



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

TESIS:

**GLOBORISK COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD Y
MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR COVID-19 EN
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CMN SXXI**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. PAULINA MONSERRAT MENDOZA RUIZ

TUTORES:

DRA. JOSÉ ALBERTO CASTILLO GALLARDO

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023





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.



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 está 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.

Agradecimientos

A mi mamá que mediante su dedicación y amor me ha impulsado a seguir adelante y lograr mis metas, a mi papá que siempre me apoyó, alentó y sigue mostrándome el camino, a mis abuelos por su sabiduría y fortaleza que han sido siempre mi soporte, a mis hermanos por ser esa chispa de felicidad, diversión y complicidad, a mi Tía Mary por enseñarme valores y siempre creer en mí, al resto de mi familia, Gracias y los amo!. Y sobre todo a mis Amigos que hicieron esta estancia algo divertido y de quienes aprendí mucho, y por último a mis Maestros del mejor Hospital del mundo que me tomaron de la mano en este largo viaje.

“No hay peor lucha que la que no se hace”

Dicho Popular

ÍNDICE

I	RESUMEN	9
II.	ANTECEDENTES	11
III.	JUSTIFICACIÓN	19
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
V.	OBJETIVOS.....	21
	Objetivo General	
	Hipótesis	
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
	Diseño del estudio	
	Universo de trabajo	
	Tamaño de muestra	
	Criterios de Selección	
	Procedimiento General	
	Recursos, Financiamiento y Factibilidad	
	Definición de las variables de estudio	
VII.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	29
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	30
IX.	RESULTADOS.....	31
X.	DISCUSIÓN	34

XI.	CONCLUSIONES.....	35
XII.	ANEXOS	36
	Hoja de recolección de datos	
	Carta de excepción de consentimiento informado	
	Cronograma de actividades	
Xiii.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	41

I.RESUMEN

GLOBORISK COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR COVID-19 EN HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CMN SXXI

ANTECEDENTES. La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido en una pandemia emergente de carácter global, cuya evolución clínica puede culminar en Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) con necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) y admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), lo que representa un desafío social, económico y sanitario en la actualidad.

Hasta el 22 de Mayo de 2022 se tienen registrados mundialmente 552,000,000 de casos confirmados según estadísticas de la OMS (Organización Mundial de la Salud), con más de 6,344,993 de muertes relacionadas desde el inicio de la pandemia en diciembre de 2019. Por su parte en México se reportaron según estadísticas de la OMS en sus publicaciones semanales correspondientes, que el número de casos confirmados desde el inicio de la pandemia en 6,450,251, número de defunciones 339,874. Siendo la primera causa de muerte en Mexico en el periodo 2020-2021.

Al principio de la pandemia por COVID-19, surgió evidencia que demostraba que los adultos con enfermedades cardiovasculares (ECV) pueden tener un mayor riesgo de morbi-mortalidad hospitalaria con infección por COVID-19. Diversos estudios sobre el COVID-19 han sugerido que los siguientes factores pueden aumentar el riesgo de presentar COVID grave o mayor mortalidad: edad avanzada, sexo masculino, raza negra o afroamericana, o de otras minorías étnicas, y las condiciones de salud subyacentes, incluidas las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) y los factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo, hipertensión, obesidad, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica).

En la actualidad cada vez se reportan más casos de infección grave por COVID-19 que se han asociado a condiciones cardiovasculares de nueva aparición, sin embargo, el sello distintivo de la enfermedad es el involucro respiratorio que abarca desde la afectación de vías respiratorias superiores hasta el SDRA, de igual manera se ha implicado la enfermedad por COVID-19 con afectación multiorgánica y una proporción significativa de pacientes hospitalizados en UCI con involucro cardiovascular. Esta relación parece relacionarse a la aparición de secuelas cardiovasculares como falla cardíaca de aparición aguda, síndrome coronario agudo (SICA), miocarditis y paro cardíaco (1).

A pesar de el entendimiento actual de la relación entre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y la enfermedad cardiovascular concomitante con la enfermedad grave por COVID-19, no existe evidencia científica estandarizada que proponga una herramienta actual para el cálculo de riesgo cardiovascular en la población mexicana como factor pronóstico de morbi-mortalidad intrahospitalaria en pacientes con enfermedad grave. En este estudio se utilizará el score "GLOBORISK" para cálculo de riesgo cardiovascular en nuestra población de estudio con el fin de establecer una asociación entre el riesgo cardiovascular y la presentación grave y moderada por COVID-19 para posteriormente determinar el riesgo cardiovascular como un predictor pronóstico de severidad y mortalidad en pacientes con esta enfermedad.

OBJETIVO: Determinar si el GLOBORISK es un predictor pronóstico independiente de severidad y mortalidad de enfermedad por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trata de un estudio observacional, longitudinal y analítico, que se llevará a cabo en pacientes de ambos géneros, mayores de 18 años que cumplan con la definición operacional actual de COVID-19 grave y moderada más una prueba diagnóstica serológica positiva aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (por sus siglas en inglés FDA) en un centro de tercer nivel de atención de Marzo del 2019 a Abril de 2021, cabe destacar que durante este periodo de tiempo la tasa de vacunación era muy baja, por lo que no representará un problema. Se excluirán pacientes con admisión hospitalaria que no cumplan con criterios de gravedad de la enfermedad y pacientes que no cumplan con los datos necesarios para el cálculo de riesgo cardiovascular por medio de la calculadora "GLOBORISK" (ej. Peso, talla, genero, edad, tabaquismo, colesterol total). Se realizará un análisis de los factores de riesgo cardiovascular y la utilización de la ecuación de predicción de riesgo cardiovascular a 10 años por medio de la escala de riesgo de GLOBORISK como factor pronóstico de severidad y mortalidad en pacientes con enfermedad grave y moderada por COVID-19. Se realizará análisis bivariado para identificar la relación entre el porcentaje de riesgo cardiovascular de acuerdo a la ecuación de RCV del GLOBORISK. Para comparación de variables cualitativas se utilizará chi cuadrada o prueba de Fisher y para variables cuantitativas t de Student o U de Mann Whitney. Todas las variables con valor de $p < 0.05$ se considerarán con valor estadísticamente significativo con Intervalo de Confianza (IC) del 95%.

Plan de análisis: Con uso del programa IBM SPSS Statistics 24, se efectuará una base de datos para análisis de acuerdo al tipo de variables, y se elaborará en base a estos el análisis mediante estadística inferencial para determinar severidad y mortalidad de la enfermedad por COVID-19 según riesgo calculado por GLOBORISK.

Fecha de desarrollo. Periodo comprendido de Junio del 2022 a Diciembre de 2022.

II. ANTECEDENTES

2.1 EPIDEMIOLOGIA

El 31 de Diciembre de 2019, la Comisión de Salud Municipal de Wuhan reportó un grupo de casos de neumonía de características atípicas de etiología desconocida cuya fuente común de exposición en el mercado de mariscos de la Ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei China. Identificándose posteriormente un nuevo Coronavirus como agente causante de los síntomas respiratorios de los casos reportados. El virus ahora reconocido como Coronavirus 2 del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS COV-2) es una nueva cepa de coronavirus que no se había identificado previamente (2).

La epidemia evolucionó rápidamente, afectando a múltiples regiones de China y posteriormente otros países. El 30 de Enero del 2020, se decretó por el Director de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que el brote de la enfermedad por COVID-19 constituye una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII). Para el 11 de Marzo de 2020 se estableció por la misma organización que el COVID-19 podía caracterizarse como una pandemia (3).

Hasta la semana epidemiología numero 21 del 2022 (según registros de la OMS), se han detectado 11,781,046 casos acumulados de COVID-19 lo que significa 3006.4 casos por cada 100,000 habitantes a nivel mundial.

La región de la OMS que tiene mas casos acumulados, según estadísticas publicadas por la OMS, es América (41.03%) seguida de Europa (34.20%), Asia Sudoriental (14.94%), Mediterráneo Oriental (6.03%), África (2.18%) y Pacífico Occidental (1.63%).

El 28 de Febrero del 2020 se confirman los primeros casos de COVID-19 en México en dos personas con antecedente de viaje a Italia. El análisis nacional integra la notificación de los casos totales acumulados hasta la semana 17 epidemiológica de 2,349,900 que se incluyen casos y defunciones con asociación o dictaminación clínica epidemiológica. Al corte del décimo octavo informe de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud de México de la situación de COVID-19, se han registrado 217,345 defunciones totales de COVID-19, incluyen las confirmadas a SARS COV-2 por laboratorio y defunciones por asociación o dictaminación clínica epidemiológica.

