



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA UNICO DE ESPECIALIZACIONES MEDICAS  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I. A. P.  
DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA**

***“DEFORMACION AURICULAR IZQUIERDA REDUCIDA COMO FACTOR  
PREDICTOR DE ARRITMIAS ATRIALES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS  
CON COVID-19”***

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA CLINICA**

PRESENTA:

**DR. URIEL NARVÁEZ LÓPEZ**

ASESOR ECOCARDIOGRAFISTA:

**DRA. ZUILMA YURITH VAZQUEZ ORTIZ**

ASESOR ESTADISTICO:

**DRA. MARIA ELENA SOTO LOPEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **ASESORES DE TESIS**

**ZUILMA YURITH VAZQUEZ ORTIZ**

Especialista en Cardiología y alta especialidad en Ecocardiografía.

Centro Médico ABC “Asesor de Tesis”



---

**DRA. MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ**

Especialista en Medicina Interna y Reumatología Maestría y Doctorado en Ciencias  
Médicas

Jefa de Investigación Línea Cardiovascular Centro Médico ABC “Asesor Estadístico”



---

**DR. JULIO LÓPEZ CUELLAR**

Especialista en Cardiología Clínica e Intervencionista Profesor Titular del curso de  
Cardiología Centro Médico ABC División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina.

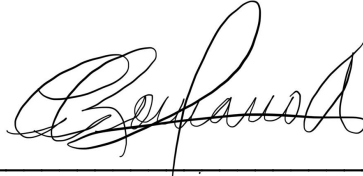


---

**DRA. PAOLA VERÓNICA ROMANO ALBORNOZ**

Especialista en Cardiología y Medicina Crítica Profesor Adjunto del curso de  
Cardiología Clínica Médico Adscrito del Departamento de Unidad Coronaria Centro

Médico ABC



---

**DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA**

Jefe de la División de Educación e Investigación Médica Centro Médico ABC

División de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina



---

**URIEL NARVAEZ LOPEZ**

Médico Residente de Cardiología Centro Médico ABC



---

## **URIEL NARVAEZ LOPEZ**

Médico Residente del Departamento de Cardiología. Centro Médico ABC.

Teléfono: (56) 19950503. [uriel.narvaez060990@gmail.com](mailto:uriel.narvaez060990@gmail.com)

## **ZUILMA YURITH VAZQUEZ ORTIZ**

Especialista en Cardiología y alta especialidad en Ecocardiografía.

Telefono: (55) 28560379. [vazyur@yahoo.com.mx](mailto:vazyur@yahoo.com.mx)

## **MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ**

Especialista en Medicina Interna y Reumatología. Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas. Jefa de Investigación de Línea Cardiovascular del Centro Médico ABC.

Teléfono: (55) 38880897. [mesoto50@hotmail.com](mailto:mesoto50@hotmail.com)

## **JULIO LOPEZ CUELLAR**

Especialista en Cardiología y alta especialidad en Cardiología intervencionista.  
Profesor titular del curso de Cardiología Clínica. Centro Medico ABC.

Telefono: (55) 54574478. [intervencion.cardiovascular@gmail.com](mailto:intervencion.cardiovascular@gmail.com)

## **PAOLA VERONICA ROMANO ALBORNOZ**

Especialista en Cardiología y Medicina Crítica.

Profesor adjunto del curso de Cardiología Clínica. Centro Medico ABC.

Telefono: (55) 51989649. [paola.romano.md@gmail.com](mailto:paola.romano.md@gmail.com)

Correspondencia :

*Autor:* Dr. Uriel Narvaez Lopez. The American British Cowdray Medical Center IAP.  
Dirección: Sur 136 No. 116, Colonia Las Américas, Delegación Álvaro Obregón. C.P.  
01120. México, D.F. Teléfono: 5619950503. [uriel.narvaez060990@gmail.com](mailto:uriel.narvaez060990@gmail.com)

## AGRADECIMIENTOS

*A mi madre, Roció Edith López Juárez por todo el amor, dedicación, confianza, valores y apoyo incondicional que me ha dado a lo largo de estos años. Este logro también es de ella. Espero algún día poder retribuirle algo de todo lo que ha hecho por mí.*

