



**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
“HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”**

**“CARACTERIZACIÓN CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES RECUPERADOS QUE
DESARROLLARON COVID-19 CRÍTICO DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
ALONSO PÉREZ PERALTA
CVU: 1290313**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. JULIO GONZÁLEZ QUINTERO**

**ASESOR DE TESIS:
D.C. ENRIQUE TORRES RASGADO**

Heroica Puebla de Zaragoza, Febrero 2023



**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
“HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”**

**“CARACTERIZACIÓN CARDIOVASCULAR EN
PACIENTES RECUPERADOS QUE
DESARROLLARON COVID-19 CRÍTICO DEL
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”.**

**TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**



**PRESENTA:
ALONSO PÉREZ PERALTA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. JULIO GONZÁLEZ QUINTERO**

**ASESOR DE TESIS:
D.C. ENRIQUE TORRES RASGADO**

Heroica Puebla de Zaragoza, a 20 de Febrero de 2023

OFICIO DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS

*Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno **Alonso Pérez Peralta**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: "**Caracterización cardiovascular en pacientes recuperados que desarrollaron COVID-19 crítico del Hospital Universitario de Puebla**" desarrollada bajo la dirección del **Dr. Julio González Quintero** y asesoramiento metodológico **D.C. Enrique Torres Rasgado**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.*

*Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: **Medicina Interna**.*

Emite su voto aprobatorio:

Ate: Fernando Tovar
"Pensar bien, para vivir mejor"
H. Puebla de Z., a 9 de enero 2023

Dr. Fernando Navarro Tovar
Subdirector de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud
Hospital Universitario de Puebla

DEDICATORIAS

A Becky, mi amada esposa y compañera de vida, por su incondicional apoyo, por nunca dudar de mí y siempre darle sentido a mis días. Gracias por apuntalarme en este largo y difícil camino que hemos sabido pasar juntos a lo largo de todos estos años. Te amo.

A Mailo, mi mejor amigo, por darle color a mi vida. No existe amor más puro que el tuyo. Gracias por alegrar mis días; tu vida cambió la mía.

A Paty y Mauricio, mis padres, el motor de mi vida. Gracias por todo el amor incondicional, sus enseñanzas, regaños, desvelos, esfuerzos para siempre darnos lo mejor. Por impulsarme a crecer todos los días, y enseñarme a ser una mejor persona.

A mis abuelos, Trini, Gonzalo y Germán, mis ángeles eternos; quienes me cobijaron y enseñaron lo hermoso de la vida; los abrazo hasta el cielo. A Chave, quien me ha demostrado que la fortaleza es más que física.

A Tania, mi hermana, por ser el ideal ejemplo de superación y perseverancia. Por cuidar de mí siempre. A Sofí, mi ya no tan “pequeña” sobrina, por cambiar la vida de todos nosotros con su alegría.

En memoria de los que lucharon y vencieron en esta pandemia; por los que no volverán y siempre serán recordados.

... La lucha no ha terminado.

AGRADECIMIENTOS

A la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y al Hospital Universitario de Puebla, por ser la cuna de mi formación.

A la familia Palafox Guarneros, por abrirme las puertas de su casa y corazón.

Mi gran reconocimiento al Dr. Julio González Quintero, quién combatió mano a mano a nuestro lado esta dura batalla. Y a todos mis profesores del curso de Medicina Interna.

Un especial agradecimiento al Dr. Enrique Torres Rasgado, por la confianza, paciencia, enseñanzas y todo el apoyo durante el trayecto de la investigación y ser partícipe de mi formación académica.

A mis amigos de la especialidad: Óscar, Nora, Elo y Álvaro, sin ustedes la residencia no hubiese sido perfecta. Son lo máximo.

“TABLA DE CONTENIDO”

I. LISTA DE ABREVIATURAS	8
II. LISTA DE FIGURAS	10
III. LISTA DE TABLAS	11
IV. LISTA DE GRÁFICOS	12
1. RESUMEN	13
2. ANTECEDENTES GENERALES	15
3. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	18
4. JUSTIFICACIÓN	23
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
6. OBJETIVOS	25
6.1. Generales.....	25
6.2. Específicos.....	25
7. HIPÓTESIS	25
8. MATERIAL Y MÉTODOS	25
8.1. Diseño de estudio	25
8.2. Población de estudio.....	25
8.3. Criterios de selección.....	26
8.3.1. Criterios de inclusión	26
8.3.2. Criterios de exclusión	26
8.4. Marco muestral	26
8.5. Definición de variables	26
8.5.1. Definición conceptual de variables	26
8.5.2. Operalización de las variables.....	27
8.6. Estrategia de trabajo.....	27
8.7. Recolección de la información	28
9. MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DE RESULTADOS	28
10. RESULTADOS	29
10.1. Caracterización demográfica, antropométrica y clínica de la población.....	30
10.2. Caracterización cardiovascular estructural por ecocardiograma transtorácico de la población.....	31
10.3. Caracterización cardiovascular funcional por ecocardiograma transtorácico de la población.....	32

10.4. Caracterización bioquímica cardiovascular funcional por niveles séricos de Péptido Natriurético Tipo B (BNP).	33
11. DISCUSIÓN	35
12. CONCLUSIÓN	38
13. CONFLICTO DE INTERÉS	38
14. BIBLIOGRAFÍA	39
15. ANEXOS	43
A. Operalización de las variables	43
B. Cronograma de actividades	46
C. Carta de consentimiento informado	47
D. Formato digital de concentración de datos obtenidos	48
E. Recursos	48
F. Aspectos éticos y de bioseguridad	49

I. LISTA DE ABREVIATURAS

COVID-19: Coronavirus 2019

OMS: Organización Mundial De La Salud

UAERAS: Unidad de Atención a Enfermedades Respiratorias Agudas

RT-PCR: Reacción en Cadena de la polimerasa con reverso transcripción

INH: Instituto Nacional de Salud

SO²: Saturación de oxígeno

PaO²: Presión parcial arterial de oxígeno

fiO²: Fracción inspirada de oxígeno

AMVI: Asistencia Mecánica Ventilatoria Invasiva

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea

ACE-2: Enzima convertidora de angiotensina-2

TnI: Troponina I de alta sensibilidad

BNP: Péptido natriurético cerebral

NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal

PC6M: Prueba de caminata de 6 minutos

PCR: Proteína C Reactiva

NYHA: New York Heart Association

PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar

FEVI: Fracción de Eyección del Vntrículo Izquierdo

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

IMC: Índice de Masa Corporal.

DM-2: Diabetes Tipo 2.

HAS: Hipertensión Arterial Sistémica.

ERC: Enfermedad Renal Crónica

IAM: Infarto Agudo al Miocardio

TP: Tiempo de Protrombina

TTP: Tiempo de Tromboplastina Parcial

INR: Índice Internacional Normalizado

BUN: Nitrógeno ureico

hs-PCR: Proteína C Reactiva de alta sensibilidad

HP: Hipertensión Pulmonar

II. LISTA DE FIGURAS

- **Figura 1.** Descripción general de los mecanismos de lesión miocárdica en pacientes críticos con COVID-19. **(Página 20).**
- **Figura 2.** Diagrama de flujo del proceso de inclusión de población para la realización del estudio proyectado. **(Página 29).**

III. LISTA DE TABLAS

- **Tabla 1.** Características demográficas, antropométricas y clínicas de la población de estudio. **(Página 30).**
- **Tabla 2.** Características de la evaluación de la estructura cardiovascular de la población de estudio por ecocardiograma transtorácico. **(Página 31).**
- **Tabla 3.** Características de la evaluación de la función cardiovascular de la Población de estudio por ecocardiograma transtorácico. **(Página 33).**

IV. LISTA DE GRÁFICOS

- **Gráfica 1:** Niveles séricos del péptido natriurético tipo B (BNP) como marcador bioquímico de la función cardiovascular de la población de estudio. **(Página 34).**

1. RESUMEN

Introducción

La enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), ocasionada por el virus SARS-COV-2, se ha convertido en un punto de inflexión en el conocimiento de la ciencia y la medicina desde su primer reporte en Wuhan, China en 2019. Desde entonces el conocimiento sobre el comportamiento de la enfermedad y sus efectos a largo plazo han tenido un amplio campo de investigación. Es por eso que surge la iniciativa de esta presente tesis, para conocer y poder comprender los efectos de la infección en el sistema cardiovascular con el fin de promover acciones prematuras que limiten el daño, mejoren la calidad de vida y eviten la muerte prematura de los pacientes que sobrevivieron.

Objetivo

Caracterizar la estructura y función cardiovascular en pacientes recuperados que desarrollaron COVID-19 crítico del Hospital Universitario de Puebla.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, analítico, prospectivo y unicéntrico en pacientes derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla recuperados que desarrollaron COVID-19 crítico durante su hospitalización. A la población se le realizó caracterización demográfica, antropométrica y clínica; se determinó los cambios cardiovasculares mediante ecocardiograma transtorácico y niveles séricos de BNP. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 25. Los datos cuantitativos fueron expresados como medias \pm desviación estándar para las variables con distribución normal o mediana (percentila 25 - percentila 75) para las variables sin distribución normal. Las variables cualitativas se representaron por frecuencia y porcentaje. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la Chi2. Se consideró una $P < 0.05$ como significativa.