2.2 FISIOPATOLOGÍA

Los coronavirus son un grupo amplio de virus envueltos de material genético como el ácido ribonucleico (ARN), de entre 26 y 32 kb de longitud, dentro de la familia Coronaviridae. Hay 7 coronavirus que infectan a los seres humanos: los alfacoronavirus HCoV-NL63 y 229E, que tienden a causar una enfermedad leve en los adultos. El Virus del Síndrome Respiratorio del Oriente Medio (MERS-COV2) y el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) de los betacoronavirus, que causan una enfermedad respiratoria grave, y el OC43 y el HKU1, que están asociados con una enfermedad leve. El COVID-19 tiene un origen en un nuevo betacoronavirus, denominado SARS COV-2 (4). Este tiene un genoma que coincide en un 96% con el de un coronavirus de murciélago similar el SARS, lo que indica un origen zoonótico de la infección, según reporte final de la OMS en China en el año 2019.

La transmisión de esta enfermedad se basa principalmente en la exposición de una persona sana a objetos contaminados o a personas infectadas, que incluso pueden encontrarse asintomáticas (OMS 2020). El periodo de incubación del SARS COV-2 es de 5 días, pero puede extenderse hasta 14 días (5).

El virus entra al organismo a través de las mucosas (oral, nasal o conjuntiva). La proteína viral S es capaz de mediar la unión con el receptor y fusionarse con la membrana celular de las células epiteliales del pulmón. Análisis comparativos entre las proteínas S del SARS COV y el SARS COV-2 muestran que el genoma de estas proteínas coincide en un 80%, lo que indica que utilizan el mismo receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) para entrar en la célula y poder reproducirse (4). Una vez que ocurre la unión entre la superficie del virus y la membrana celular de la célula huésped, comienza un proceso de fusión entre la membrana vírica y la plasmática. Posteriormente, el ARN del virus comienza a transcribirse y reproducirse, procesos que ocurren principalmente dentro de las células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior (6).

2.3 FISIOPATOLOGÍA PULMONAR

El SARS COV-2 causa un daño directo en los epitelios pulmonares que puede conducir a una neumonía grave y al SDRA. La progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo se divide en tres fases patológicas: la fase de infección temprana, una fase pulmonar y una fase de hiperinflamación grave. La fase de infección temprana se caracteriza por la infiltración y duplicación viral. La linfocitopenia es un hallazgo de laboratorio clave en esta fase. La enfermedad progresa hasta la fase pulmonar, caracterizada por afección respiratoria y alteración de los estudios de imagen torácica. La última fase de hiperinflamación se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada, impulsada por la inmunidad del huésped, que puede conducir a fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada (CID). La hipoxia observada en pacientes con neumonía grave y SDRA también pueden conducir a un mayor daño de los órganos y la muerte de pacientes en estado crítico (7).

2.4 FISIOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

2.4.1. INFLAMACION Y DAÑO MIOCARDICO

El daño miocárdico en los pacientes con COVID-19 tiene una elevada prevalencia y se ha relacionado con la gravedad de esta enfermedad, entre un 7 y 28% de los pacientes tienen elevación de troponina y valores aumentados al ingreso que se mantiene durante la hospitalización que se han asociado con riesgo de eventos adversos hospitalarios como necesidad de ventilación mecánica, aparición de arritmias y muerte (8, 9). También se objetivado un importante proporción de paciente con péptido natriurético aumentado (BNP), y la combinación de ambos marcadores es pronostica de necesidad de ingreso a la UCI, VMI y muerte.

La infección por el SARS COV-2 podría ser directa de cardiomiocitos mediada por los receptores de la ECA-2, con lisis celular y activación de la respuesta inmunitaria innata con liberación de citocinas proinflamatorias, las proteínas liberadas por la lisis celular mostrarían epítomos similares a los antígenos virales y activarían la inmunidad adquirida mediada por anticuerpos y linfocitos T, estos últimos estimulan la cascada

inflamatoria y la citólisis, provocando también una migración de macrófagos causante de la inflamación crónica con disfunción ventricular. La invasión del virus a través de los receptores de la ECA-2 disminuye la expresión de estos receptores con disminución de la conversión de la angiotensina II en angiotensina 1-7 y disminución de los efectos protectores. La tormenta de citocinas con aumento de interleukina 6 (IL-6) tiene consecuencias cardiovasculares importantes como taquicardia, hipotensión y disfunción ventricular, con fenómenos ateroscleróticos, fibrosis cardíaca, remodelado vascular con hipertensión pulmonar y riesgo cardiovascular aumentado a largo plazo (10).

2.4.2. ESTADO PROTROMBOTICO

Las complicaciones trombóticas están emergiendo como secuelas importantes que contribuyen a morbi-mortalidad significativa. Se han documentado criterios diagnósticos de CID hasta en un 71% de los pacientes fallecidos (11), como cifras elevadas de Dímero D y productos de degradación de fibrina presentes en cualquier estadio de la enfermedad. Además de la CID existen otras formas de presentación de fenómenos trombóticos como: tromboembolia pulmonar (TEP), evento cerebral vascular (EVC) isquémico e infarto agudo del miocardio (IAM).

2.5 PRESENTACION CLINICA

De acuerdo al amplio espectro de la enfermedad por COVID-19 se han identificado características clínicas que la permiten clasificar en enfermedad leve, moderada y grave con fines de estratificación y pronóstico para dirigir medidas terapéuticas oportunas que modifiquen la historia natural de la enfermedad. A continuación se presentan las características de dicha clasificación de acuerdo con el Lineamiento Estandarizado para la Vigilancia Epidemiología y por Laboratorio de la Enfermedad Respiratoria Vigente estipulados en la Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México:

I.ENFERMEDAD LEVE:

- La mayoría de las personas presentan fiebre (del 8% al 99%), tos (del 59% al 82%), fatiga (del 44% al 70%), anorexia (del 40% al 84%), dificultad para respirar (del 31% al 40%), mialgias (del 11% al 35%). También se han notificado otros síntomas inespecíficos, como dolor de garganta, congestión nasal, dolor de cabeza, diarrea, náusea y vómitos.
- Pérdida del olfato (anosmia) o del gusto (ageusia) que precede a la aparición de los síntomas respiratorios.
- Manifestaciones neurológicas: mareos, agitación, debilidad, convulsiones o hallazgos datos de focalización, como problemas de habla o de visión, pérdida sensorial o problemas de equilibrio.
- Las personas mayores y las personas inmunodeprimidas, en particular, pueden presentar síntomas atípicos como disminución del estado de alerta, reducción de la movilidad, diarrea, pérdida de apetito, confusión y ausencia de fiebre.

II.ENFERMEDAD MODERADA:

- Signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave, incluida una SpO₂ del 90% o superior al aire ambiente.

III. ENFERMEDAD GRAVE:

- Neumonía Grave: signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más 1 de los siguientes:
 - Frecuencia respiratoria superior a 30 respiraciones por minuto.
 - Dificultad respiratoria grave.
 - SpO₂ inferior al 90% con aire ambiente.
 - Aunque el diagnóstico puede ser clínico, las imágenes de tórax (radiografía, tomografía computarizada o ecografía) pueden ayudar al diagnóstico e identificar o excluir complicaciones pulmonares.
- SDR: en el plazo de 1 semana de un evento clínico identificado (es decir, neumonía) o síntomas respiratorios nuevos o que empeoran la oxigenación.
 - leve: 200[1] a 300 mmHg de PaO₂/FiO₂ (con Presión positiva al final de la expiración (PEEP) o Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) de 5 cmH₂O o más).
 - Moderado: 100 a 200 mmHg de PaO₂/FiO₂ (con PEEP de 5 cmH₂O o más).
 - Grave: < 100 mmHg de PaO₂/FiO₂ (con PEEP de 5 cmH₂O o más).
- Imágenes torácicas (radiografía, TC o ecografía): opacidades bilaterales, no explicadas totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar, o nódulos.
- Origen de los infiltrados pulmonares: insuficiencia respiratoria no totalmente explicada por la insuficiencia cardíaca o la sobrecarga de líquidos. Necesidad de evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para excluir la causa hidrostática del infiltrado o el edema si no hay ningún factor de riesgo.
- Sepsis: Disfunción orgánica aguda potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a una infección presunta o probada. Los signos de disfunción orgánica son: alteración del estado mental, respiración difícil o rápida, baja saturación de oxígeno, reducción de la diuresis, frecuencia cardíaca rápida, pulso débil, extremidades frías o presión arterial baja, moteado de la piel, pruebas de laboratorio de coagulopatía, trombocitopenia, acidosis, lactato elevado e hiperbilirrubinemia.
- Choque Séptico: Hipotensión persistente a pesar de la reanimación con volumen, que requieren vasopresores para mantener la presión arterial media (PAM) de 65 mmHg o más y un nivel de lactato sérico de más de 2 mmol/litro.

