

Artículo Original de Investigación

Nuevo índice para la determinación de compromiso miocárdico en pacientes recuperados de COVID 19

New score for the determination of myocardial compromise in patients recovered from COVID 19

Juan I Cotella, Javier Hasbani, Eduardo Hasbani, Aldo Prado.

Centro Privado de Cardiología (CPC). Tucumán, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 17 de Enero de 2021

Aceptado después de revisión

el 21 de Marzo de 2021

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

SARS CoVID-2.

Strain.

Ecocardiografía.

Disfunción subclínica.

Keywords:

SARS CoV-2.

Strain.

Echocardiography.

Subclinical dysfunction.

RESUMEN

El compromiso cardiovascular por SARS-CoV-2 ha sido identificado como una variable de mal pronóstico. Recientemente se observó una disminución del strain longitudinal global (GLS), en especial de los segmentos basales, en pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2. Sin embargo, un número importante de pacientes presentan síntomas más allá de los primeros catorce días de enfermedad. **Objetivo:** establecer la correlación entre un nuevo índice al que denominamos índice basal-medio apical (IBMA), que evalúa la relación del strain longitudinal de los segmentos basales con los segmentos medio-distales, y la presencia de disnea en pacientes recuperados de COVID 19.

Método: se analizaron 105 pacientes, 59 fueron asintomáticos (grupo 1) y 46 con disnea (grupo 2). Se analizó el GLS del ventrículo izquierdo y el promedio de los segmentos basales y medio-apicales. Se determinó el índice basal -medio apical (IBMA), estableciéndose como punto de corte una diferencia mayor a 15%.

Resultados: No hubo diferencias significativas en las variables ecocardiográficas estandar (volúmenes ventriculares, fracción de eyección, etc). Se evidenció una disminución no significativa en los valores del strain longitudinal de los segmentos basales. Una diferencia mayor al 15% en los valores del IBMA fue observada en el 74% de los pacientes del grupo 2, y en ninguno de los pacientes del grupo control (p 0,0002).

Conclusiones: A través del planteo de un nuevo índice de correlación (IBMA), se ha identificado un patrón anormal del strain longitudinal global de los segmentos basales en relación con los segmentos medios y apicales, presentes en el grupo con sintomatología persistente en la etapa de recuperación de la enfermedad por SARS CoVID -2.

New score for the determination of myocardial compromise in patients recovered from COVID 19**ABSTRACT**

The cardiovascular compromise due to SARS-CoV-2 has been identified as a poor prognostic variable in this group of patients. A decrease in global left ventricle strain and at the basal segments was recently observed in patients hospitalized for SARS-CoV-2. A very important number of patients remain with dyspnea beyond the first 14 days. **Objective:** To identify the correlation between a new strain score (IBMA) and the persistence of dyspnea at the time of evaluation in patients recovered from COVID-19.

Method: There were 105 patients analyzed; 59 were asymptomatic (group 1) and 46 had dyspnea (group 2). The GLS of the left ventricle and the average of the basal and mid-apical segments were determined. The basal/medial-apical index (IBMA) was determined.

Results: There were no significant differences in the standard echocardiographic variables (ventricular volumes, ejection fraction, etc.). There was a non-significant decrease in the longitudinal strain values of the basal segments. A difference of IBMA greater than 15% was observed in 74% of the patients in group 2, and none of the patients in the control group (p 0.0002).

Conclusion: Through the proposal of a new correlation index (IBMA), we have identified an abnormal pattern of global longitudinal strain of the basal segments related with the middle and apical segments. This was present in the group with persistent dyspnea after the first stage of the SARS CoV-2 disease.

INTRODUCCIÓN

El síndrome por SARS-CoV-2 ha generado gran impacto a nivel mundial desde su aparición, debido al notable incremento en la morbimortalidad determinada por esta patología. Si bien el daño a nivel pulmonar suele ser el más frecuente y con manifestaciones más severas, recientemente se han documentado diferentes grados de compromiso multiorgánico, involucrando también al aparato cardiovascular, con importantes implicancias pronósticas^{1,2,3}.

