el análisis de la VFC: para evaluar el riesgo de mortalidad en pacientes postinfarto y para detectar evidencia temprana de neuropatía autónoma cardíaca en pacientes diabéticos. Dicha evaluación puede ser útil en la detección temprana de disfunción autonómica y en la selección de un subgrupo de pacientes en riesgo de un resultado desfavorable durante el seguimiento.<sup>30</sup>

En nuestro estudio encontramos que la media de edad de los individuos sobrevivientes fue de  $49.7 \pm 15.8$  años y para los fallecidos de  $71.3 \pm 24.3$  años, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa al compararlos ( $p=0.004$ ). En el grupo de sobrevivientes predominó el género masculino mientras que en los fallecidos el femenino. En un metanálisis que tuvo como objetivo cuantificar el control autónomo del corazón, por medidas de VFC en sujetos humanos sanos clasificándolos entre hombres y mujeres, encontraron que las mujeres muestran menos variabilidad dentro de la serie temporal de

latidos del corazón indexados por SDNN y SDNNi, en particular en las grabaciones a largo plazo. Las mujeres muestran una mayor actividad vagal en comparación con los hombres, proporcionando un mecanismo potencial subyacente a la disparidad de salud entre los sexos. Lo más interesante es que, aunque las mujeres muestran una mayor actividad parasimpática, muestran una disminución del intervalo RR medio en comparación con los hombres y una menor variabilidad total en la serie temporal de los latidos cardíacos.<sup>31</sup>

Al comparar las medias de la variabilidad de la frecuencia cardíaca por comorbilidad, se encontró diferencia estadísticamente significativa en aquellos pacientes que no eran portadores de hipertensión arterial sistémica con los valores de SDNN ( $p=0.039$ ), SDANN-i ( $p=0.043$ ) y del cociente LH/HF ( $p=0.031$ ). En pacientes diabéticos y con cardiopatía isquémica, se encontraron diferencias en los valores del cociente LH/HF ( $p=0.040$  y  $p=0.027$ , respectivamente). Paula F. et al <sup>32</sup> publicaron un estudio donde evaluaron la influencia de la hipertensión arterial sistémica en la modulación autonómica cardíaca y la capacidad cardiopulmonar en pacientes diabéticos tipo 2. Aunque no se evaluó un grupo de control sano, sugieren que la hipertensión arterial sistémica deteriora aún más la VFC en pacientes diabéticos y muestran que la combinación de diabetes mellitus e hipertensión induce una mayor remodelación cardíaca que cualquiera de las dos afecciones por sí solas.

En nuestro estudio encontramos que la frecuencia cardiaca máxima fue de  $127.8 \pm 29.1$  latidos, mientras que la mínima de  $47.8 \pm 18.5$  latidos. Se obtuvo un Índice Triangular de VFC de 20.7 (11.2-35.7) m/s y una Interpolación triangular de los intervalos RR de 257.8 (179.7-507.8) m/s). Al comparar las medias de variabilidad de frecuencia cardiaca según el desenlace de los pacientes encontramos valores más elevados de frecuencia cardiaca en los fallecidos con respecto a los sobrevivientes. Por otra parte, el índice triangular se mostró mayor en los sobrevivientes, y el TINN en fallecidos. Sin embargo, al comparar ambos grupos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Hasta ahora se conoce que en la enfermedad por COVID-19 se produce síndrome inflamatorio multisistémico y las alteraciones de la regulación inmunitaria que permiten que la enfermedad avance de una infección asintomática o leve a una enfermedad grave con mal pronóstico. Alexander Haense et al.<sup>33</sup> en una revisión cualitativa sugieren que la disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca está asociada con una inflamación subclínica continua y que si bien los marcadores inflamatorios parecen estar relacionados con la VFC, es un error asumir que las "medidas vagales" tradicionales de la VFC (como la variabilidad de la frecuencia cardíaca de alta frecuencia) son los factores impulsores. De hecho, la variabilidad de la frecuencia cardíaca de baja frecuencia, una medida compleja que refleja la actividad parasimpática y simpática, es la medida más comúnmente asociada relacionada con los marcadores inflamatorios.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca refleja los cambios en los intervalos RR de latido a latido. Este análisis de la frecuencia cardíaca traduce la integridad de la actividad del sistema nervioso autónomo y la respuesta del corazón a estas aportaciones, mediante la interacción de las contribuciones de ambos componentes del sistema nervioso autónomo (sistema nervioso simpático y sistema nervioso parasimpático) en la regulación de la frecuencia cardíaca.