Resultados

Se registraron y analizaron datos que incluyó a 20 pacientes con edad media de 64.7 ± 9.4 años, 7 mujeres y 13 hombres sin ser el sexo biológico un valor estadísticamente significativo ($P > 0.05$); la mediana de estancia hospitalaria fue 15.5 días (4.0 – 30.5). Se realizó una primera consulta de seguimiento a una mediana de 11.0 semanas (6.8 – 24.3) y 79.5 días (49.5 – 172.5). Las comorbilidades más frecuentes que presentaron fueron hipertensión arterial en 12 pacientes (60%) y diabetes tipo 2 en 9 pacientes (45%); seguido de sobrepeso en 8 de ellos (40%). Los hallazgos ecocardiográficos anormales documentados con valor estadísticamente significativo fueron la hipertrofia concéntrica y aumento de la función diastólica del ventrículo izquierdo en el 85% ($n=17$) de la población. Los pacientes caracterizados no reportaron alteraciones cardiovasculares conocidas antes o durante la hospitalización. Los valores séricos de péptido natriurético tipo B (BNP) de la población fueron en un 30% ($n=6$) de la población un valor ≥ 35 pg/mL y el 70% ($n=14$) presentó valores de normalidad (< 35 pg/mL), con una media de BNP de 72.0 ± 36.4 vs 20.1 ± 6.3 respectivamente.

Conclusión

La fase crítica de COVID-19 parece estar implicada en el desarrollo de cambios adversos funciones y estructurales ecocardiográficos, específicamente en la hipertrofia y el aumento de la función diastólica del ventrículo izquierdo. Si bien, nuestro estudio se ve limitado por el número de la población y la falta de ecocardiograma basal para determinar si estos cambios son secundarios a la infección, esto abre pauta para continuar con el desarrollo de estudios acerca de las complicaciones cardiovasculares generadas a largo plazo que pueden desarrollarse y persistir como secuela después de COVID-19.

2. ANTECEDENTES GENERALES

La enfermedad por el nuevo coronavirus 2019 (COVID-19), ocasionada por el virus SARS-COV-2, se ha convertido en un punto de inflexión en el conocimiento de la ciencia y la medicina. Con el inicio de la pandemia que marcaría el siglo tras los primeros reportes de pacientes con cuadro de neumonía severa de etiología desconocida en Wuhan, China en el año 2019; hasta la primera identificación del nuevo Coronavirus el 07 de enero 2020 en esa misma ciudad (1). Desde entonces y hasta la fecha, con un panorama poco prometedor, lleno de retos, dudas, escases de recursos, estrés, así como agotamiento por parte de todo el personal involucrado, y tras miles de pérdidas humanas se ha revolucionado a la medicina moderna, se han roto paradigmas, optimizado el manejo de los padecimientos agudos en pacientes críticamente enfermos hospitalizados dentro de las Unidades de Cuidados Intensivos de todo el mundo; marcando el inicio de una nueva era.

Según reportes oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2), para el corte del día 28 de febrero de 2022 se registró a nivel mundial un total acumulado de 434,154,739 casos, con 5,944,342 muertes acumuladas confirmadas. Mientras que tan sólo en nuestro país, a la misma fecha se reportó 5,508,629 casos confirmados, con 318,149 defunciones (5.77%). Según datos estatales, en Puebla se reportó 165,216 casos acumulados y 16,214 defunciones, manteniendo el cuarto lugar en mortalidad en el país (3) para dicha fecha. En nuestro centro hospitalario, específicamente en la Unidad de Atención a Enfermedades Respiratorias Agudas (UAERAS), desde el primer caso en nuestra población en marzo 2020 al 31 de enero de 2022 se tiene registro de 355 pacientes hospitalizados confirmados mediante reacción en cadena de la polimerasa con reverso transcripción (RT-PCR); con 134 defunciones (37.74%).

En general, los pacientes infectados por SARS-CoV-2 pueden ser clasificados según las manifestaciones clínicas que presenten, cuyo cuadro suele ser dinámico durante la evolución de la enfermedad; según los criterios de gravedad del Instituto Nacional de Salud (INH) en la guía de tratamiento para COVID-19 los pacientes se

clasifican en: 1) Asintomáticos: pacientes que cursan sin ningún síntoma compatible con la enfermedad, pero cuenta con prueba diagnóstica positiva mediante prueba antigénica o RT-PCR. 2) Leve: paciente que cursan con signos y síntomas compatibles con la enfermedad (fiebre, tos, odinofagia, cefalea, mialgias, artralgias, diarrea, vómito, ageusia, anosmia) pero no presentan disnea o cambios en los estudios de imagen de tórax. 3) Moderado: pacientes que clínicamente presentan síntomas de infección de vías respiratorias inferiores con saturación de oxígeno (SO_2) $\geq 94\%$ al aire ambiente y/o cambios en estudios de imagen de tórax. 4) Severo: pacientes con $SO_2 \leq 94\%$ al aire ambiente, índice de presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2)/fracción inspirada de oxígeno (fiO_2) < 300 mmHg, frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto o infiltrados pulmonares $> 50\%$ en estudios de imagen de tórax. 5) Crítico: pacientes que presentan falla respiratoria aguda que ameriten asistencia mecánica ventilatoria invasiva (AMVI), choque séptico y/o falla orgánica múltiple (*Sequential Organ Failure Assessment* “SOFA” ≥ 3 puntos) (4).

La enfermedad ocasionada por virus SARS-CoV-2, es muy dinámica y heterogénea, se consideró principalmente como un trastorno respiratorio caracterizado por una neumonía viral con cuadros de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en diversos grados. Sin embargo, numerosas investigaciones han reportado que el trastorno responde más a un cuadro sistémico con afección multiorgánica, ocasionando afecciones extrapulmonares que pueden involucrar al sistema vascular, inmunológico, renal, nervioso, hepático, entre otros (5). Hallazgos *post mortem*, evidencian características histológicas en diversos órganos que sugieren que la enfermedad se comporta como un “trastorno vascular sistémico”, secundario a una gran respuesta de citocinas por la inmunidad del huésped desencadenando disfunción endotelial (6).

El manejo médico de los pacientes durante el curso de la fase aguda de la enfermedad depende de severidad de la enfermedad para determinar la conducta de hospitalización en sala general o Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); y en su defecto, manejo domiciliario en los casos selectos (4). Diversos tratamientos farmacológicos han sido propuestos, muchos proscritos por su pobre beneficio clínico, otros han demostrado disminuir la mortalidad y acortar días de estancia hospitalaria con alta evidencia ganando

campo en el manejo de la fase aguda, sin embargo, limitados por costo y accesibilidad como el antiviral Remdesivir, y diversos inmunomoduladores como el Tocilizumab, Baricitinib o Sarilumab en pacientes seleccionados. (7). Desde la introducción como manejo modulador inflamatorio esteroide en el estudio del grupo RECOVERY en febrero 2021, la Dexametasona ha sido piedra angular en muchas instituciones de salud en el tratamiento en pacientes que requieren asistencia respiratoria logrando disminuir la mortalidad a 28 días (8).

En pacientes que superan la fase aguda de la enfermedad desde casos leves hasta críticos, la persistencia a largo plazo de síntomas ha sido evidenciada en diversos estudios. En Michigan, Estados Unidos, un estudio observacional multicéntrico contactó a sus 60 días de egresados a pacientes que sobrevivieron, de los cuales 159 (32.58%) reportó síntomas cardiopulmonares (disnea, tos) como síntoma principal limitando su reincorporación a la vida laboral (9). En una revisión de la literatura de la revista británica “British Medical Journal”, reportó que los síntomas persistentes más comunes tras la recuperación de la fase aguda se encuentra la fatiga, la disnea y el dolor precordial asociado a pericarditis viral (10). El comportamiento epidemiológico de los síntomas en el contexto crónico en las poblaciones estudiadas es muy diverso.

El síndrome COVID-19 post agudo, también identificado con el término “long COVID-19”, se distingue por signos y síntomas que persisten más allá de las 4 semanas posterior a la primoinfección que no pueden ser atribuidos a otra causa, que afectan la calidad de vida del paciente. Este síndrome se subdivide en dos categorías: 1) COVID-19 sintomático subagudo o continuo, que incluye síntomas y anomalías presentes de 4 a 12 semanas después del COVID-19 agudo; y 2) síndrome crónico o post-COVID-19, que incluye síntomas y anomalías que persisten o están presentes más allá de las 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo. Aún no se ha englobado las manifestaciones post COVID como una entidad nueva, debido a la incertidumbre respecto a los síntomas, ya que pueden tratarse de una transposición de síntomas de otras enfermedades coexistentes (11).

3. ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Las complicaciones cardiovasculares durante el curso de la enfermedad aguda por COVID-19 son comunes en los pacientes infectados. La hipotensión, taquiarritmias, bradiarritmias, insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo al miocardio, ha sido reportadas como manifestaciones comunes en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (12). El cuadro pulmonar caracterizado por el SDRA severo en pacientes críticamente enfermos, empeora su pronóstico en el contexto de comorbilidades cardiovasculares preexistentes como la hipertensión arterial sistémica, enfermedad cardíaca y cerebrovascular, diabetes mellitus y dislipidemia; representando un mayor riesgo de muerte durante su hospitalización.

En Wuhan China, Wang D, se caracterizó en una serie de casos a 138 pacientes hospitalizados fuera y dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos infectados por SARS-CoV-2. Los resultados arrojaron que las complicaciones cardiopulmonares fueron comunes entre la población de estudio: arritmia (16.7%) SDRA (19.6%), choque (8.7%) y lesión cardíaca aguda (7.2%) (13).