El diagnóstico de este compromiso se estableció a través del estudio de biomarcadores (BNP y troponinas) como así también, mediante hallazgos imagenológicos por ecocardiografía o resonancia magnética nuclear^{4,5,6}. Respecto a la ecocardiografía, el uso de herramientas standards permite el diagnóstico del compromiso miocárdico, especialmente en estadios avanzados. En escenarios subclínicos, el strain longitudinal global (GLS) obtenido a través de diferentes técnicas, por ecocardiografía 2D demostró ser útil en la identificación temprana del daño miocárdico, previo al deterioro de la fracción de eyección en diferentes escenarios clínicos^{7,8,9,10}.

Recientemente, se ha documentado una marcada reducción del GLS en los segmentos basales del ventrículo izquierdo en pacientes con COVID 19 durante su etapa de internación, asociado al incremento de biomarcadores, con impacto pronóstico variable¹¹.

A pesar del alto número de recuperados, un número considerable de pacientes acude a la consulta refiriendo diversos grados de disnea, en el período posterior a la finalización de etapa inicial del proceso infeccioso.

Desarrollamos este estudio con el objetivo de identificar la correlación entre un nuevo índice de alteraciones del strain longitudinal y la persistencia de disnea en pacientes recuperados de COVID 19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, que incluyó a pacientes que concurrían por consulta espontánea para valoración cardiovascular por haber presentado diagnóstico previo de COVID 19.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico previo confirmado por hisopado-PCR para SARS-CoV-2, de acuerdo a los lineamientos diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud.

- Haber cumplido más de dos semanas del diagnóstico
- Ventana acústica adecuada
- Firma de consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Antecedentes de requerimiento de asistencia respiratoria mecánica durante su internación por COVID 19.
- Antecedentes de insuficiencia cardíaca previa o desarrollada durante la internación por COVID 19.
- Antecedentes de valvulopatías severas.
- Antecedentes de fibrilación auricular.

- Antecedentes de dispositivos implantados (marcapasos, CDI, etc.)

- Antecedentes de EPOC y/o enfermedad respiratoria con requerimiento de tratamiento médico, obesidad y tabaquismo.

Todos los pacientes incluidos fueron evaluados mediante interrogatorio y examen cardiovascular. En todos los casos se realizó un ecocardiograma completo (Vivid E9, General Electric Vigmed Ultrasound, Milwaukee, WI). Todas las mediciones se realizaron de acuerdo a normativas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía¹². Las imágenes ecocardiográficas fueron efectuadas en vista paraesternal en eje largo y eje corto, y vista apical de cuatro, tres y dos cámaras. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEy VI) se determinó por método de Simpson biplano. El estudio Doppler mitral se realizó en vista de cuatro cámaras, estableciéndose el pico de la onda E, A, pendiente de desaceleración y relación E/A. El volumen de fin de diástole (VFDVI, ml) y sístole (VFSVI, ml) del ventrículo izquierdo, volumen de aurícula izquierda (Vol AI), se estableció en vista apical de cuatro cámaras. La función de ventrículo derecho se determinó a través del cambio de área (Fac VD). Se evaluó grado de excusión del anillo tricuspídeo en vista de cuatro cámaras orientado en ventrículo derecho (TAPSE).

El valor de presión sistólica de arteria pulmonar se calculó a través del gradiente pico de la insuficiencia tricuspídea, asociado al estimado de presión de aurícula derecha (PAPs). Para la obtención del GLS VI, se adquirieron imágenes de vista apical de 4, 2 y 3 cámaras. El tiempo sistólico se determinó mediante el inicio y fin de Doppler continuo a nivel aórtico. Se obtuvieron valores de GLS global (GLS VI), y valores promedio de los segmentos basales, medios, apicales y ápex. El promedio de *strain* longitudinal de los segmentos basales (GLS basal) y de los segmentos medio apicales (GLS medio apical) se determinó mediante la suma del *strain* de los segmentos evaluados, dividido en el total de segmentos analizados. Se estableció la relación porcentual entre los valores promedio basales y medio apicales con el *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo (IBMA= (promedio GLS medio apical - promedio GLS basal)/-(GLS VI))*100), a la que denominamos índice basal-medio apical (IBMA).

El grupo de estudio, fue subdividido en dos subgrupos: sin disnea actual (grupo 1), con disnea actual (grupo 2). Se incluyeron un total de 25 pacientes sin antecedentes previos de patología cardiovascular y sin diagnóstico de COVID 19 que constituyeron el grupo control (control).

