

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



“En pacientes hospitalizados con neumonía grave por Covid 19 (Criterios NIH), la bradicardia sinusal relativa es una variable temprana de mala evolución para ventilación mecánica”

presentada por

Dr. Roberto Francisco Martínez Macías

para obtener el grado de

Especialista en Medicina Interna  
Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas  
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud de Nuevo León

Monterrey, Nuevo León, México, Noviembre, 2022

Los Integrantes del Comité aprueban la tesis de **“En pacientes hospitalizados con neumonía grave por Covid 19 (Criterios NIH), la bradicardia sinusal relativa es una variable temprana de mala evolución para ventilación mecánica”** que presenta para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

### **Comité de Tesis**

---

Dr Gerardo de Jesús García Rivas  
Director de Comité de Sinodales

---

Dr Michel Fernando Martínez Reséndez  
Sinodal

---

Dr José Luis López Romero  
Sinodal

---

Dra. Carolina Castillo Castro  
**Director Académico del programa en Medicina Interna**

## Resumen

**Antecedentes:** La bradicardia inducida por Covid 19 tiene 2 presentaciones clínicas: Bradicardia absoluta y bradicardia relativa. No se ha explorado si la bradicardia relativa pudiera relacionarse con insuficiencia respiratoria e hipoxia en circulación hiperdinámica.

**Objetivo:** Contrastar la hipótesis de que la bradicardia relativa en los primeros 4 días de hospitalización se asocia a ventilación mecánica e incompetencia compensatoria cardiovascular a la hipoxia.

**Metodología:** Cohorte, retrospectiva de n=238 pacientes atendidos del 2020 al 2021 en el Noreste de México. Variables del ingreso comparadas con chi<sup>2</sup>, T-Student o Wilcoxon, según el caso. Chi<sup>2</sup> usada para analizar la relación entre exposición contra desenlace, Mantel-Haenszel para analizar probabilidad condicional, Spearman para correlaciones y curva ROC para estudiar el desempeño de los modelos finales.

**Resultado:** La incidencia de bradicardia relativa  $\leq 4$  día de hospitalización fue de 79.3% y conlleva mayor necesidad de ventilación mecánica (OR: 4.834; IC 95%: 1.118 - 20.913, p=0.021), sin influencia de terceras variables. No se pudo valorar la incompetencia cardiovascular ante la hipoxia de manera estadísticamente confiable. La bradicardia relativa parece discriminarse por mayor PCR, tiempo de protrombina, cambios en el QT al ingreso (AUC=0.69; p<0.001), y tener menor presión arterial media (75.8 vs 79.02; p=0.014), y mayor troponina hs (2.4 vs 1.8; p=0.036) al día 4 de hospitalización.

**Conclusiones:** La bradicardia relativa  $\leq 4$  día aumenta la necesidad de ventilación mecánica. La hiperinflamación y trastornos en la repolarización pudieran discriminarla. Se asocia a menor presión arterial media y alza de troponina T hs al día 4 de hospitalización.

## **Agradecimientos**

A Dios,

A mis padres y a mi familia,

A Doreen, Cynthia Vega, Mónica Sánchez y Gerardo Álvarez

A los profesores que me han dedicado tiempo

## Glosario de abreviaciones

PCR.- Proteína C reactiva  
AUC.-Área bajo la curva  
OR.- Odds ratio  
CI.-Intervalo de confianza  
UCIA.- Unidad de Cuidados Intensivos Adultos  
PAM.-Presión arterial media  
VO<sub>2</sub>.-Consumo de oxígeno  
IMC.- Índice de masa corporal  
AV.- Aurículo ventricular  
SIRA.- Síndrome de distrés respiratorio del adulto  
NIH.-National Institute of Health  
TMB.-Tasa metabólica basal  
PAD.-Presión arterial diastólica  
PAS.- Presión arterial sistólica  
DO<sub>2i</sub>.- Entrega de oxígeno indexada  
PAFI.- Índice de Kirby  
A-aO<sub>2</sub>- Gradiente Alveolo-arterial  
InDRE.- Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos  
HTAS.- Hipertensión arterial sistémica  
EKG.-Electrocardiograma  
VI.- Ventrículo izquierdo  
TAPSE.- Excursión sistólica del plano lateral del anillo tricuspídeo  
CMV.-Citomegalovirus  
EBV.- Virus Epstein Barr  
Q.-Cuartil  
DE.-Desviación estándar  
IQR.- Rango intercuartil  
IOT.- Intubación oro traqueal  
GM-CSF.- Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos  
NNT.- Numero necesario a tratar

## Tabla de Contenidos

Resumen .....	3
Agradecimientos .....	4
Glosario de abreviaciones .....	5
Tabla de Contenidos .....	6
Índice de tablas .....	8
Índice de figuras .....	9
Capítulo 1 – Planteamiento del problema .....	10
Antecedentes .....	10
Planteamiento del Problema .....	18
Objetivos General y Específico .....	18
Objetivo General .....	18
Objetivos Específicos .....	18
Hipótesis .....	19
Hipótesis nula .....	19
Hipótesis alterna .....	19
Justificación .....	19
Alcance del Estudio .....	21
Capítulo 2 – Marco teórico .....	22
Capítulo 3 – Metodología .....	31
Diseño del estudio .....	31
Materiales y métodos .....	33
Muestra .....	33
Criterios de Inclusión .....	34
Criterios de Exclusión .....	35
Criterios de Suspensión .....	36
Evaluación del estudio .....	36
Formas de consentimiento informado y registro de selección .....	36
Técnicas de análisis estadístico .....	64
Consideraciones éticas .....	70
Cumplimiento con las Leyes y Regulaciones .....	70
Consentimiento Informado .....	70

Comité de Ética .....	70
Confidencialidad.....	71
Riesgos previsible y probables.....	71
Protección frente al riesgo físico y/o emocional .....	71
Capítulo 4 – Resultados.....	72
Capítulo 5 – Análisis y discusión de resultados.....	87
Capítulo 6 – Conclusión.....	94
Referencias.....	95
Currículum vitae.....	101

## Índice de tablas

TABLA 1: Epidemiología descrita para los tipos de bradicardia inducida por SARS-CoV2 vs no Covid 19	16
TABLA 2.- Potenciales biopatologías de la bradicardia relativa en neumonía por SARs CoV 2 excluidas a la fecha	24
TABLA 3: Características congruentes con falla cardiaca de alto gasto en pacientes con neumonía por SARs CoV2	28
TABLA 4: Perfil circulatorio en pacientes con bradicardia con o sin infección por SARs CoV-2	29
TABLA 5: Perfil hemodinámico no invasivo de falla cardiaca de alto gasto en estudio Busana et al 2020	29
TABLA 6. Variables	41
TABLA 7.- Características basales de los pacientes analizados	74
TABLA 8.- Influencia de las características basales de los pacientes en la necesidad de IOT	77
TABLA 9.- Análisis estratificado con Breslow y Mantel-Haenszel para descartar terceras variables influyendo la relación entre bradicardia relativa $\leq 4$ días	81
TABLA 10.-Puntos de corte para cada variable cuantitativa	82
TABLA 11.- Postulados Bickler día 4 de los pacientes analizados	83
TABLA 12.- Correlación postulados Bickler día 4 y grado de bradicardia relativa	83
TABLA 13: Puntos de corte para cada postulado de Bickler	84
TABLA 14.-Puntos de corte para cada variable cuantitativa del score aditivo	85
TABLA 15.- Score discriminante	85
TABLA 16.-Rendimiento clasificadorio del score aditivo	86
TABLA 17.- Comparación del perfil circulatorio en pacientes del estudio Busana et al con los pacientes con bradicardia relativa aquí	88



## **Índice de figuras**

Figura 1.- Teoría que intenta concatenar la incidencia de bradicardia inducida por SARs CoV2 con desenlaces clínicos duros .....	28
Figura 2.- Distribución de frecuencia de bradicardia relativa esperada vs la encontrada. 72	
Figura 3.- Flujograma de selección de pacientes incluidos en este estudio .....	73
Figura 4.- La incidencia de bradicardia relativa fue de 79.3%, y puede discriminarse 86	
Figura 5.- Implicaciones del presente estudio con respecto a las líneas de investigación clínica y básica en relación a la bradicardia relativa. ....	92

## Capítulo 1 – Planteamiento del problema

### Antecedentes

Covid 19 es el nombre de la condición emergente provocada por el contagio con el virus del SARS-CoV2, un beta corona virus de ARN con sentido positivo y con envoltura lipídica (Dangi & George, 2020). Sus reservorios incluyen al murciélago, el gato de algalia, pangolín, equipo médico contaminado, instituciones de salud, suelo, agua, fomites y/o a otros huéspedes infectados en entornos con alta densidad de población. El modo de transmisión es contacto directo, indirecto, por inhalación y/o ingestión de aerosoles, y/o salpicaduras con fluidos provenientes de saliva, estornudos, y tos (Dangi & George, 2020). Los escenarios más propicios para tasas de ataque secundario en un estudio con n=7770 contactos cercanos incluyen compartir una habitación (OR 5.38 [95% CI 1.82–15.84]); platicar por más de 30 minutos (OR 7.86 [3.86–16.02]), exponerse a más de un caso (OR 3.92 [95% CI 2.07–7.40]) y compartir un vehículo por más de 30 minutos (3.07 [1.55–6.08]) (Ng et al., 2020). Globalmente 218 países han acumulado 330 millones de casos confirmados con Covid 19, así como n=5,544,757 de muertes (Medicine, 2020). Su puerta de entrada en las células humanas es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) (Benjet et al., 2012); aproximadamente 7 a 12 días posterior al inicio de Covid 19, ocurre una liberación masiva de citocinas, conocida como tormenta citocínica (incidencia de 12%, n=513 (Caricchio et al., 2021)), evento que se cree detrás de la ocurrencia de neumonía por Covid 19, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SIRA), falla cardiaca aguda, eventos tromboembólicos, falla renal, choque así como falla multiorgánica (NIH, 2020). El reporte epidemiológico clínico más grande a la fecha ha sido el publicado por el Centro Chino para

Control y Prevención de Enfermedades (n=72 314 casos) (Wu & McGoogan, 2020). Se describe una letalidad general de 2.3%, acrecentada en aquellos con enfermedad cardiovascular preexistente (10.5%), y muy alta para aquellos pacientes críticos (49.5%). Las afecciones cardiovasculares preexistentes o de novo más comunes son la HTAS, las disritmias (QRS  $\geq$ 110 ms, taquicardia, bradicardia sinusal, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular), lesión miocárdica (elevación de troponina ultrasensible por encima de 99% del límite superior normal), falla cardíaca aguda, muerte cardíaca súbita y miocarditis (Shafi et al., 2020)(Kochav et al., 2020)(McCullough et al., 2020; Wang et al., 2020a)(Due-Andersen et al., 2008)(Gopinathannair et al., 2020). De éstas, la bradicardia inducida por Covid 19 es una de las menos analizadas. Esta condición presenta dos variedades clínicas (1.-bradicardia absoluta y 2.-bradicardia relativa), y ha descrito en 30 estudios clínicos, predominantemente series de casos, incluyendo un acumulado de n= 1341 pacientes (n=6 a 399) provenientes de 6 países (Capoferri et al., 2020; Gatto et al., 2021; Kumar et al., 2021; Stancampiano et al., 2021; Yan et al., 2021)(Umeh et al., 2022).

La incidencia, demografía, presentaciones clínicas, estancia hospitalaria y pronóstico de ambas variedades clínicas se exponen en la tabla 1 (Abid et al., 2020; Amir et al., 2021; Gatto et al., 2021; Kumar et al., 2021; Stancampiano et al., 2021) (Akhtar et al., 2021; Amir et al., 2021; Kumar et al., 2021; Stancampiano et al., 2021)(Brady et al., 1999; Swart et al., 1999)(Abrich et al., 2020; Brignole et al., 2018; Carmeliet, 2019).

La descripción operativa de general de la bradicardia inducida por Covid 19 incluye 4 variables : 1) punto de corte, 2) duración o persistencia, 3) alusión al fenómeno eléctrico subyacente, 4) coexistencia de insuficiencia cronotrópica.

Para la primera, se ha establecido el término de bradicardia absoluta a aquella frecuencia cardíaca  $< 60$  lpm (Abid et al., 2020; Gatto et al., 2021; Kumar et al., 2021; Stancampiano et al., 2021), o profunda si hay  $< 50$  lpm (Gatto et al., 2021; Kumar et al., 2021). Hay heterogeneidad en la segunda variable, para algunos implica una duración de al menos 30 minutos (Abid et al., 2020), otros su persistencia en dos diferentes tomas separadas 4 horas entre si (Kumar et al., 2021), o durante una medición única (Gatto et al., 2021; Stancampiano et al., 2021). El espectro de fenómenos eléctricos subyacentes incluyen el sinusal (33.3%- 100%) (Abid et al., 2020; Akhtar et al., 2021; Stancampiano et al., 2021) ó bloqueo AV de alto grado (66.7%) (Akhtar et al., 2021; Gatto et al., 2021). La coexistencia de incompetencia cronotrópica -limitación para incrementar la frecuencia cardíaca en respuesta a demandas metabólicas- se ha descrito 24% (n=27) de los supervivientes bradicárdicos de Covid 19 leve/moderado en pruebas de ejercicio (Zhou et al., 2021), y en 47% vs 13% a 35.7% de los pacientes hospitalizados por Covid 19 severo bradicárdicos vs no bradicárdicos, respectivamente. La correlación de incompetencia cronotrópica estudiado en pacientes hospitalizados es el fenómeno de bradicardia relativa -falla en la frecuencia cardíaca para elevarse 10 lpm por cada  $1^{\circ}\text{C}$  de incremento de la temperatura corporal a partir de fiebre de  $38.3^{\circ}\text{C}$ - (Capoferri et al., 2020)(Yan et al., 2021). Por mucho, la variedad clínica mas estudiada a la fecha es la de bradicardia absoluta. Recientemente un estudio demostró que puede ser un biomarcador de mortalidad de acuerdo a los criterios AHA (Hlatky et al., 2009; Kumar et al., 2021). Tiene un riesgo relativo de 6.59 (IC 95% [2.83–15.36]) comparado con aquellos con frecuencias  $\geq 60$  lpm, cuando se describe en la subpoblación caracterizada por edad  $>60$  años, obesidad, sexo masculino, raza blanca resultando en un modelo con varianza de 19.6% (Nagelkerke R<sup>2</sup>),

y una clasificación correcta de 88.6% de los casos ( $X^2(5)=47.10$ ,  $p < .001$ ). Además, la edad  $>60$  años (OR de 2.77, (95% CI [1.25–5.27])) y la magnitud de la bradicardia ( $< 60$  lpm de 17.7% vs  $< 50$  lpm de 25.5%) pueden sub estratificar las predicciones de dicho modelo (Kumar et al., 2021). No obstante, en otro estudio la bradicardia absoluta vs profunda aparentemente no tuvo relación con la admisión a UCIA, ni con el requerimiento de oxígeno hospitalario (Stancampiano et al., 2021). Sólo un estudio ha reportado la incidencia desenlaces duros descritos para la bradicardia relativa, siendo de 20% para admisión a UCIA, 18% para necesidad de intubación endotraqueal y 3% para ocurrencia de muerte. Sin embargo la definición de bradicardia relativa usada por los autores no fue válida.

A la fecha, se ha intentado precisar la biopatología de ambas variedades subseleccionando casos con exclusión de algunas causas intrínsecas y extrínsecas independientes a Covid 19. Entre las intrínsecas se encuentran las asociadas a algunos medicamentos (anti arrítmicos, afectación nodal) (Gatto et al., 2021; Kumar et al., 2021; Stancampiano et al., 2021), el componente hipóxico de a neumonía (Kumar et al., 2021), electrolítico (Chinitz et al., 2020), y posterior a dispositivos médicos (Kumar et al., 2021). En cuanto a las intrínsecas, se han excluido causas del tipo agónicas/rápido deterioro (Abid et al., 2020), trastornos del ritmo y/o cardiopatía isquémica previas (Abid et al., 2020; Gatto et al., 2021), así como aquellas con signos de miocarditis, y disfunción de ventrículo izquierdo (Abid et al., 2020). No obstante los casos siguen encontrándose pese a dichas exclusiones. Las teorías vigentes al respecto apuntan a una posible contribución multifactorial (Goette et al., 2020), y no parecen existir factores protectores claros. Un estudio señaló la persistencia de la bradicardia inducida por Covid 19 en el 77.8% de pacientes con

remdesivir, un antiviral de acción directa en Covid 19 (Stancampiano et al., 2021). Esos mismos autores señalan que pudiera existir una tendencia a revertir la bradicardia inducida por Covid 19 tras el uso de lenzilumab (NNT de 8,  $p= 0.030$ ), al bloquear el fenómeno inflamatorio (Goette et al., 2020). Sin embargo, pocos estudios, han analizado los desajustes en el sistema nervioso autónomo a la hipoxia durante la hospitalización. Los postulados de Bickler P. et al. sugieren que la bradicardia es parte de una respuesta desadaptativa a la hipoxia que termina empeorando el daño ocasionado por la misma. Postulan que dicha respuesta desadaptativa es relevante ya que en neumonía por SARs CoV 2 “la causa proximal de daño tisular en la hipoxemia profunda es la insuficiencia de la compensación cardiovascular, no la hipoxia per se” (Bickler et al., 2021). Teóricamente el fenómeno autónomo de compensación cardiovascular a la hipoxemia normal lleva a un incremento en el gasto cardiaco, con sinergismo de la modulación de la frecuencia cardiaca y en menor medida un aumento moderado de la presión arterial, para sostener >25% de la entrega de oxígeno a los tejidos por encima del umbral crítico de anaerobiosis (Bickler et al., 2021). En este escenario, pudiera cobrar mayor peso una incapacidad cronotrópica para dinamizar al sistema cardiovascular para cubrir las demandas metabólicas al momento, que la existencia en reposo de bradicardia absoluta per se en escenarios sin estrés importante. Sin embargo, calificamos dicho enunciado como postulado, pues no existen diseños experimentales directos que lo sostengan aún. La mayoría de la evidencia congruente con dichos postulados es indirecta y se puede aludir observando los efectos de la hipoxia inducida por neumonía por SARs-CoV 2 en el perfil circulatorio de dichos pacientes. Por ejemplo, para el brazo de acción vascular, Vicenzi et al. ya describieron que una pendiente  $\leq 6.666$  para la covariación entre el gradiente alveolo-

arterial de oxígeno ( $\Delta A-aO_2$ ) y la presión arterial media (PAM) se asoció a peores desenlaces en una serie de casos de  $n=32/40$  (80%) pacientes con Covid 19 a partir del día 4.25 de internamiento (Análisis de Poon:  $\Delta A-aO_2/PAM$ ,  $R^2=0.757$ ;  $p<0.0001$ ) (Vicenzi et al., 2020). Sin embargo, dicho estudio no describió la frecuencia cardíaca de los pacientes. Para el brazo de acción cardíaco, Khodadadi et al 2020 describieron en pacientes con Covid 19 no intubados, distintivamente eupneicos, monitorizados no invasivamente, que una covariación inversa entre carga de frecuencias cardíacas bajas y eficiencia vagal ( $r = -0.53$ , IC 95%:  $-0.73, -0.24$ ), aumentó la duración de la estancia intrahospitalaria (+19.27%) ( $n=40$ ). Esta figura podría aludir que la bradicardia inducida por Covid 19 conllevaría una desvinculación entre la frecuencia cardíaca intrínseca y el sistema nervioso autónomo.

No es factible someter a pacientes internados con neumonía severa por Covid 19 a retos de tolerancia al ejercicio, pero se sabe que si existe incompetencia cronotrópica (71% de la frecuencia cardíaca máxima predicha por edad) en pacientes con secuelas post Covid 19. Al respecto, Joris et al estudiaron el cambio cardiorespiratorio en  $n=14$  supervivientes de SIRA por Covid 19 que cursaron  $\geq 7$  días en UCIA sometidos a pruebas de tolerancia al ejercicio incrementales al mes 3 posterior a su alta. En ellas, los pacientes mostraron incompetencia cronotrópica, aludida por un descenso de -5% en la pulsoximetría (98 a 93%), menor tolerancia al reto de ejercicio (40% del máximo predicho), un menor consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) que el máximo predicho (27.1 mL/min/kg [18.6–29.7 mL/min/kg]) y exceso de anaerobiosis (77.5% (70.2–82%) al momento del  $VO_2$  pico) después de 3 minutos de iniciada la prueba (Joris et al., 2021). En pacientes hospitalizados, la fiebre podría considerarse un reto por hipermetabolismo progresivo a partir de la 2 semana de

inicio de síntomas (Joris et al., 2021; Niederer et al., 2021; Yu et al., 2020), y la curva de frecuencia cardiaca-temperatura corporal (Regla de Liebermeister) (Cunha, 2000), aludida en la bradicardia relativa, es un índice que puede denotar incompetencia cronotrópica, aunque dejaría en duda si la misma se debiera a falla en la frecuencia cardiaca intrínseca humana (Jose & Collison, 1970) y/o a disautonomía (Larue et al., 2021). A conocimiento del autor del presente trabajo, no se ha estudiado el vínculo entre insuficiencia respiratoria ni falla en la compensación cardiovascular ante la hipoxia propuesta por Bickler et al (Bickler et al., 2021) definida como: 1) acidemia y/o lactatemia, 2) reducción del pO<sub>2</sub> venoso u oximetría tisular reducida, 3) inestabilidad hemodinámica que requiera bioaminas, 4) incremento en la labilidad de la presión arterial con cambio de posición, 5) bradicardia, arritmias, cambios isquémicos en ECG, variabilidad en frecuencia cardiaca incrementada y/o 6) Incremento en los niveles de troponinas séricas o reducción en la contractilidad miocárdica (Bickler et al., 2021), con la bradicardia relativa inducida por Covid 19.