La diferencia, estadísticamente no significativa, de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en los vivos y los que fallecieron, podría deberse al tamaño de muestra pequeño, por lo que se deberán realizar más estudios a futuro así como el seguimiento de los pacientes posterior a la recuperación de la enfermedad para un mejor análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en esa población con comorbilidades.



## **6. CONCLUSIÓN.**

La variabilidad de la frecuencia cardíaca se ha visto afectada en múltiples patologías graves y con involucro multiorgánico que desencadenan respuesta inflamatoria sistémica. El presente estudio se puede observar que en los pacientes hospitalizados por COVID 19, se puede observar una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, sobre todo en pacientes con comorbilidades como hipertensión arterial sistémica, sin embargo dicha diferencia no obtuvo significancia estadística.

## **7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020 Apr; 92(4):401-02. DOI: 10.1002/jmv.25678.
2. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Jan 29; 2020;382(13): 1199-1207. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316
3. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: the species and its viruses-a statement of the Coronavirus Study Group. *BioRxiv.* 2020 Feb 11: 1-15. DOI: 10.1101/2020.02.07.937862.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020 Feb 15; 395(10223):507-513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
5. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Jan 28;9(1):221-36 . DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.
6. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Jan 30. 395 (10224): 565-74. DOI: 10.1016/ S0140- 6736(20)30251- 8.
7. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 8. 2020 Jan 24;382(8):727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
8. Rajesh T. Gandhi, B. Lynch, Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 April 24; 383(18):1757-66. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
9. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 01; 5 (7): 819-24. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1096.

10. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17;383(25):2451-60. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575.
11. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thrombo inflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15;22(2):95-7.
12. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2020 March-April;34(2):327-31. DOI: 10.23812/CONTI-E.
13. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1824-36. DOI: 10.1001/jama.2020.6019.
14. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):811-18. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
15. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1025-1031. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
16. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020 May;45(3):230-232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
17. Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Schwartz PJ, Priori SG. Sympathetic nervous system and cardiac arrhythmias. In: Zipes DP, Jalife J, eds. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990: pp 330–43.
18. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973 Jan;16(1):17-32. DOI: 10.1080/00140137308924479.
19. Rocchetti M, Malfatto G, Lombardi F, et al. Role of the input/output relation of sinoatrial myocytes in cholinergic modulation of Heart rate variability. *Journal of*

- cardiovascular electrophysiology. 2000 May; 11(5):522-30. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2000.tb00005.x.
20. Zaza A, Lombardi F. Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability: a view from the sinus node. *Cardiovasc Res*. 2001 Jun;50(3):434-42. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00240-1.
  21. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005 Jan;10(1):88-101. doi: 10.1111/j.1542-474X.2005.10101.x.
  22. Rodas G, Pedret C, Ramos, J. Variabilidad De La Frecuencia Cardiaca: Concepto, Medidas Y Relación Con Aspectos Clínicos (Parte I). *Arch Med Deporte*. 2008; 25(123): 41-7.
  23. Mageed NA, Abd El Baser II. Valor predictivo y pronóstico del análisis de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el diagnóstico temprano y el manejo de pacientes con COVID-19. *ASOAJ*. 2020 Abr 09;1(5):1-6. DOI: 10.33552/ASOAJ.2020.01.000522
  24. Lebech AM, Kristoffersen US, Mehlsen J, et al. Autonomic dysfunction in HIV patients on antiretroviral therapy: studies of heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007 Nov;27(6):363-7. DOI: 10.1111/j.1475-097X.2007.00760.x.
  25. Galdino GA, Moraes FR, Silva GV, et al. Variabilidad de la frecuencia cardíaca en personas infectadas por VIH y SIDA. Octavo Simposio Internacional de Cuidados Intensivos y Medicina de Emergencia para América Latina. *Crit Care*. 2015 Sep 28;19(suppl 2):2-24. DOI:10.1186/cc14662
  26. Samsudin MI, Liu N, Prabhakar SM, et al. A novel heart rate variability based risk prediction model for septic patients presenting to the emergency department. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Jun;97(23):1-9. DOI: 10.1097/MD.0000000000010866.
  27. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en I Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984. Última reforma publicada DOF 19-02-2021 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2021