2.5.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS CARDIOVASCULARES

I. SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO

La presentación de esta entidad clínica se asume que puede presentarse bajo el contexto de un Infarto al Miocardio tipo 1 ó 2 y en ausencia de lesiones coronarias obstructivas (MINOCA). Suele presentarse con clínica atípica, por lo que se debe tener especial cuidado en el abordaje y diagnóstico (sobre todo miocarditis y cardiomiopatía por estrés), sobre al momento de ofrecer un tratamiento como fibrinólisis o intervenciónismo coronario.

La lesión miocárdica aguda clásica en los pacientes con COVID 19 tiene múltiples mecanismos, incluidos el daño directo por los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en los miocitos, resultando en un daño a las vías de señalamiento de la ECA 2. Otro posible mecanismo es la isquemia miocárdica causada por hipoxia sistémica. En el contexto de una infección severa por COVID 19 con SDRA, múltiples microtrombosis, espasmo coronario, respuesta inflamatoria sistémica debido a tormenta de citocinas y vasculitis pueden ser precursores de ruptura de placa aterosclerótica en casos severos de la enfermedad. El intervalo de tiempo medio entre el comienzo de síntomas por COVID 19 y el Síndrome Coronario Agudo (SCA) es de aproximadamente 10 días, subrayando que este tipo de complicaciones trombóticas arteriales suelen producirse en la fase tardía de la enfermedad con activación exagerada de los mecanismos inflamatorios. (19, 20).

II. MIOCARDITIS

No necesariamente una elevación de biomarcadores será significado de miocarditis, puesto que este virus per se aumenta los niveles de enzimas cardíacas. Los síntomas y estudios paraclínicos son los mismos que los presentes en una miocarditis de otra etiología, sin embargo puede presentarse como el debut de la enfermedad por COVID 19, como complicación de la enfermedad posterior al cuadro respiratorio o con un curso fatal que sería la presentación fulminante. Actualmente se realizan biopsias como parte del abordaje de este padecimiento y se ha encontrado la presencia de material genético del virus con lo que se haría el diagnóstico definitivo, la biopsia con presencia de predominio de macrófagos con necrosis de miocitos limitada. Dentro de las necropsias también se ha encontrado ferroptosis. (21, 22).

III. ARRITMIAS

Los pacientes que se presentan con arritmias durante su estancia en UCI o como debut de la enfermedad no tuvieron mayor impacto en la mortalidad pero si están relacionadas con la severidad de la enfermedad y no es solamente consecuencia de la infección viral. Las arritmias con mayor incidencia dentro de los casos de COVID 19 severo en UCI fueron: fibrilación auricular, bradiarritmias y taquicardia ventricular sin pulso además de arrestos cardíacos. Las arritmias atriales fueron más frecuentes en pacientes dentro de una terapia intensiva. (23, 24, 25).

2.6 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de COVID 19 se basa en la detección de SARS COV 2 mediante el ensayo de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Poco después del inicio de los síntomas, la sensibilidad de la prueba de PCR de los hisopos nasofaríngeos parece ser alta, pero pueden producirse falsos negativos (12).

En la actualidad existen diversos Kits comerciales de uso para la detección de SARS COV-2 aprobados por la FDA, con la capacidad de identificar regiones virales específicas mediante técnicas de amplificación de

ácidos nucleicos por reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real, por sus siglas en inglés RT-PCR y detección de anticuerpos producidos por el sistema inmune en respuesta a la infección viral: inmunoglobulina M (IgM) e inmunoglobulina G (IgG) (13).

La radiografía de tórax debe realizarse y comúnmente muestra consolidaciones bilaterales y opacidades en vidrio esmerilado (12).

La tomografía computarizada de tórax puede producir un resultado positivo rápido antes de la reacción en cadena de la polimerasa de fluorescencia en tiempo real positiva (RT-PCR) (12).

Encontramos patrones Tomográficos diversificados de neumonía por COVID-19, incluyendo cambios pulmonares, (40.3%) Consolidación (33.9%) patrón reticular (62.9%) signo vacuolar (54.8%) signo de dilatación microvascular (45.2%) rayas fibróticas (56.5%) líneas subpleural (33.9%) línea transparente subpleural (53.2%), broncograma aéreo (72.6%), y distorsión bronquial (17.7%) engrosamiento pleural (48.4%) signo de retracción pleural (56.6%) y derrame pleural (9.7%) (13). Se ha informado que los marcadores bioquímicos que incluyen lactato deshidrogenasa elevada (LDH), creatinina quinasa (CPK), creatinina quinasa MB (CK-MB), Dímero D y Troponina de alta sensibilidad están elevados en pacientes con lesión cardíaca relacionada con COVID-19. Se ha informado que los pacientes con LDH, CK - MB y dímero D elevados tienen un riesgo significativamente mayor de requerir atención en la UCI, estipulado así mismo en las guías mexicanas de manejo de la COVID-19 y de riesgo cardiovascular.

2.7 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD POR COVID-19 GRAVE

Comorbilidades identificadas por metaanálisis y revisiones sistemáticas como asociadas significativamente con el riesgo de COVID-19 grave, según Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19 en México:

- Enfermedad cerebrovascular
- Enfermedad renal crónica (ERC)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Diabetes tipo 1 y 2
- Afecciones cardíacas (insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria o cardiomiopatías)
- Obesidad (IMC > 30 kg/m²)
- Embarazo y embarazo reciente
- Tabaquismo actual o previo.

2.8 DEFINICION DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El concepto de riesgo cardiovascular se refiere a la probabilidad de sufrir una enfermedad cerebrovascular en un tiempo determinado. Por lo tanto, en el cálculo de riesgo cardiovascular se incluye dos componentes distintos. Por un lado, que manifestaciones de la ECV se incluyen: la mortalidad cardiovascular, el conjunto de las complicaciones cardiovasculares letales y no letales, las complicaciones cardioisquémicas (objetivas como IAM o subjetivas como angina) y las cerebrovasculares. Por otro, puede ser variable el lapso utilizado

para el computo, 10 años (lo mas habitual), 20 años o toda la vida. En función de cuales de las variables citadas se incluyan en el cálculo variara la conceptualización del riesgo, que puede hacerse de forma cualitativa (alto, intermedio o bajo) o cuantitativa (probabilidad numérica de sufrir la complicación considerada en el periodo establecido) (14).

2.9 ESCALAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR: GLOBORISK

Se han desarrollado diversas escalas para cuantificar el riesgo cardiovascular. Sus diferencias radica no solo en las dos variables mencionadas, sino también en los parámetros concretos utilizados para el calculo. Estos parámetros se conocen clásicamente como factores de riesgo. Su relación con la incidencia posterior de ECV se ha establecido en diferentes cortes de derivación (14).

Globorisk es la primera escala de riesgo de enfermedad cardiovascular que predice el riesgo de infarto o ictus en individuos sanos (aquellos que aún no han sufrido un infarto o un ictus) para todos los países del mundo. Esta escala se utiliza para estimar el riesgo a 10 años de una enfermedad cardiovascular fatal la cual ha sido validada en 182 países incluyendo México, actualmente recomendado su uso para estratificación de riesgo cardiovascular por las guías del CENETEC en nuestra población on un nivel de recomendación B. La escala incluye datos del paciente como sexo, edad, tabaquismo, presión arterial sistólica, diabetes y colesterol total los cuales predicen en conjunto el riesgo de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal a 10 años (15).