**TABLA 1: Epidemiología descrita para los tipos de bradicardia inducida por SARS-CoV2 vs no Covid 19**

	No Covid 19	Covid 19	
		Absoluta	Relativa
<b>Incidencia (%)</b>	30-40	6 - 40	26 - 56
<b>Demografía</b>			
Hombres (%)	70-80	70-81	51 -72.2
Edad (años)	60- 80	60-70	45.5 - 68
IMC	>30	30.41	23.7
Diabetes mellitus (%)	24.7 - 47.5	25 - 33	9.3 - 19
Hipertensión (%)	70 - 85	33 - 100	4.8 - 42.8
Enfermedad renal crónica (%)	25.8 - 55	30.3	23.7
<b>Presentación clínica</b>			
<b>General</b>			
Sinusal	87	33.3 - 100	**



No sinusales	12.8	66.7	**
<b>Asintomáticas</b>			
Tiempo síntomas-a-hospitalización (días)	NA	3.5 (0-30)	9 (2–25)
<b>Sintomáticas agudas (&lt;1 hora)</b>			
Tiempo PCR-a-bradicardia de 1 día (días)	NA	1 (1-58)	**
Tiempo bradicardia-a-colocación de marcapasos definitivo (días)	NA	5 (1-28)	**
<b>Presentación Electrofisiológica</b>			
Bloqueo AV avanzado	48	55.9	**
Sinusal	17	15.3	**
Arresto sinusal	15	5.1	**
<b>Con indicación de marcapaso</b>			
Bloqueo AV (%)	78	**	**
Sinusal (%)	19	**	**
Hipersensibilidad del seno carotídeo (%)	3	**	**
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>			
Respuesta al manejo inicial			
Corrección de desencadenantes #,&			
Éxito sostenido (%)	80	54.4	**
Éxito transitorio/fallido (%)	30	**	**
Indicación de marcapaso (%)	20	0.16 - 0.50	**
<b>Pronóstico</b>			
<b>Intrahospitalario</b>			
Mortalidad (%)	16	23.6 - 50	5.3 - 16.6
Ingreso UCIA (%)	0.006 - 1	35	9.5 - 23.3
Ventilación mecánica invasiva (%)	.@	35	Δ
<b>Ambulatorio</b>			
<b>Sobrevida</b>			
Daño AV	52% a 120 meses	**	**
Daño sinusal	37% a 120 meses	**	**
Daño de seno carotídeo	1% a 120 meses	**	**

NA, no aplica

\*\* Se desconoce

@ Varía según la etiología

# No inducida por SARS-CoV2: Manejo de trombólisis, corrección de electrolitos, retiro de cronotrópicos negativos) con atropina, cronotrópicos positivos y/o antídotos.

& Inducida por por SARS-CoV2: Manejo de la neumonía por Covid 19

Δ Capoferri et al reportaron 18%, pero su definición operativa para bradicardia relativa no fue la de Cunha

## **Planteamiento del Problema**

Nuestra pregunta de investigación, versa sobre si ¿En pacientes hospitalizados por neumonía severa por Covid 19 (Criterios NIH) la bradicardia sinusal relativa en los primeros 4 días de hospitalización, es una variable predictiva temprana de ventilación mecánica? Pretendemos explorar si la respuesta a tal figura estaría mediada por falla compensatoria cardiovascular al reto hipóxico por Covid 19; y si la bradicardia relativa puede intensificar ésta última.

## **Objetivos General y Específico**

### **Objetivo General**

- 1) Contrastar la hipótesis de que la bradicardia relativa en cualquier momento dentro de los primeros 4 días de hospitalización por neumonía grave Covid 19 (Criterios NIH) se asocia a mayor incidencia de ventilación mecánica en cualquier momento de la hospitalización.

### **Objetivos Específicos**

- 1) Explorar la hipótesis de que la bradicardia relativa en pacientes hospitalizados por neumonía severa por Covid 19 (Criterios NIH) se asocia a mayor ocurrencia de insuficiencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia al día 4 de hospitalización
- 2) Explorar la hipótesis de que la bradicardia relativa y la insuficiencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia son más comunes pacientes hospitalizados por

neumonía severa por Covid 19 (Criterios NIH) al momento que requirieron intubación endotraqueal en comparación a aquellos que no la requirieron

## **Hipótesis**

### **Hipótesis nula**

En pacientes hospitalizados por neumonía severa por Covid 19 (Criterios NIH) a cualquier momento de la hospitalización, la bradicardia sinusal relativa en los primeros 4 días de hospitalización NO predice mayor incidencia de ventilación mecánica

### **Hipótesis alterna**

En pacientes hospitalizados por neumonía severa por Covid 19 (Criterios NIH) a cualquier momento de la hospitalización, la bradicardia sinusal relativa en los primeros 4 días de hospitalización SI predice mayor incidencia de ventilación mecánica

## **Justificación**

México es uno de los países más afectados por la epidemia de Covid 19, el tercero con más muertes en América (48). Una vez reconocida la irrupción de la pandemia en nuestro país, la Secretaría de Salud Mexicana activó el plan de reconversión de las unidades hospitalarias para priorizar la recepción y atención de pacientes con síntomas respiratorios (49)(50). Se reconoce que los detalles de dicho plan se formularon tardía y descoordinadamente (48). Por un lado, la federación emitió algunos lineamientos breves para la atención hospitalaria de pacientes con Covid 19, particularmente enfocados en el soporte hemodinámico con líquidos intravenosos y con vasopresores en pacientes con

choque, sobre ventilación mecánica, sedo analgesia en pacientes con SIRA, nutrición y anticoagulación (50)(51). Por otro permitió la proliferación de protocolos de locales adaptados a las necesidades de cada región y/o sede, por ende heterogeneidad en los abordajes en los pormenores del manejo en los pacientes hospitalizados. Dicha heterogeneidad se basa en la intra población de las recomendaciones de organismos internacionales británicos, Americanos y/o europeos y la experiencia local (52). Pese a dichos abordajes, el exceso de mortalidad de la Semana epidemiológica siguió siendo alta (53). No se sabe si la coexistencia de bradicardia impacta en dichas cifras. Explorar la utilidad como biomarcador de la bradicardia relativa para señalar hipoxia no compensada, daría pie a explorar en estudios clínicos estrategias para maximizar la captación oxígeno más tempranamente (prono, metas de saturación por encima de 92%, intubación endotraqueal temprana), ahorro del consumo del mismo (antipiréticos con horario, hipotermia compasiva), así como retirar fármacos con efectos cronotrópicos negativos en esta subpoblación de pacientes con Covid 19 severo (Criterios NIH). La principal vía de disseminación de la información de este trabajo será su publicación en alguna revista indexada. De llevarse a cabo futuras validaciones externas de este trabajo, su implementación va desde nivel local (proyecto de mejora en nuestro hospital), hasta internacionales. La flexibilidad de los protocolos para atención de Covid 19 en México hace factible iniciar modificaciones en la práctica a nivel local. No obstante, de momento dado que no es posible argumentar cuál es el valor clínico de detectar bradicardia relativa, el presente estudio es exploratorio.

### **Alcance del Estudio**

El presente es un estudio observacional retrospectivo, por ende, hay alta posibilidad de que no todos los pacientes que se ingresen cuenten con todas las mediciones, y el resultado del análisis estadístico pierda poder al sub seleccionar pacientes con todas las mediciones completas. Existe el riesgo de que en la consecución de los objetivos específicos, no contemos con suficientes estrategias post hoc para controlar todos los potenciales confusores. Es un hecho que no tendremos certeza definitiva sobre la hemodinamia asociada a la bradicardia relativa, pues durante la atención en la pandemia por SARS-CoV 2, ni el gasto cardiaco indexado ni el consumo de oxígeno se midieron en piso rutinariamente.

## Capítulo 2 – Marco teórico

La bradicardia inducida por Covid 19 parece ser un tipo de arritmia con un perfil fisiopatológico, epidemiológico y clínico distinto a los estudiados previamente en cardiología (Tablas 1). Pero, aunque cada vez recibe más interés por parte de la comunidad científica, todavía se necesitan llenar brechas de conocimiento importantes antes de darle un lugar en la medicina clínica. En primer lugar, la epidemiología clínica de la misma no es precisa, pues no se han usado las mismas definiciones operativas entre todos los estudios publicados. Debido ello, para efectos de la presente tesis, presentó la recopilación de las siguientes definiciones operativas:

- Bradicardia absoluta: Frecuencia cardiaca  $<60$  lpm
- Bradicardia profunda: Frecuencia cardiaca  $<50$  lpm
- Incompetencia cronotrópica: Limitación para incrementar la frecuencia cardíaca en respuesta a demandas metabólicas (80% reserva de frecuencia cardiaca, definida como la resta entre la frecuencia cardiaca máxima ( $220$  lpm menos  $0.7 \times$  la edad del paciente) menos la real.
- Bradicardia relativa (Criterios de Cunha et al., 2001): Falla en la frecuencia cardiaca para elevarse  $10$  lpm por cada  $1^{\circ}\text{C}$  de incremento de la temperatura corporal a partir de fiebre de  $38.3^{\circ}\text{C}$ - si se cumple:
  - Edad  $\geq 13$  años
  - Temperatura corporal  $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$
  - Medición de pulso y temperatura simultáneos
  - Ritmo sinusal normal

- Exclusión de arritmias, bloqueo AV de segundo/tercer grado, marcapaso, medicamentos cronotrópicos negativos.

En segundo lugar, su biopatología, perfil circulatorio y consecuencias sistémicas siguen siendo desconocidas. Sin embargo ya existen teorías que intentan concatenar su incidencia con desenlaces clínicos duros (Figura 1).

Con respecto a la incidencia, en la tabla 2 se hallan comparadas la distribución de etiologías responsables de la bradicardia no inducida por SARs CoV2 contra las inducidas por SARs CoV2. Pareciera que ambas variedades de bradicardia inducida por SARs-CoV2 existen incluso después de excluir todas las causas más comunes de la bradicardia tradicionalmente conocidas a la fecha. Por otro lado, se comienza a especular si la bradicardia inducida por SARs CoV2 pudiera estar asociado a algún defecto autonómico (última fila de la tabla 2), como lo describen Jose et al (Jose et al., 1970) y Khodadadi et al (Khodadadi et al., 2021).

**TABLA 2.- Potenciales biopatologías de la bradicardia relativa en neumonía por SARs CoV 2 excluidas a la fecha**

Mecanismos de bradicardia	No inducida por Covid 19	Inducida por Covid 19
<b>Perturbación primaria del automatismo cardiaco y/o conducción</b>	49%	<u>Existe pese exclusión de:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos del ritmo previos</li> <li>• Condiciones con signos de miocarditis, y disfunción de ventrículo izquierdo.</li> </ul>
<b>Evento adverso a medicamentos</b>	21%	<u>Existe pese exclusión de:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti arrítmicos, afectación nodal</li> <li>• Otros efectos colaterales de medicamentos</li> </ul>
<b>Infarto inferior</b>	14%	<u>Existe pese exclusión de:</u> cardiopatía isquémica previa
<b>Intoxicación</b>	6%	No hay datos
<b>Desórdenes hidroelectrolíticos</b>	4%	<u>Existe pese exclusión de:</u> desbalances electrolíticos
<b>Otras:</b>	-	<u>Existe pese exclusión de:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Condiciones agónicas/rápido deterioro</li> <li>• Hipoxemia (Kumar e</li> </ul> <u>Disautonomías en estudio</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecuencia cardíaca intrínseca abatida (José et al.)</li> <li>• Desequilibrio en S.N. autónomo (Larue et al y Khodadadi et al. )</li> </ul>

Respecto al trabajo de Jose et al, él describió la existencia de déficit cronotrópico cardiaco dependiente únicamente del reto por presiones de llenado y de expulsión al momento, independiente de la influencia del sistema nervioso autónomo (frecuencia cardiaca intrínseca) en pacientes sin Covid 19 mucho antes de dicha pandemia. Su grupo de investigación describió en n=47 sujetos que a menor frecuencia cardiaca intrínseca, mayor daño miocárdico no valvular (NYHA: I =107.5 lpm vs IV= 87.6 lpm; p< 0.005), peor perfil circulatorio basal (mayor volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, menor gasto cardiaco indexado) y peor perfil de respuesta ante un reto de +25-30 mm de Hg en la presión arterial media mediante una infusión de angiotensina 0.012 a 0.025 mg/kg/min (Caída en el volumen latido, incremento de  $\geq 6$  mm de Hg de presión



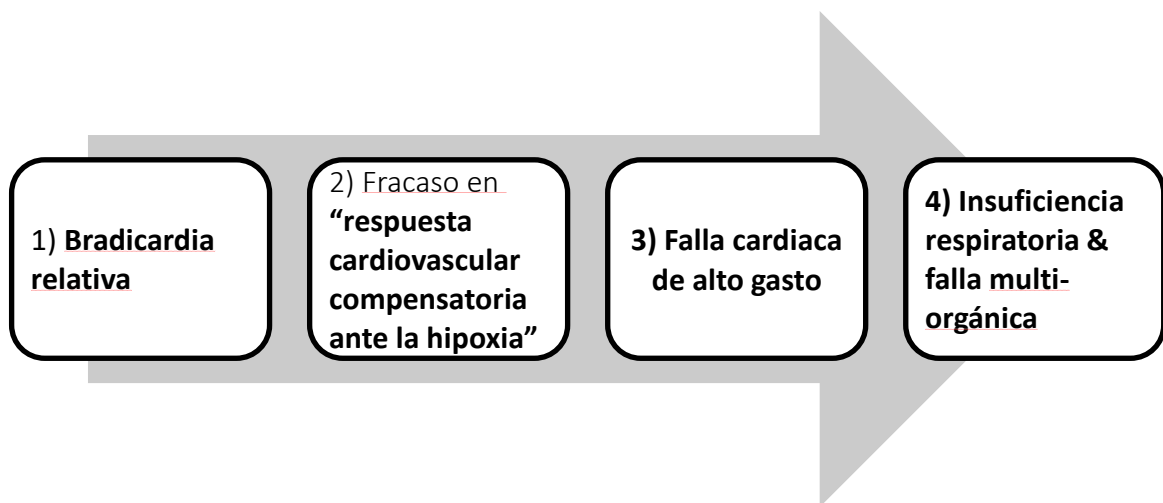
telediastólica del VI, y caída de  $\geq 15\%$  del trabajo latido del VI) (41). En otro estudio de dicho grupo, se describió que la curva de frecuencia cardiaca-temperatura corporal (Regla de Liebermeister) fue de 7 lpm por cada incremento de  $1^{\circ}\text{C}$  en  $n=8$  sujetos sanos sometidos a baños con agua a  $40^{\circ}\text{C}$  expuestos a neurobloqueo simultáneo con atropina y propanolol. Interesantemente, en neumonía por SARs CoV2, la relación de latidos por minuto a grados Celsius descrita es de 7.8 lpm por cada elevación de  $1^{\circ}\text{C}$  a partir de los de  $38.3^{\circ}\text{C}$  (Jose et al., 1970). En el estudio de Jose et al, los autores sugirieron que los latidos restantes descritos para la regla de Liebermeister, pudieran denotar el papel modulador del cronotropismo cardíaco circunscrito al sistema nervioso autonómico. Por ende, es plausible que quizá los pacientes con bradicardia inducida por SARs CoV2 estén desvinculados de un sistema nervioso autonómico funcional. Notoriamente, Larue et al analizó pacientes bradicárdicos con Covid 19 con monitoreo Holter y 50% de mortalidad al final del seguimiento de su estudio, reportando que el 30% de los casos cursaron con disautonomía ( $\text{SDNN} < 100 \text{ ms}$ ) (39).

Las consecuencias sistémicas de bradicardia relativa inducida por SARS-CoV2 pudieran ser mayores en momentos de mayor reto fisiológico (Postulados de Bickler). Pey-Jen et al reportaron que en pacientes hospitalizados con neumonía por Covid 19 crítica sin bradicardia absoluta, un tipo de reto fue el estado hipermetabólico, que implicó una tasa metabólica basal y un  $\text{VO}_2$  al 7 día de iniciados los síntomas de 4044 kcal/d y 585 mL/min (416-798 mL/min), respectivamente. Skeley et al, describieron que incluso posterior al internamiento, el máximo  $\text{VO}_2$  alcanzable por  $n= 71$  supervivientes de Covid 19 sin bradicardia absoluta pero con incompetencia cronotrópica (71% de la frecuencia cardíaca máxima) sometidos a pruebas de ejercicio incremental fue menor en 640 ml/min y con más

anaerobiosis al comparar con n=73 controles sin Covid 19 previo ( $2.24 \pm 0.9$  L/min), ajustados por edad, peso y talla. El análisis multivariado de este estudio demostró que la presencia de déficit en VO<sub>2</sub> máximo en los pacientes post Covid 19 es predicho por incompetencia cronotrópica aunada a menor volumen latido y TAPSE, y a la mayor diferencia arteriovenosa de oxígeno tisular ( $r^2= 0.91$ ;  $p=0.001$ ). Esto contrasta con un estudio hecho en n=18 pacientes supervivientes de Covid 19 sin bradicardia absoluta ni incompetencia cronotrópica, en quienes la compensación cardiovascular compensatoria fue efectiva a un reto de +30% en la tasa de extracción de oxígeno (prueba de tolerancia al ejercicio), manteniendo predominantemente un aumento en la frecuencia cardiaca (+17%;  $p= 0.009$ ), y en menor medida en la presión arterial sistólica (+ 30 mm de hg;  $p=0.020$ ) (Baratto et al., 2021) que previno un descenso en la pulsioximetría (96%;  $p=NS$ ).

No se ha estudiado empíricamente la posibilidad de que la bradicardia relativa inducida por SARsCoV2 conduzca a un estado de falla cardiaca de alto gasto (Tabla 3). Lo poco que existe para contrastar el perfil circulatorio potencial de ambas variedades de bradicardia inducida por SARsCoV2 con el descrito para casos de bradicardia no inducida por SARsCoV2 se recopila en la tabla 4. Ambas variedades de bradicardia inducida por SARsCoV2 parecieran exhibir una menor PAM, y menor grado de congestión (BNP o NT-pro-BNP) que los casos de bradicardia no Covid 19. Las frecuencias cardiacas en reposo son diametralmente diferentes entre ambas variedades inducidas por SARsCoV2, y no hay descripciones sobre sus respectivos gastos cardiacos indexados, ni E/E'. De manera muy interesante, el estudio de Busana et al. 2020 (n=26) vinculó una PAM de 82, y una frecuencia cardiaca en reposo de 72 lpm con dos ítems de falla cardiaca de alto gasto: resistencia vascular sistémica subclínicamente menor ( $1,302 \pm 141$  dyn·s·cm<sup>-5</sup>·m<sup>-2</sup>) y un

gasto cardiaco indexado de  $4.92 \pm 0.73 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$  (Tabla 5). Cabe aclarar, sin embargo, que dicho autor no estratificó los correlatos de falla cardiaca de alto gasto para pacientes con bradicardia relativa. Empero, dichas cifras de PAM y de frecuencia cardiaca en reposo se aproximan más al de bradicardia relativa que a la de absoluta (Tabla 4). No se han estudiado los postulados de Bickler ni los criterios de falla cardiaca de alto gasto con alguna forma de bradicardia en Covid 19, pero en un estudio de predictores de mortalidad a 90 días en pacientes con Covid 19 ingresados a UCIA por necesidad de intubación  $n=820/2233$  (37%), ésta tuvo correlación como una PAFI  $<100$  y un componente cardiovascular de SOFA  $\geq 3$  (falla circulatoria con necesidad de aminas) durante las primeras 24 horas de peri-intubación (45). En otro estudio por Carrara et al en  $n=21$  pacientes sépticos sin Covid 19, la reducción  $\geq 5$  puntos del SOFA -la mejoría de un puntaje de falla multiorgánica- siguiendo guías de práctica clínica, pareciera ser distintivamente menos efectiva ( $n=7$ ) en aquellos con menor corrección en la PAFI ( $+35.8$  (-199.2 a+47.2;  $P=NS$ ) y menor frecuencia cardiaca (70 vs 85 lpm;  $p<0.05$ ) a 64 horas de tratamiento (46).



**Figura 1.- Teoría que intenta concatenar la incidencia de bradicardia inducida por SARs CoV2 con desenlaces clínicos duros**

**TABLA 3: Características congruentes con falla cardiaca de alto gasto en pacientes con neumonía por SARs CoV2**

Crterios falla cardiaca de alto gasto	Neumonía por SARS CoV 2	Bradicardia inducida por SARS CoV 2
<b>Crterios Framingham para falla cardíaca</b>	3 a 25% desarrollan posterior al ingreso de novo	
<b>Gasto cardiaco o gasto cardiaco indexado <math>\geq 8</math> L/min o <math>&gt;3.9</math> L/min/m<sup>2</sup>, respectivamente</b>	<b>Correlaciones (n=11):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\downarrow 17.58</math> mmHg de PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub></li> <li>• <math>\uparrow 1</math> L/min/m<sup>2</sup> de GCi</li> <li>• <math>\uparrow 0.05</math> fracción de shunt pulmonar</li> </ul>	<b>NO SE HAN ESTUDIADO</b>
<b>Comorbilidades con:</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alto consumo de oxígeno</li> <li>• Reducción en la resistencia vascular sistémica</li> </ul>	Al 7 día de iniciados los síntomas (n=7): <ul style="list-style-type: none"> <li>• TMB = 4044 kcal/d</li> <li>• VO<sub>2</sub>= 585 mL/min (416-798 mL/min)</li> </ul> <b>Regresión de Poon (n=40; R<sup>2</sup>=0.78; p&lt;0.0001)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\downarrow \Delta A-aO_2</math></li> <li>• <math>\downarrow PAM</math></li> </ul>	

**TABLA 4: Perfil circulatorio en pacientes con bradicardia con o sin infección por SARs CoV-2**

Variables circulatorias	Bradicardia sintomática no Covid	Bradicardia en Covid 19	
		Bradicardia absoluta	Bradicardia relativa
<b>Perfusión tisular</b>			
PAM (mm de Hg; IQR)	96*	83.3 (78.3-93)	85.7*
PAS (mm de Hg; $\pm$ DE ó IQR)	148 $\pm$ 28	116 (107.5 - 125)	116 (80–170)
PAD (mm de Hg; $\pm$ DE ó IQR)	70 $\pm$ 16	70 (60-78)	70.5 (51–124)
<b>Frecuencia cardiaca en reposo (lpm)</b>	39 $\pm$ 5	36 (32.8 - 40)	73.53- 84
<b>BNP (pg/ml)</b>	238 $\pm$ 237	**	5.8 (5.8–43.2)
<b>NT-pro-BNP (pg/mL; <math>\pm</math>DE ó IQR)</b>	2527 $\pm$ 3243	677 (55.3–3814)	**
<b>Troponina T hs (ng/L; IQR)</b>	-	7.0 (0.029–94.4)	**
<b>FEVI (%; <math>\pm</math>DE ó IQR)</b>	67 $\pm$ 9	55.0 (55.0–60.0)	**
<b>E/e' (<math>\pm</math>DE)</b>	13 $\pm$ 7	**	**
<b>Gasto cardiaco indexado (L/min/m<sup>2</sup>; <math>\pm</math>DE)</b>	1.6 $\pm$ 0.4	**	**

\* Estimado de PAD y PAD promedio reportadas en el estudio

\*\* Se desconoce

**TABLA 5: Perfil hemodinámico no invasivo de falla cardiaca de alto gasto en estudio Busana et al 2020**

Neumonía severa por Covid 19	RVS normal (n=11)	RVS baja (n=12)
<b>FC (lpm, <math>\pm</math>DE)*</b>	83 $\pm$ 7	71 $\pm$ 13
<b>PAM (mmHg; <math>\pm</math>DE)*</b>	84 $\pm$ 7.4	82 $\pm$ 8.3
<b>DO<sub>2</sub>i (ml·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>; <math>\pm</math>DE)*</b>	642.9 $\pm$ 129.4	859.4 $\pm$ 217.7
<b>PAFI (%; <math>\pm</math>DE)*</b>	316 $\pm$ 79	233 $\pm$ 108
<b>A-aO<sub>2</sub> (mmHg; <math>\pm</math>DE)*</b>	168 $\pm$ 120	73.05 $\pm$ 52
<b>pH (<math>\pm</math>DE)</b>	7.47 $\pm$ 0.04	7.45 $\pm$ 0.02
<b>Índice cardiaco(l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>; <math>\pm</math>DE)**</b>	3.68 $\pm$ 0.58	4.92 $\pm$ 0.73

\*p<0.05

\*\*p<0.001

Pese a la plausibilidad de los descrito anteriormente poco de lo publicado es conclusivo a la fecha para responder nuestra pregunta por 2 razones:

- 1) Las propuestas sobre la biopatología y consecuencias sistémicas de la bradicardia relativa inducida por SARsCoV 2 son teóricas
- 2) Hay limitaciones importantes al respeto de la confiabilidad de sus estimaciones y capacidad para generalizar en base a lo que se haya publicado pues existe:
  - a. Potencial sobreestimación ecológica y pronóstica aunado a la heterogeneidad para definir bradicardia relativa.
  - b. Alto potencial de sesgo de selección de tipo de tiempo de ventana (ningún estudio ha hecho énfasis en si el seguimiento se inició en algún punto común de Covid 19 y/o bradicardia inducida por Covid 19)
  - c. Potencial imprecisión pronóstica y terapéutica:
    - i. Pobre manejo de variables de confusión de todas las series de casos (agentes cronotrópicos negativos)
    - ii. No ajustar exhaustivamente por causas extrínsecas y/o incluir pacientes con historia previa de bradicardia
    - iii. No establecer temporalidades regulares para el monitoreo de los pacientes (sesgo de información).