*A Molly por haber sido parte de mi formación como médico durante casi 10 años, gracias por todo tu amor incondicional, por siempre estarás en mis recuerdos.*

*A mi novia, Diana Laura Cañaverall Moreno por motivarme a superarme, y a seguir adelante en mi formación profesional.*

*A mis asesores de tesis Dra. María Elena Soto y Dra. Zuilma Vázquez Ortiz por su amabilidad, paciencia y apoyo invaluable para el logro de este proyecto académico.*

*Al Centro Médico ABC, y a mis profesores y médicos adscritos del Servicio de Cardiología por brindarme las herramientas para cumplir esta meta profesional especialmente a los doctores que siempre nos apoyaron académicamente incluso durante los tiempos difíciles de la pandemia: Dr. José Lozoya, Dr. Ramón Villavicencio, Dr. Enrique Vallejo, Dr. Humberto Castillejos, Dr. Manuel Ricaño, Dra. Paola Romano, Dra. Carolina Guerrero, Dr. Julio López Cuéllar, Dr. Hugo Coutiño, estaré eternamente agradecido con todos ellos.*

## ÍNDICE DE CONTENIDO

1. Resumen estructurado .....	7
2. Marco teórico .....	12
3. Planteamiento del problema .....	25
4. Pregunta de investigación .....	25
5. Justificación .....	26
6. Objetivos .....	26
7. Hipótesis .....	27
8. Materiales y métodos .....	27
9. Metodología y procedimientos .....	32
10. Análisis estadístico .....	33
11. Resultados .....	33
12. Discusión .....	43
13. Conclusiones .....	45
14. Consideraciones éticas .....	46
15. Recursos financieros y factibilidad .....	47
16. Cronograma de actividades .....	49
17. Bibliografía .....	49
18.	

## RESUMEN ESTRUCTURADO

### **DEFORMACION AURICULAR IZQUIERDA REDUCIDA COMO FACTOR PREDICTOR DE ARRITMIAS ATRIALES EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON COVID-19**

**Introducción:** COVID-19 es una enfermedad viral emergente, identificada por primera vez en Wuhan, China en diciembre del 2019, en donde los primeros casos fueron reportados como neumonía atípica de causa desconocida. En febrero del 2020 la organización mundial de salud la describió como COVID-19 (Coronavirus disease 2019). La enfermedad fue declarada emergencia internacional el 30 de enero del 2020, y finalmente pandemia el 11 de marzo de 2020. Debido a su transmisibilidad el número de casos y muertes tuvo un incremento exponencial. La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática, puede resultar en una enfermedad respiratoria aguda o puede también resultar en una presentación clínica atípica. La enfermedad respiratoria aguda suele ser leve, pero puede también dar lugar a cuadros de neumonía viral severa. La principal presentación es la afección al tracto respiratorio bajo.

Las arritmias atriales en particular la fibrilación auricular es frecuente en los pacientes críticamente enfermos con una frecuencia que varía del 1.9 al 43.9% conllevando un incremento en la morbimortalidad de los pacientes. En los pacientes que presentan neumonía grave por SARS-CoV2 las arritmias atriales, en especial la fibrilación auricular son las arritmias más frecuentemente documentadas con una incidencia reportada entre el 19 y el 36% de acuerdo con la literatura actual. El desarrollo de



arritmias atriales en pacientes con COVID-19 probablemente se deba a mecanismos fisiopatológicos complejos que incluyen inflamación sistémica, hipoxemia, desequilibrios hidroelectrolíticos, y disregulaciones neurohormonales, aunado al hecho de que los pacientes con COVID-19 comparten factores de riesgo para presentar trastornos del ritmo tal como obesidad, hipertensión arterial sistémica y edad avanzada.

La deformación auricular izquierda es un parámetro ecocardiográfico accesible y reproducible que refleja la deformación y contractilidad de la aurícula izquierda y permite evaluar 3 fases de la función de aurícula izquierda (reservorio, conducción, contracción). Se ha reportado en la literatura que parámetros de disfunción de la aurícula izquierda se han asociado con la incidencia de fibrilación auricular en varios contextos clínicos como el ictus y la insuficiencia cardiaca. Dado el impacto clínico de las arritmias atriales y en especial de la fibrilación auricular en los pacientes hospitalizados con COVID-19 es importante identificar parámetros ecocardiográficos que permitan predecir fibrilación auricular, así como otras arritmias atriales, con base en la evaluación de la función atrial.