2.10 EVALUACION DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ENFERMEDAD POR COVID-19

Según diversos registros epidemiológicos reportados por diversos países a lo largo de la pandemia (sobre todo China) han arrojado que la tasa de mortalidad de los pacientes sin comorbilidades es alrededor del 0.9%, mientras que los casos fatales fueron mucho más altos para los pacientes con comorbilidades. Esto incluyó una mortalidad del 10,5 % para los pacientes con ECV, 7,3% para diabéticos, 6% para hipertensos, 6,3% para aquellos con enfermedad respiratoria crónica y 6.0% para cancer. Así mismo la edad juega un papel fundamental en casos fatales ya que la morbilidad alcanzó hasta 14.8% para pacientes > 80 años de edad. Dentro de cohortes italianas y holandesas hay informes de mayor gravedad en individuos obesos los cuales eran individuos mas jóvenes también (casos graves 13,8% y críticos 4,7%). De trascendencia es que la ocurrencia de ECV afecta la tasa de mortalidad en mayor medida que la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica preexistente (EPOC) y tabaquismo además de reportarse mayores casos de gravedad en los grupos con ECV (16, 17, 18).

Estas observaciones han sido confirmadas por un reciente metaanálisis basado en primordialmente en estos estudios y una base de datos adicional de 44,672 pacientes reportado por el Centro Chino de Control y Prevención de Enfermedades (por sus siglas en inglés China CDC). En esta extensa cohorte, las ECV se reportaron en un 4.2% del total de la muestra y en un 22.7% de los que fallecieron. Para añadir, es esperado que las comorbilidades estén asociadas con mayores índices de hospitalización entre los pacientes de COVID 19 (16, 17, 18).

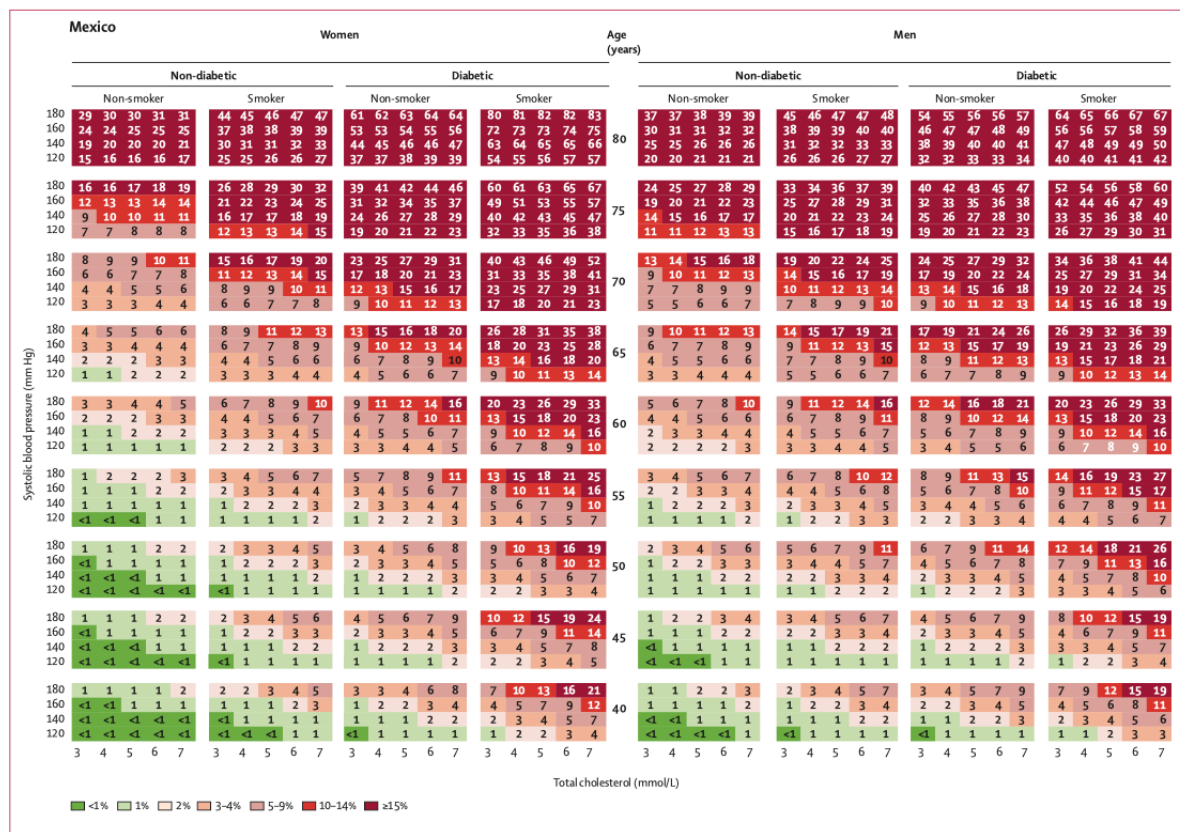
2.11 ESTRATIFICACION DE RIESGO CARDIOVASCULAR POR GLOBORISK

La puntuación de riesgo discriminó bien en las validaciones interna y externas, con estadísticas C

generalmente >70%. A cualquier edad y nivel de factor de riesgo, el riesgo estimado de enfermedad cardiovascular fatal a 10 años varió sustancialmente entre países, la proporción de personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular fatal fue mayor en China y México.

En México, la prevalencia de este alto riesgo fue del 15% para hombres y 11% para mujeres y riesgo de <3% fue del 54% para hombres y 68% para mujeres.

El porcentaje calculado de riesgo cardiovascular se establece a través de una semaforización de riesgo, como se expone en la siguiente tabla (15).



Puesto que aún no se establece de manera oficial en nuestro país el punto de corte para considerar riesgo bajo, moderado o alto, sin embargo se asigna un riesgo “bajo” a países de primer mundo cuando el porcentaje de riesgo se calcula en <3%, y un riesgo “alto” cuando se calcula un porcentaje de riesgo > ó igual al 10% en países pobres ó en vías de desarrollo como México según texto original de GLOBORISK (15). Tomando un riesgo “moderado” para fines de este estudio un porcentaje calculado de riesgo entre 4-9%.

III. JUSTIFICACIÓN

La abrumadora afluencia de pacientes infectados con COVID19 a muchos hospitales presenta la necesidad de comprender a fondo los hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio asociados con una mayor gravedad y mortalidad de la enfermedad (19). Por si fuera poco, se informa que la tasa de mortalidad de los pacientes con COVID-19 es cercana al 2%. Con variabilidad en las tasas de mortalidad entre países y dentro de los países, posiblemente relacionada con las diferencias en las estrategias de detección, pero también con la diferente susceptibilidad de la población.

Estudios recientes demuestran ciertos factores independientes de mortalidad como la edad avanzada que generalmente se acompaña de comorbilidades inherentes a las características demográficas de cada población siendo en la nuestra la enfermedad cardiovascular una de las variables predictoras de gravedad y mortalidad por COVID-19.

La evidencia emergente de la asociación de enfermedad cardiovascular y factores de riesgo cardiovasculares como factores pronósticos de morbi-mortalidad en pacientes con enfermedad por COVID-19 grave nos motiva a la búsqueda de herramientas de estratificación de riesgo cardiovascular para identificación de pacientes en unidades de atención cardiovascular con potencial riesgo de complicaciones y de esta manera adoptar medidas terapéuticas oportunas tempranas de dichos pacientes para modificación del pronóstico de la enfermedad.

En nuestro estudio se empleará la escala de GLOBORISK justificada por su validación en la población de nuestro país, sin embargo no existe evidencia científica actual que respalde su empleo para determinar el riesgo de morbi-mortalidad en pacientes con infección por COVID-19, por lo que el objetivo de nuestro estudio será determinar que con un GLOBORISK a partir de 10% (alto) se espera mayor mortalidad y desenlaces adversos. Es un estudio original no realizado en población mexicana ni en nuestra unidad médica.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El efecto del brote de neumonía por COVID-19 y el alcance final no está claro en la medida en que la situación evoluciona rápidamente con consecuencias económicas y sociales importantes. Desafortunadamente, los factores de riesgo y las características clínicas de SDRA de la infección por SARS-CoV-2 aún no se conocen o entienden completamente y aclarar los factores independientes de alto riesgo y establecer una predicción precisa de la progresión se vuelve deseable

La evidencia del brote global ha demostrado que las personas con comorbilidades preexistentes identificadas como factores de riesgo cardiovascular tienen un riesgo mucho mayor de morir por COVID-19. Sin embargo, se necesita una mayor comprensión de los mecanismos biológicos que sustentan este riesgo para desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas adecuadas. Con la finalidad de evaluar el impacto de cada comorbilidad en el riesgo de mortalidad por de SARS-CoV-2, se plantea la siguiente pregunta de investigación

4.1 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué riesgo tendrá el presentar un GLOBORISK mayor o igual a 10% sobre el pronóstico de severidad y mortalidad en pacientes con enfermedad por COVID-19?