## Capítulo 3 – Metodología

### Diseño del estudio

#### *Descripción del estudio*

Cohorte observacional, retrospectiva con cálculo muestral probabilístico

#### *Fundamentos para el diseño del estudio*

*Retrospectivo*; porque la captura de los datos se hará a través de los expedientes médicos de pacientes atendidos en TecSalud, de Marzo del 2020 a Diciembre del 2021, denotando pacientes ya atendidos, con una evolución y un desenlace ya ocurrido en para la fecha de hoy.

*Observacional*; porque no ocurrirá ninguna intervención por parte de los investigadores, se capturarán datos producto de la atención guiada por los mejores estándares de atención médica, en interés del bienestar del paciente.

#### **Fundamentos para la población de pacientes**

El presente estudio reclutará los pacientes vistos en el Hospital San José, un hospital de tercer nivel con n=60 camas para cuidados intensivos y n=100 camas de hospitalización en piso, y miembro de la división TecSalud de La Fundación “Santos y De la Garza Evia”. Dicho centro cuenta con un protocolo intrahospitalario homogéneo, en mejora continua, diseñado para para reducir la mortalidad por Covid 19 mediante el manejo efectivo de pacientes hospitalizados desde Marzo del 2020 (Primer caso en México el 11 de Marzo del

2020) y una archivo clínico donde será posible realizar la consulta. Tal protocolo fue elaborado y es actualizado periódicamente por un equipo multidisciplinar especializado en el manejo de pacientes con Covid 19 integrado por médicos Internistas n=6, Urgenciólogos, Neumólogos n= 6, Intensivistas n=12, Infectólogos n=8 y Químicos de Farmacia pertenecientes a la Fundación TecSalud. Tal protocolo provee de recomendaciones para la sedación/analgesia, terapia respiratoria no invasiva, manejo de líquidos, soporte nutricional, complicaciones cardiovasculares, manejo antiinfeccioso, monitorización farmacológica y clínica, y complicaciones (tormenta citocínica, coagulopatías). Tres empresas dedicadas al análisis del sector Salud mexicano (Expansión, Blitudela y la Fundación Mexicana para la Salud (Funsalud)) establecieron al Hospital San José como el noveno mejor hospital de México desglosando su desempeño por puntaje general de 78.39, en base a su pool de talento Médico (20%) de 45.2, tecnología (20%) de 90.55, procesos (40%) de 71.37, resultados (10%) de 95.19 y percepción (10%) de 31.8 (54). Al último informe interno, el 28/10/2020, este centro ha atendido n=1836 pacientes con Covid 19, con tasas de mortalidad de 8% en piso y 20% en UTIA. Dicho hospital es uno de los n= 30 hospitales Covid 19 en Nuevo León (55). Este estudio es un diseño de primera vez, no parte de alguna base de datos previa.



## **Materiales y métodos**

### **Pacientes**

Planeamos un estudio que describa la incidencia de ventilación mecánica en pacientes expuestos a bradicardia inducida por Covid 19 vs un grupo que no la tuvo durante la hospitalización, siguiendo la proporción de no expuestos: expuestos de Umeh et al (4.4:1) (19). Umeh et al reportaron una incidencia de ventilación mecánica en el 12% de los que no tuvieron bradicardia. Si la ventilación mecánica para el grupo que si está expuesto a bradicardia inducida por Covid 19 es de 31%, necesitaremos estudiar 40 pacientes con bradicardia inducida por Covid 19 y 176 pacientes que no la hayan tenido para rechazar la hipótesis nula de que la incidencia de ventilación mecánica es la misma en pacientes expuestos a bradicardia inducida por Covid 19 vs los que no la tuvieron, con una probabilidad (Poder) de 0.8. El error de probabilidad tipo I asociado con este contraste de hipótesis nula será de 0.05. Usaremos una prueba no corregida de Chi<sup>2</sup> para evaluar esta hipótesis

### **Muestra**

Se incluirán como mínimo n=216 pacientes; n=176 sin bradicardia relativa y n=40 con bradicardia relativa

Se llegó a este número siguiendo la fórmula para calcular la muestra propuesta por Casagrande J.T. et al, programada en el software “PS Power and Sample Size Calculations” Version 3.0, Enero, 2009:

Donde se utilizaron los siguientes parámetros:

- Tamaño de población finita (N=216)
- Nivel de confianza para una seguridad del 95% (Z)

- Probabilidad de que ocurra el evento en expuestos % - éxito (p=31%)
- Probabilidad de que ocurra el evento en no expuestos % - fallo (q=12%)
- Precisión absoluta del 5% (e)

### **Criterios de Inclusión**

#### **- Criterios Generales**

1. Edad de 18 años o mayor
2. Hospitalización con diagnóstico confirmado de neumonía por Covid 19, definida de acuerdo a los siguientes criterios
  - a. Persona de cualquier edad que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y neumonía severa por Covid 19 confirmada
    - i. Presentar en los últimos 7 días haya al menos uno de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) o cefalea (Dolor de cabeza intenso y persistente), acompañado al menos de una de las siguientes manifestaciones: Disnea grave, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico, anosmia, disgeusia, diarrea, escalofríos
    - ii. Hospitalizados por neumonía severa, según 2 de los criterios de la NIH (NIH, 2020):
      1.  $\text{SpO}_2 < 94\%$  al aire ambiente, una  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2, < 300$  mm Hg, o una frecuencia respiratoria  $> 30$  respiraciones por minuto
      2. Infiltrados  $> 50\%$
    - iii. Que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio emitido por el InDRE o laboratorios reconocidos por el InDRE.

3. Al menos un episodio de fiebre arriba de 38.9 °C durante internamiento
4. Cumplir  $\geq 7$  días de inicio de síntomas por infección con Covid 19
5. Cumplir  $\geq 4$  días de hospitalización en piso
6. Sólo incluiremos pacientes que cuenten con el “Aviso de Privacidad” de TecSalud firmado, autorizándonos entonces el uso confidencial de la información de su internamiento para finalidades secundarias de tipo académico, de investigación médica y generación de tesis

### **Criterios de Exclusión**

1. Comorbilidades cardíacas particulares: Enfermedad valvular, cardiomiopatía, fibrilación auricular, bloqueo AV de segundo/tercer grado, enfermedades del nodo sinoauricular, presencia de marcapasos, falla cardíaca con FEVI reducido estadio AHA  $\geq C$ , síndrome coronario agudo con historia  $\leq 3$  meses
2. Historia de evento vascular cerebral
3. Atletas de alto rendimiento
4. Comorbilidades endócrinas: Hiperaldosteronismo primario
5. Comorbilidades pulmonares: Síndrome de apnea obstructiva del sueño
6. Enfermedad terminal
7. Medicamentos: Uso concomitante con aliskiren o sacubitril-valsartan
8. Renal:
  - a.  $K > 5.0$  mEq/L al ingreso
  - b. Tasa de filtración glomerular estimada  $< 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>
  - c. Hipocalcemia refractaria

9. Tensión arterial:
  - a. HTAS refractaria al ingreso (Uso concomitante de >4 clases de antihipertensivos)
10. Criterios para suspender bloqueadores de RAAS desde el ingreso
  - a. Sistólicas menores a <100 mmHg
11. Ingreso a UCIA por razones de logística, organizacionales, consideraciones medicolegales
12. Choque séptico al ingreso, definido según la definición de Sepsis-3 de SSC:
  - a. SOFA score con  $\geq 4$  puntos
  - b. Necesidad de vasopresor para mantener PAM arriba de 65 mm de Hg pese a la reanimación con fluidos
  - c. Hiperlactatemia por encima de 2 nmol/L

### **Criterios de Suspensión**

1. Muerte
2. Medicamentos: Se censurarán al momento de uso de cronotrópicos negativos durante el internamiento.
3. Egreso a domicilio

### **Evaluación del estudio**

#### **Formas de consentimiento informado y registro de selección**

Todo paciente hospitalizado en TecSalud firma el “Aviso de Privacidad” (ANEXO), con la oportunidad de acceder o no autorizar el uso confidencial de la

información de su internamiento para finalidades secundarias de tipo académico, de investigación médica y generación de tesis.

### **Historia clínica y datos demográficos**

Se registrarán como datos basales lo siguiente:

- Demografía: Edad, Sexo
- Antecedentes personales patológicos: Historia de diabetes mellitus, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca AHA <C, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar Crónica, patología del tejido conectivo, enfermedad ulcerosa, patología hepática, hemiplejía, patología renal, neoplasias, leucemias, linfomas malignos, metástasis sólida, SIDA, y tabaquismo
- PEEA: Presencia o ausencia de disnea, tos, fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ), cefalea, artralgias, mialgias, odinofagia, rinorrea, conjuntivitis, dolor torácico, anosmia, disgeusia, diarrea, escalofríos,  $\text{SpO}_2 <94\%$  al aire ambiente
- Medicamentos antihipertensivos: bloqueadores canales de calcio, beta-bloqueadores adrenérgicos
- **Descenlaces:**
  1. Necesidad de intubación endotraqueal, definida como:
    - a. Alteración del estado de alerta
    - b. Riesgo de broncoaspiración
    - c. Acidosis descompensada severa ( $\text{pH} <7.2-7.25$ )

- d. Hipoxemia severa ( $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$  o  $\text{SaO}_2 < 90\%$ ) a pesar de soporte no invasivo máximo
  - e. Signos y síntomas de distrés respiratorio significativo o hipoxia tisular (p.ejem. frecuencia respiratoria de 25-30 cpm, uso de músculos accesorios, diaforesis, disnea, taquicardia, hiperlactatemia, etc.)
2. Falla circulatoria compensatoria ante la hipoxia, de acuerdo a los criterios de Bicker et al. posibles de verificar en retrospectivo (Bickler et al., 2021):
- a. Acidemia y/o lactatemia ( $\text{pH} < 7.3$ ; lactato  $> 2 \text{ mm/L}$  en gases venosos)
  - b. Reducción del  $\text{pO}_2$  venoso ( $< 35 \text{ mm de Hg}$ ) u oximetría tisular reducida ( $< 92\%$ )
  - c. Inestabilidad hemodinámica que requiera bioaminas ( $\text{PAM} < 65 \text{ mm de Hg}$ )
  - d. Bradicardia ( $< 60 \text{ lpm}$ ), arritmias, y/o cambios isquémicos en EKG
  - e. Incremento en los niveles de troponinas séricas ( $> 34 \text{ ng/L}$ ) o reducción en la contractilidad miocárdica (en ecocardiograma, si está disponible)

Temporalidad:

- Covid 19: Tiempo desde inicio de síntomas, tiempo al diagnóstico, tiempo desde ingreso a intubación endotraqueal

### **Exploración física**

Se registrarán diario:

- Signos vitales c/4 horas por los primeros 4 días de ingreso
  - Frecuencia cardiaca

- Estado de alerta
- Pulsoximetría
- Frecuencia cardíaca
- Presión arterial
- Temperatura corporal

### **Bradicardia relativa**

1. Criterios generales
2. Bradicardia relativa según criterios de Cunha (Cunha, 2000):
  - a. Edad  $\geq 18$  años
  - b. Temperatura corporal  $\geq 38.9$  °C
  - c. Medición de pulso y temperatura simultáneos
  - d. Ritmo sinusal normal
  - e. Exclusión:
    - i. Arritmias, bloqueo AV de segundo/tercer grado, marcapaso
    - ii. Medicamentos cronotrópicos negativos

### **Evolución:**

Se registrará únicamente si se evidencia el evento, en que magnitud y la fecha durante la hospitalización por Covid 19 de los siguiente:

- Medicamentos antihipertensivos: bloqueadores canales de calcio, beta-bloqueadores adrenérgicos

### **Estudios de laboratorio y gabinete**

El protocolo Covid 19 del Hospital San José requiere que todo paciente tenga a su ingreso biometría hemática, perfil bioquímico 24, proteína c reactiva, dímero d, ferritina, procalcitonina, VSG, interleucina 6, BNP, troponina, GGT, electrocardiograma, examen general de orina y grupo sanguíneo (RH). Estos estudios se repetirán a las 72 horas, séptimo día, y subsecuentemente cada semana. En pacientes con alto flujo o ventilación mecánica, que tengan más de 7 a 10 días recibiendo baricitinib o que hayan recibido tocilizumab, se solicitan galactomanano sérico y/o bronquial. Paciente que lleve más de 10 días de tratamiento con dosis altas de esteroides o que haya recibido tocilizumab y que presente deterioro respiratorio se solicita galactomanano sérico, cargas virales para CMV/VEB a la par de cultivos. En caso de estar intubado se solicitan dichos estudios de aspirado traqueal o lavado bronquioalveolar.

Para el presente estudio se registrará lo siguiente, según la calendarización del protocolo del Hospital San José:

- Marcadores cardiacos: BNP, Troponina I, CPK, CK-MB
- Gases venosos: pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, lactato
- Marcadores inflamatorios: Proteína C reactiva, Ferritina, Interleucina 6, Dímero D
- BH: Hemoglobina, Linfocitos, Neutrófilos, Plaquetas
- Perfil Bioquímico 24: Glucosa, BUN, creatinina, Osmolaridad, Sodio, Potasio, Cloro, Calcio, Ácido úrico, Colesterol, Bilirrubina, Albúmina, AST, ALT, LDH, Anion gap, Razón BUN:Creatinina
- EKG: Frecuencia cardiaca, duración del intervalo PR, duración de QRS, duración de QT, duración de QT corregido, desviación estándar de duración de QT, eje.



## Metodología

El objetivo principal de nuestro estudio se puede ejercer validando el diseño de Umeh et al en nuestra población, con la variación de que nuestra definición de bradicardia inducida por Covid 19 será la faceta relativa y no la absoluta (Umeh et al., 2022). La cohorte multicéntrica retrospectiva de pacientes con Covid 19 de Umeh et al (n=1116) es la única que ha reportado la asociación de bradicardia absoluta medida como <60 lpm, medida en 2 ocasiones separadas al menos 4 horas (n=376, 33.6%) con necesidad de ventilación mecánica (n= 116/376 (31%), OR 2.5; IC 95%: 1.29-3.44; p=0.001) a lo largo de 9 días de hospitalización (0 a 64 días). La faceta bradicárdica que estudiaremos es distinta a como la definieron estos autores, pero da pie a un cálculo muestral.

Para los objetivos secundarios pretendemos esbozar la exploración de una posibles relaciones de asociación. El presente estudio es de naturaleza observacional por razones éticas y de conveniencia, por lo que sólo buscará establecer relaciones que den precedente a la importancia de traducir nuestros hallazgos o no a estudios de tipo experimental.

**TABLA 6. Variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTU AL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACION AL</b>	<b>TIPO DE VARIAB LE</b>	<b>ESCALA DE MEDICI ÓN</b>	<b>VALOR DE VARIAB LE</b>
-----------------	---------------------------------------	--	----------------------------------	--	---------------------------------------

Edad	Años cumplidos desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento	Cuantitativa	Numérica	Años
Sexo	Definido biológicamente al nacer	Definido biológicamente al nacer	Categórica	Nominal	Hombre o mujer
Tiempo desde inicio de síntomas	Tiempo desde que inició síntomas hasta el ingreso	Tiempo desde que inició síntomas hasta el ingreso	Cuantitativa	Numérica	Días
Tiempo al diagnóstico	Tiempo desde que tuvo PCR+ para Covid 19 al ingreso	Tiempo desde que tuvo PCR+ para Covid 19 al ingreso	Cuantitativa	Numérica	Días
Tiempo desde ingreso a	Tiempo desde que ingresó a intubación endotraqueal	Tiempo desde que ingresó a intubación endotraqueal	Cuantitativa	Numérica	Días

intubación endotraqueal					
Bradicardia inducida por Covid 19	Bradicardia relativa, como potencial correlato de frecuencia cardiaca intrínseca y/o sistema nervioso autónomo abatido.	Bradicardia relativa según criterios de Cunha (6): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edad <math>\geq 13</math> años</li> <li>• Temperatura corporal <math>\geq 38.9</math> °C</li> <li>• Medición de pulso y temperatura simultáneos</li> <li>• Ritmo sinusal normal</li> </ul> 3) Exclusión: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmias, bloqueo AV de</li> </ul>	Catagórica	Nominal	Presente o ausente

		<p>segundo/tercer grado, marcapaso</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Medicamentos cronotrópicos negativos</li> </ul>			
Presencia o ausencia de Diabetes Mellitus	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de historia de infarto al miocardio	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de insuficiencia	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente

cardiaca AHA <C					
Presencia o ausencia de enfermedad vascular periférica	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de hipertensión arterial	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de enfermedad cerebrovascular	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de demencia	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente

Presencia o ausencia de , enfermedad pulmonar Crónica	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de patología del tejido conectivo	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de , enfermedad ulcerosa	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de patología hepática	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de , hemiplejía	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado	Categórica	Nominal	Presente o ausente

		en el expediente clínico			
Presencia o ausencia de patología renal	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de neoplasias	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de leucemias	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de linfomas malignos	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado	Categórica	Nominal	Presente o ausente

metástasis sólida		en el expediente clínico			
Presencia o ausencia de SIDA	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categoría	Nominal	Presente o ausente
Presencia o ausencia de tabaquismo	Diagnóstico médico	Diagnóstico médico anotado en el expediente clínico	Categoría	Nominal	Presente o ausente
Choque séptico	Estado de hipoxia generalizada por disfunción sistémica asociada a falla circulatoria secundario a un proceso infeccioso y/o	Definición de Sepsis-3 de SSC: * SOFA score con $\geq 2$ puntos * Necesidad de vasopresor para mantener PAM arriba de 65 mm de Hg pese a la	Categoría	Nominal	Presente o ausente



	proinflamatorio conocido	reanimación con fluidos * Hiperlactatemia por encima de 2 mmol/L			
Tiempo a la ocurrencia de choque séptico	Tiempo a la ocurrencia de choque séptico	Tiempo a la ocurrencia de choque séptico	Cuantitativa	Numérica	Días
Necesidad de intubación endotraqueal	Insuficiencia respiratoria tipo I, II o mixta	Intubación por cualquiera de las siguientes: 1) Alteración del estado de alerta 2) Riesgo de bronco aspiración 3) Acidosis descompensada severa	Categorica	Nominal	Presente o ausente

		<p>(pH &lt;7.2-7.25)</p> <p>4) Hipoxemia severa (PaO2 &lt; 50 mmHg o SaO2 &lt; 90%) a pesar de soporte no invasivo máximo</p> <p>5) Signos y síntomas de distrés respiratorio significativo o hipoxia tisular (p.ejem. frecuencia respiratoria de 25-30 cpm, uso de</p>			
--	--	---	--	--	--

		músculos accesorios, diaforesis, disnea, taquicardia, hiperlactate mia, etc.)			
Fecha de ocurrencia de intubación orotraqueal	Fecha	Consignado en expediente	Categórica	Ordinal	Fecha
Falla circulatoria compensatori a ante la hipoxia	Insuficiencia del brazo autonómico cardiovascula r para mantener la entrega de oxígeno manifiesta por daño tisular de acuerdo a los	La presencia de los siguientes, simultáneamen 1. Acidemia y/o lactatemia (pH <7.3; lactato >2 mm/L en gases venosos)	Categórica	Nominal	Presente o ausente

	<p>criterios de Bicker et al. posibles de verificar en retrospectivo</p>	<p>2. Reducción del pO<sub>2</sub> venoso (&lt;35 mm de Hg) u oximetría tisular reducida (&lt;92%)</p> <p>3. Inestabilidad hemodinámica que requiera bioaminas (PAM&lt; 65 mm de Hg)</p> <p>4. Bradicardia (&lt;60 lpm), arritmias, y/o cambios isquémicos en EKG</p> <p>5. Incremento en los</p>			
--	--	---	--	--	--

		niveles de troponinas séricas (>34 ng/L) o reducción en la contractilidad miocárdica (en ecocardiograma, si esta disponible)			
Fecha de ocurrencia falla circulatoria compensatoria ante la hipoxia	Fecha	Consignado en expediente	Catagórica	Ordinal	Fecha

Bloqueadores canales de calcio no al ingreso	Recepción	Consignado en expediente	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Beta bloqueadores no al ingreso	Recepción	Consignado en expediente	Categórica	Nominal	Presente o ausente
Fecha de suspensión de bloqueadores canales de calcio por evento adverso	Fecha	Consignado en expediente	Categórica	Ordinal	Fecha
Fecha de suspensión de bloqueadores alfa adrenérgicos	Fecha	Consignado en expediente	Categórica	Ordinal	Fecha

por evento adverso						
Ratio de latidos por minuto a grados por encima de 38.8 ° C en bradicardia relativa	Correlato de abatimiento de frecuencia cardiaca intrínseca abatida	División de frecuencia cardiaca entre temperatura arriba de 38.9°, al medirse simultáneamente, que de < 18 lpm por cada grado por encima de 38.8 ° C	Categórica	Nominal	Presente o ausente	
Ratio de latidos por minuto a grados por encima de 38.8 ° C	Correlato de abatimiento de frecuencia cardiaca intrínseca abatida	División de frecuencia cardiaca entre temperatura arriba de 38.9°, al medirse simultáneamente	Cuantitativa	Razón	Número (Lpm/°C)	