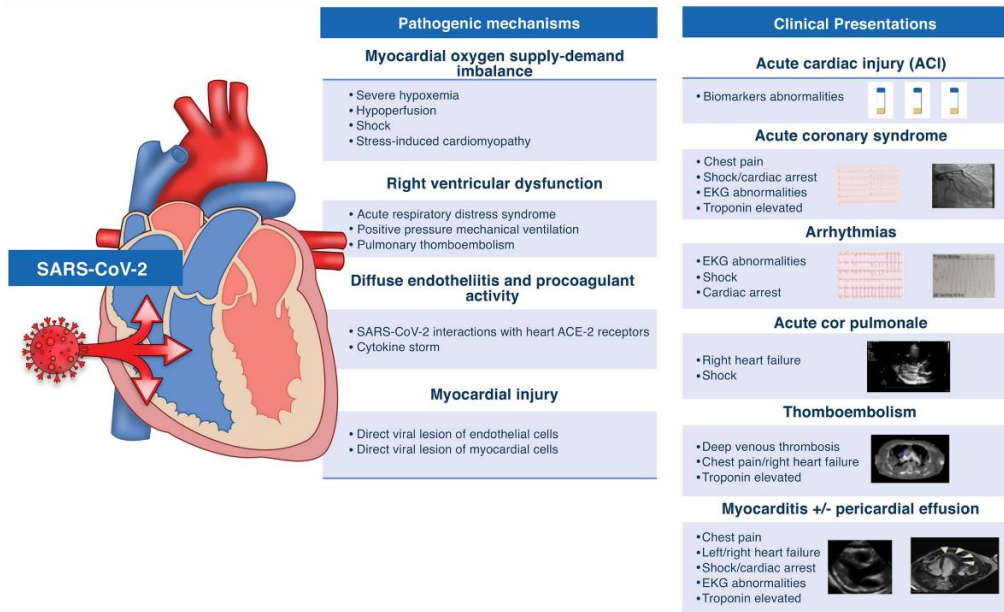
Otro estudio observacional realizado en Japón, incluyó a 2638 pacientes de 227 unidades de salud diferentes a su ingreso siendo no severos el 68.2% (n=1798) y severos 31.8% (n=840); caracterizó clínica, demográfica y epidemiológicamente a los participantes a su ingreso y durante su hospitalización. Durante el curso de hospitalización 1623 pacientes (61.6%) no recibieron oxígeno, 788 (29.9%) recibió apoyo con oxígeno y 225 (8.5%) ameritó asistencia mecánica ventilatoria invasiva (AMVI) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Los resultados obtenidos en relación a las complicaciones cardiovasculares observadas durante la hospitalización de los participantes señalaron que las arritmias ocurrieron en 26 pacientes (1%), 16 de ellos (7.1%) en AMVI/ECMO, 8 (1%) con otra modalidad de soporte de oxígeno y 2 casos (0.1%) sin necesidad del mismo; la isquemia cardíaca en 9 pacientes (0.3%), 5 (2.2%) en AMVI/ECMO y 4 (0.5%) en otra modalidad de soporte de oxígeno; y finalmente el compromiso miocárdico (miocarditis, pericarditis, cardiomiopatía) ocurrió en 9 pacientes

(0.3%), 4 (1.8%) de ellos en AMVI/ECMO, 1 (0.1%) con otra modalidad de soporte de oxígeno y 4 (0.2%) que no ameritaron oxígeno suplementario (14).

Un análisis retrospectivo de casos por COVID-19 alrededor del mundo, que recolectó datos de 4526 pacientes hospitalizados en 12 países (incluido México con “IMSS – Centro Médico Nacional La Raza”) en 4 continentes, de los cuales 827 desarrollaron algún tipo de arritmia durante su hospitalización, concluyó que la Fibrilación Auricular (61.5%) fue la arritmia más frecuente desarrollada durante su estancia hospitalaria, seguida de la bradicardia (12.8%) y el flutter auricular (10.4%). Destaca, que la hipertensión arterial sistémica fue la condición preexistente más común en los pacientes que desarrollaron algún tipo de arritmia, siendo un total de 567 (68.6%) los pacientes que la padecían (15).

La fisiopatología de la lesión cardíaca (**Figura 1**) en pacientes infectados por SARS-CoV-2 ha sido estudiada desde inicios de pandemia, a pesar de no ser entendida aún en su totalidad; se han descrito ciertos mecanismos que explican el comportamiento del virus sobre la homeostasis cardíaca: 1) la desregulación entre el aporte y la demanda de oxígeno cardíaco, secundario a la hipoxemia severa, hipoperfusión, choque, cardiomiopatía inducida por estrés; 2) disfunción del ventrículo derecho por el uso de presión positiva elevada en pacientes con AMVI, tromboembolismo pulmonar, la pobre distensibilidad alveolar secundaria ocupación alveolar por neumonía; 3) lesión miocárdica por daño endotelial o miocárdico viral directo; 4) activación de “tormenta de citocinas” por la unión del virus a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2) expresados también a nivel cardíaco que desencadenarían una gran respuesta inflamatoria con endotelitis secundaria, efectos procoagulantes con microtrombosis (16).

Figura 1. Descripción general de los mecanismos de lesión miocárdica en pacientes críticos con COVID-19



Helms, J., Combes, A. & Aissaoui, N. Cardiac injury in COVID-19. *Intensive Care Med* **48**, 111–113 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06555-3>

Histológicamente, a nivel cardiaco las características morfológicas sugieren cambios inflamatorios y protrombóticos, con infiltrado mononuclear, trombosis de pequeños vasos, y miocardiopatía congestiva (17).

El valor pronóstico de biomarcadores de daño cardiaco ha ganado terreno como valor pronóstico durante el curso de la enfermedad por COVID-19. Por un lado, la Troponina I de alta sensibilidad (TnI) cuya elevación infraclínica en el contexto de infección aguda por SARS-CoV-2 en pacientes principalmente con cuadro severo o crítico se traduce en lesión cardiaca aguda (18). Mientras que el uso del péptido natriurético cerebral (BNP) y su propéptido N-terminal (NT-proBNP) como marcador sérico de lesión cardiaca crónica con valores ≥ 35 pg/ml y ≥ 125 ng/ml respectivamente, mantienen su alto grado de recomendación como uso diagnóstico y pronóstico de insuficiencia cardiaca crónica (19).

Estudios en diversas unidades hospitalarias alrededor del mundo, han comenzado a evaluar a los pacientes que sobrevivieron a la etapa aguda de la enfermedad para

conocer las secuelas persistentes con el tiempo y los cambios funcionales y estructurales asociados. En un estudio observacional prospectivo realizado en un hospital de Wuhan, China; se incluyó a 27 pacientes con y sin lesión cardíaca durante su estancia hospitalaria, 16 de ellos clasificados como moderados, 8 severos y 3 críticos, para evaluar su pronóstico a largo plazo con variables clínicas, bioquímicas, de gabinete con ecocardiograma transtorácico y la resonancia magnética nuclear cardíaca así como prueba de caminata de 6 minutos (PC6M), realizadas a más de 6 meses de su egreso hospitalario. Se concluyó a nivel cardíaco, que a 6 meses de recuperados, los pacientes con realce tardío de gadolinio durante la resonancia magnética se relacionó a pacientes que cursaron con cuadros severos y críticos de la enfermedad, asociado a una elevación de biomarcador cardíaco más alto como Tnl y NT-proBNP, así como marcadores inflamatorios elevados como proteína C reactiva (PCR) durante su fase aguda, culminando en fibrosis cardíaca con subsecuente remodelado cardíaco; a pesar de negar síntomas cardiopulmonares y contar con hallazgos ecocardiográficos conservados al momento del estudio (20).

Otro estudio realizado en París, Francia; incluyó a 48 pacientes recuperados tras 6 meses de su hospitalización por COVID-19 clasificados según la presencia (n=16) o ausencia (n=32) de lesión cardíaca aguda, 13 de ellos ameritó manejo en UCI. Se recabó la persistencia de la disnea cuantificada mediante la escala de la New York Heart Association (NYHA) y se realizó ecocardiografía transtorácica en reposo y con ejercicio de bajo impacto. El estudio concluyó que a 6 meses de su hospitalización el 60% de los pacientes continuaban con síntomas clínicos como dolor torácico, astenia, tos y disnea, estando ésta última presente en 56% de los participantes clasificada como grado II de la NYHA. Los parámetros ecográficos obtenidos durante el reposo fueron normales, sin embargo, durante el ejercicio de bajo impacto se reveló una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo sin compromiso sistólico en cuatro pacientes, todos con antecedente de lesión cardíaca aguda durante su hospitalización (21).

Un estudio prospectivo unicéntrico al norte de la India caracterizó a 134 pacientes recuperados entre 30 a 45 días después de la primoinfección, clasificados según los criterios de la NIH en 13 asintomáticos, 61 leves, 50 moderados y 10 graves. Se realizó

ecocardiografía transtorácica convencional complementada con técnica de rastreo de moteado para evaluación de deformación longitudinal del ventrículo izquierdo. Se concluyó que la disfunción subclínica del ventrículo izquierdo estaba presente en 29.9% (40) de los participantes: asintomáticos 1 (7.7%), leves 8 (13.1%), moderados 22 (44%) y graves 9 (90%); hallazgos no evidenciados mediante ecocardiografía transtorácica convencional. Destaca en dicho estudio, la ausencia de población clasificada como crítica según la NIH (22).

La evidencia sobre el comportamiento clínico cardiovascular mediante caracterización ecocardiografía y con biomarcadores cardiacos en pacientes que sobrevivieron a la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 es limitado en nuestro entorno.

Un estudio realizado en un hospital de Yucatán, México por el Dr. Arturo Cortés Telles, caracterizó a 186 pacientes entre leves, moderados y severos con antecedente de enfermedad por COVID-19; reporto que la fatiga fue el síntoma más persistente. La prueba de función pulmonar con espirometría en pacientes con disnea concluyó que el patrón restrictivo es más persistente en comparación con ausencia de ella; así mismo presentan mayor desaturación y síntomas de esfuerzo en la PC6M (23). Otro estudio realizado en un hospital de tercer nivel en Ciudad de México, dirigido por el Dr. Alberto Ordinola Navarro y colaboradores, evaluó el impacto en la calidad de vida de 115 pacientes; refiriendo la persistencia de los participantes siendo la disnea seguida de la fatiga los síntomas más comunes. Pacientes con cuadros severos presentaron alteraciones para realizar sus actividades habituales, ansiedad y depresión, así como patrón restrictivo en la prueba de espirometría (24). Ambos estudios mexicanos, no incluyen pruebas específicas de función cardiaca ni población clasificada como crítica.