***Materiales y métodos:*** se trata de un estudio observacional, comparativo, retrospectivo, realizado en el periodo comprendido de marzo de 2020 a abril de 2021 en el Centro Médico ABC. Se incluirán pacientes que ingresaron a la Terapia Intermedia y Terapia Intensiva, de forma consecutiva y que cumplieran la definición operacional de caso confirmado de COVID-19 publicada en la página oficial del Instituto Nacional de Salud Pública. Mayores de 18 años cualquier género. Se excluirán pacientes con diagnóstico previo formal de fibrilación auricular, flutter auricular u otra taquicardia supraventricular paroxística de acuerdo con las definiciones propuestas por la Sociedad Europea de Cardiología para cada una de estas, así como a pacientes portadores de dispositivos intracardiacos para la

estimulación atrial o ventricular. A todos los sujetos se les realizó ecocardiograma transtorácico para la evaluación estructural y funcional de las cámaras cardíacas, aparatos valvulares, grandes vasos y pericardio de acuerdo con los protocolos ecocardiográficos estándar de la Sociedad Americana de Ecocardiografía. Todos los sujetos se encontraban monitorizados mediante registro de telemetría de 24 horas, y a su vez se tomaron controles de electrocardiograma de 12 derivaciones cada 24 horas.

**Análisis estadístico:** Las variables nominales y dicotómicas se reportaron en frecuencias porcentajes y las variables cuantitativas con distribución normal con medias y desviación estándar aquellas con evaluación no paramétrica mediante mediana y valores mínimo y máximo.

Se calculó el análisis de prevalencia Global, de alteraciones en las medidas planteadas mediante Strain y se realizó el análisis comparativo de variables dicotómicas y nominales mediante la prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher (Esta última si la casilla de observados es menor a 5). En el caso de comparación de medias, entre dos grupos se realizó de acuerdo con su distribución de normalidad (Shapiro Wilkins o Kolmogorov Smirnov) y también se realizó la prueba T de Student o U de Mann Whitney. En la comparación de más de dos grupos, se utilizó ANOVA o Kruskal Wallis. Para el análisis predictivo la regresión logística binaria. La significancia estadística cuando la  $p > 0.05$  Se utilizará Software Excel y SPSS 19.

**Desarrollo y resultados:** El objetivo primario de determinar si la deformación auricular es un marcador pronóstico de eventos de arritmias atriales queda demostrado en el presente trabajo en donde los pacientes que presentaron arritmias atriales tuvieron promedios inferiores en todas las mediciones de deformación de Reservorio, Conducción y Contracción con diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos en la deformación son muy similares a los obtenidos en trabajos previos como el de Goerlich et al. el.

Otro parámetro evaluado como objetivo secundario fue el índice de rigidez atrial encontrando en nuestro trabajo que pacientes que presentaron arritmias atriales tenían un índice de rigidez mas elevado, siendo ademas dicho resultado estadísticamente significativo con una P de 0.006.

**Conclusiones:** La fibrilación auricular es el trastorno del ritmo más común en pacientes hospitalizados por COVID-19 (39%), y hay evidencia de que su presentación modifica la evolución y estancia hospitalaria de los pacientes. La evaluación funcional de la aurícula izquierda mediante el análisis de deformación es de suma utilidad para predecir arritmias atriales durante la estancia hospitalaria de los pacientes.

**Implicaciones éticas:** Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª asamblea medica mundial de Helsinki, Finlandia, en junio de 1964 y enmendadas en múltiples ocasiones, cumpliendo además con las normas establecidas en el Centro Médico ABC para su propuesta de tesis de posgrado.

**Palabras clave:** deformación auricular, reservorio, conducción, contracción, índice de rigidez atrial, fibrilación auricular, arritmias atriales, COVID-19.