BNP	Biomarcador de sobrecarga	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	Número (ng/L)
SAFI	Biomarcador de oxigenación	SpO2/fiO2	Cuantitativa	Numérica	%
pH venoso	Biomarcador de oxigenación y equilibrio ácido base	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	Número
pO2 venoso	Biomarcador de oxigenación	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	mm de Hg
pCO2 venoso	Biomarcador de oxigenación y equilibrio ácido base	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	mm de Hg



HCO <sub>3</sub> venoso	Biomarcador de oxigenación y equilibrio ácido base	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	mEq/L
Lactato venoso	Biomarcador de metabolismo anaerobio	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	Mm/L
Proteína C reactiva	Biomarcador de estado inflamatorio	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	mg/dL
Neurófilos	Biomarcador de estado inflamatorio	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	K/mm <sup>3</sup>
Sodio	Electrolito correlacionad o con volumen y efecto de aldosterona	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	mEq/L

Potasio	Electrolito correlacionad o con efecto de aldosterona	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	mEq/L
Cloro	Electrolito correlacionad o con volumen y efecto de aldosterona	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	mEq/L
Colesterol	Lípido	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	mg/dL
Hemoglobin a	Portadora de oxígeno	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	g/dL
Linfocitos	Elemento forme sanguíneo	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitati va	Numérica	k/mm3

Frecuencia cardiaca en EKG	Frecuencia cardiaca	Medición de ondas R por minuto	Cuantitativa	Numérica	Milisegundos
Duración del intervalo PR en EKG	Tiempo que tarda la conducción del impulso eléctrico del nodo SA al AV	Medición en milisegundos en el EKG	Cuantitativa	Numérica	Milisegundos
Duración de QRS en EKG	Tiempo que tarda la conducción del impulso eléctrico en despolarizar al ventrículo izquierdo	Medición en milisegundos en el EKG	Cuantitativa	Numérica	Milisegundos
Duración de QT en EKG	Correlato del tiempo que dura la	Medición en milisegundos en el EKG	Cuantitativa	Numérica	Milisegundos

	repolarización miocárdica				
Duración de QT corregido	Correlato del tiempo que dura la repolarización miocárdica corregida por frecuencia cardiaca según Bazzett	Medición en milisegundos en el EKG	Cuantitati va	Numérica	Milisegun dos
Desviación estándar de duración de QT	Variabilidad inter latido de la repolarización ventrículo izquierdo	Desviación estándar de las medias de duración de QT de todos los latidos en el EKG por paciente	Cuantitati va	Numérica	Milisegun dos

Eje en EKG	Vector principal de despolarización cardíaca	Medición en grados en el EKG	Cuantitativa	Numérica	Grados
Osmolaridad	Cálculo de osmolaridad sérica	$2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{glucosa}/18. + \text{BUN}/2.8$	Cuantitativa	Numérica	mosm/L
Interleucina 6	Biomarcador de estado inflamatorio	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	pg/mL
Ferritina	Biomarcador de estado inflamatorio	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	ng/mL
AST	Biomarcador de lesión hepática	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	UI/L
ALT	Biomarcador de lesión hepática	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	UI/L

Dímero D	Biomarcador de estado inflamatorio	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	UI/L
LDH	Biomarcador de estado inflamatorio	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	UI/L
Troponina I	Biomarcador de lesión cardiaca	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	ng/mL
Anion gap	Biomarcador de desequilibrio ácido-base	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	mmol/L
Razón BUN:Creatinina	Biomarcador de daño renal	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	mmol/L
Creatinina	Biomarcador de daño renal	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	mg/dL

Necesidad de noradrenalina	Biomarcador de colapso circulatorio	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	µg/kg/min
Glasgow	Biomarcador de daño neurológico	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	Unidades
Bilirrubina	Biomarcador de lesión hepática	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	mg/dL
Plaquetas	Biomarcador de lesión hematológica	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	k/mm <sup>3</sup>
Albúmina	Biomarcador inflamatoria	Consignado en expediente o base de datos	Cuantitativa	Numérica	g/dL
Tensión arterial	Tensión arterial	Consignada en el expediente c/4 horas al día por 4 días	Cuantitativa	Numérica	mm de Hg

Frecuencia cardíaca	Frecuencia cardíaca	Consignada en el expediente c/4 horas al día por 4 días	Cuantitativa	Numérica	lpm
Frecuencia respiratoria	Frecuencia respiratoria	Consignada en el expediente c/4 horas al día por 4 días	Cuantitativa	Numérica	cpm
Temperatura	Temperatura	Consignada en el expediente c/4 horas al día por 4 días	Cuantitativa	Numérica	Grados
Glasgow Coma Score	Glasgow Coma Score	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consignada en el expediente c/4 horas al día por 4 días</li> </ul>	Cuantitativa	Numérica	Unidad

### Técnicas de análisis estadístico



En este estudio hacemos uso de 1 prueba estadística inferencial ( $\chi^2$ ) y una prueba de confirmación inferencial después de estratificar los datos por bradicardia relativa, buscando reducir factores de confusión (Mantel & Haenszel, con su sub test intrínseco, prueba de Breslow) (Tripepi et al., 2010) . Mantel & Haenszel es considerada un tipo de test post hoc sencillo, perteneciente a los métodos para control de confusores de tipo “análisis estratificado” (9). Con esta técnica se puede calcular si el ajuste de la relación entre determinada exposición y una condición específica, sin el efecto de otra variable, cambia o no. La aplicación en este estudio es

- 1) Explorar si existe influencia de la bradicardia relativa sobre el vínculo entre neumonía por Covid 19 severo y necesidad de intubación endotraqueal, habiendo la posibilidad de cuatro posibilidades:
  - La bradicardia relativa no influye ni en neumonía por Covid 19 severo ni en la necesidad de intubación endotraqueal: Para esta determinación, el odds ratio obtenido antes y después de usar Mantel & Haenszel carecen de una diferencia mayor al 10% entre ellos.
  - La bradicardia relativa influye tanto para la neumonía por Covid 19 severo y la necesidad de intubación endotraqueal: Para esta determinación, el odds ratio obtenido antes y después de usar Mantel & Haenszel resulta en una diferencia mayor al 10% entre ellos. El significado clínico de este vínculo sugiere que el fenómeno de mayor deterioro respiratorio es más común en pacientes con bradicardia relativa y Covid 19 severo simultáneamente. De existir una relación entre esas tres variables, se establecerá si existe una dirección de protección o de mayor riesgo entre la bradicardia relativa sobre la necesidad de intubación

endotraqueal usando la sub prueba de Breslow, posterior al análisis estratificado con Mantel & Haenzsel.

- La bradicardia relativa elimina el vínculo entre la neumonía por Covid 19 severo y la necesidad de intubación endotraqueal: Para esta determinación, el odds ratio obtenido después de usar Mantel & Haenzsel pierde significancia estadística. El significado clínico de este vínculo sugiere que la bradicardia relativa es necesaria para que el Covid 19 severo esté asociado con necesidad de intubación endotraqueal
- 2) Explorar si existe influencia de la bradicardia relativa sobre el vínculo entre la necesidad de intubación endotraqueal y la falla en la compensación circulatoria ante la hipoxia, según criterios de Bickler et al (Bickler et al., 2021) , habiendo la posibilidad de cuatro posibilidades:
- La bradicardia relativa no influye ni en la necesidad de intubación endotraqueal ni en la falla en la compensación circulatoria ante la hipoxia, según criterios de Bickler et al (29) : Para esta determinación, el odds ratio obtenido antes y después de usar Mantel & Haenzsel carecen de una diferencia mayor al 10% entre ellos.
  - La bradicardia relativa influye tanto para la necesidad de intubación endotraqueal y falla en la compensación circulatoria ante la hipoxia, según postulados de Bickler et al (29): Para esta determinación, el odds ratio obtenido antes y después de usar Mantel & Haenzsel resulta en una diferencia mayor al 10% entre ellos. El significado clínico de este vínculo sugiere que el fenómeno de falla en la compensación circulatoria ante la hipoxia, según criterios de Bickler et al (29), es más común en pacientes con bradicardia relativa en necesidad de intubación

endotraqueal. De existir una relación entre esas tres variables, se establecerá si existe una dirección de protección o de mayor riesgo entre la bradicardia relativa sobre la necesidad de intubación endotraqueal en presencia de falla en la compensación circulatoria ante la hipoxia, según criterios de Bickler et al (29) usando la sub prueba de Breslow, posterior al análisis estratificado con Mantel & Haenzsel.

- La bradicardia relativa elimina el vínculo entre la necesidad de intubación endotraqueal y la falla en la compensación circulatoria ante la hipoxia, según criterios de Bickler et al (29): Para esta determinación, el odds ratio obtenido después de usar Mantel & Haenzsel pierde significancia estadística. El significado clínico de este vínculo sugiere que la bradicardia relativa es necesaria para que la necesidad de intubación endotraqueal y la falla en la compensación circulatoria ante la hipoxia, según criterios de Bickler et al (29) estén vinculadas.

Con este método no se harán exclusiones de pacientes, solo se estratifican los existentes para evitar algún tipo de sesgo de selección.

Para garantizar la validez del uso de técnicas estadísticas en este diseño, se parte de las siguientes asunciones:

1. Las observaciones referentes a desarrollo de complicaciones cardiorrespiratorias y por bradicardia relativa se obtuvieron de manera aleatoria.
2. Se obtendrán raw y OR para Mantel y Hanszel, y se considerará vínculo simultáneo entre tres variables (neumonía por Covid 19 severo, necesidad de intubación endotraqueal, bradicardia relativa) cuando haya un incremento en el pooled contra

el raw OR mayor a 10% al comparar odds ratios con Chi2 antes y después de usar Mantel y Hanszel

3. Se considerará protección o mayor riesgo con bradicardia relativa según el estrato de intubación endotraqueal vs no intubación endotraqueal si la sub prueba de Breslow establece una asociación con p menor a 0.05
4. Se considerará a la bradicardia relativa como variable intermediaria sólo si se demuestra que medie plausiblemente la relación causa-efecto de bradicardia inducida por Covid 19-Intubación endotraqueal y que al someterse a Mantel y Haenszel desaparezcan una asociación significativa.
5. OR por arriba de la unidad exhibirán asociación positiva, y viceversa
6. Las mediciones de asociación en variables cuantitativas se harán de acuerdo a la distribución de los datos, pudiendo ser paramétricas o no paramétricas

El abordaje con pruebas estadísticas para cada objetivo será el siguiente:

- Contrastar la hipótesis de que la bradicardia relativa inducida por Covid 19 se asocia a mayor ocurrencia intubación endotraqueal
  - Se utilizará Chi2, usando intubación endotraqueal como variable dependiente dicotómica, y bradicardia inducida por Covid 19 como independiente, dicotómica. El error alfa estimado es de 0.05, poder de 0.8.
- Explorar la hipótesis de que la bradicardia relativa en pacientes hospitalizados por neumonía severa por Covid 19 (Criterios NIH) se asocia a mayor ocurrencia de insuficiencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia al día 4 de hospitalización

- Se utilizará Chi<sup>2</sup>, usando insuficiencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia al día 4 de hospitalización como variable dependiente dicotómica, y bradicardia relativa inducida por Covid 19 como independiente, dicotómica. El error alfa estimado es de 0.05, poder de 0.8.
- Explorar la hipótesis de que la bradicardia relativa y la insuficiencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia son más comunes en pacientes hospitalizados por neumonía severa por Covid 19 (Criterios NIH) al momento que requirieron intubación endotraqueal en comparación a aquellos que no la requirieron
  - Se verificará si la remoción del componente de bradicardia relativa inducida por Covid 19 anula el efecto entre la asociación de intubación orotraqueal y falla en la compensación circulatoria ante la hipoxia, según criterios de Bickler et al (Bickler et al., 2021). Este fenómeno se apreciará usando Mantel & Haenzel.

Las variables nominales se presentarán como dicotómicas y se procesarán con Chi<sup>2</sup>, prueba exacta de Fisher o Mantel & Haenzel, según el caso.

En el análisis univariado de las variables cuantitativas, éstas primero se someterán a un análisis de distribución mediante Kolmogorov-Smirnov; de tener distribuciones paramétricas se usará T de student, si son no paramétricas U de Mann Whitney.

### **Programas por utilizar para análisis de datos**

Se utilizará STATA o SPSS

## **Consideraciones éticas**

### **Cumplimiento con las Leyes y Regulaciones**

Este estudio se realizará en total conformidad con la guía de la ICH E6 de las Buenas Prácticas Clínicas y con los principios de la Declaración de Helsinki o con las leyes y regulaciones del país (en el cual se lleve a cabo la investigación, lo que le brinde la mayor protección al individuo.

### **Consentimiento Informado**

Todo paciente hospitalizado en TecSalud firma el “Aviso de Privacidad” (ANEXO), con la oportunidad de acceder o no autorizar el uso confidencial de la información de su internamiento para finalidades secundarias de tipo académico, de investigación médica y generación de tesis. Sólo se utilizarán aquella información que haya sido autorizada para dichos fines secundarios por parte de los pacientes.

### **Comité de Ética**

Fue sometido con el ID: BRHCOV19VM y aprobado el 16 de Agosto del 2022 (Vigencia al 16 de Agosto del 2023) por el “Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey”.

## **Confidencialidad**

Se registraron los datos de cada sujeto en la base de datos manteniendo estándares de confidencialidad mediante el uso de iniciales y de su matrícula del expediente como código de identificación de cada paciente. Por lo que los nombres no serán incluidos en los datos que se analizarán y transmitirán. Solamente los investigadores tendrán acceso a los datos recopilados durante el estudio. La recopilación de datos será realizada por el investigador principal y coinvestigadores. La identidad de los sujetos será manejada como confidencial en todo momento. Ninguna persona ajena a la investigación podrá alterar, utilizar o divulgar la información recolectada. La información obtenida en la base de datos, el archivo estadístico y el manuscrito del protocolo y trabajo final serán entregados de forma digital en CD y USB al Tecnológico de Monterrey.

## **Riesgos previsibles y probables**

Ninguno

## **Protección frente al riesgo físico y/o emocional**

Toda la información recabada será manejada con absoluta discreción, y confidencialidad de acuerdo con las reglas éticas de la institución correspondiente.

## Capítulo 4 – Resultados

### Características basales asociadas con bradicardia relativa y con necesidad de ventilación mecánica

Se revisaron 1589 expedientes, de ellos n= 451/1589 (28.5%) tuvieron fiebre.

Notoriamente, la distribución esperada de bradicardia relativa fue diametralmente opuesta a la que describió Umeh et al.

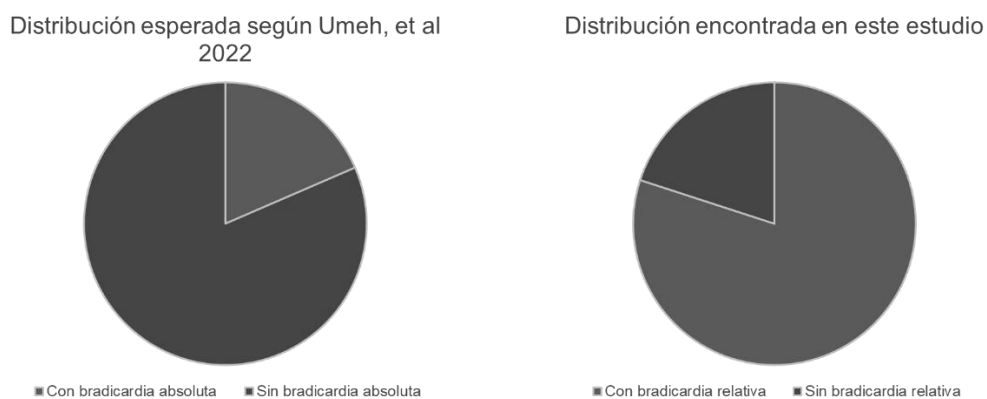


Figura 2.- Distribución de frecuencia de bradicardia relativa esperada vs la encontrada

La figura 3 muestra el flujograma de selección de la muestra final de este estudio, n=238, donde la incidencia de bradicardia relativa  $\leq 4$  día del ingreso fue de 79.3% (n=190/238).



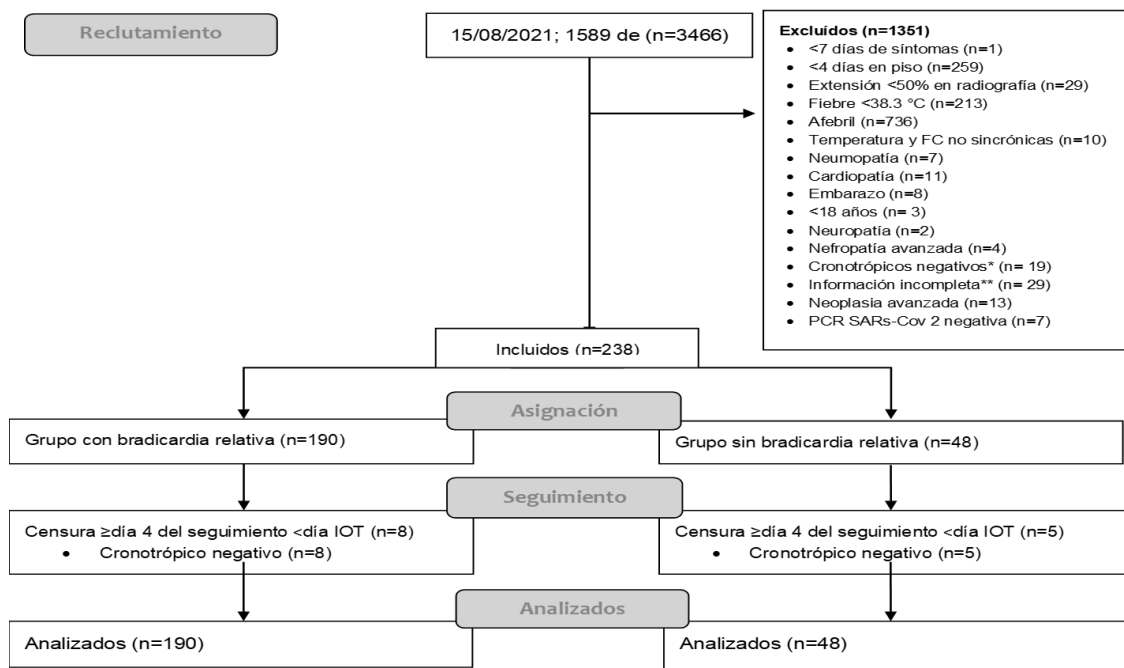


Figura 3.- Flujograma de selección de pacientes incluidos en este estudio

Las características basales de los pacientes que se asociaron con bradicardia relativa se muestran en la tabla 7. Los pacientes con bradicardia relativa tuvieron distintivamente menor frecuencia de bradicardia absoluta (41 vs 3%), frecuencia cardiaca en pico febril (94 vs 117.5 lpm), relación C°/lpm en pico febril vs el ideal (-20 vs 2 C°/lpm), frecuencia cardiaca promedio (89.7 vs 91.3 lpm), frecuencia cardiaca en el electrocardiograma (82.8 vs 94.9 lpm) y desviación estándar de QT (0.02 vs 0.03 milisegundos). Por el contrario tuvieron valores mas grandes de PCR (13.5 vs 11.5 mg/dL), tiempo de protrombina (13.8 vs 12.7 segundos), y duración de QT (380.6 vs 354 milisegundos). Como se puede ver ambos grupos sólo fueron diferentes en n=9/96 variables relacionadas con la frecuencia cardiaca, inflamación y electrocardiograma, reduciendo mucho la posibilidad de sesgos de membresía.

**TABLA 7.- Características basales de los pacientes analizados**

	<b>Bradicardia Relativa n=190</b>	<b>Sin bradicardia relativa n=48</b>	<b>p=</b>
<b>Demográficas</b>			
Edad ( $\pm$ DE)	40 (33 - 58)	36 (32 - 56)	0.459
Hombres (%)	153 (80.5)	37 (77.1)	0.592
<b>Neumonía Covid 19</b>			
Inmunización SARsCoV2 (%)	2 (1.1)	2 (4.2)	0.182
Días de evolución con síntomas (Q1;Q3)	8 (7; 10)	9 (7;10)	0.537
Días de estancia antes de IOT (Q1;Q3)	11 (8; 16)	10 (8.3; 16)	0.369
% de infiltrados en radiografía (Q1;Q3)	62.5 (50; 80)	60 (50; 75)	0.872
SAFI (Q1;Q3)	419 (402.4; 439.1)	419 (404.7; 48.1)	0.921
ABC GOAL score (Q1;Q3)	6 (4;7)	6 (4;7)	0.748
MSOFA basal (Q1;Q3)	0 (0; 0.5)	0 (0;0)	0.941
<b>Respuesta cronotrópica</b>			
Bradicardia absoluta basal (%)	41 (21.6)	3 (6.2)	0.005
Magnitud pico febril $\leq$ 4 día (Q1;Q3)	38.6 (38.4; 39)	38.7 (38.5; 39.1)	0.667
FC durante pico febril (Q1;Q3)	94 (86; 100)	117.5 (133; 124.75)	<0.00 1
Relación $^{\circ}$ C/lpm en pico febril vs ideal (Q1;Q3)	-20 (-28; -13.5)	2 (0; 8)	<0.00 1
<b>Comorbilidades</b>			
Índice de Charlston (Q1;Q3)	0 (0; 1)	0 (0; 1)	0.964
HTAS (%)	41 (21.6)	13 (27.1)	0.416
Dislipidemia (%)	6 (3.2)	0	0.603
Neoplasia (%)	4 (2.1)	2 (4.2)	0.349
Síndrome demencial (%)	3 (1.6)	0	1
Hiperuricemia (%)	6 (3.2)	0	0.603
Hipotiroidismo (%)	6 (3.2)	2 (4.2)	0.664
Epilepsia (%)	3 (1.6)	0	1
Neumopatía* (%)	2 (1.1)	0	1
CUCI (%)	1 (0.5)	0	1
ERC (%)	1 (0.5)	0	1
TVP previo (%)	5 (2.6)	0	0.586
Enf. Tejido conectivo (%)	1 (0.5)	1 (2.6)	0.363
<b>Medicamentos prescritos</b>			
Codeína (%)	46 (24.2)	10 (20.8)	0.622
Lopinavir/Ritonavir (%)	81 (42.6)	27 (56.3)	0.105
Ribavirina (%)	122 (64.2)	31 (64.6)	1
Azitromicina (%)	82 (43.2)	20 (41.7)	0.852
Betalactámico (%)	117 (61.2)	32 (66.7)	0.515
Baricitinib (%)	117 (93.2)	42 (87.5)	0.231
Tocilizumab (%)	33 (17.4)	6 (12.5)	0.416