4. JUSTIFICACIÓN

Desde que la OMS declaró como pandemia a la enfermedad por COVID-19 el 11 de marzo de 2020, se mantiene el avance en el conocimiento de su fisiopatología y comportamiento epidemiológico de las secuelas en pacientes supervivientes a la infección del coronavirus SARS-CoV-2 para desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para manejo en el contexto agudo y crónico, así como en la prevención de la enfermedad que provocó una pandemia de alto impacto en sector salud, social y económico en la época moderna.

A pesar de que durante los meses más alto de incidencia de casos por COVID-19 en nuestro país, México representó uno de los principales epicentros de infección con altas tasas de morbimortalidad; actualmente, se cuenta con escasos estudios realizados en población nacional que reportan el impacto en la calidad de vida debido al reporte de secuelas por la infección aguda por SARS-CoV-2.

Se necesitan estudios en nuestra población para documentar y conocer el comportamiento a largo plazo y el impacto de la enfermedad en la salud cardiovascular en pacientes que cursaron por etapas críticas por COVID-19, y con ello realizar intervenciones tempranas para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las complicaciones crónicas cardiovasculares de los pacientes que sobrevivieron a la fase crítica de la enfermedad que no son identificadas de forma temprana y no tienen seguimiento estrecho conllevan a un deterioro importante funcional y en la calidad de vida de los supervivientes, e incluso en el desarrollo de una muerte temprana en esta población. Por lo que es importante conocer el comportamiento de la enfermedad en el contexto crónico funcional y estructural cardíaco para prevenir e intervenir activamente en el desarrollo de las mismas y evitar que los pacientes fallezcan por las complicaciones post COVID-19.

Desde la notificación del primer caso de COVID-19 en el Hospital Universitario de Puebla, se ha observado importante mortalidad relacionada a la fase aguda. De un total de 355 pacientes confirmados hospitalizados durante el periodo marzo 2020 – enero 2022, 134 (37.74%) fallecieron durante el internamiento y 221 (62.25%) sobrevivieron. Del total de pacientes hospitalizados durante dicho periodo, 267 (75.21%) desarrollaron enfermedad crítica; de este grupo 112 (31.54%) ameritaron y aceptaron manejo avanzado de la vía aérea, sólo logrando sobrevivir 27 (7.60%) de ellos; 25 (7.04%) rechazaron manejo avanzado de la vía aérea, 21 (5.91%) fallecieron y 4 (1.12%) sobrevivieron. Del grupo que desarrolló enfermedad crítica pero no contó con criterios de ventilación mecánica invasiva, 103 (29.01%) sobrevivieron y 27 (7.60%) murieron.

Tras el egreso de los pacientes hospitalizados en nuestra unidad hospitalaria, se desconocen los cambios funcionales y estructurales que pudieran comprometer la calidad de vida de los pacientes recuperados de la fase crítica o severa en el contexto crónico de COVID-19.

Por lo anterior, se plantea la siguiente pregunta de investigación: **¿Cuáles son las características cardiovasculares en pacientes recuperados que desarrollaron COVID-19 crítico en el Hospital Universitario de Puebla?**

6. OBJETIVOS

6.1. Generales

- Caracterización cardiovascular en pacientes recuperados que desarrollaron COVID-19 crítico del Hospital Universitario de Puebla.

6.2. Específicos

- Caracterización demográfica, antropométrica y clínica de la muestra de estudio.
- Determinar los cambios cardiovasculares mediante ecocardiograma transtorácico de la muestra de estudio.
- Determinar los cambios cardiovasculares mediante la toma de BNP a la muestra de estudio.

7. HIPÓTESIS

- Los pacientes recuperados que desarrollaron COVID-19 crítico en el Hospital Universitario de Puebla presentarán alteraciones cardiovasculares.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

8.1. Diseño de estudio

- Se plantea un estudio observacional, transversal, analítico, prospectivo, unicéntrico.

8.2. Población de estudio

- Derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla recuperados que desarrollaron COVID-19 crítico.

8.3. Criterios de selección

8.3.1. Criterios de inclusión

- ✓ Derechohabientes del Hospital Universitario de Puebla.
- ✓ Ambos géneros.
- ✓ Mayores de 18 años.
- ✓ Paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19 por RT-PCR.
- ✓ Pacientes clasificados por su diagnóstico en COVID-19 crítico.

8.3.2. Criterios de exclusión

- ✓ Paciente que no firme carta de consentimiento informado.
- ✓ Expediente incompleto.

8.4. Marco muestral

Muestreo no probabilístico.

8.5. Definición de variables

8.5.1. Definición conceptual de variables

- COVID-19: Enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2; un coronavirus descubierto a inicios de enero del 2020.
- DEMOGRAFÍA: clasificación estructural de una población según diversas variables de persona.
- ESTADO ANTROPOMÉTRICO: evaluación del tamaño, proporciones y la composición del cuerpo humano el cual refleja el estado nutricional y de salud y permite predecir el rendimiento, la salud y la supervivencia.
- ANTECEDENTES MÉDICOS: información sobre estados clínicos previos que impactan en el estado y evolución actual médico del paciente.
- BIOMARCADOR: Sustancia o molécula que permite medir de forma confiable un estado biológico de un individuo.
- ECOCARDIOGRAMA: Prueba diagnóstica de imagen, no invasiva, en la que

- se emplean ondas sonoras de alta frecuencia, evaluando cavidades cardiacas.
- **MARCADOR FUNCIONAL CARDIOVASCULAR:** característica del sistema circulatorio vascular que puede medirse por pruebas específicas que evalúan su actividad particular de la cual depende la función cardiaca general.
 - **MARCADOR ESTRUCTURAL CARDIOVASCULAR:** característica que puede medirse mediante pruebas específicas que evalúan la integridad, disposición y el orden enlazado del sistema circulatorio vascular para la función cardiaca integral.

8.5.2. Operalización de las variables

Ver anexo A.

8.6. Estrategia de trabajo

Para llevar a cabo el estudio se contempló las siguientes etapas:

- 1) Identificación y selección de la población de estudio. Se realizó consulta a los expedientes clínicos que cumplieron con los criterios de inclusión.
- 2) Se localizó vía telefónica a los candidatos y se invitó a participar en el estudio proyectado en una consulta programada con médico especialista.
- 3) Se realizó una primera cita de primer contacto para dar a conocer personalmente el objetivo del estudio; se realizó medidas antropométricas y se otorgaron solicitudes de estudios solicitados. Se dio a firmar carta de consentimiento informado.
- 4) Se realizó una segunda cita programada para recabar reportes de estudios solicitados. En base a resultados, se realizó las intervenciones necesarias para su manejo y de ameritar, derivación a especialidad correspondiente.
- 5) Análisis estadístico.
 - a. Se determinó cuales son los cambios funcionales y estructurales secundarios cardiacos en pacientes que sobrevivieron a COVID-19 crítico.
- 6) Divulgación y publicación de resultados. Los resultados se divulgaron en la presente tesis.

8.7. Recolección de la información

Los datos obtenidos de cada evaluación se recabaron en formato digital en una base de datos en el programa SPSS versión 25.

9. MÉTODOS PARA EL ANÁLISIS DE RESULTADOS

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS versión 25. Los datos cuantitativos fueron expresados como medias \pm desviación estándar para las variables con distribución normal o mediana (percentila 25 - percentila 75) para las variables sin distribución normal. Las variables cualitativas se representaron por frecuencia y porcentaje. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la Chi². Se consideró una P <0.05 como significativa.

10.RESULTADOS

Se realizó una base de datos en el programa SPSS versión 25 procediendo al análisis de las variables ya descritas previamente.