## I.- INTRODUCCION

COVID-19 causado por SARS-CoV2 ha emergido como una pandemia mundial que ha afectado a más de 524 millones de personas a nivel mundial, con más de 6 millones de muertes atribuidas a dicha entidad. En México han sido registrados más de 5.7 millones de casos, con más de 324 mil muertes. Reportes tempranos en la literatura han descrito que hasta el 17% de pacientes hospitalizados por COVID-19 presentaron algún trastorno del ritmo cardiaco y que dicha incidencia incrementa hasta 44% en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Pese a lo anterior la incidencia de arritmias atriales en esta infección y como están arritmias impactan en el curso clínico de los pacientes no ha sido completamente dilucidado. Algunas series de casos en el mundo han concluido que la incidencia de arritmias atriales es mayor en pacientes hospitalizados por COVID-19 en relación con una fisiopatología multifactorial particularmente en pacientes en unidades de cuidados intensivos. Estas arritmias conllevan mayor deterioro hemodinámico, clínico, complicando con ello el curso evolutivo de la enfermedad.

Actualmente no hay un parámetro clínico, bioquímico o de imagen que sea predictor específico de arritmias atriales en pacientes hospitalizados por COVID-19, pese a que los actuales reportes sugieren que las complicaciones cardiacas en particular los trastornos del ritmo no son solo comunes, sino que además se asocian a un incremento en la mortalidad de los pacientes con COVID-19. Por lo anterior merece especial atención la evaluación de la función y estructuras cardiacas y su relación a la incidencia de trastornos del ritmo como lo son las arritmias atriales. La deformación de la aurícula izquierda, tanto global como también en sus tres fases funcionales (reservorio, conducción, contracción) es un parámetro funcional de la aurícula izquierda que refleja su función contráctil, así como su rigidez y remodelado fibroso y

que ha sido asociado con el desarrollo de fibrilación auricular en diversos contextos clínicos.

## **II.- MARCO TEÓRICO**

### **COVID-19**

COVID-19 es una enfermedad viral emergente, identificada por primera vez en Wuhan, China en diciembre del 2019, en donde los primeros casos fueron reportados como neumonía atípica de causa desconocida. (1) En febrero del 2020 la organización mundial de salud la describió como COVID-19 (Coronavirus disease 2019). La enfermedad fue declarada emergencia internacional el 30 de enero del 2020, y finalmente pandemia el 11 de marzo de 2020. Debido a su transmisibilidad el número de casos y muertes incrementa diariamente. (2) Actualmente ha afectado a más de 524 millones de personas a nivel mundial, con más de 6 millones de muertes atribuidas a dicha entidad. En México han sido registrados más de 5.7 millones de casos, con más de 324 mil muertes. El virus fue nombrado SARS-CoV-2 debido a la similitud con el virus causante de SARS (SARS-CoV). Se trata de un virus de cadena simple de RNA con apariencia de corona en microscopia electrónica por la presencia de glucoproteínas en su envoltura. (3)

La infección por SARS-CoV-2 puede ser asintomática, puede resultar en una enfermedad respiratoria aguda o puede también resultar en una presentación clínica atípica. La enfermedad respiratoria aguda suele ser leve, pero puede también dar lugar a cuadros de neumonía viral severa. La caracterización total del espectro clínico de COVID-19 aún está en constante cambio, pero la principal presentación es la afección al tracto respiratorio bajo. (4)

La secuencia genética del SARS-CoV-2 se publicó en enero de 2020 y, desde entonces, equipos de investigadores de todo el mundo trabajan activamente para desarrollar una vacuna contra el SARS-CoV-2. Actualmente se están desarrollando más de 90 vacunas. La vacunación ya ha comenzado en varios países. Las vacunas basadas en ARNm desarrolladas por Pfizer y Moderna han recibido la autorización de uso de emergencia (EUA) de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). (5)(6)

En el espectro clínico de COVID-19 los recientes reportes sugieren que las complicaciones cardíacas no son solo comunes, sino que además se asocian a un incremento en la mortalidad de los pacientes; sin embargo, en la mayoría de los reportes de complicaciones cardíacas en COVID-19, estas fueron definidas de acuerdo con parámetros clínicos y de laboratorio (elevación de Troponina), sin recurrir a ningún estudio de imagen.