Plasma convalesciente (%)	83 (43.7)	17 (35.4)	0.3
Corticosteroide (%)	157 (82.4)	41 (84.5)	0.645
<b>Exploración física</b>			
IMC (Q1;Q3)	31.35 (28.17-35.04)	30.11 (27.25; 33.94)	0.744
Peso (Q1;Q3)	92 (80; 105)	89.5 (77.5; 99.5)	0.999
Talla (Q1;Q3)	1.72 (1.65; 1.78)	1.70 (1.65; 105)	0.624
FC promedio ( $\pm$ DE)	81.3 (11.4)	89.7 (14.4)	<0.001
PAM promedio ( $\pm$ DE)	125.28 (17.2)	127.9(15.9)	0.341
<b>Biomarcadores Cardiovasculares</b>			
Colesterol ( $\pm$ DE)	144.6 (38.4)	151.6 (16.3)	0.256
Triglicéridos (Q1;Q3)	129.5 (106.8; 180.5)	142 (100.5; 213.5)	0.836
Sodio (Q1;Q3)	136.9 (134.8; 138.7)	137.2 (135.2; 139)	0.328
BNP (Q1;Q3)	16.5 (10; 46.4)	10 (10; 28.1)	0.12
SatO2 en gasometría periférica (Q1;Q3)	80.5 (47; 92)	78 (35.5; 88.8)	0.891
Lactato en gasometría periférica (Q1;Q3)	1.5 (1.2; 1.8)	1.5 (1.2; 2.2)	0.237
<b>Criterios Tormenta Citocínica Universidad de Temple</b>			
PCR (Q1;Q3)	13.5 (7.5; 21.1)	11.5 (8.1; 14.9)	0.038
Ferritina (Q1;Q3)	1576 (1016; 2437.5)	1966.5 (1022.5; 2512)	0.89
Albúmina (Q1;Q3)	3.2 (3;3.6)	3.3 (2.9; 3.7)	0.819
PMN absolutos (Q1;Q3)	7.4 (4.4; 9.5)	6.7 (3.9; 10.05)	0.924
Linfocitos (%)	8 (3.3; 14.4)	9.9 (2.7; 12.8)	0.872
AST (Q1;Q3)	40 (28.8; 61)	39 (31;58)	0.898
ALT(Q1;Q3)	41 (27; 69)	48 (29; 80)	0.244
Troponina HS (Q1;Q3)	3.9 (2.6; 10.3)	4.9 (3;8.9)	0.971
DHL(Q1;Q3)	362 (294; 488)	373 (281; 490)	1
Dímero D (Q1;Q3)	222 (160.5; 329.5)	219 (161; 360)	0.869
BUN/Creatinina (Q1;Q3)	17.1 (11.9; 20.9)	15 (12.; 19.7)	0.559
Potasio (Q1;Q3)	4.1 (3.7; 4.3)	3.9 (3.8; 4.2)	0.744
Cloro ( $\pm$ DE)	102.2 (3.4)	101.7 (2.8)	0.357
pH en gasometría periférica (Q1;Q3)	7.42 (7.39; 7.46)	7.42 (7.39; 7.45)	0.919
AGAP en gasometría periférica ( $\pm$ DE)	10.5 (3.2)	10.3 (3.7)	0.705
HCO3 en gasometría periférica ( $\pm$ DE)	24.4 (4)	25 (10.9)	0.714
Interleucina 6 (Q1;Q3)	83.6 (39.3; 115.7)	42 (3.6; 298.1)	0.637
<b>Laboratorios generales</b>			
Hemoglobina ( $\pm$ DE)	14.4 (1.4)	14.5 (1.4)	0.8
Hematocrito(Q1;Q3)	42.4 (39.6; 46.8)	40 (35.7; 45.4)	0.733
Leucocitos totales (Q1;Q3)	8.8 (5.7; 40.4)	8 (5.4; 11.1)	0.872
Plaquetas(Q1;Q3)	196 (161; 279.8)	228.5 (186;274)	0.628
Tiempo de protrombina (Q1;Q3)	13.8 (12.6; 14.4)	12.7 (11.7; 13.4)	0.045
T. tromboplastina parcial (Q1;Q3)	29.3 (26.9; 32.7)	29.4 (27.5; 31.9)	0.408
INR (Q1;Q3)	1.2 (1.1; 1.3)	1.3 (1.1; 1.4)	0.084

Glucosa(Q1;Q3)	113 (103..3; 143.5)	112 (98; 122.3)	0.599
BUN (Q1;Q3)	15.8 (11.8; 19.8)	14.1 (11.6; 15.4)	0.794
Bilirrubina total (Q1;Q3)	0.6 (0.4; 0.8)	0.6 (0.4; 0.8)	0.734
Bilirrubina directa (Q1;Q3)	0.3 (0.2; 0.4)	0.3 (0.3;0.4)	0.368
Globulina (Q1;Q3)	3.4 (3.2; 3.6)	3.4 (3.1; 3.7)	0.958
Fosfatasa alcalina (Q1;Q3)	71 (58.8; 87)	48 (29; 80)	0.603
Calcio (Q1;Q3)	8.3 (8; 8.6)	8.4 (8; 8.6)	0.383
Fósforo (Q1;Q3)	3 (2.6; 3.5)	3 (2.4; 3.5)	0.874
<b>Electrocardiograma basal</b>			
FC (±DE)	82.8 (16.8)	94.9 (20.9)	<0.001
Eje (Q1;Q3)	11 (-4; 39)	17.5 (0; 39.5)	0.974
Duración int. PR (±DE)	144.3 (18.8)	142 (15.1)	0.306
Duración QRS (Q1;Q3)	92 (86; 99)	88(81; 100)	0.116
Ratio R/S en V1 (Q1;Q3)	0.25 (0.14; 0.38)	0.25 (0.14; 0.38)	0.565
Duración int. QT (±DE)	380.6 (16.8)	354.3 (45.2)	0.003
Duración int. QTc (Q1;Q3)	436.12 (422.2; 455.3)	426.3 (412.6; 454.2)	0.94
Desviación Estándar de QT (Q1;Q3)	0.03 (0.02; 0.04)	0.03 (0.02; 0.03)	0.014
Segmento Tp-Te (Q1;Q3)	0.06 (0.04; 0.08)	0.06 (0.04; 0.08)	0.796
Tp-Te/Qt (Q1;Q3)	0.86 (0.8; 0.9)	0.79 (0.7; 0.8)	0.091
Hipertrofia ventrículo izquierdo (%)	13 (9.7)	5 (9.7)	0.368
Cambios inespecíficos onda T (%)	25 (18.7)	6 (17.1)	0.837
Ondas Q limítrofes (%)	11 (8.2)	2 (5.9)	1
Crecimiento aurícula izquierda (%)	5 (3.7)	1 (2.9)	1
Extrasistolos ventriculares (%)	2 (1.5)	0	1
Conducción anómala AV 1:1 derecha (%)	8 (6)	1 (2.9)	0.688
Conducción anómala AV 1:1 izquierda (%)	3 (2.2)	3 (8.6)	0.104
Pobre progresion R precordiales (%)	11 (8.2)	2 (5.7)	1

**DE.-** Desviación estándar; **Q1.-** Cuartil 1; **Q3.-**Cuartil 3; **SAFI.-**Pulsoximetría/FiO<sub>2</sub>; **MSOFA.-**SOFA modificado; **FC.-**Frecuencia cardiaca; **HTAS.-**Hipertensión arterial; **CUCL.-** Colitis inflamatoria ulcerativa; **TVP.-** Trombosis venosa

\*Asma en la infancia sin requerimiento de broncodilatadores n=1, decorticación pulmonar por empiema 10 años antes n=1

Por otro lado, las características basales que se vieron más comúnmente en pacientes intubados, se muestran en la tabla 8. En esta muestra, los pacientes con mayor riesgo de necesidad de ventilación mecánica fueron aquellos con mayor número de días en hospitalización antes de IOT (24 vs 10 días), mayor porcentaje de infiltrados en la radiografía (75 vs 60 %), menor SAFI (400 vs 423.8), mayor MSOFA basal (1 vs 0), mayor

presencia de bradicardia relativa 4 día de ingreso (94.3 vs 77.3%), de neoplasias (8.6% vs 1.5%), de uso de tocilizumab (34.3 vs 13.3 %), plasma convaleciente (59.9 vs 34.5%), con mayores niveles de AST (58.6 vs 38 UI/L), potasio (4.28 vs 4 mEq/L), BUN (15.7 vs 14 mg/dL), fósforo (3.3 vs 2.9 mg/dL) y un EKG con menor eje cardiaco (0 vs 15.5°), mayor duración de QT (390.7 vs 371.9 milisegundos), duración de QTc (444.2 vs 43.1 milisegundos), hipertrofia de ventrículo izquierdo (23.3 vs 8%), y repolarización precoz en precordiales (19.4 vs 5.1%). Por otro lado, la necesidad de ventilación mecánica fue menor vista en los casos que usaron lopinavir/Ritonavir (14.3 vs 50.7%), rivabirina (40 vs 68.5%), azitromicina (25.7 vs 45.8%), baricitinib (82.5 vs 93.6%) y corticosteroide (65.7 vs 86.2%).

**TABLA 8.- Influencia de las características basales de los pacientes en la necesidad de IOT**

	IOT n=35	no IOT n=203	p=
<b>Demográficas</b>			
Edad (±DE)	54.2 (13.9)	48.4 (13.7)	0.725
Hombres (%)	27 (77.1)	163 (80.3)	0.652
<b>Neumonía Covid 19</b>			
Inmunización SARsCoV2 (%)	1 (2.9)	3 (1.5)	0.473
Días de evolución con síntomas	7 (7;10)	9 (7;10)	0.202
Días de estancia antes de IOT (Q1;Q3)	24 (11;35)	10 (8;13.5)	<0.001
% de infiltrados en radiografía (Q1;Q3)	75 (60;85)	60 (50;65)	0.003
SAFI (Q1;Q3)	400 (376.2; 428.6)	423.8 (409.5; 438.1)	0.008
ABC GOAL score (Q1;Q3)	6 (5;7)	6 (4;7)	0.495
MSOFA basal (Q1;Q3)	1 (0;1)	0 (0;0)	<0.001
<b>Respuesta cronotrópica</b>			
Bradicardia relativa ≤4 día (%)	33 (94.3)	157 (77.3)	0.021
Bradicardia absoluta basal (%)	3 (8.5)	41 (20.1)	0.153
Magnitud pico febril ≤4 día (Q1;Q3)	38.4 (38.3; 38.7)	38.4 (38.3; 38.7)	0.401
FC durante pico febril (Q1;Q3)	88 (85;99)	87 (80;98)	0.783
Relación °C/lpm en pico febril vs ideal (Q1;Q3)	-18 (-26; -10)	-17 (-26; -9)	0.606
<b>Comorbilidades</b>			
Índice de Charlston (Q1;Q3)	1 (0;2)	0 (0;1)	0.108
HTAS (%)	12 (34.3)	42 (20.7)	0.076

Diabetes Mellitus tipo 2	5 (14.3)	37 (18.2)	0.572
Dislipidemia (%)	2 (5.7)	4 (2)	0.215
Neoplasia (%)	3 (8.6)	3 (1.5)	0.043
Síndrome demencial (%)	0	3 (1.5)	1
Hiperuricemia (%)	3 (8.6)	3 (1.5)	0.043
Hipotiroidismo (%)	2 (5.7)	6 (3)	0.334
Epilepsia (%)	1 (2.9)	2 (1)	0.381
Neumopatía* (%)	0	2 (1)	1
CUCI (%)	0	1 (0.5)	1
ERC (%)	0	1 (0.5)	1
TVP previo (%)	0	5 (2.5)	1
Enf. Tejido conectivo (%)	1 (2.9)	1 (0.5)	0.273
<b>Medicamentos prescritos</b>			
Codeína (%)	7 (20)	49 (24.1)	0.594
Lopinavir/Ritonavir (%)	5 (14.3)	103 (50.7)	<0.001
Ribavirina (%)	14 (40)	139 (68.5)	0.001
Azitromicina (%)	9 (25.7)	93 (45.8)	0.026
Betalactámico (%)	23 (65.7)	126 (62.1)	0.71
Baricitinib (%)	29 (82.5)	190 (93.6)	0.04
Tocilizumab (%)	12 (34.3)	27 (13.3)	0.002
Plasma convalescente (%)	22 (69.9)	78 (34.5)	0.007
Corticosteroide (%)	23 (65.7)	175 (86.2)	0.003
<b>Exploración física</b>			
IMC (Q1;Q3)	31.6 (28.7; 35.1)	31.2 (27.8; 34.4)	0.279
Peso (Q1;Q3)	93 (77; 111)	92 (80;103)	0.963
Talla (Q1;Q3)	1.68 (1.58; 1.76)	1.72 (1.66; 1.78)	0.097
FC promedio (±DE)	81.6 (12.3)	83.2 (12.5)	0.488
PAM promedio (±DE)	111 (102.2; 127)	115 (104; 125)	0.633
<b>Biomarcadores Cardiovasculares</b>			
Colesterol (±DE)	144.03 (31.6)	146.4 (39)	0.894
Triglicéridos (Q1;Q3)	142 (95.5; 184.5)	143 (120.5; 172)	0.819
Sodio (Q1;Q3)	136.8 (134.8; 138.7)	137.3 (135; 139.5)	0.176
BNP (Q1;Q3)	20.3 (10; 55.6)	16.8 (10; 40)	0.551
SatO2 en gasometría periférica (Q1;Q3)	80 (37.5; 92)	78.5 (47.2; 92)	0.852
Lactato en gasometría periférica (Q1;Q3)	1.5 (1.2; 1.8)	2 (1.5; 2.8)	0.576
<b>Criterios Tormenta Citocínica Universidad de Temple</b>			
PCR (Q1;Q3)	13.68 (8.3; 20)	12.3 (7.5; 19.6)	0.623
Ferritina (Q1;Q3)	1598 (1088; 2314)	1680 (690.5; 25.1)	0.933
Albumina (Q1;Q3)	3.2 (2.9; 3.9)	3.3 (3; 3.6)	0.981
PMN absolutos (Q1;Q3)	5.5 (3.4; 11.8)	7.2 (4.8; 10.6)	0.481
Linfocitos (%)	6.2 (1.3; 16.3)	8.1 (1.9; 14.5)	0.751
AST (Q1;Q3)	53.5 (36.8; 69)	38 (26;55)	0.009

ALT(Q1;Q3)	42 (33.8; 42)	43 (27; 71)	0.426
Troponina HS (Q1;Q3)	5 (1.6; 23.4)	1.8 (1.5; 4)	0.3
DHL(Q1;Q3)	397.5 (304; 544.3)	356 (280.8; 485.3)	0.182
Dímero D (Q1;Q3)	244 (208.8; 303.8)	226 (162.3; 313.8)	0.199
BUN/Creatinina (Q1;Q3)	16.5 (12.4; 22.4)	15.7 (11.8; 20)	0.408
Potasio (Q1;Q3)	4.28 (3.8; 4.5)	4 (3.7; 4.3)	0.004
Cloro (±DE)	102.9 (98.9; 104.3)	102 (100; 104)	0.652
pH en gasometría periférica (Q1;Q3)	7.4 (7.38; 7.45)	7.4 (7.39; 7.46)	0.445
AGAP en gasometría periférica (±DE)	10 (7.6; 15.1)	10 (8; 13)	0.472
HCO <sub>3</sub> en gasometría periférica (±DE)	24 (18.9; 27)	24.8 (22; 27)	0.261
Interleucina 6 (Q1;Q3)	81.2 (30.1; 155.8)	59.3 (22.4; 101.7)	0.184
<b>Laboratorios generales</b>			
Hemoglobina (±DE)	14.43 (1.40)	14.43 (1.43)	0.963
Hematocrito(Q1;Q3)	42.8 (40.3; 45.9)	43.2 (39.9; 45.6)	0.838
Leucocitos totales (Q1;Q3)	8.9 (4.6; 12.8)	8.6 (6; 11.9)	0.779
Plaquetas(Q1;Q3)	183 (147.8; 282.3)	217.5 (168; 270)	0.246
Tiempo de protrombina (Q1;Q3)	13.2 (12.2; 14.3)	13.5 (12.6; 14.4)	0.587
T. tromboplastina parcial (Q1;Q3)	30.5 (26.9; 35.6)	29.6 (27.5; 32.4)	0.529
INR (Q1;Q3)	1.22 (1.1; 1.3)	1.20 (1.1; 1.3)	0.868
Glucosa(Q1;Q3)	127.5 (105.5; 151.3)	118 (102; 140)	0.178
BUN (Q1;Q3)	15.7 (13.3; 22)	14 (10.8; 17.6)	0.048
Creatinina	0.9 (0.8;1.1)	0.9 (0.8;1)	0.05
Bilirrubina total (Q1;Q3)	0.58 (0.43; 0.78)	0.52 (0.38; 0.75)	0.086
Bilirrubina directa (Q1;Q3)	0.29 (0.22; 0.38)	0.31 (0.25; 0.4)	0.344
Globulina (Q1;Q3)	3.4 (3.2; 3.7)	3.4 (3.2; 3.6)	0.835
Fosfatasa alcalina (Q1;Q3)	76.5 (60.3; 91.3)	71 (59; 86)	0.276
Calcio (Q1;Q3)	8.3 (8; 8.6)	8.4 (8; 8.7)	0.782
Fósforo (Q1;Q3)	3.3 (2.8; 3.7)	2.9 (2.5; 3.5)	0.047
<b>Electrocardiograma basal</b>			
FC (±DE)	85.4 (20.9)	85.1 (17.7)	0.951
Eje (Q1;Q3)	0 (-9.5; 30)	15.5 (0; 39)	0.036
Duración int. PR (±DE)	136 (122.5; 150)	144 (132; 155)	0.19
Duración QRS (Q1;Q3)	91 (83.5; 99.5)	91 (86; 99)	0.589
Ratio R/S en V1 (Q1;Q3)	0.4 (0.15; 0.66)	0.25 (0.14; 0.40)	0.145
Duración int. QT (±DE)	390.7 (49.5)	371.9 (44.6)	0.033
Duración int. QTc (Q1;Q3)	444.2 (422.7; 476.3)	433.1 (419.2; 449.4)	0.011
Desviación Estándar de QT (Q1;Q3)	0.034 (0.024; 0.044)	0.03 (0.023; 0.038)	0.191
Segmento Tp-Te (Q1;Q3)	0.06 (0.04; 0.08)	0.06 (0.04; 0.08)	0.9
Tp-Te/Qt (Q1;Q3)	0.855 (0.778; 0.922)	0.842 (0.787; 0.905)	0.828
Hipertrofia ventrículo izquierdo (%)	7 (23.3)	11 (8)	0.02
Cambios inespecíficos onda T (%)	7 (26.6)	24 (17.2)	0.5
Ondas Q limitrofes (%)	2 (6.7)	11 (8)	1
Crecimiento aurícula izquierda (%)	3 (10)	3 (2.2)	0.071

Extrasistoles ventriculares (%)	0	2 (1.4)	1
Conducción anómala AV 1:1 derecha (%)	2 (6.7)	7 (5.1)	0.663
Conducción anómala AV 1:1 izquierda (%)	1 (3.2)	5 (3.6)	1
Pobre progresión R precordiales (%)	6 (19.4)	7 (5.1)	0.016

**DE.**- Desviación estándar; **Q1.**- Cuartil 1; **Q3.**-Cuartil 3; **SAFI.**-Pulsoximetría/FiO<sub>2</sub>; **MSOFA.**-SOFA modificado; **FC.**-Frecuencia cardiaca; **HTAS.**-Hipertensión arterial; **CUCL.**- Colitis inflamatoria ulcerativa; **TVP.**- Trombosis venosa

\*Asma en la infancia sin requerimiento de broncodilatadores n=1, decorticación pulmonar por empiema 10 años antes n=1

### Objetivo general:

La incidencia de ventilación mecánica fue de 17.3% (n=33/190) en aquellos con bradicardia relativa por SARS CoV2 vs 4% (n=2/48) en aquellos que no tuvieron. Esta figura evidenció un OR: 4.834; IC 95%: 1.118 - 20.913, p=0.021. De manera muy interesante, esta asociación mostró no modificarse después de analizar la posible interferencia de n=22 variables vinculadas con bradicardia relativa y/o necesidad de ventilación mecánica, mediante un análisis estratificado usando Mantel & Haenszel (Tabla 9). Para poder operacionalizar variables cuantitativas para este análisis, se corrieron curvas ROC y se estimaron los puntos de corte pertinentes (Tabla 10). En este análisis el OR estimado por Mantel-Haenszel para confusores (QT >409 ms en EKG) no fue significativo (p=0.196) y la prueba de homogeneidad que aplica para potenciales modificadores de efecto tampoco lo fue para el resto de las variables.



**TABLA 9.- Análisis estratificado con Breslow y Mantel-Haenszel para descartar terceras variables influyendo la relación entre bradicardia relativa  $\leq 4$  días**

Variable	Prueba de homogeneidad (p=)	Mantel-Haenszel		
		OR estimado	(IC: 95% )	p=
<b>Potencial confusor</b>				
QT >409 ms en EKG	0.338	3.168	0.703-14.26	0.196
<b>Potencial modificador del efecto</b>				
Lopinavir/Ritonavir	0.466	4.287	0.958-19.189	0.074
Ribavirina	0.245	5.368	1.173-24.568	0.035
Azitromicina	0.341	4.831	1.131-20.633	0.034
Baricitinib	0.278	4.98	1.204-20.62	0.024
Tocilizumab	0.319	4.439	1.045 - 18.85	0.048
Plasma convalesciente	0.197	4.699	1.056-20.898	0.05
Corticosteroide	0.28	4.54	1.076-19.53	0.042
Progresión precoz en precordiales	0.184	4.84	1.017-23.06	0.063
Eje >47° en EKG	0.345	3.33	0.740-14.9	0.173
QTc >454 ms en EKG	0.898	3.368	0.734-15.47	0.176
MSOFA basal >1	0.431	4.851	1.145-20.568	0.033
FC basal <55 lpm	1	4.76	1.110-20.604	0.041
Tiempo de Protrombina > 13.5segundos	0.29	3.13	0.574-17.08	0.323
Creatinina >1.4 mg/dL	1	4.468	1.029-19.32	0.054
Potasio >5 mEq/L	1	4.487	1.033-19.490	0.053
Fósforo >3.1 mg/dL	0.796	4.604	1.059-20.015	0.048
Ferritina arriba de 721 mg/dL	0.386	4.688	1.090-20.166	0.042
Dias de estancia arriba de 21	0.172	4.242	1.031-17.450	0.047
SAFI <304 %	0.703	4.485	1.036-19.412	0.052
SatO2 basal <94 %	0.546	0.468	1.075-20.387	0.046
FC en pico febril <60 lpm	1	4.706	1.086-20.40	0.043

**TABLA 10.-Puntos de corte para cada variable cuantitativa**

Variable cuantitativa	Punto de corte	AUC	Límite inferior	Límite superior	p=
Cratinina	1.4	0.396766	0.2950848	0.4984475	0.046603
Ferritina	721	0.445506	0.3436815	0.5473297	0.294207
Tiempo de protrombina	13.5	0.621154	0.4877198	0.7545879	0.075144
Días de estancia pre IOT	21	0.756791	0.6360845	0.8774975	<0.001
Duración int. QT	409	0.624088	0.5007757	0.7473994	0.048576
Eje	47	0.453249	0.3507096	0.5557873	0.371523
FC. basal promedio	54.75	0.306579	0.2139397	0.3992182	<0.001
FC. en pico febril	60	0.128783	0.05138457	0.2061812	<0.001
Fósforo	3.1	0.608398	0.5029831	0.7138125	0.04386
Potasio	5	0.597279	0.515032	0.6795268	0.02044
MSOFA basal	1	0.651161	0.5635286	0.7387937	0.000723
Duración int. QTc	454.22	0.648419	0.5306092	0.7662278	0.013542
SAFI basal	304.76	0.360028	0.2502557	0.4698006	0.012449
Desv. estándar QT en EKG	0.028	0.640029	0.5367097	0.7433476	0.007899
% de extensión en radiografía	0.75	0.656861	0.5582668	0.755456	0.001819
Proteína C reactiva	15.78	0.595238	0.5142831	0.6761931	0.02112

**Objetivos específicos:**

Los pacientes con bradicardia relativa al día 4 mostraron tener menor PAM (75.8 vs 79.02 mm de Hg), menor PAS promedio (120.8 vs 125.3 mm de Hg), menor presión PAD promedio (72.7 vs 75.5 mm de Hg), frecuencia cardiaca en reposo (71.9 vs 74.7 lpm), pero mayor troponina T hs (2.4 vs 1.8 ng/mL) que aquellos sin bradicardia relativa (Tabla 12). Además, el grado de bradicardia relativa (relación C°/lpm en pico febril vs el ideal) evidenció correlación positiva con PAD promedio ( $\rho= 0.175$ ) y frecuencia cardiaca en

reposo ( $\rho = 0.324$ ), pero inversa con troponina hs ( $\rho = -0.194$ ) (Tabla 13) y BNP ( $\rho = -0.336$ ;  $p < 0.001$ ).