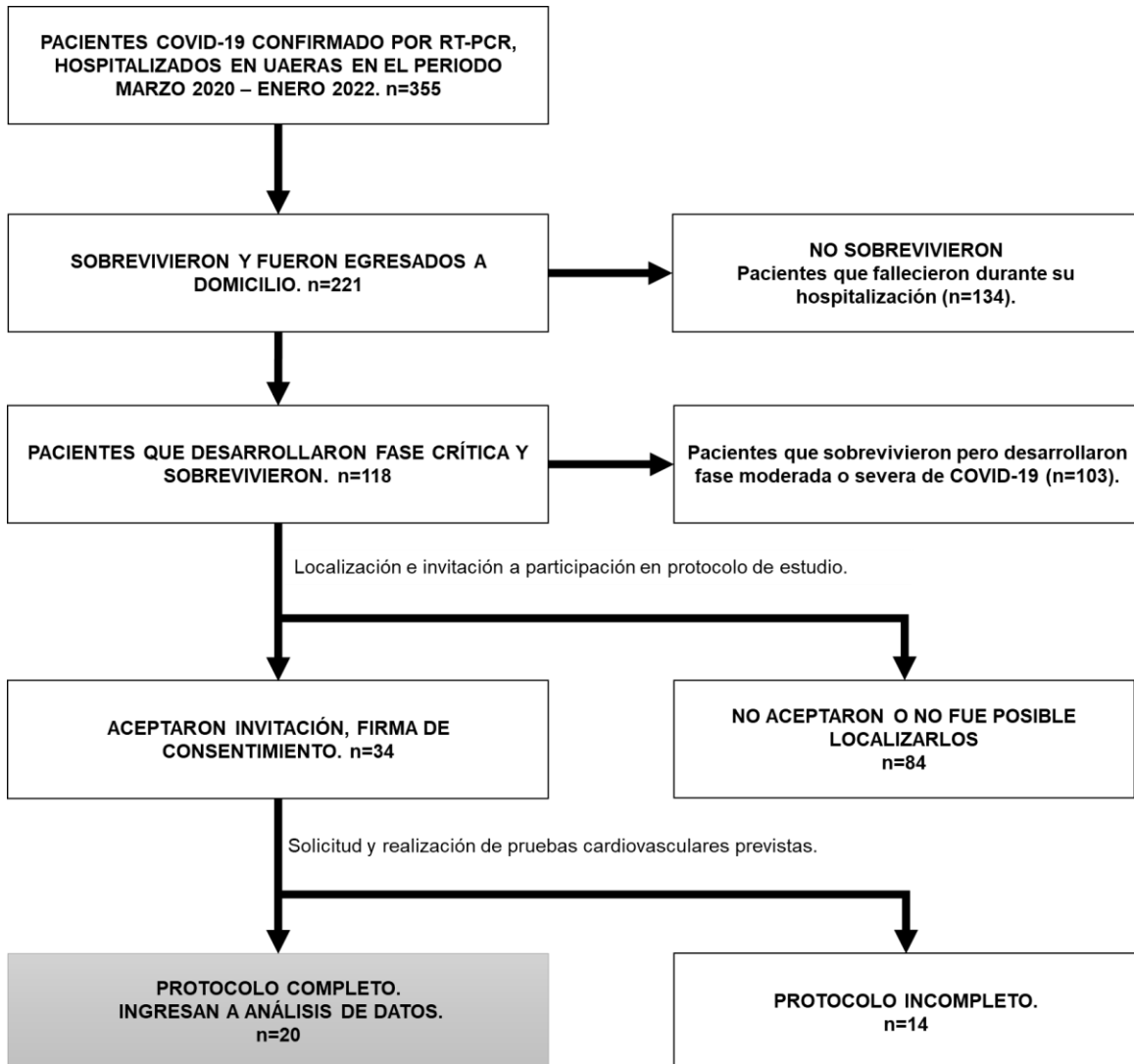


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de inclusión de población para la realización del estudio proyectado.

10.1. Caracterización demográfica, antropométrica y clínica de la población.

Se registraron y analizaron datos que incluyó a 20 pacientes con edad media 64.7 ± 9.4 años, con una mediana de hospitalizados de 15.5 días durante la fase aguda de la enfermedad. Del total de participantes, 7 fueron mujeres y 13 hombres sin tener un valor estadísticamente significativo la diferencia de sexo biológico. El tiempo desde su egreso hospitalario hasta la primera exploración en consulta externa fue de una mediana de 11.0 semanas y 79.5 días respectivamente. Entre los pacientes, el 40% de ellos (n=8) ameritó y aceptó intubación. Las comorbilidades más frecuentes que presentaron fueron hipertensión arterial en 12 pacientes (60%) y diabetes tipo 2 en 9 pacientes (45%); seguido de sobrepeso en 8 de ellos (40%) (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características demográficas, antropométricas y clínicas de la población de estudio.

Variables		chi ²	P valor
Edad (años)	64.7 ± 9.4		
Sexo Biológico			
Femenino, n(%)	7 (35.0)	X ² =1.8	P=0.18
Masculino, n(%)	13 (65.0)		
Hospitalización (días)	15.5 (4.0 - 30.5)		
Post-hospitalización (días)	79.5 (49.5 - 172.5)		
Post-hospitalización (semanas)	11.0 (6.8 - 24.3)		
Intubados			
No, n(%)	12 (60.0)	X ² =0.8	P=0.371
Si, (%)	8 (40)		
Comorbilidades			
Hipertensión arterial, n(%)	12 (60.0)		
Diabetes tipo 2, n(%)	9 (45.0)		
Hipotiroidismo, n(%)	4 (20.0)		
Enfermedad Renal Crónica, n(%)	2 (10.0)		
Enfermedad Pulmonar, n(%)	2 (10)		
Dislipidemia, n(%)	2 (10)		
Antropométricas			
Peso (Kg)	71.8 ± 20.2		
Talla (mts)	1.61 ± 0.1		

Índice de Masa Corporal (Kg/m ²)	27.3 ± 6.8		
Diagnóstico IMC			
Bajo peso, n(%)	1 (5.0)		
Normopeso, n(%)	7 (35.0)		
Sobrepeso, n(%)	8 (40.0)		
Obesidad, n(%)	4 (20.0)		

Los datos cuantitativos fueron expresados como medias ± desviación estándar para las variables con distribución normal o mediana (percentila 25 - percentila 75) para las variables sin distribución normal. Las variables cualitativas se representan por frecuencia y porcentaje. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la Chi². Se considero una P <0.05 como significativa. Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal.

10.2. Caracterización cardiovascular estructural por ecocardiograma transtorácico de la población.

En la tabla 2 se enumera la frecuencia de hallazgos ecocardiográficos evidenciados a la población de estudio durante su seguimiento. Destaca que la alteración cardiovascular estructural más frecuente documentada fue la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo, presente en el 85% (n=17) de la población y con un valor estadísticamente significativo (P<0.0001).

Tabla 2. Características de la evaluación de la estructura cardiovascular de la población de estudio por ecocardiograma transtorácico.

Variable		chi ²	P valor
Pericarditis			
Ausente, n(%)	20 (100.0)		
Derrame Pericárdico			
Presente, n(%)	1 (5.0)	X ² =16.2	P<0.0001
Ausente, n(%)	19 (95.0)		
Probabilidad de Hipertensión Pulmonar			
Baja, n(%)	9 (45.0)	X ² =1.3	P=0.522
Media, n(%)	6 (30.0)		
Alta, n(%)	5 (25.0)		
Volumen Auricular Izquierdo			
Dilatada, n(%)	9 (45.0)	X ² =0.200	P=0.655
No Dilatada, n(%)	11 (55.0)		

Volumen Auricular Derecho			
Dilatada, n(%)	2 (10.0)	X ² =12.8	P<0.0001
No Dilatada, n(%)	18 (90.0)		
Volumen Ventricular Derecho			
Dilatado, n(%)	6 (30.0)	X ² =3.0	P=0.074
No Dilatado, n(%)	14 (70.0)		
Geometría Ventricular Izquierda			
Normal, n(%)	1 (5.0)	X ² =24.1	P<0.0001
Remodelado Concéntrico, n(%)	2 (10.0)		
Hipertrofia Concéntrica, n(%)	17 (85.0)		

Los datos cuantitativos fueron expresados como medias \pm desviación estándar para las variables con distribución normal o mediana (percentila 25 - percentila 75) para las variables sin distribución normal. Las variables cualitativas se representan por frecuencia y porcentaje. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la Chi². Se considero una P < 0.05 como significativa. Abreviaturas: PSAP= Presión sistólica arterial pulmonar.

10.3. Caracterización cardiovascular funcional por ecocardiograma transtorácico de la población.

Se observa en la tabla 3, mediante el análisis de hallazgos funcionales cardiovasculares por ecocardiograma transtorácico que la población de estudio no presentó compromiso significativo de la función sistólica ventricular izquierda, manteniendo una FEVI media de 62.47 ± 7.4 en el 90% (n=18) de pacientes. Sin embargo, la función diastólica ventricular izquierda fue una alteración funcional notablemente significativa (P=0.002) presente en el 85% (n=17) de la población. La PSAP fue ≥ 20 mmHg en el 100% (n=20) de la población, con una media de $62.4 \pm 7.4\%$. En el 95% (n=19) de los pacientes la función sistólica del ventrículo derecho y los trastornos de la movilidad estuvieron normales y ausentes respectivamente, con un valor estadísticamente significativo.

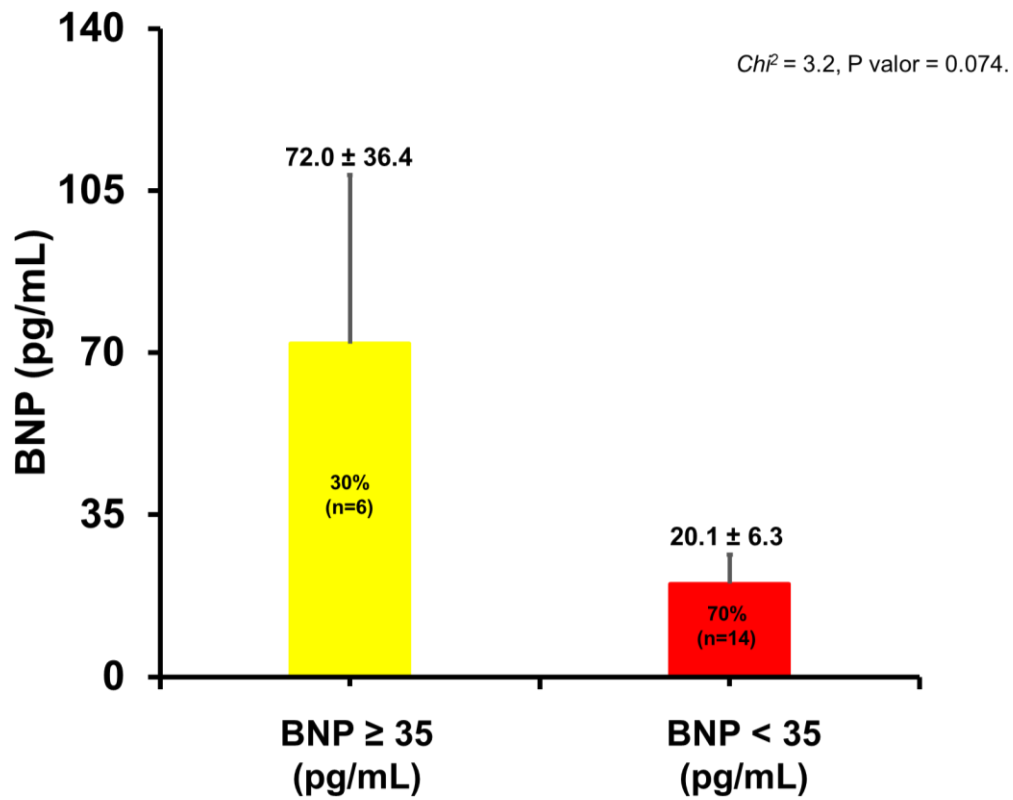
Tabla 3. Características de la evaluación de la función cardiovascular de la Población de estudio por ecocardiograma transtorácico.