### **Trastornos del ritmo cardíaco asociados a COVID-19**

Se han informado arritmias y paro cardíaco repentino con COVID-19. En un informe de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, el 17 % tenía arritmias (7), aunque no se describieron los tipos específicos de arritmias. En otro estudio de pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, el 6 % había desarrollado taquicardia o fibrilación ventriculares. Más pacientes con niveles elevados de troponina T (17 %) que con niveles normales de troponina T (2 %) tuvieron taquicardia o fibrilación ventriculares. (8)

En pacientes con COVID-19, una lesión cardíaca que induce arritmias puede deberse a diversas causas, como hipoxia, empeoramiento de la perfusión coronaria, daño tisular directo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica hiperaguda o los efectos de los medicamentos utilizados para el manejo de la COVID -19. La hipopotasemia puede ocurrir en pacientes con COVID-19 debido a la interacción del SARS-CoV-2 con el sistema renina-

angiotensina-aldosterona aumentando así la vulnerabilidad a varios tipos de arritmia. (9)(10)

Las recomendaciones para controlar las arritmias son similares a las de los pacientes que no tienen COVID, incluida la optimización de electrolitos, la evitación de desencadenantes y la modificación de la medicación. De acuerdo con las recomendaciones de guías de práctica clínica y consensos internacionales es obligatoria la monitorización electrocardiográfica continua de pacientes graves y críticamente enfermos englobando con ello a una gran proporción de pacientes con COVID-19, así como también se recomienda dicha monitorización en pacientes que van a requerir el uso de múltiples medicamentos que prolonguen el intervalo QT y con ello incrementen el riesgo arrítmico en los pacientes. (11)

### **Papel del ecocardiograma en pacientes hospitalizados con COVID-19.**

El ecocardiograma transtorácico es de suma relevancia en el diagnóstico y monitorización hemodinámica de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. (8)(9) A la fecha la evaluación ecocardiográfica sistemática para pacientes con COVID-19 no ha sido implementada. Szkeley y Lichter et al realizaron una evaluación ecocardiográfica sistemática de pacientes consecutivos hospitalizados por COVID-19, buscando determinar con ello la frecuencia de anomalías cardíacas estructurales y funcionales, concluyendo en sus hallazgos más significativos que comparado con los valores de referencia los pacientes evaluados tenían menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo lo que resultó a su vez en menor volumen sistólico. En la evaluación de las presiones de llenado del ventrículo izquierdo se documentó un incremento en los volúmenes de la aurícula izquierda, así como incremento en los valores de la relación  $E/e'$  comparado con los valores de referencia. Por otro lado, el ventrículo derecho se encontró dilatado en cerca del 40% de pacientes. El tiempo de aceleración pulmonar fue más corto y la

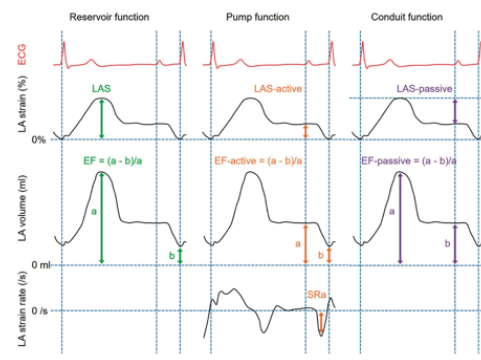
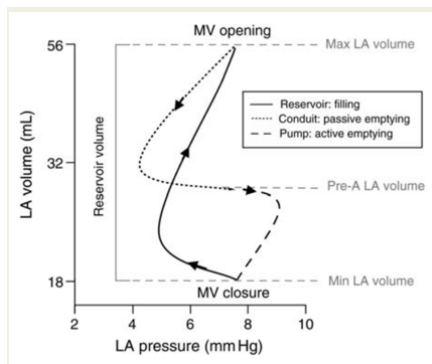
Sí del ventrículo derecho, así como el acortamiento de área fraccional del ventrículo derecho fueron más bajos que los valores de referencia. El patrón ecocardiográfico más común entre pacientes con COVID-19 en la serie de casos de Szkeley y Lichter et al. fue la dilatación del ventrículo derecho con o sin disfunción en el 39% de los casos, seguido de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en el 16% de casos, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en el 10% de casos y enfermedad valvular en solo 3 pacientes. El 32% restante tenían un ecocardiograma normal. Fueron evaluados también los predictores ecocardiográficos de deterioro clínico y muerte encontrando que los parámetros significativamente asociados con deterioro clínico fueron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (HR, 1.1-8.1), y los únicos parámetros asociados significativamente con mortalidad fueron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (HR, 1.01-8.1), la relación E/e' elevada (HR, 1.01-1.2), el incremento en área de fin de diástole del ventrículo derecho (HR, 1.01-1.32) y un mayor índice de Tei (HR, 1.02-1.7). (12)