**TABLA 11.- Postulados Bickler día 4 de los pacientes analizados**

	Bradicardia Relativa n=190	Sin bradicardia relativa n=48	p=
<b>Acidemia/Lactatemia (n=69)*</b>			
Lactato (Q1; Q3)	1.9 (1.5; 2.8)	2 (1.4; 2.4)	0.96
<b>Oxigenación tisular</b>			
Pulsoximetría (Q1; Q3)	92.3 (90.3; 93)	92 (91; 94)	0.288
SaFi (Q1; Q3)	188 (113.7; 255.56)	220.5 (112.5; 289.8)	0.56
IROX (Q1; Q3)	7.6 (4.6; 12.4)	9.5 (4.7; 13.3)	0.396
<b>Perfusión tisular</b>			
PAM (Q1; Q3)	75.8 (71.2; 79.7)	79.02 (74.4; 83.6)	0.014
PP ( $\pm$ DE)	48.5 (9.3)	49.6 (8.1)	0.82
PAS promedio (Q1; Q3)	120.8 (113; 130.1)	125.3 (118.3; 134.3)	0.039
PAD promedio (Q1; Q3)	72.7 (69.3; 76.5)	75.5 (71.4; 80.1)	0.02
<b>Frecuencia cardiaca en reposo</b>	71.9 (65.7; 81)	74.7 (68.6; 83)	0.001
<b>Troponina hs (Q1; Q3, n=187)*</b>	2.4 (1.5; 7.3)	1.8 (1.5; 4.6)	0.036

SaFi.- Índice saturación O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; IROX.- Índice de tasa de oxigenación; PAM.- Presión arterial media; PP.- Presión de pulso; PAS.- Presión arterial sistólica; PAD.- Presión arterial diastólica

**TABLA 12.- Correlación postulados Bickler día 4 y grado de bradicardia relativa**

	$\rho$	p=
<b>Acidemia/Lactatemia (n=69)</b>		
Lactato	0.033	0.788
<b>Oxigenación tisular</b>		
Pulsoximetría	-0.012	0.856
SaFi	0.026	0.69
IROX	0.031	0.638
<b>Perfusión tisular</b>		
PAM	0.111	0.088
PP	-0.116	0.075
PAS promedio	0.032	0.627
PAD promedio	0.175	0.007
<b>Frecuencia cardiaca en reposo</b>	0.324	<0.001

**Troponina hs (n=187)**

-0.194

0.008

**SaFi.**- Índice saturación O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>; **IROX.**- Índice de tasa de oxigenación; **PAM.**- Presión arterial media; **PP.**- Presión de pulso; **PAS.**- Presión arterial sistólica; **PAD.**- Presión arterial diastólica

No fue posible llevar a cabo el análisis de los objetivos específicos 2 y 3, ya que ningún paciente cumplió la definición de insuficiencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia haciendo uso de los puntos de corte teorizados como relevantes en el marco teórico de este trabajo, para cada variable. Otras limitantes fueron el alto número de información faltante al día 4 de hospitalización, en gases venosos (n=69), y troponina T Hs (n=187). Sospechamos la posibilidad de que los puntos de corte inferidos de la literatura no fueran los más pertinentes, por lo que se obtuvieron puntos de corte corriendo el análisis bajo la curva de cada postulado de Bickler (Tabla 13).

**TABLA 13: Puntos de corte para cada postulado de Bickler**

<b>Postulados de Bickler día 4</b>	<b>Punto de corte</b>	<b>AUC</b>	<b>Límite superior</b>	<b>Límite inferior</b>	<b>p=</b>
Lactato	2.83	0.401254	0.1852661	0.6172418	0.370219
Saturación de Oxígeno	85	0.364677	0.260688	0.4686658	0.010755
Frecuencia cardiaca promedio	72.5	0.560626	0.4581214	0.66313	0.24637
PAM promedio	94	0.385252	0.2950131	0.4754913	0.012692
Troponina T hs	3.5	0.663599	0.5392139	0.7879845	0.009941

Sub-seleccionamos n=53 pacientes con todas las mediciones necesarias para valorar insuficiencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia y los analizamos con estos puntos de corte. Con esta re-definición de puntos de corte 86.1% (n=31/36) pacientes con bradicardia relativa desarrollaron insuficiencia cardiovascular compensatoria ante la hipoxia comparados contra aquellos sin bradicardia relativa vs 81.2% (n=13/16; p=0.688). De la misma manera, esta re-definición de insuficiencia compensatoria cardiovascular ante

la hipoxia no mostró asociación estadísticamente significativa con necesidad de ventilación mecánica (16.6% vs 23.3%; p=0.680). No se corrió Mantel & Haenszel bajo estas circunstancias.

### **Discriminantes de bradicardia relativa**

Como objetivo extra, buscamos explorar la pertinencia de las n=9 variables al ingreso relacionadas con bradicardia relativa  $\leq 4$  días del ingreso para discriminarla. Se realizó un análisis de área bajo la curva, que realizó n=4/10 variables de ingreso con potencial capacidad de discriminar la bradicardia relativa  $\leq 4$  días al ingreso (AUC  $\geq 0.55$ ) en base a inflamación y el electrocardiograma (Tabla 14). Se estableció un score en base a dichos puntos de corte (Tabla 15), mostrando una capacidad para discriminar bradicardia relativa con un AUC de 0.69; p<0.001 (Tabla 16).

**TABLA 14.-Puntos de corte para cada variable cuantitativa del score aditivo**

<b>Variable cuantitativa</b>	<b>Punto de corte</b>	<b>AUC</b>	<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>	<b>p=</b>
Tiempo de protrombina (n=85)	13.5	0.621154	0.4877198	0.7545879	0.075144
Duración int. QT	409	0.624088	0.5007757	0.7473994	0.048576
Desv. estándar QT en EKG	0.028	0.640029	0.5367097	0.7433476	0.007899
Proteína C reactiva	15.78	0.595238	0.5142831	0.6761931	0.02112

**TABLA 15.- Score discriminante**

<b>Postulados Bickler día 4</b>	<b>Punto de corte</b>	<b>Puntos</b>
Tiempo de protrombina (n=85)	>13.5	+1
Duración int. QT	>409	+1
Desv. estándar QT en EKG	<0.028	+1
Proteína C reactiva	>15.78	+1

**TABLA 16.-Rendimiento clasificatorio del score aditivo**

Variable cuantitativa	Punto de corte	AUC	Límite inferior	Límite superior	p=
Score aditivo	≥1	0.69	0.6024853	0.7903031	<0.001

La figura 5 muestra una sinopsis de los resultados de este trabajo.

### Bradicardia INDUCIDA por Covid 19

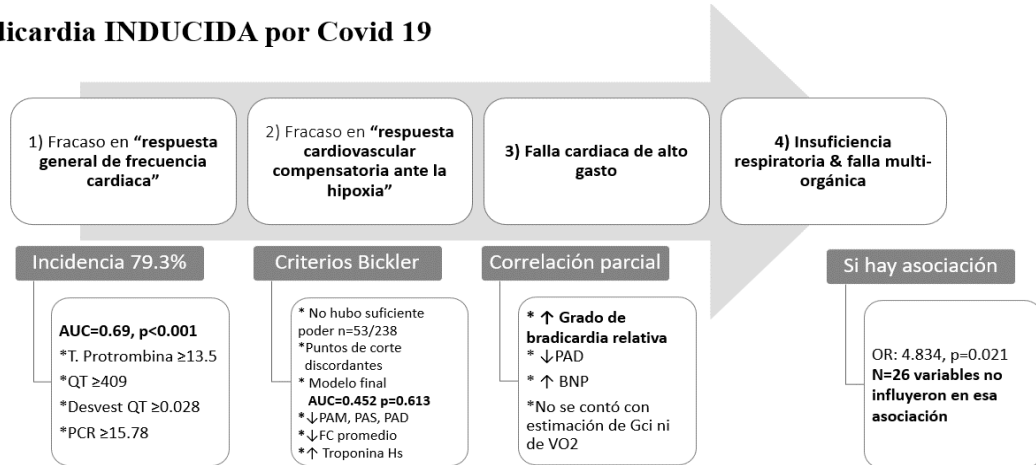


Figura 4.- Sinopsis de los resultados de este estudio:

*La incidencia de bradicardia relativa fue de 79.3%, y puede discriminarse aceptablemente por un estado proinflamatorio (PCR ≥17.78 mg/dL), trastornos de la repolarización marcados por QT ≥409 ms con poca variabilidad inter-latido (≤0.023) y tiempo de protrombina ≥13.5 segundos. El perfil circulatorio descrito aquí no muestra los elementos para declarar o refutar incompetencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia y/o falla cardiaca de alto gasto, pese a involucrar menores PAM, PAD, PAS, frecuencia cardiaca promedio, mayor troponina T hs, y a que la severidad de dicha respuesta cardiaca deficiente a la hipertermia se correlaciona inversamente con troponina T hs y BNP. Los pacientes con bradicardia relativa inducida por SARsCoV2 tienen un riesgo mayor de requerir ventilación mecánica invasiva.*

## Capítulo 5 – Análisis y discusión de resultados

Con las presentes piezas de evidencia podemos contestar nuestra pregunta de investigación inicial de la siguiente forma: Rechazamos la hipótesis nula, pues la bradicardia relativa  $\leq 4$  día de hospitalización SI conlleva una asociación con mayor necesidad de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados por neumonía por SARsCov2 severa según los criterios del NIH. Esta asociación mostró no modificarse después de analizar la posible interferencia de  $n=22$  variables vinculadas con bradicardia relativa y/o necesidad de ventilación mecánica, mediante un análisis estratificado usando Mantel & Haenszel . Ni la bradicardia relativa o el gradiente de severidad de bradicardia se asociaron a falla multiorgánica como se midió aquí (MSOFA, Delta MSOFA, resultados no mostrados). El perfil demográfico de los casos fue semejante al descrito en las 4 publicaciones conocidas por el autor y citadas en este trabajo que versan sobre bradicardia relativa inducida por SARsCoV2 (Tabla 1). Interesantemente, la distribución de expuestos a no expuestos a bradicardia relativa  $\leq 4$  día del ingreso fue radicalmente opuesta a la esperada según el estudio de Umeh et al (Umeh et al., 2022). Ningún otro estudio ha presentado esta distribución, ni análisis. Respecto a los objetivos específicos, el perfil circulatorio prevalente para la bradicardia relativa en este estudio involucró un estado no congestivo (BNP 16.5 pg/LmL) con valores dentro del rango normal de PAM, PAD, PAS, frecuencia cardiaca promedio pero significativamente menores que las vistas para pacientes sin bradicardia relativa, así como una mayor troponina T hs, y un gradiente de déficit de la bradicardia relativa con correlación inversa para la troponina T hs y el BNP. Aunque esto enriquece la descripción hecha en tabla 5(Gatto et al., 2021; Gupta et al., 2020; Iwataki et al., 2015; Kumar et al., 2021), ninguna de las observaciones hechas aquí

es suficiente para implicar o refutar la presencia de incompetencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia y/o falla cardiaca de alto gasto, para ello harían falta medir VO2 y gasto cardiaco indexado, que tampoco se han hecho a la fecha en otras poblaciones (Tabla 5)(Capoferri et al., 2020; Jung et al., 2022; Oliva et al., 2020; Yan et al., 2021). Aun así, las observaciones en este estudio son más próximas, incluso peores, al perfil hemodinámico descrito por Busana et al, en el 2020 en n=26 con neumonía severa por SARs Cov-2, con resistencia vascular sistémica menor a la esperada, peores PAFI y gradiente alveolo-arterial y un gasto cardíaco indexado >4.1 (l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>) (Busana et al., 2020), figuras consistentes con falla cardiaca de alto gasto en el contexto de neumopatía severa (Tabla 17).

**TABLA 17.- Comparación del perfil circulatorio en pacientes del estudio Busana et al con los pacientes con bradicardia relativa aquí**

<b>Neumonía severa por Covid 19</b>	<b>RVS baja (n=12) Busana et al</b>	<b>Bradicardia relativa (n=190)</b>
<b>FC (lpm)</b>	71 ± 13	71.9 (65.7; 81)
<b>PAM (mmHg)</b>	82± 8.3	75.8 (71.2; 79.7)
<b>DO2i (ml·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	859.4 ± 217.7	-
<b>PAFI (%)</b>	233 ± 108	-
<b>SAFI (%)</b>	-	188 (113.7; 255.56)
<b>A-aO2 (mmHg)</b>	73.05 ± 52	-
<b>pH</b>	7.45 ± 0.02	7.40 (7.37; 7.41)
<b>Índice cardiaco(l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>)</b>	4.92 ± 0.73	-

- No medido



El hecho que ninguno de los pacientes en este estudio cumpliera con los postulados teorizados, ni los re-definidos con curvas ROC adecuados a esta muestra, para insuficiencia cardiovascular compensatoria ante la hipoxia, pudo ser reflejo de bajo poder estadístico al reducir la población a n=53 con todas las mediciones disponibles. Por otro lado, cabe la posibilidad de que en ciertos pacientes en riesgo, la bradicardia relativa agregara un estado de falla cardíaca de alto gasto, como antesala a un evento más catastrófico, tal como insuficiencia compensatoria cardiovascular ante la hipoxia y/o necesidad de ventilación mecánica y por ello no se cumpliera ningún criterio en este set de pacientes con daño temprano por SARsCoV2 y tiempo de seguimiento corto.

También llama la atención que el gradiente de severidad de bradicardia relativa correlacionara con la troponina T hs. La elevación de dicho biomarcador ha sido llamado recientemente como lesión miocárdica por la 4<sup>o</sup> definición universal de infarto (Thygesen et al., 2018). Con respecto a SARsCoV2, la hemodinamia asociada a la lesión miocárdica en diferentes estudios ha sido bradicardia absoluta (50%, n=8), con defectos diastólicos predominantes en el ecocardiograma (n=305, (Poweżka et al., 2020)) y (n=11, (Weckbach et al., 2021)) como disfunción del ventrículo derecho (26.3%), disfunción diastólica grado II o III (13.2%), disfunción global del ventrículo izquierdo (18.4%), defectos strain ventriculo izquierdo -11.2% (-7.6% to -15.1%) así como hipoperfusión tisular, al relacionarse ésta inversamente con la presión arterial sistólica (p=0.07, n=243, (Metkus et al., 2021)) y directamente con la hiperlactemia p<0.001; ((Metkus et al., 2021),n=243). Este patrón hemodinámico distaría enormemente del visto en la bradicardia no inducida por Covid 19, como se muestra en la Tabla 5, no obstante hace falta explorar

el perfil hemodinámico por imagen en la bradicardia relativa inducida por SARS CoV2 para poder proponer conclusiones. La última parte de este protocolo, incluyó una aproximación a posibles huellas biopatológicas que discriminen los casos con bradicardia relativa inducida por SARsCoV2. En este estudio, la bradicardia relativa pudo ser discriminada por una PCR  $\geq 15.78$  mg/dL. Siguiendo esta línea, la hiperinflamación ya había sido descrita en la lesión miocárdica inducida por SARsCoV2, refiriendo patrón edema por miocarditis en cMRI con relace con Gadolinio en 38%(n=11, (Weckbach et al., 2021)) e infiltración macrofágica y no linfocítica en miocardio post mortem (Basso et al, n=21) y en biopsias endocárdicas (n=5). Los trastornos de la repolarización inducidos por SARS CoV2 parecieran también relacionarse con la hiperinflamación. En 5 cohortes retrospectivas (n=1607) por ejemplo, la severidad de Covid 19 covarió positivamente con QTc (Li et al., 2020; Spanevello et al., 2020; Wang et al., 2020b; Yenerça et al., 2020) y la IL-6 (Huang et al., 2020). En nuestro estudio no hubo correlación entre IL-6 y QT (Rho= 0.067; p=0.402), pero si lo hubo con desv. Est QT (Rho= -0.160; p=0.042). Este estado pudiera deberes a inmunidad de tipo celular macrofágica, pues Stancampiano et al evidenciaron que al usar lenzilumab, un bloqueador de GM-CSF, (NNT de 8, p= 0.030) fue posible revertir la bradicardia inducida por Sars Cov 2 (n=123) (Stancampiano et al., 2021). Entonces, sobre el significado de nuestro score con AUC=0.69, sería posible hipotetizar que la bradicardia relativa inducida por SARsCoV2 se vincule a un grado de hiperinflamación asociado a trastornos de la repolarización ventricular marcada por QT  $\geq 409$  ms con poca variabilidad inter-latido ( $\leq 0.023$ ) y tiempo de protrombina discretamente prolongado. Cabe mencionar que la poca variabilidad inter-latido se vio asociada por Samuel et al. 2022 a niveles de ATP  $< 3.4 \mu\text{mol/g}$  (n=14/46) en pacientes con falla cardiaca

y riesgo de muerte súbita (Samuel et al., 2022). Sería de gran interés estudiar con espectroscopia con RMN  $^{31}\text{P}$  si la ocurrencia de bradicardia relativa inducida por SARsCoV2 conlleva depleción de ATP, y de existir, si esta depende de déficit en los procesos proveedores de ATP (PCR/CK, reacción reversa de CK, pH, respiración mitocondrial) o de hiperactividad en los procesos que consumen ATP (ATP/ADP, PCr/ATP, PCR/Pi, reacción anterógrada de CK) (Abdurrachim & Prompers, 2018; Liu et al., 2017; Peterzan et al., 2020).

Entre las fortalezas de este estudio, se encuentra la alta probabilidad de verdaderos positivos respecto al objetivo general debido a una menor 1) probabilidad de sesgo de selección (Criterios de inclusión estrictos, sin diferencias entre grupos clínicamente significativas), 2) reducción de sesgo de tiempo de supervivencia (Excluimos pacientes críticos al ingreso, 3) se incluyeron pacientes que cumplieron  $\geq 4$  días de hospitalización en piso, 4) hubo homogeneidad en el tiempo de evolución de síntomas  $\geq 7$  días-), 5); se hizo alto control de confusores (análisis estratificado con Mantel & Haenzsel), 6) hubo menor probabilidad de sesgo de medición (flujograma hospitalario homogéneo con criterios mediciones clínicas, de laboratorio y de gabinete fueron prefijadas para pacientes con Covid 19, así como la definición del desenlace duro de intubación endotraqueal). Entre las debilidades se encuentra una probabilidad incierta para establecer falsos o verdaderos negativos de las hipótesis exploradas en los objetivos específicos. El hecho de haber usado un flujograma hospitalario homogéneo con criterios mediciones clínicas, de laboratorio y de gabinete fueron prefijadas para pacientes con Covid 19 quizá contribuyó a reducir la posibilidad de sesgo en la medición del perfil circulatorio de estos pacientes. Por otro lado, esta figura se contraviene con mayor probabilidad de sesgo de medición por el hecho de

que no hay certeza en si las mediciones de los gases venosos reportados al día 4, fueron tomadas por vía periférica o central, así como que el reporte de la saturación de oxígeno del día 4 usada para el análisis fue única, en vez del promedio de las 6 tomas del día, por necesidad de economizar tiempo para captura de datos. Existe alta probabilidad de influencia de terceras variables en la apreciación de los objetivos específicos, pues este estudio no hizo ningún control de confusores durante su diseño ni en los análisis post hoc.

La ausencia de asociación estadística también pudiera deberse a que debido a la subselección de sólo n=53 casos con todas las mediciones hechas simultáneamente el poder estadístico se volviera mínimo respecto a estos objetivos. Las implicaciones de este trabajo enriquecen los terrenos de ciencia básica y clínica como se muestra en la figura 6.

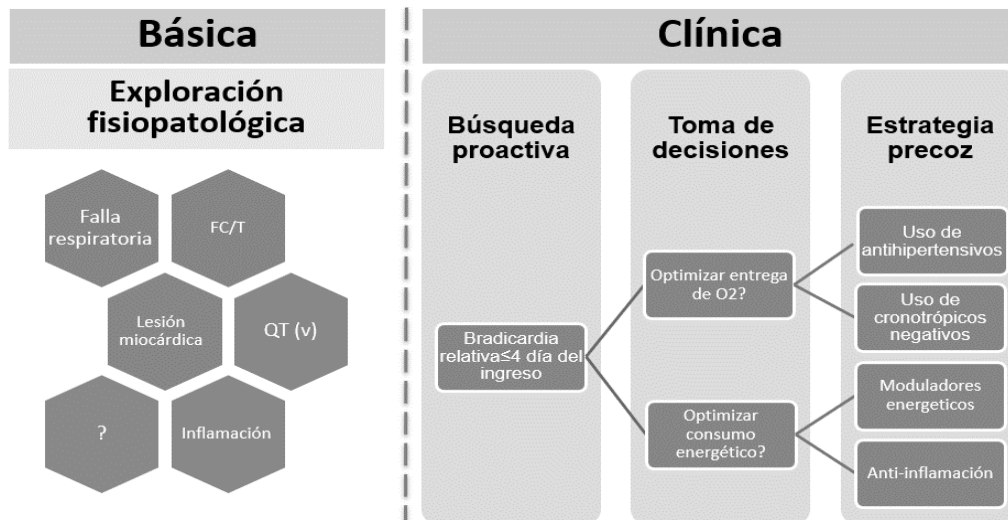


Figura 5.- Implicaciones del presente estudio con respecto a las líneas de investigación clínica y básica en relación a la bradicardia relativa.