Variable		chi ²	P valor
FEVI (%)	62.4 ± 7.4		
FEVI <50, n(%)	2 (10.0)	X ² =12.8	P<0.0001
FEVI ≥50, n(%)	18 (90.0)		
PSAP (mmHg)	31.3 ± 6.2		
PSAP ≥20 mmHg, n(%)	20 (100.0)		
Función Diastólica del Ventrículo Izquierdo			
Aumentada, n(%)	17 (85.0)	X²=9.8	P=0.002
Normal, n(%)	3 (15.0)		
Función Sistólica del Ventrículo Derecho			
Disminuida, n(%)	1 (5.0)	X ² =16.2	P<0.0001
Normal, n(%)	19 (95.0)		
Trastornos de Movilidad			
Presente, n(%)	1 (5.0)	X ² =16.2	P<0.0001
Ausente, n(%)	19 (95.0)		

Los datos cuantitativos fueron expresados como medias ± desviación estándar para las variables con distribución normal o mediana (percentila 25 - percentila 75) para las variables sin distribución normal. Las variables cualitativas se representan por frecuencia y porcentaje. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la Chi². Se considero una P < 0.05 como significativa. Abreviaturas: FEVI= Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PSAP= Presión sistólica arterial pulmonar.

10.4. Caracterización bioquímica cardiovascular funcional por niveles séricos de Péptido Natriurético Tipo B (BNP).

La gráfica 1 muestra los niveles séricos del biomarcador péptido natriurético tipo B (BNP) como prueba bioquímica funcional cardiovascular. En un 30% (n=6) de la población se evidenció un valor ≥35 pg/mL y el 70% (n=14) presentó valores de normalidad (<35 pg/mL), con una media de BNP de 72.0±36.4 vs 20.1±6.3 respectivamente. Sin mostrar significancia estadística significativa al realizar la comparación de ambas variables cualitativas.



Gráfica 1: Niveles séricos del péptido natriurético tipo B (BNP) como marcador bioquímico de la función cardiovascular de la población de estudio.

11. DISCUSIÓN

En la presente tesis evaluamos los cambios estructurales y funcionales cardiovasculares en pacientes hospitalizados que sobrevivieron a fase crítica de COVID-19 que fueron egresados por mejoría. Diversos estudios prospectivos realizados para evaluar anormalidades cardiovasculares han informado sus hallazgos en población recuperada de COVID-19 agudo que persisten con síntomas más allá de las 4 semanas cumpliendo la definición de “long COVID”, como el realizado por de Graaf et al, cuya cohorte de 81 pacientes fue evaluada a las 6 semanas del egreso (25); o Hall et al, quienes evaluaron posterior a 4 a 6 semanas del alta hospitalaria (26). En nuestro estudio, la cohorte fue evaluada entre la fecha de egreso hospitalario hasta el primer contacto en consulta subsecuente en un tiempo transcurrido promedio de 11.0 semanas.

Nuestro trabajo fortalece nuestra hipótesis al evidenciar anormalidades cardiovasculares estadísticamente significativas manifestadas en los cambios funcionales y estructurales ecocardiográficos del ventrículo izquierdo en la población de estudio como se demuestra en la tabla 2 y 3. Los estudios publicados que se han enfocado en caracterizar e identificar el tipo y grado de secuelas cardiovasculares después de COVID-19 son muy heterogéneos y han arrojado resultados muy variados; algunos, reportando anomalías funcionales y estructurales del ventrículo izquierdo, en tanto que otros informan la repercusión de cavidades derechas con impacto en la circulación arterial pulmonar. Por ejemplificar, en Reino Unido, Moody et.al; realizó un estudio retrospectivo en el cual incluyó a 79 pacientes que sobrevivieron a COVID-19, 63 de ellos ameritaron ventilación mecánica invasiva, a quienes se les realizó ecocardiograma durante su hospitalización por indicación clínica y sin fines de investigación; tras su egreso se realizó nuevo control ecocardiográfico demostrando la persistencia de remodelado ventricular adverso en 29% de la población, siendo el remodelado ventricular derecho la alteración persistente más significativa en su cohorte con un 20% (n=16) (27). Por nuestra parte, los resultados en nuestro estudio realizado en población institucional se inclinan hacia el desarrollo o persistencia de anomalías del ventrículo izquierdo manifestada con la hipertrofia concéntrica y el aumento de la función diastólica.

En Austria, Sonnweber, Thomas et al, realizó un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional en el que se evaluó la recuperación cardiopulmonar de 145 pacientes a los 60 y 100 días posterior a la infección por COVID-19; evidenciando por ecocardiograma transtorácico principalmente disfunción diastólica del ventrículo derecho (n=84, 60%), aumento de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) (n=14, 10%), disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) y de derrame pericárdico en 4 (3%) y 8 (6%) pacientes respectivamente; siendo la resolución del derrame pericárdico el único cambio relevante observado a los 100 días (P=0.039) reportando únicamente 1 paciente (1%) al segundo contacto con persistencia del mismo. En este mismo estudio, la determinación de niveles séricos de pro-BNP en la muestra de estudio demostró una disminución significativa (P=0.006) a los 100 días con respecto al primer contacto a los 60 días (240 ± 523 vs. 181 ± 313) (28). A pesar de no contar con niveles séricos de pro-BNP ni BNP basal de nuestra población, nuestros hallazgos se fortalecen con lo observado en el estudio de Sonnweber, ya que no se evidenció una elevación significativa en los niveles séricos de la población estudiada.

Las alteraciones del ventrículo derecho se justifican bajo el hecho de que fisiopatológicamente, el compromiso primario respiratorio manifestado con SDRA severo lleva consigo una insuficiencia y deterioro funcional de cavidades derechas por aumento de la poscarga debido a la hipertensión pulmonar generada por la disminución de la *compliance* pulmonar; ya sea por la infección per sé, o aunada a la ventilación mecánica protectora a la que se ven sometidos algunos pacientes con un consecuente remodelado de la cavidad ventricular derecha (29). En nuestra población estudiada, únicamente el 40% (n=8) recibió apoyo mecánico ventilatorio.

En el año 2021, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés), publicó un artículo documentando los hallazgos de su estudio “ECHOVID-19”, cuyo objetivo fue evaluar las secuelas cardiacas en pacientes que sobrevivieron al curso agudo de COVID-19. Para ello, incluyó a una población de 91 participantes hospitalizados fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos a quienes se les realizó

biomarcadores cardiacos y ecocardiografía basal, y tres meses posteriores a su egreso. Los resultados demostraron que la evaluación de la función del ventrículo derecho y los biomarcadores cardiacos (NT-proBNP y Tnl) mejoraron tras la resolución de la enfermedad. Sin embargo, la función de ventrículo izquierdo por medición de *strain* longitudinal permaneció reducida durante el seguimiento (30). La exploración ecocardiográfica de nuestra población de estudio no contó con mediciones de strain longitudinal ventricular, por lo que no se descarta que exista compromiso de función sistólica del ventrículo izquierdo. Con lo descrito en nuestro estudio no podemos relacionar directamente el evento de COVID-19 crítico con los hallazgos encontrados, sin embargo, a la admisión hospitalaria los pacientes o familiares no reportaron ningún evento cardiovascular relevante o desconocían de sus alteraciones funcionales y/o estructurales cardiovasculares. Una limitación importante es no contar con un ecocardiograma transtorácico basal a la admisión de los pacientes; sin embargo, el papel del ecocardiograma durante el cuadro agudo de la enfermedad ha sido ampliamente debatido. Si bien, su realización de forma rutinaria a todos los pacientes que ingresan a hospitalización por infección por COVID-19 no es necesaria, a menos que sean con fines de investigación; se debe individualizar el escenario clínico en beneficio de cada paciente para su realización a su ingreso o durante su estancia. Su indicación y realización no debe retrasar las intervenciones médicas necesarias en los pacientes en los que se sospeche y quiera descartarse una condición cardiovascular que comprometa su integridad. Debe ser realizado sólo en casos selectos por un médico capacitado el cual debe reportar mediciones objetivas cuantitativas y cualitativas de función y estructura cardiaca.

Nuestro estudio ciertamente cuenta con limitaciones, el tamaño de la muestra es pequeño, no todos los candidatos fueron localizados o desearon participar. Nuestra población es muy seleccionada al sólo incluir pacientes clasificados como “críticos”, lo cual pudo condicionar mayores secuelas del ventrículo izquierdo al ser sometidos algunos pacientes a ventilación mecánica invasiva, uso de vasopresor, mayor estancia hospitalaria y/o mantener una puntuación de SOFA más alto por mayor compromiso sistémico en comparación con población clasificada como moderada o severa.