El **análisis estadístico** se realizó mediante test de Mann Whitney para variables continuas y X² o Fisher para variables categóricas. La reproducibilidad se evaluó mediante el análisis de 15 pacientes seleccionados al azar, realizados por un segundo observador. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de p<0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron 116 pacientes, de los cuales fueron excluidos 11 por presentar mala ventana acústica o datos incompletos, quedando el grupo de estudio constituido por 105 pacientes. Veinticinco pacientes sin antecedentes ni patologías actuales fueron incluidos como grupo control.

La edad promedio del grupo de estudio fue de 46 años (rango etario 17-74); 48 pacientes de sexo femenino (46%). Cincuenta y nueve fueron identificados en el grupo 1 y 46 pacientes constituyeron el grupo 2. No hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a edad, sexo, presión arterial, frecuencia cardíaca, ni a masa corporal.

No hubo diferencias significativas en el análisis de las variables ecocardiográficas convencionales de ambos ventrículos (Tabla 1), ni en las variables de función diastólica (E/A, E/e', volumen auricular izquierdo, PAPs), en ninguno de los grupos evaluados.

Los valores promedio de strain longitudinal global (GLS VI), promedio de valores basales (GLS VI basal), promedio de valores medio-apicales (GLS VI med-ap) y el índice basal-medio apical se encuentran reflejados en la Tabla 2, y Figura 1.

Se observaron valores inferiores a -19% del GLS VI en el 9,5% de los pacientes con diagnóstico previo de COVID 19 (15% del grupo 2 vs un 5% del grupo 1). 61% del grupo 2 versus un 39% del grupo 1 presentaron valores de GLS basal inferior a -20% (Figura 2). En ambos casos, los valores fueron estadísticamente significativos en comparación con el grupo control ($p < 0,005$), pero no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,124$). No se establecieron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio del GLS basal en relación con el promedio de los segmentos medios y distales entre el grupo 1 y 2, ni con los controles. (Figura 3)

TABLA 1. Características ecocardiográficas de los pacientes con COVID 19, establecidos por grupos de estudio y población total.

	Total			Grupo 1				Grupo 2			
	Mediana	Promedio	Desviación típica (n-1)	Mediana	promedio	Desviación típica (n-1)	p	Mediana	Promedio	Desviación típica (n-1)	p
VFD VI (ml)	96	92,2	20,2	96	102	21,4	NS	93	89,8	16,7	NS
VFS VI (ml)	37	39,4	14,5	48	44,8	13,9	NS	34,5	33,5	13,1	NS
VOL AI (ml)	29	29,5	8,4	30	30,7	9,8	NS	28	28,6	6,7	NS
FEY VI (%)	61	62,2	6,3	60	59,9	6	NS	65	64,6	5,9	NS
FEY VD (%)	52	52,6	4,4	52	52,2	4,5	NS	52	53	4,4	NS
EDV VD (ml)	44	42,6	13,2	31	35,9	11,2	NS	51	50,2	11,4	NS
ESV VD (ml)	27	26,5	8,4	22	24,8	8	NS	28,5	28,3	8,8	NS
E/e'		5	2,4		4,9	2,1	NS		6,4	1,3	NS
GLS VI	21,7	21,6	3,1	21,7	21	3,4	NS	22	22,2	2,8	NS
Edad		49	16		47	12			44	9	

VFD VI: volumen de fin de diástole de ventrículo izquierdo; VFS VI: volumen de fin de sístole de ventrículo izquierdo; VOL AI: volumen de aurícula izquierda; FEY VI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo; EDV VD: volumen de fin de diástole de ventrículo derecho; ESV VD: volumen de fin de sístole de ventrículo derecho; E/e': relación onda E del flujo mitral/ onda e del Doppler tisular mitral; GLS VI: strain longitudinal global del ventrículo derecho.

TABLA 2. Valores de strain longitudinal global y segmentario en pacientes con disnea (grupo 2), sin disnea (grupo 1), grupo control.

	Total			Grupo 1			Grupo 2			Control		
	Mediana	Promedio	Desviación típica (n-1)	Mediana	Promedio	Desviación típica (n-1)	Mediana	Promedio	Desviación típica (n-1)	Mediana	Promedio	Desviación típica (n-1)
GLS VI (%)	-21,7	-21,6	3,1	-21,7	-21	3,4	-22	-22,2	2,8	-21,6	-21,8	0,63
GLS VI basal (%)	-19,5	-19,4	2,8	-19,5	-19,2	3	-19	-19,6	2,7	-19,8	-20,7	2
GLS VI medio-apical (%)	-22,6	-22,7	3,8	-21,4	-21,6	3,8	-24,6	-23,9	3,4	-21,2	-21,9	1,7
IBMA (%)	17	14,7	11,7	9	11	12,4	19	19,1	9	6,5	5,5	2,1

GLS VI: strain longitudinal global de ventrículo izquierdo, GLS VI basal: promedio de strain longitudinal de los segmentos basales, GLS VI medio-apical: promedio de strain longitudinal de los segmentos medios y apicales, IBMA: índice de relación basal-medio apical.