Como se discutió en este capítulo, la bradicardia relativa parece tener una frecuencia considerablemente importante, y una epidemiología que la hace distinta al resto del espectro de bradicardias. Pudiera sugerir un perfil cardiopulmonar resultado de la

intersección de una respuesta cronotrópica al delta de grados °C deficiente, PAM normal, elevación de troponina T hs en ausencia de congestión, trastornos de la repolarización ventricular a expensas del QT, poca variabilidad inter-latido y a la discreta elevación en el tiempo de protrombina en el contexto de la hiperinflamación inducida por SARs CoV2.

Esta figura pudiera abrir el interés a despejar si la bradicardia relativa en los primeros 4 días de hospitalización por neumonía por SARs CoV2 pudiera reducir la necesidad de ventilación mecánica a través de algunas estrategias como optimizar la entrega de oxígeno, u optimizar el consumo energético cardíaco. Dada su alta incidencia intrahospitalaria, abre también la relevancia para determinar si ella misma es un factor pronóstico que influya en la funcionalidad, riesgo de muerte súbita, de caídas secundarias a síncope, y/o mortalidad cardiovascular a largo plazo (Carmeliet, 2019).

## Capítulo 6 – Conclusión

Como conclusión a este trabajo, se acepta la hipótesis alternativa: la presencia de bradicardia relativa dentro de los primeros 4 días de hospitalización por neumonía severa por SARS CoV2 si se asocia a necesidad de ventilación mecánica. La incidencia de bradicardia relativa por Covid 19 es la más alta descrita a la fecha en otros estudios. Este tipo de arritmia pareciera ser epidemiológicamente distinta a las estudiadas previamente en la cardiología. Su fisiopatología sigue siendo desconocida, este estudio aporta que el perfil circulatorio asociado se asemeja al de pacientes con SARs CoV2 con gasto cardiaco alto y baja resistencia vascular. La bradicardia relativa se discriminó en estos pacientes por datos congruentes con hiperinflamación, anomalías en la repolarización cardíaca y prolongación del tiempo de protrombina. Los resultados del presente estudio pudieran abrir hipótesis con implicaciones básicas y clínicas tanto para pacientes con Covid 19 hospitalizados, tanto como para los ambulatorios. Los resultados de estudio conllevan altas probabilidades de verdaderos positivos con respecto al objetivo general planteado, la validez de los negativos encontrados con respecto a los objetivos específicos requiere confirmarse en futuros estudios de validación.

## Referencias

- Abdurrachim, D., & Prompers, J. J. (2018). Evaluation of cardiac energetics by non-invasive <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1864*(5), 1939–1948.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.11.013>
- Abid, M., Abdessalem, M. A. Ben, Elmenif, K., Fekih, R. A., Lasfar, N. Ben, Bouhlel, I., Bellazreg, F., Hachfi, W., Jeridi, G., Mahdhaoui, A., & Letaief, A. (2020). Sinus bradycardia: An unusual manifestation of mild to moderate COVID-19 pneumonia. *Tunisie Medicale*, *98*(12), 886–887.
- Abrich, V. A., Le, R. J., Mulpuru, S. K., Friedman, P. A., Barsness, G. W., Cha, Y. M., Lennon, R. J., Lewis, B. R., & Yang, E. H. (2020). Clinical outcomes of various management strategies for symptomatic bradycardia. *Clinical Medicine and Research*, *18*(2–3), 75–81. <https://doi.org/10.3121/cmr.2019.1507>
- Akhtar, Z., Leung, L. W. M., Kontogiannis, C., Zuberi, Z., Bajpai, A., Sharma, S., Chen, Z., Beeton, I., Sohal, M., & Gallagher, M. M. (2021). Prevalence of bradyarrhythmias needing pacing in COVID-19. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, *44*(8), 1340–1346. <https://doi.org/10.1111/pace.14313>
- Amir, M., Yoseph, H., Farisi, A. T. Al, Phie, J. K. P., & Adam, A. T. S. (2021). Symptomatic Bradycardia in Covid-19 Hospitalized Patients: A Case Series. *International Journal of Infectious Diseases*, *111*, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.07.068>
- Baratto, C., Caravita, S., Faini, A., Perego, G. B., Senni, M., Badano, L. P., & Parati, G. (2021). Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: A combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *Journal of Applied Physiology*, *130*(5), 1470–1478. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00710.2020>
- Benjet, C., Hernández-Montoya, D., Borges, G., Méndez, E., Medina-Mora, M. E., & Aguilar-Gaxiola, S. (2012). Youth who neither study nor work: mental health, education and employment. *Salud Pública de México*, *54*(4), 410–417.  
<https://doi.org/10.1590/S0036-36342012000400011>
- Bickler, P. E., Feiner, J. R., Lipnick, M. S., & McKleroy, W. (2021). “silent” Presentation of Hypoxemia and Cardiorespiratory Compensation in COVID-19. *Anesthesiology*, *2*, 262–269. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003578>
- Brady, W. J., Swart, G., DeBehnke, D. J., Ma, O. J., & Aufderheide, T. P. (1999). The efficacy of atropine in the treatment of hemodynamically unstable bradycardia and atrioventricular block: Prehospital and emergency department considerations. *Resuscitation*, *41*(1), 47–55. [https://doi.org/10.1016/S0300-9572\(99\)00032-5](https://doi.org/10.1016/S0300-9572(99)00032-5)
- Brignole, M., Moya, A., de Lange, F. J., Deharo, J. C., Elliott, P. M., Fanciulli, A., Fedorowski, A., Furlan, R., Kenny, R. A., Martín, A., Probst, V., Reed, M. J., Rice, C. P., Sutton, R., Ungar, A., van Dijk, J. G., Torbicki, A., Moreno, J., Aboyans, V., ... Kalejs, O. (2018). 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*, *39*(21), 1883–1948.  
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy037>
- Busana, M., Schiavone, M., Lanfranchi, A., Battista Forleo, G., Ceriani, E., Beatrice Cogliati, C., & Gasperetti, A. (2020). Non-invasive hemodynamic profile of early

- COVID-19 infection. *Physiological Reports*, 8(20), 1–7.  
<https://doi.org/10.14814/phy2.14628>
- Capoferri, G., Osthoff, M., Egli, A., Stoeckle, M., & Bassetti, S. (2020). Relative bradycardia in patients with COVID-19. *Clin Microbiol Infect*, 27(2), 295–296.
- Caricchio, R., Gallucci, M., Dass, C., Zhang, X., Gallucci, S., Fleece, D., Bromberg, M., & Criner, G. J. (2021). Preliminary predictive criteria for COVID-19 cytokine storm. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(1), 88–95.  
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218323>
- Carmeliet, E. (2019). Conduction in cardiac tissue. Historical reflections. *Physiological Reports*, 7(1), 1–13. <https://doi.org/10.14814/phy2.13860>
- Chinitz, J. S., Goyal, R., Harding, M., Veseli, G., Gruberg, L., Jadonath, R., Maccaro, P., Gandotra, P., Ong, L., & Epstein, L. M. (2020). Bradyarrhythmias in patients with COVID-19: Marker of poor prognosis? *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, 43(10), 1199–1204. <https://doi.org/10.1111/pace.14042>
- Cunha, B. A. (2000). The diagnostic significance of relative bradycardia in infectious disease. *Clinical Microbiology and Infection*, 6(12), 633–634.  
<https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2000.0194f.x>
- Dangi, R. R., & George, M. (2020). A Review on Theories and Models of Disease Causation for COVID-19. *SSRN Electronic Journal*.  
<https://doi.org/10.2139/ssrn.3584080>
- Due-Andersen, R., Høi-Hansen, T., Olsen, N. V., Larroude, C. E., Kanters, J. K., Boomsma, F., Pedersen-Bjergaard, U., & Thorsteinsson, B. (2008). Cardiac repolarization during hypoglycaemia and hypoxaemia in healthy males: Impact of renin-angiotensin system activity. *Europace*, 10(2), 219–226.  
<https://doi.org/10.1093/europace/eum286>
- Gatto, M. C., Persi, A., Tung, M., Masi, R., Canitano, S., & Kol, A. (2021). Bradyarrhythmias in patients with SARS-CoV-2 infection: A narrative review and a clinical report. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, 44(9), 1607–1615.  
<https://doi.org/10.1111/pace.14308>
- Goette, A., Patscheke, M., Henschke, F., & Hammwöhner, M. (2020). COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome Associated with Pulmonary Vein Thromboses, Atrial Cardiomyopathy, and Arterial Intima Inflammation. *TH Open*, 04(03), e271–e279.  
<https://doi.org/10.1055/s-0040-1716717>
- Gopinathannair, R., Merchant, F. M., Lakkireddy, D. R., Etheridge, S. P., Feigofsky, S., Han, J. K., Kabra, R., Natale, A., Poe, S., Saha, S. A., & Russo, A. M. (2020). COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 59(2), 329–336. <https://doi.org/10.1007/s10840-020-00789-9>
- Gupta, M. D., Qamar, A., MP, G., Safal, S., Batra, V., Basia, D., Mandal, S. K., Yusuf, J., Mukhopadhyay, S., & Bansal, A. (2020). Bradyarrhythmias in patients with COVID-19: A case series. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 20(5), 211–212.  
<https://doi.org/10.1016/j.ipej.2020.08.004>
- Hlatky, M. A., Greenland, P., Arnett, D. K., Ballantyne, C. M., Criqui, M. H., Elkind, M. S. V., Go, A. S., Harrell, F. E., Howard, B. V., Howard, V. J., Hsue, P. Y., Kramer, C. M.,



- McConnell, J. P., Normand, S. L. T., O'Donnell, C. J., Smith, S. C., & Wilson, P. W. F. (2009). Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: A scientific statement from the American heart association. *Circulation*, *119*(17), 2408–2416. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192278>
- Huang, L., Zhao, X., Qi, Y., Li, H., Ye, G., Liu, Y., Zhang, Y., & Gou, J. (2020). Sepsis-associated severe interleukin-6 storm in critical coronavirus disease 2019. *Cellular and Molecular Immunology*, *17*(10), 1092–1094. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00522-6>
- Iwataki, M., Kim, Y. J., Sun, B. J., Jang, J. Y., Takeuchi, M., Fukuda, S., Otani, K., Yoshitani, H., Ohe, H., Kohno, R., Oginosawa, Y., Abe, H., Levine, R. A., Song, J. K., & Otsuji, Y. (2015). Different characteristics of heart failure due to pump failure and bradyarrhythmia. *Journal of Echocardiography*, *13*(1), 27–34. <https://doi.org/10.1007/s12574-014-0235-z>
- Joris, M., Minguet, P., Colson, C., Joris, J., Fadeur, M., Minguet, G., Guiot, J., Misset, B., & Rousseau, A.-F. (2021). Cardiopulmonary Exercise Testing in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Survivors: Evidence of a Sustained Exercise Intolerance and Hypermetabolism. *Critical Care Explorations*, *3*(7), e0491. <https://doi.org/10.1097/cce.0000000000000491>
- Jose, A. D., & Collison, D. (1970). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular Research*, *4*(2), 160–167. <https://doi.org/10.1093/cvr/4.2.160>
- Jose, A. D., Stitt, F., & Collison, D. (1970). The effects of exercise and changes in body temperature on the intrinsic heart rate in man. *American Heart Journal*, *79*(4), 488–498. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(70\)90254-1](https://doi.org/10.1016/0002-8703(70)90254-1)
- Jung, L.-Y., Kim, J.-M., Ryu, S., & Lee, C.-S. (2022). Relative bradycardia in patients with COVID-19. *International Journal of Arrhythmia*, *23*(1). <https://doi.org/10.1186/s42444-022-00073-z>
- Khodadadi, F., Punait, S., Kolacz, J., Zand, F., Foroutan, A., & Lewis, G. F. (2021). Use of heart rate variability to predict hospital length of stay for COVID-19 patients: A prospective observational study. *Int J Crit Illn Inj Sci*, *11*(3), 134–141.
- Kochav, S. M., Coromilas, E., Nalbandian, A., Ranard, L. S., Gupta, A., Chung, M. K., Gopinathannair, R., Biviano, A. B., Garan, H., & Wan, E. Y. (2020). Cardiac Arrhythmias in COVID-19 Infection. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, *June*, 579–585. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.120.008719>
- Kumar, S., Arcuri, C., Chaudhuri, S., Gupta, R., Aseri, M., Barve, P., & Shah, S. (2021). A novel study on SARS-COV-2 virus associated bradycardia as a predictor of mortality-retrospective multicenter analysis. *Clinical Cardiology*, *44*(6), 857–862. <https://doi.org/10.1002/clc.23622>
- Larue, J., Dejode, P., Timsit, J. F., Franchineau, G., Extramiana, F., & Algalarrondo, V. (2021). Severe bradycardia in critically ill patients with COVID-19 – A cases report. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, *13*(2), 231–232. <https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2021.04.203>
- Li, Y., Liu, T., Tse, G., Wu, M., Jiang, J., Liu, M., & Tao, L. (2020). Electrocardiographic characteristics in patients with coronavirus infection: A single-center observational

- study. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 25(6), 1–9.  
<https://doi.org/10.1111/anec.12805>
- Liu, Y., Gu, Y., & Yu, X. (2017). Assessing tissue metabolism by phosphorous-31 Magnetic resonance spectroscopy and imaging: A methodology review. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 7(6), 707–726. <https://doi.org/10.21037/qims.2017.11.03>
- McCullough, S. A., Goyal, P., Krishnan, U., Choi, J. J., Safford, M. M., & Okin, P. M. (2020). Electrocardiographic Findings in Coronavirus Disease-19: Insights on Mortality and Underlying Myocardial Processes. *Journal of Cardiac Failure*, 26(7), 626–632.  
<https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.06.005>
- Medicine, J. H. U. &. (2020). *The Johns Hopkins Coronavirus Resource Center (CRC)*.  
<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Metkus, T. S., Sokoll, L. J., Barth, A. S., Czarny, M. J., Hays, A. G., Lowenstein, C. J., Michos, E. D., Nolley, E. P., Post, W. S., Resar, J. R., Thiemann, D. R., Trost, J. C., & Hasan, R. K. (2021). Myocardial Injury in Severe COVID-19 Compared with Non-COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Circulation*, 143(6), 553–565.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050543>
- Ng, O. T., Marimuthu, K., Koh, V., Pang, J., Linn, K. Z., Sun, J., De Wang, L., Chia, W. N., Tiu, C., Chan, M., Ling, L. M., Vasoo, S., Abdad, M. Y., Chia, P. Y., Lee, T. H., Lin, R. J., Sadarangani, S. P., Chen, M. I. C., Said, Z., ... Lee, V. J. (2020). SARS-CoV-2 seroprevalence and transmission risk factors among high-risk close contacts: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2(20), 1–11.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30833-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30833-1)
- Niederer, L. E., Miller, H., Haines, K. L., Molinger, J., Whittle, J., MacLeod, D. B., McClave, S. A., & Wischmeyer, P. E. (2021). Prolonged progressive hypermetabolism during COVID-19 hospitalization undetected by common predictive energy equations. *Clinical Nutrition ESPEN*, 45, 341–350.  
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.07.021>
- NIH. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Disponible en: <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. *Nih*, 2019, 130.
- Oliva, A., Franchi, C., Gatto, M. C., Galardo, G., Pugliese, F., & Mastroianni, C. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Peterzan, M. A., Lewis, A. J. M., Neubauer, S., & Rider, O. J. (2020). Non-invasive investigation of myocardial energetics in cardiac disease using 31P magnetic resonance spectroscopy. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 10(3), 625–635.  
<https://doi.org/10.21037/cdt-20-275>
- Powezka, K., Khan, T., Narlawar, R., & Antoniou, G. A. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-r. January.*

- Samuel, T. J., Lai, S., Schar, M., Wu, K. C., Steinberg, A. M., Wei, A. C., Anderson, M. E., Tomaselli, G. F., Gerstenblith, G., Bottomley, P. A., & Weiss, R. G. (2022). Myocardial ATP depletion detected noninvasively predicts sudden cardiac death risk in patients with heart failure. *JCI Insight*, *7*(12), 1–14. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.157557>
- Shafi, A. M. A., Shaikh, S. A., Shirke, M. M., Iddawela, S., & Harky, A. (2020). Cardiac manifestations in COVID-19 patients—A systematic review. *Journal of Cardiac Surgery*, *35*(8), 1988–2008. <https://doi.org/10.1111/jocs.14808>
- Spanevello, A., Ponti, R. de, Visca, D., Marazzato, J., Palmiotto, G., Feci, D., Reboldi, G., Fabbri, L. M., & Verdecchia, P. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Stancampiano, F., Omer, M., Harris, D., Valery, J., Heckman, M., White, L., & Libertin, C. (2021). Clinical characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 pneumonia who developed bradycardia. *Southern Medical Journal*, *114*(7), 432–437. <https://doi.org/10.14423/SMJ.0000000000001269>
- Swart, G., Brady, W. J., DeBehnke, D. J., Ma, O. J., & Aufderheide, T. P. (1999). Acute myocardial infarction complicated by hemodynamically unstable bradyarrhythmia: Prehospital and ED treatment with atropine. *American Journal of Emergency Medicine*, *17*(7), 647–652. [https://doi.org/10.1016/S0735-6757\(99\)90151-1](https://doi.org/10.1016/S0735-6757(99)90151-1)
- Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., Corbett, S., Chettibi, M., Hayrapetyan, H., Roithinger, F. X., Aliyev, F., Sujayeva, V., Claeys, M. J., Smajić, E., Kala, P., Iversen, K. K., Hefny, E. el, Marandi, T., ... Parkhomenko, A. (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). In *Circulation* (Vol. 138, Issue 20). <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000617>
- Tripepi, G., Jager, K. J., Dekker, F. W., & Zoccali, C. (2010). Stratification for confounding—part 1: The mantel-haenszel formula. *Nephron - Clinical Practice*, *116*(4), 317–321. <https://doi.org/10.1159/000319590>
- Umeh, C., Giberson, C., Kumar, S., Aseri, M., & Barve, P. (2022). A Multicenter Retrospective Analysis on the Etiology of Bradycardia in COVID-19 Patients. *Cureus*, *14*(1), 1–8. <https://doi.org/10.7759/cureus.21294>
- Vicenzi, M., Di Cosola, R., Ruscica, M., Ratti, A., Rota, I., Rota, F., Bollati, V., Aliberti, S., & Blasi, F. (2020). The liaison between respiratory failure and high blood pressure: Evidence from COVID-19 patients. *European Respiratory Journal*, *56*(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01157-2020>
- Wang, Y., Chen, L., Wang, J., He, X., Huang, F., Chen, J., & Yang, X. (2020a). Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, *25*(6), 1–8. <https://doi.org/10.1111/anec.12806>
- Wang, Y., Chen, L., Wang, J., He, X., Huang, F., Chen, J., & Yang, X. (2020b). Electrocardiogram analysis of patients with different types of COVID-19. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, *25*(6), 1–8. <https://doi.org/10.1111/anec.12806>

- Weckbach, L. T., Curta, A., Bieber, S., Kraechan, A., Brado, J., Hellmuth, J. C., Muenchhoff, M., Scherer, C., Schroeder, I., Irlbeck, M., Maurus, S., Ricke, J., Klingel, K., Kääh, S., Orban, M., Massberg, S., Hausleiter, J., & Grabmaier, U. (2021). Myocardial Inflammation and Dysfunction in COVID-19-Associated Myocardial Injury. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, *14*(1), E012220. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.120.011713>
- Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *323*(13), 1239–1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
- Yan, G., Ang, A., Tham, S. M., Ng, A., & Chew, K. L. (2021). Relative bradycardia in patients with mild-to-moderate coronavirus disease, Japan. *Emerging Infectious Diseases*, *27*(1), 335. <https://doi.org/10.3201/eid2701.203312>
- Yenerça, M., Do, M., Günal, Ö., & Aksan, G. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . January.*
- Yu, P. J., Cassiere, H., DeRosa, S., Bocchieri, K., Yar, S., & Hartman, A. (2020). Hypermetabolism and Coronavirus Disease 2019. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, *44*(7), 1234–1236. <https://doi.org/10.1002/jpen.1948>
- Zhou, M., Wong, C. K., Lau, Y. M., Lee, J. C. Y., Tam, F. C. C., Lau, Y. M., Lai, W. H., Tam, A. R., Lam, Y. Y., Pang, P., Tong, T., Tang, M., Tse, H. F., Ho, D., Ng, M. Y., Chan, E. W., Wong, I. C. K., Lau, C. P., Hung, I. F. N., & Siu, C. W. (2021). Cardiovascular sequelae in uncomplicated COVID-19 survivors. *PLoS ONE*, *16*(2 February), 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246732>

## Curriculum vitae

# Dr. MSc. Roberto Francisco Martínez Macías

**CVU: 177325**

### **Formación académica:**

- Medicina Interna: TecSalud, México 2019- a la fecha
- Educación y Aprendizaje en Educación Médica (100 horas): University College London: 2016
- Facilitador Acción-Aprendizaje (Acreditación ILM): Action-Learning Assoc., Inglaterra, 2015
- Máster en Ciencias Cardiovasculares (Mérito): University College London: 2015
- Servicio Social Investigación: Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), México: 2013
- Examen profesional (EGEL-MG) (Desempeño Sobresaliente): México: 2012
- Médico General (Honores): Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), México: 2012

### **Habilidades Clave:**

- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Facilitación de Acción Aprendizaje</li><li>▪ Medicina Basada en la Evidencia</li><li>▪ Análisis estadístico (SPSS &amp; STATA)</li><li>▪ Metodología de la Investigación Clínica</li><li>▪ Cultivo y diferenciación de células madre</li><li>▪ Estudio de vías de señalización en hiPSC</li><li>▪ Medicina Interna</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Inmunocitoquímica</li><li>▪ Terapia guiada por respuesta para virus C</li><li>▪ Aplicación clínica de la farmacogenética</li><li>▪ Análisis de cardiopatías congénitas</li><li>▪ Estrategias de aprendizaje y enseñanza</li><li>▪ Soporte vital para pacientes agudizados</li><li>▪ Head-To-Toe Critical Care Ultrasound</li></ul> |
|--|--|