### **Evaluación funcional de la aurícula izquierda mediante el análisis de deformación por ecocardiograma bidimensional**

La aurícula izquierda es más que una cámara de transporte pasivo, se ha demostrado que es una estructura altamente dinámica, que responde a la sobrecarga hemodinámica con la liberación de moléculas como el péptido natriurético atrial para mediar la restauración del balance hemodinámico. La función de la aurícula izquierda ha sido dividida en tres fases: la primera fase de reservorio en la que la aurícula almacena el retorno venoso pulmonar durante la sístole ventricular; la segunda fase de conducto en la cual la aurícula transfiere sangre pasivamente hacia el ventrículo izquierdo; la tercera fase de contracción en la cual la aurícula se contrae de forma



activa durante la telediastole para contribuir al 15 a 30% del volumen sistólico del ventrículo izquierdo.



En cuanto a los métodos para evaluar la función auricular izquierda, su función física puede ser evaluada no invasivamente mediante ecocardiografía, que se mantiene como el método de mayor coste efectividad para dicha evaluación, siendo las diferencias en los volúmenes estimados por ecocardiografía vs otros métodos de imagen clínicamente no significativos. El análisis funcional de la aurícula izquierda puede hacerse mediante el análisis volumétrico de dicha cavidad en diferentes momentos del ciclo cardiaco, y también puede hacerse mediante el análisis de deformación con la técnica de seguimiento de puntos en softwares dedicados para esto último. (13)(14)

La aurícula izquierda es extremadamente sensible a la sobrecarga de volumen y presión sostenidas secundarias al incremento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, y los índices volumétricos de la aurícula por imagen guardan una fuerte correlación lineal con los índices de deformación auricular. Los índices de deformación auricular han demostrado tener un rol en la detección temprana de disfunción auricular subclínica, sin embargo, a pesar de que rangos normales de la

función auricular han sido reportados en recientes estudios, un rango normal de referencia no había sido descrito. En 2018 el estudio NORRE fue el primer estudio multicéntrico en Europa el cual determino los valores normales de referencia para todas las mediciones ecocardiográficas bidimensionales, mediciones Doppler, de ecocardiografía 3D y de los análisis de deformación atrial y ventricular. (14)

En el estudio NORRE de una población total de 734 pacientes, se excluyeron a aquellos con imágenes de mala calidad quedando con una población final de 371 pacientes a los cuales se les realizó una evaluación ecocardiográfica exhaustiva utilizando sistemas de ecocardiografía de diversas marcas y siguiendo los protocolos establecidos por la EACVI. En los resultados del estudio NORRE no se encontró una asociación significativa entre la edad y el género con los índices volumétricos en 3D de la aurícula izquierda. En cuanto a los límites inferiores de la normalidad en los valores de la función de reservorio, de bomba y de conducto de la aurícula izquierda obtenidos por análisis de deformación fueron los siguientes: Función de reservorio 26.1% por análisis de deformación; función de bomba 7.7% por análisis de deformación; función de conducto 12% por análisis de deformación. Dichos resultados mostraron una excelente reproducibilidad, y todos los parámetros funcionales de la aurícula izquierda mostraron una significativa asociación con la edad, de tal forma que el análisis multivariable de la función de la aurícula izquierda demostró que para los parámetros funcionales la función de reservorio y de conducto disminuían con la edad, mientras que la función de bomba incrementaba con la edad. En la función de reservorio por análisis de deformación, en pacientes de 20–40 años de edad fue de  $31.1 \pm 2.6\%$ ; en pacientes de 40–60 años de edad fue de  $27.7 \pm 1.5\%$ ; y en pacientes de  $> 60$  años de edad fue de  $22.7 \pm 2.0\%$ . En la función de conducto por análisis de deformación en pacientes de 20–40 años de edad fue de  $16.2 \pm 1.6\%$ ; en pacientes de 40–60 años de edad fue de  $12.0 \pm 1.0\%$ ; y en pacientes de  $> 60$  años de edad fue