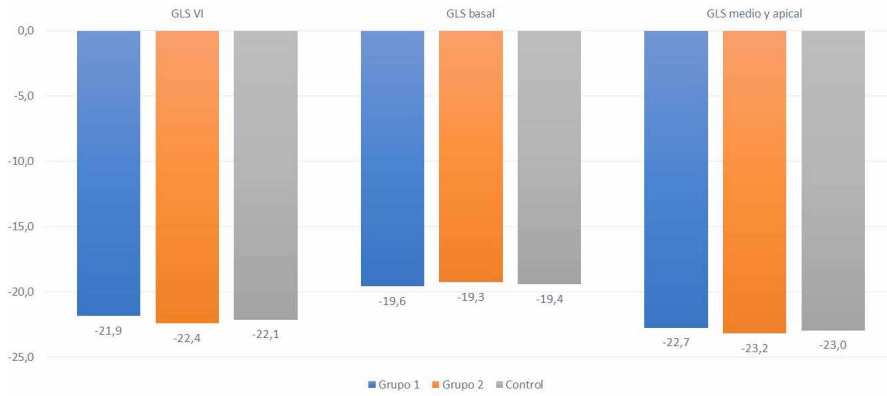


FIGURA 1.

Valores promedio de *strain* longitudinal por grupos y segmentos. **GLS VI:** *strain* longitudinal global de ventrículo izquierdo, **GLS basal:** *strain* longitudinal global de los segmentos basales del ventrículo izquierdo, **GLS medio y apical:** *strain* longitudinal de los segmentos medios y apicales. (Valores expresados en %).

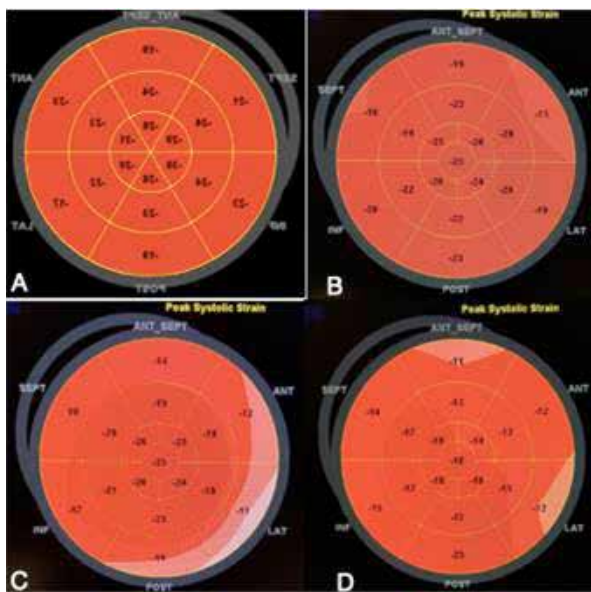


FIGURA 2.

GLS representado en mapa polar de cuatro pacientes diferentes. (A: grupo control; B,C,D: grupo 2). Puede observarse la disminución de los valores de *strain* de los segmentos basales en los pacientes B,C,D, con diferentes grados de afectación en cada caso.

Definiendo como punto de corte, una diferencia >15% en los valores de IBMA, este hallazgo estuvo presente en el 74% de los pacientes del grupo 2, sólo 26% en el grupo 1 y 0% en el grupo control (< 0,0001). Con este punto de corte, se estableció una sensibilidad del 0,74 y una especificidad de 0,79 para este índice (VPP de 0,62; VPN 0,76). Así también se observó, que aquellos pacientes con IBMA >15% presentaron casi 3 veces más posibilidades de presentar el síntoma disnea en relación a aquellos con un índice inferior a este punto de corte (RR 2,8).