### **Resumen de carrera:**

- 03 2019 a la fecha: Programa multicéntrico TecSalud-SSA: Medicina Interna, Mty, N.L.
- 09 2018 a 12 2018: Escuela de Nutrición, U.A.N.E., Monterrey, N.L.: Docente de asignatura
- 04 2018 a 01 2019: Centro Médico Municipal, Guadalupe N.L.: Médico general
- 01 2016 a 02 2019: Unidad de Hígado, UANL: Becario de investigación clínica, México
- 10 2016 a 12 2016: UCL School of Medicine (Shangai Top 10), PGMEG011 (100 horas)
- 11 2015 : Action Learning Associates- ILM, Facilitador Acción Aprendizaje: Estudiante
- 10 2015 a 12 2015: UCL Institute of Ophthalmology: Asistente Investigador (células madre)
- 02 2015 a 05 2015: UCL Hospital/Heart Hospital: Rotación clínica
- 09 2014 a 09 2015: UCL: Maestría en Ciencias Cardiovasculares: Estudiante
- 05 2014 a 08 2014: Farmacias del Ahorro, México: Médico General
- 08 2013 a 03 2018: Unidad de Hígado UANL: Voluntario LALREAN, México
- 08 2012 a 04 2014: Unidad de Hígado, UANL: Asistente de Investigación (Clínica)
- 09 2010 a 06 2013: Unidad de Hígado, UANL: Colaborador CONACYT
- 07 2011 a 07 2011: Hospital Universitario, La Paz, Madrid: Rotación Clínica IFMSA
- 09 2009 a 08 2015: UANL & UCL: Médico Interno de Pregrado, 2 Clínicas & 2 Hospitales
- 01 2009 a 08 2014: Facultad de Medicina UANL: Becario Enseñanza 3 materias diferentes
- 01 2008 a 06 2008: Facultad de Medicina UANL: Estrategias de Aprendizaje: Estudiante
- 09 2009 a 09 2010: UANL-GESTIMED, Grupo INOCUO: Voluntario
- 09 2006 a 07 2012: Facultad de Medicina UANL: Estudiante

**Asistencia a cursos:**

- Head to Toe, Critical Care Ultrasound: Mexico, 2021
- Acute Kidney injury, International Workshop: Mexico, 2020
- Airway Matters, UCL, Learning Future (online): Mexico, 2020
- Manejo de pacientes con Covid 19, TecSalud-SSNAL: Mexico, 2020
- IHI Quality Improvement basic curriculum: EEUU, 2019
- QPR suicide prevention workshop, TecSalud: México, 2019
- Advanced Cardiovascular Life Support. AHA: Monterrey, 2019
- Taller de Investigación Clínica para jóvenes. AMH/AASLD: Cancún, 2018
- Clinical Skills Review Workshop: Ximedus: EEUU, 2017
- Taller de Investigación Clínica para jóvenes. AMH/AASLD: Mérida, 2017
- Educación y Aprendizaje en Educación Médica (100 horas): UCL: 2016
- Facilitador de Acción-Aprendizaje: Action Learning Associates (RU): 2015
- Reconocimiento-Tratamiento de Eventos Agudos (ALERT): Resuscitation Council (RU): 2015
- Soporte Vital Inmediato (ILS): Resuscitation Council (RU): 2015
- Pre-diplomado “Alimentación, Obesidad y Diabetes” (en-línea). UAM. 2014
- Seminario de Administración del Tiempo (en Línea), ITESM, México, 2013
- Razonamiento y Toma de Decisiones (en-línea): ITESM: 2013
- “Aspectos legales en investigación” Incubadora INVEST: UANL: 2013
- “Consentimiento Informado” Incubadora INVEST: UANL: 2013
- “La Estrategia de Búsqueda” Incubadora INVEST: UANL: 2013
- “Regulaciones Internacionales y Nacionales en Materia de Investigación” Incubadora INVEST: UANL: 2013
- “Metodología de la investigación” Incubadora INVEST: UANL: 2012 a Febrero 2013
- “Estructura electrónica de Bases de Datos” Incubadora INVEST: UANL: 2012
- Entrenamiento en Investigación Clínica (en-línea): NIH: 2012
- Introducción a los Principios y Práctica de la Investigación Clínica (en-línea): NIH: 2010-2011

**Becas y distinciones:**

- Premio “Carlos Perez Treviño” ANCAM 2022
- Mejor abstract de investigación, ACP ITESM-Chapter: 2021
- Beca Complemento SEP: \$75k MXN: 2014-2015
- UCL- Santander Master’s University Scholarship: £5k GBP: 2014-2015
- Beca CONACyT-I2T2: \$300k MXN: 2014-2015
- Beca Talentos UANL para titulación: 2013
- Grupo Plan A Medicina Interna (UANL): 2010-2011
- Tercer Lugar de Generación en Medicina: 2007-2008
- Alumno Investigador Nacional, D.G.E.T.I., México:2006
- Medalla MILSET (Nacional), México 2006

**Líneas de Investigación:**

- Covid 19
  - Bradicardia en Covid 19
- Cardiopatía isquémica
  - Angina refractaria
  - Síndromes coronarios crónicos
- Correlación del grado de patologías órgano-específicas con el grado de morbimortalidad vascular-metabólica
  - Enfermedad de Hígado Graso y disfunción endotelial
  - Retinopatía diabética y disfunción endotelial

- Desarrollo de abordajes para medicina regenerativa basados en la infusión de células progenitoras
  - Manipulación in vitro de la biología de la diferenciación de hiPSC
  - Análisis de terceras variables implicadas en los patrones de regeneración hepática inducidos por CD34+

**Publicaciones, Ponencias y Conferencias:**

- Memorias en Congreso: 23 (Dos distinciones); Artículos indizados: 6 (+ 2 en preparación); Capítulos de libro: 1 (+ 1 en preparación)

**Artículos:**

- Elliot B. Tapper, Roberto Martínez-Macias, Andres Duarte-Rojo. **Is exercise beneficial and safe in patients with cirrhosis and portal hypertension?** Current Hepatology Reports (Aceptado)
- Addepally, Naga, George, Nayana, Martínez-Macias, Roberto, Garcia-Saenz-de-Sicilia, Mauricio, Kim, W, Duarte-Rojo, Andres. **Hemoglobin A1c has suboptimal performance to diagnose and monitor diabetes mellitus in patients with cirrhosis.** Digestive Diseases and Science (Aceptado)
- Bulluck H., Hammond-Haley M., Weinmann S., Martínez-Macias R., Hausenloy D.J.. **Infarct Size by CMR in Clinical Cardioprotection Studies: Insights From Randomized Controlled Trials.** JACC Cardiovasc Imaging. 2017, Mar; 10(3): 230-240. PMID: 28279370.
- Cordero-Pérez P., Martínez-Macias R.M., Cura-Esquivel I.A., Gutiérrez-Reyes G., Gutiérrez-Ruiz M.C., Torres-González L., Muñoz-Espinosa L.E.. **Cytokine inflammation state in non-alcoholic steatohepatitis surpasses that of chronic hepatitis C and alcoholic liver disease.** Academia Journal of Scientific Research. 2017, May; 5(5): 077-082.
- Muñoz-Espinosa LE, Trujillo-Trujillo ME., Martínez-Macias RF, Panduro A, Rivas-Estilla AM, Fierro NA, Silvera-Linares AL, Torres-Valadez R, Cordero-Pérez P, González-Aldaco K, Chen-López CY, José-Abrego A, Zuñiga-Noriega JR, Gutiérrez-Ruiz MC, Roman S. **Increase of drug use and genotype 3 in HCV-infected patients from Central West and Northeast Mexico.** Annals of hepatology. 2015, Sep; 14(5): 642-651. PMID: 26256892.
- Martínez-Macias, R.F., Cordero-Pérez P., Juárez-Rodríguez O.A., Chen-López C.Y., Martínez-Carrillo FM, Alarcón-Galván G, Mercado-Hernández R., Mercado-Hernández R., Muñoz-Espinosa L.E. **Interferon-based therapy delays but metabolic comorbidity accelerates Chronic Hepatitis C progression: long-term follow-up of Mexican patients.** Annals of hepatology. 2015, Jan; 14(1): 36-45. PMID: 25536640.

**Presentaciones en congreso:**

- Muñoz-Espinosa LE, Trevino-Garcia C, Lopez-Reyna IG, Regalado-Ceballos A, Cordero-Perez P, Alonso-Cruz YG, Avalos-Gómez VH, Martínez-Macias R, Perez-Arredondo LA, Gutierrez-Carrillo RH, Alcocer-Galvan BB, Barbosa-Castillo LM, Hernandez-Padilla IE (Octubre 2021). **Trends of chronic liver diseases in the university hospital, uanl for 25 years. a single-center experience.** Presentado en: XVI Congreso Nacional AMH; Mérida, Mexico.
- Martínez R, Rusque Carlos, Elizondo S, Rodriguez J, Vazquez R, Pulido A. **Acute high risk pulmonary embolism diagnosis through global clinical judgment in a critical COVID-19-infected patient without access to diagnostic imaging** (Noviembre 2021). Presentado en: XLIV Congreso Nacional de Medicina Interna; Guanajato, México.
- Martínez-Macias R, Araiza-Flores M, Ostos-Mendoza K, Caceres-Esponda M, Pulido-Ayala A. (Noviembre 2021). **Overlooked acute pulmonary edema in a patient admitted with severe COVID-19 pneumonia in a resource-limited**

- setting.** Presentado en: XLIV Congreso Nacional de Medicina Interna; Guanajuato, México.
- Navarro-García P, Orozco-Segovia L, Ballesteros-Albarran A, Arredondo-Sancristobal M, Martinez-Macias R. **Inverted CD4/CD8 T-lymphocyte ratio in an HIV and SARS-Cov-2 co-infected patient.** Presentado en: XLIV Congreso Nacional de Medicina Interna; Guanajuato, México.
  - Sanchez M, Martinez-Macias R, Rodriguez-Armendaiz A, Garza-de Santiago E, Secchy-Santos D, Colín-García D, Moreno F. **Prompt diagnosis of coccidiomycosis precluded tocilizumab prescription in a patient with rheumatoid arthritis and covid 19 severe pneumonia.** Presentado en: XLIV Congreso Nacional de Medicina Interna; Guanajuato, México.
  - Martinez-Macias RF, Inclán-Reyes I, Martinez-Macias S. (Diciembre 2020) **Diplopia and fatigable weakness in a sarcopenic patient with dumping syndrome.** Presentado en: XLIII Global Summit of Internal Medicine 2020, México
  - Martinez-Macias R, Lopez-Sotomayor D, Rivera-Navarro N. (Diciembre 2020). **Unstable lower gastrointestinal bleeding as an uncommon life-threatening presentation of a gist in an otherwise healthy young man.** Presentado en: XLIII Global Summit of Internal Medicine 2020, México
  - Martinez-Macias RF, Inclán-Reyes I, Juárez-Ávila A, Guerra-Vázquez RI, Bernal Z. (Diciembre 2020). **Cultural cosmovision as a barrier for optimal shared decision making in a case of acute pancreatitis as a complication of a parathyroid tumor.** Presentado en: XLIII Global Summit of Internal Medicine 2020, México
  - Martinez-Macias RF, Martinez-Ortiz ML, Gutierrez-Torres Anibal, Esparza Alejandra. Ramirez-Elizondo, T. (Diciembre 2020). **Clinical suspicion plus fick's equation and  $\Delta$ sofa for the early rule in of an atypical cryptic sepsis presentation in an immunosuppressed elderly inpatient with covid 19.** Presentado en: XLIII Global Summit of Internal Medicine 2020, México.
  - Bulluck H, Hammond-Haley M, Weinmann S, Martinez-Macias R.F., Hausenloy D.J.. (Febrero, 2017). **Infarct size by CMR in STEMI patients in clinical cardioprotection studies : what lessons can we learn?** Presentado en: SCMR 20th Annual Scientific Sessions; Washington, DC, USA.
  - Cordero-Pérez P., Martínez-Macías R.F., Pérez-Arredondo L.A., Cura-Esquivel I.A., Gutiérrez-Reyes E.G., Gutiérrez-Ruiz C. M.C., Muñoz-Espinosa L.E. (Septiembre, 2014). **Aplicability of proinflammatory cytokines in the differentiation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease** Presentado en: XXIII Congreso Nacional ALEH/AMH; Cancún, MEX.
  - Martínez-Macías R.F., Cordero-Pérez P., Juárez-Rodríguez O.A., Chen-López C.Y., Martínez-Carrillo FM, Alarcón-Galván G, Mercado-Hernández R., Muñoz-Espinosa L.E.. (Septiembre, 2014). **Interferon-based therapy delays but metabolic comorbidity accelerates Chronic Hepatitis C progression: long-term follow-up of Mexican patients.** Presentado en: XXIII Congreso Nacional ALEH/AMH; Cancún, MEX.
  - De-La-Garza-Chávez C.A., Cordero-Pérez P., Cura-Esquivel I., Martínez-Macías R.F., Muñoz-Espinosa L.E. (Septiembre, 2014). **Diagnostic applicability of alpha-fetoprotein monitoring among patients with chronic liver disease in hepatocellular carcinoma** Presentado en: XXIII Congreso Nacional ALEH/AMH; Cancún, MEX.
  - Muñoz Espinosa L.E., Pérez Arredondo L.A., Lozano Garza S.A., Martínez Macías R.F., Cordero Pérez P., Rivas Estilla A.M.. (Septiembre, 2014). **Utility of S-Adenosyl Methionine in the treatment of Mexican patients with chronic hepatitis C. A controlled pilot trial.** Presentado en: XXIII Congreso Nacional ALEH/AMH; Cancún, MEX.
  - Muñoz L.E., Martínez R.F., Rivas A.M., Trujillo M, Panduro A, Torres R, Silvera A, Chen C, Zuñiga J, Ramirez J, Cordero P, Roman S.. (September, 2014). **Differences**



**in HCV genotype distribution and risk factors in two geographical regions of Mexico** Presentado en: XXIII Congreso Nacional ALEH/AMH; Cancún, MEX.

- Pérez-Arredondo L.A., Martínez-Macías R.F., Alarcón-Galvan G., Cordero-Pérez P., Muñoz-Espinosa L.E..(Septiembre, 2014). **Impact of comorbidities in long term outcomes in NALFD**. A one center experience. Presentado en: XXIII Congreso Nacional ALEH/AMH; Cancún, MEX.
- Cordero-Pérez P, Martínez-Macías R.F., Ortiz-Garza O, Pérez-Arredondo L.A., Cura-Esquivel I.A., Gutiérrez-Reyes G, Gutiérrez-Ruiz G, Muñoz-Espinosa L.E. (Noviembre 2013). **Proinflammatory cytokines and adhesion molecules profile in patients with NASH and HCV** Presentado en: Semana Nacional Gastroenterología; Boca del Río, MEX.
- Cordero-Pérez P., Martínez-Macías R., Pérez-Arredondo L., Cura-Esquivel IA., Gutiérrez-Reyes G., Gutiérrez-Ruiz G., Muñoz-Espinosa L.E.. (Junio, 2013). **Cytokines and adhesion molecules levels in patients with NASH and HCV**. Presentado en: IX Congreso Nacional de Hepatología (Asociación Mexicana de Hepatología); Ixtapa Zihuatanejo, MEX.
- Martínez-Macías R.F., Cordero-Pérez P, Martínez-Carrillo F, Yuck-Chen C, Zuñiga-Noriega, J, Cura-Esquivel I.A., Juárez-Rodríguez O.A., Alarcón-Galván G, Muñoz-Espinosa L.E. (Noviembre, 2013). **In Chronic Hepatitis C, cirrhosis and its following complications, happen more commonly among non-treated patients, whilst diabetes decreases survival among non-responders and non-treated patients. Cohort of patients from the northeast of Mexico**. Presentado en: Semana Nacional de Gastroenterología; Boca del Río, MEX.
- Martínez-Macías R.F., Juárez-Rodríguez O.A., Cordero-Pérez P, Muñoz-Espinosa L.E..(Diciembre, 2013). **Antiviral treatment effect in patients with Chronic Hepatitis C. Cohort of patients from a Liver Unit at Northeast Mexico**. Presentado en Encuentro Estatal UANL/CONACyT de jóvenes investigadores; Monterrey, MEX.
- Muñoz-Espinosa L.E., Escobedo-Villarreal M, Elizondo Rojas G, Cordero-Pérez P, Alarcón-Galván G, Zapata-Chavira H, Cantú-Rodríguez O, Martínez-Macías R.F., Hernández-Guedea M, Pérez-Rodríguez E. (Junio,2013). **Autologous hematopoietic stem cells transplantation for improving postransplanted liver graft function. A case report** Presentado en: IX Congreso Nacional de Hepatología (Asociación Mexicana de Hepatología); Ixtapa Zihuatanejo, MEX.
- Muñoz LE, Martínez RE, Zuniga J, Juárez OA, Martínez F, Chen C, Cordero P.. (Septiembre 2012). **Antiviral response in real-life Mexican patients with chronic Hepatitis C**. Presentado en: EASL/AASLD Special Conference: "Therapy of Hepatitis C: Clinical Application & Drug Development"; Prague, CZE.

**Capítulos de libro:**

- Muñoz-Espinosa L.E., Martínez-Macías R.F.. (2017). **Nuevas alternativas en el tratamiento de cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria**. Editores: Fernando de Haro, Omar Fuentes (Ed.), XII Gastrotrilogía: Nuevos Avances Terapéuticos en Gastroenterología (pp. 79-87). Ciudad de México: AM Editores.
- Ponente en dos reuniones de cuerpo académico:
  - Ponencia **“Complicaciones y Evolución Clínica en pacientes Mexicanos con Hepatitis Crónica por Virus C con y sin respuesta al tratamiento Antiviral”**. Cuerpo académico UANL-CA-302-Hepatología. Monterrey N.L. Diciembre 2013
  - Ponencia **“Efecto del tratamiento antiviral en sobrevida y complicaciones en pacientes Mexicanos con hepatitis C”**. Cuerpo académico UANL-CA-302-Hepatología. Monterrey N.L. Marzo 2014
- Educación Continua: 35 conferencias, México, República Checa & Reino Unido: 2006-2021

- XLIV Congreso Nacional de Medicina Interna, Guanajuato, México 2021
- XLIII Global Summit of Internal Medicine 2020, México, 2020
- "XV Exposición-VIII Estatal de Prototipos 2006 DGETI". Saltillo, Coahuila, México. 2006
- "1º exhibición estatal de prototipos". COECYT. Coahuila, México. 2006
- "XV Exposición-VIII Nacional de Prototipos 2006 DGETI" Pachuca, Hidalgo, México. Junio 2006
- Taller de "Atención al Paciente Politraumatizado". 7º Congreso Internacional de Estudiantes de Medicina, Facultad Medicina UANL. Mayo 17 al 19 del 2007
- IV Curso internacional de la sociedad Mexicana de Nutrición y endocrinología A.C. y X congreso Internacional del Colegio Médico de Nutrición clínica y Obesidad del Noreste, A.C. "Metabolismo y Obesidad; prevención en obesidad" (2 créditos académicos). Monterrey, México. Junio del 2008.
- Seminarios de Capacitación en Investigación "Desafío INVEST" para Vademecums. Facultad Medicina UANL. Mayo 2008- Octubre 2009.
- Taller de "Electrocardiografía". Programa de capacitación a instructores del Departamento de Fisiología. Facultad Medicina UANL. Abril – Mayo 2010
- "8º Curso Nacional de Actualización en Reumatología". Centro Convex, Monterrey Nuevo León. Octubre del 2010.
- "IV Simposium de Actualización en Quemaduras" (1.5 créditos académicos), Monterrey, Nuevo León. Octubre del 2010.
- "XXVIII Curso Internacional de Gastroenterología" Monterrey, Nuevo León. Octubre del 2010
- "XXVI Congreso Nacional de Investigación en Medicina, Translational Medicine, From Bench to Bedside", Monterrey, Nuevo León, México. Septiembre del 2011
  - I. Taller "Endnote basics Workshop"
  - II. Taller " Research Paper Workshop"
- "Tercer Simposio de Prevención y Avances en Oncología", grupo GRECCA/ GESTIMED. Facultad de Medicina de la UANL. Marzo del 2012.
- "Trabajando con las pérdidas: Taller de manejo de emociones". Centro de Tanatología Elisabeth Kübler-Ross, México S.C". Monterrey, Nuevo León. Marzo del 2012
- Curso de Urgencias Neurológicas: "Abordaje Diagnóstico y Terapéutico". GECEN&GENEP/ GESTIMED. Facultad de Medicina UANL. Marzo 2012
- "Riesgos y trastornos ante un inadecuado manejo de pérdidas". Centro de Tanatología Elisabeth Kübler-Ross, México S.C". Monterrey, Nuevo León. Mayo del 2012
- Reunión Científica Anual "XXV Highlights en alergia e Inmunología Clínica" (1 crédito académico). Facultad de Medicina UANL. Julio 2012
- EASL/AASLD Special Conference: "Therapy of Hepatitis C: Clinical Application & Drug Development". República Checa, Septiembre 14 al 16, 2012.
- XXX Curso Internacional de Gastroenterología (2 créditos Académicos). Sociedad de Gastroenterología del Estado de Nuevo León. Monterrey, Septiembre 2012.
- IX Congreso Nacional Hepatología. Asociación Mexicana de Hepatología (AMH). Ixtapa Zihuatanejo, México. Junio 2013
- XXXI Curso Internacional de Gastroenterología (2 créditos Académicos). Sociedad de Gastroenterología del Estado de Nuevo León. Monterrey, Agosto 2013.
- Congreso Internacional de Biotecnología BioUANL 2013. Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey, N.L. México. Octubre 2013
- Congreso nacional de Gastroenterología. Semana Nacional de Gastroenterología. Boca del Río, Veracruz. Noviembre 6 al 20, 2013.
- Reunión del Cuerpo académico UANL-CA-302-Hepatología. Monterrey N.L. Diciembre 2013
- Reunión del Cuerpo académico UANL-CA-302-Hepatología. Monterrey N.L. Marzo 2014

- “2nd International and 3rd National Undergraduate BUCA Conference”. British Junior Cardiologists Association. Londres, Reino Unido. 2014
  - I. Taller “Transoesophageal Endocardiography Simulator”
  - II. Taller “Advanced ECG skills”
- “Career in Cardiology”. British Cardiovascular Association. Londres, Reino Unido. Octubre 2014
- How to succeed as a junior doctor. Royal College of Physicians. Londres. Reino Unido. Noviembre 2014
- How to succeed in the specialties. Royal College of Physicians. Londres. Reino Unido. Noviembre 2014
- How to succeed in the specialties. Royal College of Physicians. Londres. Reino Unido. Diciembre 2014
- Medicine 2015: RCP annual conference –Delivering the future hospital (12 créditos CPD). Harrogate, Reino Unido. Marzo 2015
- Fast bleed the doctor- how to survive on your first on-call shift (12 créditos CPD). Harrogate, Reino Unido. Julio 2015
- XII Congreso Nacional Hepatología. Asociación Mexicana de Hepatología (AMH). Mérida, México. Junio 2017
  - I. Taller “Investigación Clínica para Investigadores Jóvenes”
- XIII Congreso Nacional Hepatología. Asociación Mexicana de Hepatología (AMH). Cancún, México. Junio 2018
  - II. Taller “Investigación Clínica para Investigadores Jóvenes”

**Membresías profesionales:**

- European Society of Intensive Care Medicine (ESICM): Trainee member, 2021-
- Asociación Nacional de Cardiólogos de México (ANCAM): Socio Adjunto, 2016-
- Royal College of Physicians: Estudiante: 2015 -

**Detalles Personales:**

- Idiomas: Español (lengua nativa), Inglés (Nivel Profesional)