V. OBJETIVOS

A) OBJETIVO GENERAL:

Determinar si el GLOBORISK es un predictor pronóstico independiente de severidad y mortalidad de enfermedad por COVID-19

4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estratificar a los pacientes mediante GLOBORISK que cursen con enfermedad por COVID-19.
- Calcular el GLOBORISK para todos los pacientes con enfermedad por COVID-19 moderada.
- Calcular el GLOBORISK para todos los pacientes con enfermedad por COVID-19 severa.
- Calcular el porcentaje de mortalidad asociada en todos los pacientes.

B) HIPÓTESIS

Se espera exista al menos una probabilidad o riesgo 4 veces mayor de presentar severidad y/o muerte en pacientes con enfermedad por COVID-19.

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

A) DISEÑO DE ESTUDIO

1.1 TIPO DE ESTUDIO

- Observacional.
- Longitudinal.
- Analítico.

B) UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con adscripción al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

2.1 PERIODO DE ESTUDIO

Periodo comprendido entre Junio de 2022 a Diciembre de 2022.

2.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes que acudieron al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS durante el periodo de marzo del 2019 a abril de 2021, en los que se estableció el diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado con infección por SARS-CoV-2 en base a los criterios establecidos por la OMS, con registros útiles para la observación y análisis, con el fin de evitar sesgos de tipo de selección y observación.

C) TAMAÑO DE MUESTRA

Tomando en cuenta que actualmente no hay evidencia sólida respecto a estudios que relacionen un GLOBORISK elevado como predictor de mortalidad y severidad en paciente por COVID-19, se analizarán y compararán con respecto a otros indicadores predictores ya establecidos anteriormente comentados.

De acuerdo con los objetivos del presente estudio, se realizará muestreo probabilístico, por conveniencia de todos los pacientes que ingresen por enfermedad por COVID-19 de moderada a grave del período comprendido entre Marzo del 2019 a Abril de 2021 en esta unidad hospitalaria.

Se realizará un estudio piloto donde evaluaremos características específicas en nuestra población.

El cálculo de tamaño de muestra se realizó para la obtención de riesgo por medio del estimador odds ratio realizando el cálculo con base en el OR de mortalidad de cada uno de los factores del GLOBORISK, siendo el más bajo de los factores estimados (OR 1.41 para diabetes mellitus), calculado con el paquete estadístico Epidat versión 3.1, obteniendo un total de 71 sujetos por grupo (total 142 sujetos), con el cálculo de 20% de

pérdidas, se obtiene un tamaño mínimo de muestra final de 176 sujetos.

A continuación se enumeran los OR obtenidos para los factores del GLOBORISK asociados a COVID-19 y riesgo de lesión miocárdica aguda realizando el cálculo con base en el OR de mortalidad de cada uno: Hipertensión Arterial OR 2.70, Diabetes Mellitus 1.41, Dislipidemia OR 2.47 y Tabaquismo 2.15.

D) CRITERIOS DE SELECCIÓN

3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. De ambos sexos.
2. Edad entre 40 y 74 años.
3. Pacientes con diagnóstico de enfermedad por COVID-19 moderada y severa.

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida previamente.

3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Que no cuente con expediente completo.

E) PROCEDIMIENTO GENERAL

De forma inicial, el presente proyecto de investigación será sometido a evaluación por parte del Comité de Investigación Local, a fin de que reúna los criterios éticos, técnicos y epidemiológicos y para aprobación de este.

Posterior a la autorización del Comité de Ética en Investigación y Comité Local de Investigación en Salud, se seguirán todos los casos seleccionados a fin de registrar cambios significativos de su estado de salud, con enfoque en la progresión hacia la mortalidad o severidad durante tiempo de estancia.

En primera instancia se tomarán datos del expediente clínico para el cálculo de GLOBORISK y determinar severidad y mortalidad, en un segundo tiempo se analizarán constantes clínicas registradas al ingreso como edad, sexo, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistólica, presión arterial media, antecedentes de comorbilidades y determinaciones de laboratorio obtenidas al ingreso de los estudios de biometría hemática, química sanguínea clínica, gasometría arterial, tiempos de coagulación, a fin de recabar

todos los datos bioquímicos y determinar las puntuación del estado de salud (APACHE-II y SOFA) sensibles para los fines del presente estudio de investigación.

Para la evaluación de riesgo cardiovascular serán obtenidos tanto de porcentaje de riesgo de GLOBORISK a partir de las características propias del paciente (por ejemplo, peso, talla, genero, edad, tabaquismo, colesterol total). Se realizará un análisis de los factores de riesgo cardiovascular y la utilización de la ecuación de predicción de riesgo cardiovascular a 10 años por medio de la escala de riesgo de GLOBORISK.

Posteriormente del grupo de casos seleccionados, se procederá al conteo de las unidades de observación y de las variables registradas identificadas en cada uno de los expedientes mediante la recolección global de la información a fin de establecer la severidad y mortalidad durante el periodo de estudio y en el total de los pacientes seleccionados.

Se realizará la recolección final de los datos observados y la información recolectada se integrará en una base de datos estadística electrónica, realizando el análisis de datos y emitiendo las conclusiones de la presente investigación.

Finalmente, se realizará la recolección de los datos observados y la información recolectada se integrará en una base de datos estadística electrónica, realizando el análisis de datos y emitiendo las conclusiones de la presente investigación.

F) RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

4.1 RECURSOS HUMANOS

Todas y cada una de las fases del estudio serán realizadas por el médico residente de la especialidad de Cardiología responsable de la investigación, estas incluyen las recolecciones de los datos, captura y análisis de estos; con la dirección de un asesor clínico, metodológico y médico especialista en Cardiología.

4.2 RECURSOS FÍSICOS Y MATERIALES

Los recursos físicos primarios estarán dados por el Instituto Mexicano del Seguro Social, computadora con Windows 10, Microsoft Office 2019 y el programa IBM SPSS Statistics 24, una impresora, una memoria externa con puerto USB, caja de bolígrafos, hojas de recolección impresas en hojas tamaño carta.

4.3 RECURSOS FINANCIEROS

Los recursos financieros para la adquisición de materiales serán adquiridos por el grupo de investigadores, por lo cual no consideramos para proteger este dato de personal, menester el desglose del gasto destinado para este trabajo de investigación.

4.4 FACTIBILIDAD

En conclusión, podemos considerar que el desarrollo del presente trabajo de investigación es factible al poder contar con los recursos humanos, físicos, de materiales y los financiamientos necesarios para su conclusión.

G) DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Definición operacional de las variables

Variables	Definición operacional	Tipo de variable según su naturaleza	Tipo de variable según su nivel de medición	Unidad de medida
Independientes				
GLOBORISK cualitativa	Estimación de porcentaje de riesgo con calculadora de laboratorio u oficina presentes en la pagina web de GLOBORISK.	Cualitativa	Ordinal	Bajo, moderado, alto
GLOBORISK cuantitativa	Estimación de porcentaje de riesgo con calculadora de laboratorio u oficina presentes en la pagina web de GLOBORISK.	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje (0-100)
Dependientes				
Mortalidad General Intrahospitalaria	Cualquier causa de muerte que haya ocurrido durante su estancia intrahospitalaria.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	SI/No
Severidad	Enfermedad por COVID-19 que cumpla la definición de moderada ó grave: - Moderada: signos clinicos de neumonia sin ser grave. - Grave: neumonia grave , SDRA, imágenes torácicas compatibles con neumonia, sepsis y choque séptico.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Moderada/Severa
Otras				
Frecuencia cardiaca	Numero de latidos del corazón por minuto	Cuantitativa	Discreta	LPM