Se realizó el análisis de 15 pacientes seleccionados al azar para establecer el nivel de correlación inter-observador. El coeficiente de correlación inter-observador para la determinación de los valores de GLSVI fue de 0.92 (95% IC 0.87–0.95).

DISCUSIÓN

Desde el inicio de la pandemia por COVID-19 la preocupación se ha centrado en la tasa de mortalidad generada por esta patología. Debido a la gran variabilidad en el

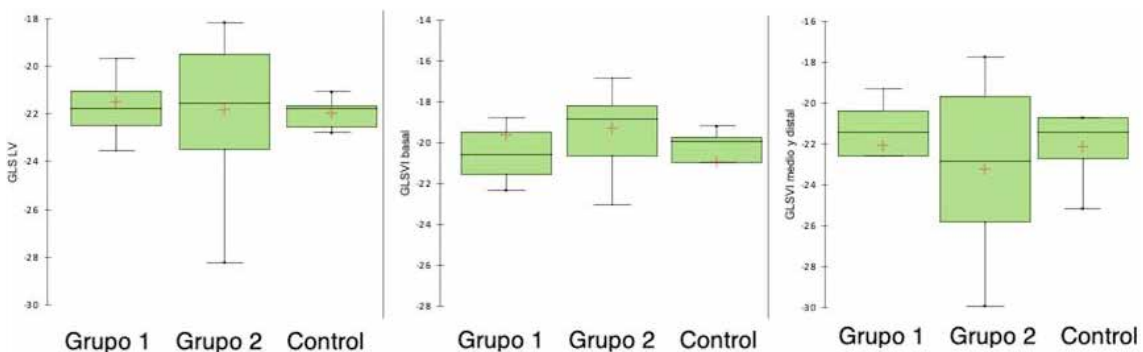


FIGURA 3.

Distribución de los valores de *strain* longitudinal en ambos grupos de estudio. Box plots de pacientes con disnea (grupo 2) y sin disnea (grupo 1).

GLS VI: *strain* longitudinal global de ventrículo izquierdo, **GLS basal:** *strain* longitudinal global de los segmentos basales del ventrículo izquierdo, **GLS medio y apical:** *strain* longitudinal de los segmentos medios y apicales. (Valores expresados en %).

modo de presentación clínica, la búsqueda de identificar factores de mal pronóstico ha sido una constante^{13,14}. En este contexto, destaca la importancia del diagnóstico del compromiso miocárdico, habiéndose documentado en cifras que superan el 12% de los pacientes internados y en más del 50% de los pacientes referidos para estudios de imágenes¹⁵.

A diferencia de publicaciones previas, la presente investigación se enfocó en la evaluación de pacientes sin comorbilidades en el período de recuperación de la enfermedad. No obstante ser pacientes que refirieron escasa sintomatología durante el período inicial de la enfermedad, 39% de la población estudiada refirió disnea como síntoma presente más allá de los 14 días del período activo.

Dweck y colaboradores identificaron hallazgos cardiovasculares en 46% de los pacientes sin afección cardiovascular previa, incluyendo falla ventricular izquierda y derecha¹⁶.

En la población del presente trabajo, no hubo cambios con significancia estadística al compararlos con la población control. El 100% de los pacientes presentaron variables de análisis ecocardiográficos dentro de rangos de normalidad.

El estudio miocárdico mediante técnica de speckle tracking ha demostrado que los valores de strain longitudinal global constituyen una herramienta útil en la detección de alteraciones subclínicas, con alto valor pronóstico^{17,18}.

En el grupo de estudio no hubo alteraciones significativas del GLS del ventrículo izquierdo, ni en los valores promedio del strain longitudinal global de los segmentos basales, tal como fuese previamente descrito en una reciente publicación, y que fuese identificado como variable pronóstica (Goerlich E, 2020).

El principal hallazgo en la población estudiada fue la generación de un nuevo índice (IBMA) que nos permitió diferenciar la variación en la reducción del *strain* longitudinal global basal, relacionado con los valores de strain longitudinal medio-apical y GLS VI. El 74% de los pacientes con disnea al momento del examen presentaron un IBMA >15%, mientras que ninguno de los pacientes en el grupo control presentó este hallazgo.

El punto de corte del 15% se estableció como el triple del valor encontrado en el grupo control. Se han planteado diferentes motivos por el cual los cambios del strain podrían estar presentes en los segmentos basales, sin embargo, la multicausalidad hace imposible la identificación de un solo factor.