de  $11.5 \pm 0.1\%$ . En la función de bomba por análisis de deformación en pacientes de 20–40 años de edad fue de  $7.2 \pm 0.5\%$ ; en pacientes de 40–60 años de edad fue de  $9.3 \pm 0.8\%$ ; y en pacientes de  $> 60$  años de edad fue de  $7.7 \pm 0.8\%$ . A su vez en los análisis de rigidez de la aurícula izquierda obtenido a partir del cociente de la  $E/e'$  con la deformación de reservorio de la aurícula izquierda se obtuvieron valores de corte ajustados a 3 grupos de edad de la siguiente manera: 0.22 en pacientes de 20–40 años de edad; 0.42 en pacientes de 40–60 años de edad; 0.55 en pacientes de  $> 60$  años de edad. (14)

Con todo lo anterior el estudio NORRE provee un rango de referencia aplicable para los parámetros funcionales de la aurícula izquierda, los análisis de este estudio a su vez demostraron como la edad se asocia con todos los componentes funcionales de la aurícula izquierda. (14)

Una disminución en la función de bomba auricular se debe a remodelado estructural y por lo tanto puede probar el inicio del desarrollo de la fibrilación auricular u otras arritmias atriales. El depósito de fibras de colágeno en el intersticio auricular causa fibrosis masiva, con consecuentes alteraciones en la función de conducto normal. La deformación auricular tiene alta sensibilidad para identificar aumento en la rigidez y fibrosis de la pared. La rigidez auricular representa una reducción en la complianza auricular y aumento del remodelado. Los pacientes con fibrilación auricular además de tener una deformación longitudinal reducida y una función de reservorio reducida, también tienen una aurícula izquierda con rigidez aumentada en comparación con los grupos controles. (15)

La deformación de la aurícula izquierda ha demostrado ser un marcador con valor diagnóstico y pronóstico en diferentes escenarios clínicos como lo son la falla cardiaca, el infarto agudo de miocardio y en la determinación de las presiones de

llenado del ventrículo izquierdo. Por lo anterior la caracterización de los determinantes de la deformación auricular es de particular interés. Para esto Malaescu et al realizo un análisis retrospectivo de 127 pacientes con diferentes patologías cardiovasculares con la intención de evaluar funcionalmente a la aurícula izquierda en las diversas fases del ciclo cardiaco, identificar sus determinantes y su relación con la deformación del ventrículo izquierdo. En sus hallazgos documento que las curvas de la deformación auricular izquierda y las del ventrículo izquierdo guardaban una excelente correlación en las diversas fases del ciclo cardiaco y que además el cociente volumétrico del ventrículo izquierdo sobre aurícula izquierda también se correlacionada con la deformación de la aurícula, concluyendo con lo anterior que la deformación de la aurícula izquierda está determinada, en gran medida, por la deformación del ventrículo izquierdo y modulada aún más por la relación de los volúmenes del ventrículo izquierdo y de la aurícula izquierda. (16)

### **Deformacion auricular izquierda y su relacion con eventos arritmicos en pacientes con COVID-19**

La fibrilación auricular es un trastorno del ritmo frecuente en los pacientes críticamente enfermos, con una incidencia que varia del 1.9 al 43.9% conllevando un incremento en la morbimortalidad de los pacientes. En pacientes infectados por SARS.CoV2 el desarrollo de fibrilación auricular no es la excepción y de echo se ha descrito como la arritmia mas frecuente en pacientes con COVID-19, probablemente este vinculada a múltiples mecanismos fisiopatogenicos.