Frecuencia respiratoria	Numero de respiraciones dadas por minuto	Cuantitativa	Discreta	RPM
Presión arterial sistólica (TAS)	Presión arterial dada por la sístole	Cuantitativa	Discreta	En mmHg
Presión arterial diastólica (TAD)	Presión arterial dada por la diástole	Cuantitativa	Discreta	En mmHg
Presión arterial media (TAM)	Presión promedio en las grandes arterias durante el ciclo cardiaco calculada a partir de la siguiente formula (PAS- PAD/3)+ PAD	Cuantitativa	Continua	En mmHg
Temperatura	Indicador que evalúa la regulación térmica de nuestro organismo	Cuantitativa	Continua	En grados centígrados °C
Saturacion parcial de oxígeno (SpO ₂)	Concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado mediante determinación capilar de la oxihemoglobina	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje (0-100)
Fracción inspiratoria de oxígeno (FiO ₂)	Concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje (0-100)
Presión arterial de oxígeno (PaO ₂)	Presión parcial de oxígeno disuelto en la sangre arterial	Cuantitativa	Continua	En mmHg
Índice SpO ₂ /FiO ₂	Índice de saturación de oxigenación que mide cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar en base a un puntaje, clasificandose en leve (310-450), moderado (160-310) y severo (<160)	Cualitativa	Ordinal	Leve, moderado y severo
Índice PaO ₂ /FiO ₂	También de nominado índice de Kirby que mide cociente que mide indirectamente la lesión pulmonar en base a un puntaje, clasificandose en leve (200-300), moderado (100-200) y severo (<100)	Cualitativa	Ordinal	Leve, moderado, severo
pH	Potencial de hidrogeniones, logaritmo negativo de la concentración de iones hidrogeno, en un rango de 0-14, tomandose como normal un rango comprendido entre 7.35-7.45.	Cuantitativa	Continua	De 0-14
HCO ₃ ⁻	Concentración sérica del anión carbonato como sal ácida derivada del ácido carbónico	Cuantitativa	Continua	En mEq/l
Glucosa	Determinación del umbral de glucosa a partir de la muestra de sangre venosa medida en mg/dL	Cuantitativa	Continua	En mg/dl
Albumina	Determinación en sangre venosa de proteína coloidal de síntesis hepática, formada por una cadena polipeptídica de 584 aminoácidos, con un peso molecular de 66 Kda	Cuantitativa	Continua	En gr/dl
Bilirrubina	Determinación sérica de pigmento biliar que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados	Cuantitativa	Continua	En mg/dl
Hematocrito	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; se expresa de manera porcentual.	Cuantitativa	Discreta	Porcentaje (0-100)
Plaquetas	Determinación cualitativa de las células de la sangre de los vertebrados, pequeña y sin núcleo,	Cuantitativa	Discreta	En células/ul

	que tiene forma de disco ovalado o redondo			
Concentración de sodio	Sodio sérico por análisis clínico al momento de su ingreso en base al registro en el expediente clínico	Cuantitativa	Continua	En mEq/l
Concentración de potasio	Potasio sérico por análisis clínico al momento de su ingreso en base al registro en el expediente clínico	Cuantitativa	Continua	En mEq/l
BUN	BUN por análisis clínico al momento de su ingreso en base al registro en el expediente clínico	Cuantitativa	Continua	En mg/dl
Creatinina	Resultados del análisis cualitativo de la creatinina en la sangre que proviene de un producto de la degradación muscular.	Cuantitativa	Continua	En mg/dl
Diuresis	Equilibrio entre todos los recursos hídricos que ingresan al sistema y los que salen del mismo, en un intervalo de tiempo determinado excretados por la oprima	Cuantitativa	Discreta	En mililitros
Puntaje APACHE-II	Puntaje calculado de acuerdo a 12 mediciones fisiológicas: Temperatura, PAM, FC; FR, Oxigenación, pH arterial, Sodio sérico, K sérico, Creatinina, Hematocrito, Leucocitos, y Escala de coma de Glasgow, que confieren deendiend su puntaje un grado de mortalidad.	Cuantitativa	Discreta	Puntaje de 0 a 71
Puntaje SOFA	Puntaje obtenido de la Evaluación de fallo orgánico secuencial. Se compone de la suma del puntaje obtenido de la evaluación de seis órganos (índice de kirby, plaquetas, bilirrubina total, PAM, SNC, creatinina) obteniendose un puntaje de 0 a 24 asociado a mortalidad.	Cuantitativa	Discreta	Puntaje de 0 a 24
Edad	Valor numérico en años del paciente.	Cuantitativa	Discreta	Años
Sexo	Determinado por el fenotipo.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Femenino/ Masculino
Talla	Longitud del individuo consignado en el expediente electrónico.	Cuantitativa	Continua	Metros
Peso	Característica de los pacientes en cuanto a kilogramos de peso consignado en el expediente electrónico.	Cuantitativa	Continua	Kilogramos
Dimero D	Resultados del análisis del dimero d en la sangre que proviene de un producto de la degradación de fibrina.	Cuantitativa	Continua	Mcg/L
Ferritina	Resultados de la medición en sangre de ferritina, proteína almacenadora de hierro, que funge como un reactante de fase aguda en procesos inflamatorios.	Cuantitativa	Continua	Ng/ml
Indice neutrofilo/linfocito	Marcador inflamatorio de valor pronóstico en enfermedades cardiovasculares y enfermedad por COVID-19, el cual se divide según	Cualitativa	Ordinal	Bajo, intermedio y alto.

	su resultado en riesgo bajo (<1.5), riesgo intermedio (1.5-3) y riesgo alto (>3).			
Linfocitos	Resultados del análisis de células blancas en la sangre siendo éstas parte esencial del sistema inmunitario, alterándose en infecciones virales principalmente.	Cuantitativa	Continua	En 10 ³ células/UL
Proteína C reactiva	Resultados de la medición en sangre de PCR secretado por el hígado como un reactante de fase aguda en procesos inflamatorios.	Cuantitativa	Continua	mg/dl
Deshidrogenasa láctica	Resultados de la medición en sangre de DHL proveniente de un producto de degradación enzimático presente en la mayoría de los tejidos del cuerpo.	Cuantitativa	Continua	ul/l
Troponinas alta sensibilidad	Resultados de la medición en sangre de troponinas de alta sensibilidad disponibles en el momento de la toma provenientes de un producto de la destrucción de tejido miocárdico.	Cuantitativa	Continua	pg/ml
Estudio imagenológico compatible con neumonía	Infiltrados en estudio tomográfico o de rayos x que coincida con neumonía analizada por experto en el área.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si/No
Hipertensión Arterial Sistémica	Entidad con diagnóstico previamente establecido en el paciente conferido en su expediente clínico, con o sin tratamiento médico.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si/No
Diabetes Mellitus tipo 2	Entidad con diagnóstico previamente establecido en el paciente conferido en su expediente clínico, con o sin tratamiento médico.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si/No
Tabaquismo	Factor de riesgo cardiovascular establecido en registro de expediente clínico, activo o no activo.	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Si/No

VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se analizarán mediante frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se analizarán de acuerdo a su distribución con medidas de tendencia central y dispersión en caso de distribución semejante a la normal o mediana y rangos intercuartílicos en caso de distribución no paramétrica.

Para el análisis bivariado las variables cualitativas se compararán mediante chi cuadrada o prueba exacta de fisher; Y las variables cuantitativas mediante T de student para grupos independientes o U de Mann-Whitney.

Se analizará posteriormente mediante análisis de regresión logística multivariada los predictores independientes relacionados con los desenlaces; el criterio de entrada al modelo será valor de $p < 0.20$ y de salida valor de $p > 0.05$.

Se obtendrán los OR e intervalo de confianza del 95%.

Se utilizara paquete estadístico SPSS.

VIII. ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos para realizar estarán de acuerdo con las normas éticas y reglamentos institucionales, con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en seres humanos y a lo indicado en la Declaración de Helsinki de la AMM principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, de la 64^a Asamblea Fortaleza, Brasil, octubre 2013 y en el Informe Belmont.

De acuerdo con el artículo 96 de la Ley General de Salud vigente, en su última reforma del 12 de julio del 2018, esta investigación contribuirá al conocimiento de los procesos biológicos y tecnológicos en los seres humanos, al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social; a la prevención y control de problemas de salud que se consideran prioritarios para la población.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación como base de la fundamentación de los aspectos éticos del presente estudio, consideramos los siguientes artículos: Título segundo. Capítulo I:

Artículo 15.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 17, Fracción 1, para efectos de esta investigación se considera I.- **investigación sin riesgo**. En el presente se realizará una intervención de tipo observacional y descriptiva tomando del expediente y capturando los registros de los hallazgos reportados por el estudio de electroencefalografía.

Se protegerá la información obtenida, utilizando para la identificación de los sujetos únicamente un número arábigo continuo; todos los resultados serán utilizados cuando se requirieran y, en caso de publicar los resultados, no serán revelados los datos personales para salvaguardar los principios éticos básicos respetando en todo momento la privacidad y confidencialidad de los datos utilizados al igual que los principios descritos en Belmont sobre respeto, beneficencia y justicia.