Estudios recientes con resonancia magnética nuclear identificaron focos de fibrosis y edema en los segmentos basales y medio en pacientes con COVID-19¹⁹.

La afección de los segmentos basales también se atribuyó a otros mecanismos, entre los que se proponen, el mayor stress de estos segmentos, la mayor susceptibilidad de los mismos a los procesos inflamatorios, y hasta la mayor expresión de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (relacionados a la afección viral por SARS CoV-2) en esta localización²⁰.

De acuerdo a los hallazgos del presente trabajo, el estudio sistemático de los pacientes afectados por SARS CoV-2, con sintomatología persistente más allá de 14 días con importante actividad infecciosa, debería incluir el estudio ecocardiográfico con strain longitudinal global. La identificación de un valor de IBMA >15% podría identificar un subgrupo de pacientes con afección miocárdica subclínica, que justificaría las manifestaciones clínicas presentes en el seguimiento.

Este trabajo presenta **limitaciones** asociadas al tamaño de la muestra, la no determinación de biomarcadores, y también a la ausencia de estudios con resonancia magnética nuclear para correlacionar los hallazgos identificados. Dado a que no fue objetivo de este estudio, no se realizó seguimiento de esta población, por lo que no podemos determinar la persistencia o resolución de los hallazgos encontrados con el tiempo.

Los hallazgos de este trabajo de investigación no pueden, por lo tanto, relacionarse como factor pronóstico, sin embargo, plantean una interesante hipótesis para el desarrollo de futuras investigaciones con cohortes más extensas para determinar el impacto pronóstico de estos hallazgos.

CONCLUSIONES

A través del planteo de un nuevo índice de correlación (IBMA), se ha podido identificar un patrón anormal de strain longitudinal global de los segmentos basales en relación con los segmentos medios y apicales, presentes en el grupo con sintomatología persistente en etapa posterior a los primeros 14 días del proceso infeccioso por SARS CoV-2.

BIBLIOGRAFIA

- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; 368: m1091.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5 (7): 802-810.
- Baycan OF, Barman HA, Atici A, et al. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2020; 37 (1): 135-144.
- Janus SE, Hajjari J, Karnib M, et al. Prognostic value of left ventricular global longitudinal strain in COVID-19. *Am J Cardiol* 2020; 131: 134-136.
- Stobe S, Richter S, Seige M, et al. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Res Cardiol* 2020; 109 (12): 1549-1566.
- Goerlich E, Gilotra NA, Minhas AS, et al. Prominent longitudinal strain reduction of basal left ventricular segments in patients with COVID-19. *J Card Fail* 2021; 27 (1): 100-104.
- Potter E and Marwick TH. Assessment of left ventricular function by echocardiography: The case for routinely adding global longitudinal strain to ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018; 11: 260-274.
- Nucifora G, Schuijff JD, Delgado V, et al. Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease. *Am Heart J* 2010; 159: 148-157

9. Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, et al. Two-dimensional strain- a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* **2004**; 17: 1021-1029.
10. Adamo L, Perry A, Novak E, et al. Abnormal global longitudinal strain predicts future deterioration of left ventricular function in heart failure patients with a recovered left ventricular ejection fraction. *Circ Heart Fail* **2017**; 10: e003788.
11. Croft LB, Krishnamoorthy P, Ro R, et al. Abnormal left ventricular global longitudinal strain by speckle tracking echocardiography in COVID-19 patients. *Future Cardiol* **2020**; 10.2217/fca-2020-0121.
12. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, et al. Guidelines for performing a comprehensive transthoracic echocardiographic examination in adults: recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **2019**; 32: 1-64.
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **2020**; 323 (11): 1061-1069.
14. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* **2020**; 395 (10229): 1054-1062.
15. Agricola E, Beneduce A, Esposito A, et al. Heart and lung multimodality imaging in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging* **2020**; 13 (8): 1792-1808.
16. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2020**; 21 (9): 949-958.
17. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, et al. Differentiation of subendocardial and transmural infarction using two-dimensional strain rate imaging to assess short-axis and long-axis myocardial function. *J Am Coll Cardiol* **2006**; 48 (10): 2026-33.
18. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic importance of impaired systolic function in heart failure with preserved ejection fraction and the impact of spironolactone. *Circulation* **2015**; 132: 402-414.
19. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 Identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* **2020**; 13 (11): 2330-2339.
20. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* **2018**; 22: 183.