- Oct 18]. Disponible en:  
[http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf\\_mov/Ley\\_General\\_de\\_Salud.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf)
- 28.** Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2021 Oct 18] Disponible en:  
[http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg\\_LGS\\_MIS.pdf](http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf)
- 29.** Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2021 Oct 18]. Disponible en:  
[http://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.](http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.)
- 30.** Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:379-393. doi:10.1016/B978-0-444-53491-0.00031-6
- 31.** Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;64:288-310. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.007
- 32.** Martinez PF, Okoshi MP. Heart Rate Variability in Coexisting Diabetes and Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111(1):73-74. doi:10.5935/abc.20180118
- 33.** Haensel A, Mills PJ, Nelesen RA, Ziegler MG, Dimsdale JE. The relationship between heart rate variability and inflammatory markers in cardiovascular diseases. *Psychoneuroendocrinology.* 2008;33(10):1305-1312. doi:10.1016/j.psyneuen.2008.08.007

## 11. ANEXOS.

### Anexo 1. Hoja de recolección de datos.

Hoja de recolección de datos			
Nombre:			
NSS:		Edad: años	
Fecha de diagnóstico confirmado:			
Desenlace:			
Peso: kg	Talla: metros	FR:	ASC: m <sup>2</sup>
Ventilación mecánica asistida: Si no	IMC:	Saturación:	FiO2:
Presión arterial :	Temperatura:	¿Cardiomiopatía previa?:	¿Estimulación cardiaca?:
Valvulopatías conocidas	Clase funcional: NYHA I II III IV	¿Enfermedad arterial coronaria previa?: Si No	Diabetes mellitus Tipo 2: si no
Hipertensión Arterial: Si no	Lesión renal aguda: Si no	Enfermedad Renal Crónica: Si no	AIT/EVC: Si No
Dislipidemia: Si no	Tabaquismo: Si No	Obesidad: Si no	Inmunosupresión: Si no
EPOC:	Embarazo: Si no	Antibiótico: Si no	Anticoagulante: Si no
IECA/ARA: Si no	Bloqueadora beta: Si no	Antiagregación: Si no	Sedación: Si no
Analgesia: Si no	Estatina: Si no	Esteroides: Si no	Antiarrítmico: Si no

CO-RADS			
Laboratorios			
Tiempo de Protrombina:	Dímero D:	Tiempo de tromboplastina:	Plaquetas:
Colesterol:	Triglicéridos:	Colesterol HDL:	Colesterol LDL:
Sodio:	Potasio:	Calcio:	Glucosa:
Hemoglobina:	Leucocitos:	Neutrófilos totales:	Linfocitos:
CKMB:	Creatinina:	DHL:	ALT:
AST:	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> :	BUN:	

	Holter horas							
	Paciente 1 Fecha	Paciente 2 Fecha	Paciente 3 Fecha	Paciente 4 Fecha	Paciente 5 Fecha	Paciente 6 Fecha	Paciente 7 Fecha	Paciente 8 Fecha
Total, de horas de registro								
Variabilidad de la frecuencia cardiaca								
Intervalo RR								
SDNN								
RMSSD								
P NN50								
SDANN								

Análisis espectral total								
LF								
VLF								
ULF								
HF								
proporción LH/HF								
Electrocardiograma de 12 derivaciones								
Ritmo								
Frecuencia cardiaca								
Intervalo RR								



**Anexo 3.** Factores de riesgo establecidos para infección severa por COVID-19.

Edad avanzada >65 años
Enfermedad pulmonar crónica
Enfermedad Cardiovascular
Diabetes Mellitus
Obesidad
Inmunosupresión
Enfermedad renal crónica terminal
Enfermedad hepática