Finalmente, el presente se enviará a evaluación en plataforma SIRELCIS a CLEI y CLIS que corresponda para fin de determinar reúna los requisitos éticos y de investigación necesarios para su desarrollo.

IX. RESULTADOS

Se incluyeron en este estudio 178 pacientes con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados en CMN Siglo XXI durante el periodo del 01 de marzo del 2019 al 31 de abril del 2021. La edad promedio fue de 64.26 ± 13.59 años. La distribución del sexo fue predominantemente masculina en un 64.04% (114 pacientes). El porcentaje de pacientes que presento COVID-19 con criterios de gravedad fue de 16.85% (30 pacientes) y moderado de 83.15% (148 pacientes).

En cuanto a los factores de riesgo cardiovasculares se encontró que la hipertensión fue el factor de riesgo con mayor prevalencia en 101 pacientes (56.74%), seguido de tabaquismo en 84 pacientes (47.19%), diabetes mellitus en 83 pacientes (46.63%) y por último obesidad en 62 pacientes (34.83%). **Tabla 1**

Tabla 1. Características Generales de la Población.

	N= 178	Porcentaje
Edad Promedio	64.26 ± 13.59	
Sexo		
Hombres	114	64.04%
Mujeres	64	35.96%
Obesidad (IMC >30)	62	34.83%
Hipertension Arterial Sistémica	101	56.74%
Diabetes	83	46.63%
Tabaquismo	84	47.19%
Riesgo Cardiovascular GLOBORISK		
Riesgo Bajo	10	5.62%
Riesgo Moderado	34	19.10%
Riesgo Alto	134	75.28%
Enfermedad por COVID-19		
Moderado	148	83.15%
Grave	30	16.85%
Mortalidad		
Mortalidad por todas las causas	66	37.08%

En el análisis de las características clínicas, la presión arterial sistólica promedio fue de 110 ± 18.07 mmHg, presión arterial media de 83 ± 11.99 mmHg, con una temperatura corporal promedio de 37.64 ± 0.83 C. En el perfil bioquímico el colesterol total promedio fue de 228.94 ± 46.45 mg/dL, el valor del Dímero D fue en promedio de 1174.69 ± 1629.15 mcg/L, la ferritina sérica en promedio de 549 ± 210.40 ng/ml, deshidrogenasa láctica con promedio de 697.48 ± 190.43 uL/L, Troponinas con promedio de 25.21 ± 11.92 pg/ml. En cuanto a los índices bioquímicos predictores de severidad y mortalidad, el promedio del valor del índice de Kirby fue de 126.97 ± 30.23 , el índice SPO₂/F_iO₂ de 1.3 ± 0.31 , índice neutrófilo/linfocito de 9.14 ± 11.13 , y por último el puntaje promedio de las escalas predictoras de mortalidad como APACHE II con 7.5 ± 5.17 pts y SOFA con 3.12 ± 3.16 pts en promedio. **Tabla 2**

Tabla 2. Características Clínicas y Bioquímicas

	Media	Desviación estándar
Presión arterial sistólica (mmHg)	110	18.07
Presión arterial media (mmHg)	83	11.99
Temperatura corporal (Celsius)	37.64	0.83
Colesterol Total (mg/dL)	228.94	46.45
Dímero D (mcg/L)	1174.69	1629.16

Ferritina (ng/ml)	549	210.40
DHL (uL/L)	697.48	190.43
Troponinas (pg/ml)	25.21	11.92
Indice de Kirby	126.97	30.23
Indice SPO2/FiO2	1.3	0.31
Indice Neutrofilo/Linfocito	9.14	11.13
SOFA (pts)	3.12	3.16
APACHE II (pts)	7.5	5.17

En base al cálculo de riesgo cardiovascular por medio de la escala GLOBORISK la mayoría de los pacientes obtuvieron un riesgo cardiovascular alto en un 75.28% (134 pacientes) riesgo cardiovascular moderado en un 19.10% (34 pacientes) y riesgo cardiovascular bajo en un 5.6% (10 pacientes). **Tabla 1**

En la relación de la prevalencia del riesgo cardiovascular con la severidad de los casos de COVID-19 se encontró que del total de los pacientes con enfermedad por COVID-19 moderado (148 pacientes) 75.68% presentaron un riesgo cardiovascular alto mientras que del total de pacientes con COVID-19 grave (30 pacientes) 73.33% presentaron un riesgo cardiovascular alto, lo que significa que la mayoría de los pacientes hospitalizados con criterios de gravedad por COVID-19 eran pacientes con mayor riesgo de presentar eventos adversos cardiovasculares. **Tabla 3**

Tabla 3. Relación de Prevalencia Riesgo cardiovascular con Severidad por COVID 19

		COVID		Total
		GRAVE (%)	MODERADO (%)	
Riesgo Cardiovascular por GLOBORISK	BAJO	1 (3.33)	9 (6.09)	10
	MODERADO	7 (23.33)	27 (18.24)	34
	ALTO	22 (73.33)	112 (75.68)	134
Total		30 (100)	148 (100)	178

De acuerdo con el análisis de diversas variables como predictoras de severidad para enfermedad por COVID-19 encontramos que la obesidad fue la única variable que presentó una relación estadísticamente significativa con valor de $p = 0.0002$ que se asoció a severidad por la enfermedad. **Tabla 4**

Tabla 4. Relación de Prevalencia de Obesidad con Severidad por COVID 19			
	SEVERIDAD		Total
	GRAVE	MODERADO	
OBESIDAD (IMC >30)			
Pacientes Obesos	21	41	62
Row %	33.87%	66.13%	100.00%
Col %	70.00%	27.70%	34.83%
Pacientes no Obesos	9	107	116
Row %	7.76%	92.24%	100.00%
Col %	30.00%	72.30%	65.17%
Total	30	148	178
Row %	16.85%	83.15%	100.00%
Col %	100.00%	100.00%	100.00%

En el análisis de factores predictores de mortalidad se encontró que el riesgo cardiovascular alto tuvo una

relación estadísticamente significativa con la presentación de COVID-19 grave con un valor de $p = 0.0049$, de igual manera la diabetes mellitus con una $p = 0.0008$ y la obesidad con un valor de $p = 0.014$, ambas al igual que el riesgo cardiovascular fueron predictoras de severidad para COVID-19. **Tabla 5-7**

Tabla 5. Relación de Riesgo cardiovascular con Mortalidad			
GLOBORISK	MORTALIDAD		Total
	Defunción	Vivo	
RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO	58	76	134
Row %	43.28%	56.72%	100.00%
Col %	87.88%	67.86%	75.28%
RIESGO CARDIOVASCULAR NO ALTO	8	36	44
Row %	18.18%	81.82%	100.00%
Col %	12.12%	32.14%	24.72%
Total	66	112	178
Row %	37.08%	62.92%	100.00%
Col %	100.00%	100.00%	100.00%

Tabla 6. Relación de Obesidad con Mortalidad			
OBESIDAD (IMC >30)	MORTALIDAD		Total
	Defuncion	Vivo	
Pacientes Obesos	31	31	62
Row %	50.00%	50.00%	100.00%
Col %	46.97%	27.68%	34.83%
Pacientes no Obesos	35	81	116
Row %	30.17%	69.83%	100.00%
Col %	53.03%	72.32%	65.17%
Total	66	112	178
Row %	37.08%	62.92%	100.00%
Col %	100.00%	100.00%	100.00%

Tabla 7. Relación de Diabetes con Mortalidad			
DM2	MORTALIDAD		Total
	Defunción	Vivos	
Pacientes Diabeticos	42	41	83
Row %	50.60%	49.40%	100.00%
Col %	63.64%	36.61%	46.63%
Pacientes No Diabeticos	24	71	95
Row %	25.26%	74.74%	100.00%
Col %	36.36%	63.39%	53.37%
Total	66	112	178
Row %	37.08%	62.92%	100.00%
Col %	100.00%	100.00%	100.00%