Los resultados de la presente tesis aportan información importante para el conocimiento sobre la prevalencia de secuelas cardiovasculares en nuestra población de atención que sobrevivió a COVID-19. Nuestros hallazgos revelan que la función y estructura ventricular izquierda se ve comprometida una vez resulta la enfermedad en estos pacientes, lo cual nos obliga a largo a largo plazo, no solo a esta población, sino a todo paciente que se recupera de la infección a dar un seguimiento estrecho para poder realizar intervenciones oportunas para mejorar la calidad de vida y evitar la muerte prematura por complicaciones cardiovasculares. Parece necesario repetir y dar seguimiento ecocardiográfico a los pacientes que sobrevivieron a COVID-19 y cursaron con fases graves y críticas.

12. CONCLUSIÓN

La fase crítica de COVID-19 parece estar implicada en el desarrollo de cambios adversos funciones y estructurales ecocardiográficos, específicamente en la hipertrofia concéntrica y el aumento de la función diastólica del ventrículo izquierdo. Si bien, nuestro estudio se ve limitado por el número de la población y la falta de ecocardiograma basal para determinar si estos cambios son secundarios a la infección, esto abre pauta para continuar con el desarrollo de estudios acerca de las complicaciones cardiovasculares generadas a largo plazo que pueden desarrollarse y persistir como secuela después de COVID-19.

13. CONFLICTO DE INTERÉS

Los participantes de esta tesis declaran no tener ningún conflicto de interés.

14. BIBLIOGRAFÍA

1. FOCO TÉCNICO: Investigaciones epidemiológicas y clínicas precoces sobre el COVID-19 para una respuesta de salud pública. Available from: <https://isaric.tghn.org/>
2. Panel de control de emergencias sanitarias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), control de coronavirus (COVID-19). <https://covid19.who.int/>
3. Tablero epidemiológico COVID-19 México. CONACYT. CentroGeo. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
4. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
5. Roberts CM, Levi M, McKee M, Schilling R, Lim WS, Grocott MPW. COVID-19: a complex multisystem disorder. *Br J Anaesth.* 2020;125(3):238-242. Doi:10.1016/j.bja.2020.06.013.
6. Jonigk, D., Märkl, B. & Helms, J. COVID-19: what the clinician should know about post-mortem findings. *Intensive Care Med* 47, 86–89 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06302-0>.
7. Adarsh Bhimraj, Rebecca L. Morgan, Amy Hirsch Shumaker, et.al. IDSA Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Available: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
8. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine.* 2021;384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
9. Vineet Chopra, Scott A. Flanders, Megan O'Malley, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.*2021;174:576-578. [Epub ahead of print 11 November 2020]. Doi:10.7326/M20-5661.

10. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management *BMJ* 2021; 374 :n1648 doi:10.1136/bmj.n1648
11. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27, 601–615 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
12. Tian-Yuan Xiong, Simon Redwood, Bernard Prendergast, Mao Chen, Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 19, 14 May 2020, Pages 1798–1800, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069. Doi:10.1001/jama.2020.1585
14. Matsunaga N, Hayakawa K, Terada M, Ohtsu H, Asai Y, Tsuzuki S, Suzuki S, Toyoda A, Suzuki K, Endo M, Fujii N, Suzuki M, Saito S, Uemura Y, Shibata T, Kondo M, Izumi K, Terada-Hirashima J, Mikami A, Sugiura W, Ohmagari N. Clinical Epidemiology of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan: Report of the COVID-19 Registry Japan. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e3677-e3689. Doi: 10.1093/cid/ciaa1470. PMID: 32986793; PMCID: PMC7543311.
15. Ellie J. Coromilas, MD, Stephanie Kochav, MD, Isaac Goldenthal, MS. Et. Al. Worldwide Survey of COVID-19–Associated Arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2021;14:e009458. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009458.
16. Helms, J., Combes, A. & Aissaoui, N. Cardiac injury in COVID-19. *Intensive Care Med* (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06555-3>
17. Jonigk, D., Märkl, B. & Helms, J. COVID-19: what the clinician should know about post-mortem findings. *Intensive Care Med* 47, 86–89 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06302-0>.
18. Maurizio Pesce, Piergiuseppe Agostoni, Hans-Erik Bøtker, et. Al. COVID-19-related cardiac complications from clinical evidences to basic mechanisms: opinion

paper of the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart, Cardiovascular Research, Volume 117, Issue 10, 1 September 2021, Pages 2148–2160, <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab201>

19. Theresa A McDonagh, Marco Metra, Marianna Adamo, et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, European Heart Journal, Volume 42, Issue 36, 21 September 2021, Pages 3599–3726, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
20. Wu X, Deng KQ, Li C, et al. Cardiac Involvement in Recovered Patients From COVID-19: A Preliminary 6-Month Follow-Up Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:654405. Published 2021 May 13. Doi:10.3389/fcvm.2021.654405
21. Fayol, A., Livrozet, M., Boutouyrie, P., Khettab, H., Betton, M., Tea, V., Blanchard, A., Bruno, R.-M., Hulot, J.-S., and French COVID cohort study group (2021) Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study. *ESC Heart Failure*, 8: 2232– 2239. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13315>
22. Mahajan S, Kunal S, Shah B, et al. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. *Echocardiography.* 2021;38(10):1722-1730. Doi:10.1111/echo.15199
23. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2021;288:103644. Doi:10.1016/j.resp.2021.103644
24. Ordinola Navarro A, Cervantes-Bojalil J, Cobos Quevedo OJ, et al. Disminución de la calidad de vida y alteraciones espirométricas incluso después de COVID-19 leve-moderado. *Respir Med.* 2021; 181: 106391. Doi: 10.1016 / j.rmed.2021.106391

25. de Graaf, M A et al. "Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach." *EclinicalMedicine* vol. 32 (2021): 100731. Doi:10.1016/j.eclinm.2021.100731
26. Hall, Jocelin et al. "Identifying patients at risk of post-discharge complications related to COVID-19 infection." *Thorax* vol. 76,4 (2021): 408-411. Doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215861
27. Moody, William E et al. "Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study." *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* vol. 34,5 (2021): 562-566. Doi:10.1016/j.echo.2021.01.020
28. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2003481. Published 2021 Apr 29. Doi:10.1183/13993003.03481-2020
29. Capotosto, L, Nguyen, BL, Ciardi, MR, Mastroianni, C, Vitarelli, A. Heart, COVID-19, and echocardiography. *Echocardiography.* 2020; 37: 1454– 1464. <https://doi.org/10.1111/echo.14834>
30. Lassen, Mats C H et al. "Recovery of cardiac function following COVID-19 – ECHOVID-19: a prospective longitudinal cohort study." *European journal of heart failure* vol. 23,11 (2021): 1903-1912. Doi:10.1002/ejhf.2347

15. ANEXOS

A. Operalización de las variables

Evaluación	Variable	Tipo	Escala	Unidades
Demográfica	Edad	Cuantitativa	Numérica	Años cumplidos
	Sexo	Cualitativa	Nominal	✓ Femenino ✓ Masculino
Antropometría	Peso	Cuantitativo	Numérico	Kg
	Talla	Cuantitativo	Numérico	Metros (m)
	IMC	Cuantitativo	Ordinal	✓ < 18.5 Kg/m ² BP ✓ 18.5 < 24.9 Kg/m ² NP ✓ 25 < 29.9 Kg/m ² SP ✓ > 30 Kg/m ² OB
Comorbilidades	DM-2	Cualitativo	Nominal	✓ Si ✓ No
	HAS			
	ERC			
	IAM			
	Enfermedad Pulmonar			
	Hipotiroidismo			
	Dislipidemia			
Intubación				

Marcador bioquímico de la función cardiovascular	BNP	Cuantitativa	Numérica	pg/ml
Marcadores funcionales cardiovasculares por ecocardiograma transtorácico	FEVI	Cuantitativa	Ordinal	✓ Preservada: >50% ✓ Reducida: <50%
	PSAP	Cuantitativa	Numérico	mmHg
	Función sistólica del ventrículo derecho	Cualitativo	Ordinal	✓ Conservada ✓ Alterada
	Función diastólica del ventrículo izquierdo	Cualitativo	Ordinal	✓ Conservada ✓ Alterada
	Trastornos de la movilidad	Cualitativo	Nominal	✓ Positivo ✓ Negativo
Marcadores estructurales cardiovasculares por ecocardiograma transtorácico	Pericarditis	Cualitativo	Nominal	✓ Positivo ✓ Negativo
	Derrame Pericárdico	Cualitativo	Nominal	✓ Positivo ✓ Negativo
	Probabilidad de Hipertensión Pulmonar	Cuantitativa	Ordinal	✓ Baja ✓ Media ✓ Alta
	Geometría ventricular izquierda	Cualitativo	Ordinal	✓ Normal ✓ Remodelado concéntrico

				✓ Hipertrofia concéntrica
	Volumen ventricular derecho	Cualitativo	Ordinal	✓ No dilatado ✓ Dilatado
	Volumen auricular izquierdo	Cuantitativo	Ordinal	✓ No dilatado ✓ Dilatado
	Volumen auricular derecho	Cuantitativo	Ordinal	✓ No dilatado ✓ Dilatado

B. Cronograma de actividades

2021					2022											
	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA																
ELABORACIÓN DE PROTOCOLO																
IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE POBLACIÓN DE ESTUDIO																
LOCALIZACIÓN E INVITACIÓN DE CANDIDATOS																
REALIZACIÓN DE PRIMERA CITA																
REALIZACIÓN DE SEGUNDA CITA																
ANÁLISIS ESTADÍSTICO																
DIVULGACIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS																

C. Carta de consentimiento informado



HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
“Carta de consentimiento informado”



Nombre del estudio: “CARACTERIZACIÓN CARDIOVASCULAR EN PACIENTES RECUPERADOS QUE DESARROLLARON COVID-19 CRÍTICO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA”.

Lugar y fecha: Puebla, Pue. a ____ de _____ de 20 ____.