X. DISCUSION

Actualmente se ha documentado por medio de diversos estudios la relación entre factores de riesgo cardiovascular y el pronóstico de severidad en la enfermedad por COVID-19, así como el ser portador de enfermedad cardiovascular conlleva mayor riesgo de mortalidad y eventos adversos cardiovasculares durante el curso de la enfermedad por COVID-19. Por lo tanto, consideramos que la evaluación conjunta de los factores de riesgo cardiovascular por medio de una herramienta como GLOBORISK podría ser de utilidad para establecer el pronóstico de severidad y mortalidad de los pacientes diagnosticados con COVID-19 y así realizar medidas terapéuticas oportunas que modifiquen el curso de la enfermedad en relación con el riesgo cardiovascular de cada paciente. Sin embargo en nuestro estudio a pesar que la mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID-19 con criterios de gravedad presentaron un riesgo cardiovascular alto, esta relación no fue estadísticamente significativa, lo cual podría deberse en parte a que la muestra de la población de estudio no fue homogénea para la distribución de pacientes con COVID-19 grave y moderado siendo en su mayoría en un porcentaje importante COVID-19 moderado 83.15% de los cuales de igual manera que en los pacientes con criterios de gravedad presentaron en su mayoría un riesgo cardiovascular alto por GLOBORISK. Sin embargo en el análisis de la relación del riesgo cardiovascular con la mortalidad de la población si se encontró una relación estadísticamente significativa lo cual podría orientarnos a que independientemente de la severidad con la que se presente la enfermedad por COVID-19 el riesgo cardiovascular alto sigue siendo un predictor de mortalidad durante el curso de la enfermedad y de esta manera establecer en conjunto medidas terapéuticas que modifiquen el riesgo cardiovascular y el curso de la enfermedad por COVID-19. Así mismo al analizar de manera individual los factores de riesgo cardiovascular que engloba la herramienta del calculo de riesgo GLOBORISK se encontró que obesidad con IMC > 30 kg/m² fue un factor predictor tanto de severidad como de mortalidad durante el curso de la enfermedad por COVID-19 así como la DM2 para mortalidad por la enfermedad, lo cual no permite tener un panorama sobre el mal pronóstico tanto de severidad como mortalidad en este grupo de pacientes. Una de las limitantes del estudio que pudieran sesgar el resultado y la utilidad del GLOBORISK como herramienta pronostica de severidad y mortalidad en estos pacientes, es que las diversas escalas para establecer el riesgo cardiovascular se diseñaron para pacientes mayores de 40 años sin embargo se ha observado en nuestra población de manera emergente el aumento de prevalencia de enfermedades cardiovasculares y la presencia de factores de riesgo cardiovasculares en edades mas tempranas espacialmente en países en vías de desarrollo, por lo cual surge la necesidad de realizar o adaptar las diversas escalas de riesgo cardiovasculares para grupos de población menores de 40 años. Por último si bien la escala GLOBORISK es para evaluar el riesgo cardiovascular que se traduce en mortalidad cardiovascular o riesgo de padecer eventos adversos cardiovasculares a 10 años y no predecir mortalidad durante el curso de la enfermedad por COVID-19, dicha escala predijo de manera mas precisa el riesgo de mortalidad que las escalas que se utilizan con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos para predecir mortalidad como fue el SOFA y APACHE los cuales resultaron de puntajes bajos en la mayoría de los pacientes con desenlaces fatales durante el curso de la enfermedad.

XI. CONCLUSION

A pesar de la fuerte asociación entre factores de riesgo cardiovascular como la Diabetes Mellitus con la mortalidad de presentación de la enfermedad por COVID-19 y la Obesidad tanto para la severidad como mortalidad de la enfermedad, la utilización de la escala de riesgo cardiovascular GLOBORISK no es un herramienta de utilidad pronostica para la severidad por COVID-19 sin embargo si es de utilidad para pronosticar mortalidad en estos pacientes, con un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con riesgo cardiovascular alto por dicha escala.

XII. ANEXOS

A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

“GLOBORISK COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD POR COVID-19 EN HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CMN SXXI”

Folio de identificación_____

Edad_____años

Sexo_____.

Peso_____kilogramos.

Talla_____metros.

IMC_____m/kg²

Temperatura_____°C

Sistema Respiratorio

FR _____respiraciones por minuto

SpO₂/FiO₂ _____PaO₂/FiO₂ _____

pH_____.

HCO₃⁻_____

Sistema Hematopoyético

Hemoglobina (Hb)_____ mg/dL

Hematocrito_____ %

Plaquetas_____ células/mm³

Hepático

Albumina_____gr/L

Bilirrubina total_____ mg/dL

Sistema Nervioso

Escala de Glasgow_____puntos

Sistema Circulatorio

FC _____ latidos por minuto

TAS _____ mmHg

TAD _____ mmHg

TAM _____ mmHg

Uso de vasopresores _____

Dosis _____

Sistema renal

Creatinina _____ mg/dL

BUN _____ mg/dL

Volumen urinario _____ ml

Puntuación SOFA _____

Puntuación APACHE-II _____

Puntaje de riesgo cardiovascular GLOBORISK

Estrato de riesgo cardiovascular _____

Mortalidad _____

B. CARTA DE EXCEPCION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: _____30/10/2022 Ciudad de México_____

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "**GLOBORISK COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR COVID-19 EN HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CMN SXXI**", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

Edad, género, resultados de laboratorio, parametros ventilatorios, resultados de Rx, Resultados de TAC y evolucion intrahospitalaria.

I

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "**GLOBORISK COMO FACTOR PRONÓSTICO DE SEVERIDAD Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON ENFERMEDAD POR COVID-19 EN HOSPITAL DE CARDIOLOGIA DEL CMN SXXI**" cuyo propósito es producto para tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente



Ricardo
2022 Flores
Año de
Magón
RECORDEDOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA

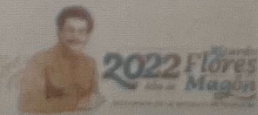


GOBIERNO DE
MÉXICO



Nombre: José Alberto Castillo Gallardo
Categoría contractual: Médico No Familiar.
Investigador(a) Responsable

tel. 97254095



C. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero
Revisión bibliográfica	X						
Elaboración del protocolo	x						
Revisión por el comité local de investigación y Comité de ética en investigación		x	x	x	x		
Recopilación de datos o trabajo de campo						x	
Codificación, procesamiento y análisis de información							X
Entrega del trabajo final y/o publicación de resultados							X

XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mehra MR et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):e102.
2. Li Q et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207.
3. Li Q. An outbreak of NCIP (2019-nCoV) infection in China-Wuhan, Hubei Province, 2019-2020. *China CDC Weekly*. 2020; 2(5): 79-80.
4. Zhou P et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270-273.
5. Lauer SA et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-582.
6. Mojica-Crespo R et al. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión [Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review]. *Semergen*. 2020 Aug;46 Suppl 1:65-77.
7. Guan WJ et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
8. Chapman AR et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be an Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020 Jun 2;141(22):1733-1735.
9. Guo T et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):811-818.
10. Ziegler L et al. Interleukin 6 trans-signalling and risk of future cardiovascular events. *Cardiovasc Res*. 2019 Jan 1;115(1):213-221.
11. Tang N et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847.
12. Ye Z et al. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4381-4389.
13. Yüce M et al. COVID-19 diagnosis -A review of current methods. *Biosens Bioelectron*. 2021 Jan 15;172:112752.
14. Alegria E et al. Cardiovascular Risk Assessment: Relevance and Usefulness. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2012 June; 1579:2242.
15. Hajifathalian K, A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (Globorisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 May;3(5):339-55.
16. Li Z. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151.

17. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly.* 2020 Feb 21;2(8):113-122.
18. Ruan S. Likelihood of survival of coronavirus disease 2019. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):630-631. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30257-7.
19. De Cortina Camarero C et al. SARS-CoV-2 infection: A predisposing factor for acute coronary syndrome. *Med Clin (Barc).* 2021 Aug 13;157(3):114-117.
20. Shorikova D et al. COVID 19 and acute coronary syndrome: emphasis on ACS without atherothrombosis. *ESC: E- Journal of Cardiology Practice*, Vol 21, October 13, 2021.
21. Castiello T et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev.* 2022 Jan;27(1):251-261.
22. Irabien-Ortiz A et al. Fulminant myocarditis due to COVID 19. *Rev Esp Cardiol.* 2020 Jun;503-504.
23. Ioan AM et al. Tromboembolia pulmonar en la COVID-19. Cuando nada es lo que parece [Pulmonary embolism in COVID-19. When nothing is what it seems]. *Rev Esp Cardiol.* 2020 Aug;73(8):665-667.
24. Bhatia A et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020 Sep;17(9):1439-1444.
25. Merino J et al. Cardiac arrhythmias in COVID 19: Mechanisms, outcomes and the potential role of proarrhythmia. *Eurospace.* 2021