Número de registro: _____

Justificación y objetivo del estudio: La infección causada por el virus SARS-CoV-2 es la causa de la enfermedad “COVID-19”, la cual ha tomado importancia a nivel mundial desde hace poco más de dos años en su primer caso en 2019 en China. Muchas personas han sido afectadas por esta infección, presentando cuadros leves que se pueden recuperar en casa, hasta casos críticos que ameritan estancia hospitalaria por poner en riesgo su vida. Desafortunadamente, pocos pacientes han podido sobrevivir a las etapas más graves de la enfermedad, tras lo cual se han reportado síntomas muy variados que continúan persistiendo una vez superada la enfermedad. Es por eso que se necesita conocer el comportamiento de la enfermedad en pacientes que sobrevivieron a etapas graves para poder intervenir de forma oportuna y mejorar su calidad de vida.

Procedimientos: Caracterización cardiovascular en pacientes recuperados que desarrollaron COVID-19 crítico.

Beneficios para el área médico-científica: La divulgación de los resultados permitirá comprender los cambios crónicos cardiovasculares asociados a COVID-19 en pacientes críticamente enfermos y el comienzo de un manejo temprano de sus complicaciones e inicio de rehabilitación.

Posibles beneficios al participar en el estudio: Los beneficios están encaminados a mejorar el manejo de las complicaciones del paciente que se recuperó de COVID-19 de acuerdo con el grado de severidad que presentó y con ello mejorar el pronóstico de vida del paciente.

Participación o retiro: Su participación en el estudio es completamente voluntaria y si usted o su familiar responsable así lo decide, en cualquier momento puede concluir su participación, reiterándole que en caso de retirarse no habrá repercusión alguna en el trato y atención que solicite en el hospital.

Privacidad y confidencialidad: Sus datos personales serán codificados y protegidos para que solo sean identificados por dos de los investigadores participantes en el estudio. Las determinaciones que se realizarán posteriormente y los resultados se mantendrán de forma confidencial.

Declaración de consentimiento: Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

Si acepto participar en el estudio

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

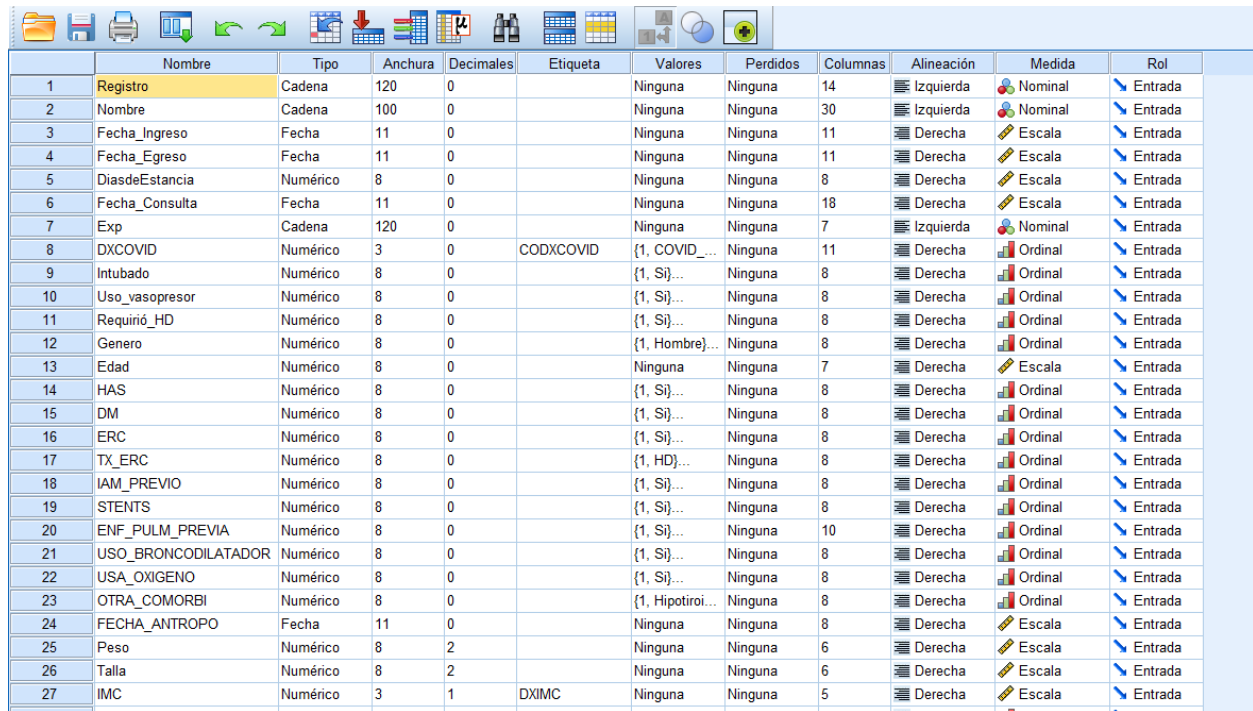
Investigadores participantes: Dr. Alonso Pérez Peralta. Residente de Medicina Interna del HUP Cel. 2225339704. Correo: alonso.peralta.p@gmail.com / Dr. Enrique Torres Rasgado, Profesor-Investigador titular a FacMed-BUAP. Tel: 2224150475, correo: entora30@yahoo.com. / Dr. Julio González Quintero, Médico Internista adscrito al servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Puebla. Cel: 2481671781.

En caso de duda o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética e Investigación en Salud del HUP. Av. 25 Pte 1301, Col. Volcanes. CP: 74410.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

D. Formato digital de concentración de datos obtenidos



	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	Registro	Cadena	120	0		Ninguna	Ninguna	14	Izquierda	Nominal	Entrada
2	Nombre	Cadena	100	0		Ninguna	Ninguna	30	Izquierda	Nominal	Entrada
3	Fecha_Ingreso	Fecha	11	0		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Escala	Entrada
4	Fecha_Egreso	Fecha	11	0		Ninguna	Ninguna	11	Derecha	Escala	Entrada
5	DiasdeEstancia	Numérico	8	0		Ninguna	Ninguna	8	Derecha	Escala	Entrada
6	Fecha_Consulta	Fecha	11	0		Ninguna	Ninguna	18	Derecha	Escala	Entrada
7	Exp	Cadena	120	0		Ninguna	Ninguna	7	Izquierda	Nominal	Entrada
8	DXCOVID	Numérico	3	0	CODXCOVID	{1, COVID_...	Ninguna	11	Derecha	Ordinal	Entrada
9	Intubado	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
10	Uso_vasopresor	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
11	Requirió_HD	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
12	Genero	Numérico	8	0		{1, Hombre}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
13	Edad	Numérico	8	0		Ninguna	Ninguna	7	Derecha	Escala	Entrada
14	HAS	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
15	DM	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
16	ERC	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
17	TX_ERC	Numérico	8	0		{1, HD}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
18	IAM_PREVIO	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
19	STENTS	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
20	ENF_PULM_PREVIA	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	10	Derecha	Ordinal	Entrada
21	USO_BRONCODILATADOR	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
22	USA_OXIGENO	Numérico	8	0		{1, Si}...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
23	OTRA_COMORBI	Numérico	8	0		{1, Hipotiroi...	Ninguna	8	Derecha	Ordinal	Entrada
24	FECHA_ANTROPO	Fecha	11	0		Ninguna	Ninguna	8	Derecha	Escala	Entrada
25	Peso	Numérico	8	2		Ninguna	Ninguna	6	Derecha	Escala	Entrada
26	Talla	Numérico	8	2		Ninguna	Ninguna	6	Derecha	Escala	Entrada
27	IMC	Numérico	3	1	DXIMC	Ninguna	Ninguna	5	Derecha	Escala	Entrada

Fuente: captura de pantalla de software IBM SPSS Statistics Versión 25.

E. Recursos

En esta investigación se contó con la participación de un médico residente de la especialidad en Medicina Interna del Hospital Universitario de Puebla encargado de realizar la evaluación clínica de la población de estudio, un médico con especialidad en Medicina Interna como asesor experto en temas relacionados con COVID-19, un investigador experto en el área biológica y de la salud encargado del seguimiento, revisión y asesoría metodológica necesaria para la correcta realización de la investigación. La realización de los ecocardiogramas transtorácicos, como estudio subrogado a nuestra institución, se llevó a cabo por un cardiólogo con subespecialidad en ecocardiografía avalado para su realización e interpretación. Los marcadores bioquímicos fueron procesados por parte del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario de Puebla. Los procedimientos y determinaciones del presente estudio se realizaron bajo la propiedad y protocolos establecidos del Hospital Universitario de Puebla.

F. Aspectos éticos y de bioseguridad

Para la realización de este protocolo se consideró la Ley General de salud en Materia de Investigación de los Estados Unidos Mexicanos, con respecto a las consideraciones éticas de la investigación en seres humanos. Cabe recalcar que todos y cada uno de los procedimientos y actividades se apegaron a los principios éticos para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki vigente, a la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos.

Por otra parte, para la realización de esta investigación fue obligatorio contar con el consentimiento informado del sujeto participante y por lo tanto con la aceptación por escrito de su participación, previo conocimiento detallado de los procedimientos técnicos para el estudio y de los objetivos planteados. Con respecto a la confidencialidad de la información, los datos personales de los participantes fueron codificados y protegidos para que solo los investigadores participantes en el proyecto puedan identificarlos.

Los pacientes citados a consulta externa fueron sometidos a estrictas medidas de prevención para evitar el contagio y propagación de infecciones respiratorias con lavado de manos constante, desinfección de manos y superficies con soluciones sanitizantes, uso permanente de cubrebocas, sana distancia y se evitó la aglomeración en zonas cerradas, todo con total apego al Manual de procedimientos del Hospital Universitario de Puebla.