En el hospital universitario de Amiens en Francia el doctor Christophe Beyls, et al realizaron un estudio unicentrico prospectivo en el cual pacientes hospitalizados con

COVID-19 grave de acuerdo a la definición de la OMS y en ritmo sinusal fueron incluidos. A dichos pacientes se les realizó un ecocardiograma transtorácico en las primeras 48 horas tras su admisión realizando además los análisis de deformación de la aurícula izquierda mediante la técnica de seguimiento de puntos. El objetivo primario fue la incidencia de fibrilación auricular durante su estancia en UCI. 79 pacientes fueron incluidos de los cuales 16 pacientes (20%) desarrollaron fibrilación auricular durante su hospitalización. En el grupo de los pacientes con fibrilación auricular se documentó que en los parámetros funcionales de la aurícula izquierda la deformación de reservorio y de conducción fueron significativamente más alterados en el grupo de pacientes con fibrilación auricular en comparación a otros grupos (-8.1 [-6.3; -10.9] vs. -17.2 [-5.0; -10.2] %;  $P < 0.001$  and 20.2 [12.3;27.3] % vs. 30.5 [23.8;36.2] %;  $P = 0.002$ ). Con lo anterior se concluyó en este estudio que el análisis de deformación de la aurícula izquierda realizado en las primeras 48 horas tras el ingreso a UCI es un predictor útil de fibrilación auricular, además de encontrarse ser un método de evaluación funcional de la aurícula izquierda altamente reproducible con el uso de software automatizados. (17)

En un estudio retrospectivo realizado en el Hospital de Hopkins de marzo de 2020 a junio de 2020 fueron estudiados adultos a quienes se les realizó un ecocardiograma bidimensional transtorácico, dicha cohorte incluyó a 80 pacientes con COVID-19 y 34 controles sin COVID-19 y que fueron admitidos a la terapia intensiva o intermedia por falla respiratoria. Dichos pacientes fueron seguidos hasta el alta o hasta su defunción y fueron excluidos todos aquellos pacientes con antecedente de arritmias. Los ecocardiogramas fueron procesados para el análisis de la deformación atrial. Los pacientes con COVID-19 tenían una menor deformación total de la aurícula izquierda comparado con los controles (28.2% [22.9%-34.1%] vs 32.6% [27.7%-38.8%],  $P = .026$ ). (18)

Por lo tanto en pacientes con COVID-19 a nivel cardiovascular merece especial atención la evaluación de la deformación auricular ya que una vez que se identifica alteración en la misma permitiría identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollar FA y mantener una vigilancia más estrecha para evitar su complicación principal, los eventos embólicos.

### ***Inflamación y la patogénesis de la fibrilación auricular***

Evidencia creciente apoya el rol de la inflamación en la fisiopatología de la fibrilación auricular, involucrada tanto en su iniciación como en su mantenimiento al contribuir al remodelado eléctrico y estructural de las aurículas, así como también en la trombogénesis del padecimiento, lo cual sugiere que biomarcadores inflamatorios podrían ser de utilidad en modelos de predicción de riesgo, así como también el proceso inflamatorio podría ser un potencial objetivo terapéutico a futuro.

La inflamación en los pacientes con fibrilación auricular puede derivar de diferentes fuentes; las múltiples enfermedades asociadas a esta arritmia se caracterizan por bajos grados de inflamación y elevación de citosinas pro inflamatorias. La obesidad está asociada con el desarrollo de fibrilación auricular, y una importante actividad inflamatoria del tejido adiposo relacionada a la liberación de citosinas pro inflamatorias en pacientes con obesidad ha sido descrita, en particular altos niveles de actividad inflamatoria en el tejido adiposo pericárdico han sido documentadas en pacientes con fibrilación auricular.<sup>15</sup> En el caso de la hipertensión arterial sistémica la asociación entre la inflamación y fibrilación auricular no está aún establecida; se ha propuesto la hipótesis de que la angiotensina II incrementa la inflamación por estimular la producción de IL-6, IL-8, y TNF, a su vez puede inducir la expresión de moléculas de

adhesión vascular las cuales promueven el reclutamiento de células de la inmunidad, sin embargo pese a esto existe gran discrepancia en los estudios que podrían implicar el rol fisiopatológico del sistema renina angiotensina aldosterona en la fibrilación auricular.<sup>16,17</sup> La enfermedad arterial coronaria per se es causa de inflamación auricular tras el daño miocárdico inducido por isquemia lo que podría consecuentemente inducir a la fibrilación auricular. (19)

En pacientes con fibrilación auricular, estudios histopatológicos del miocardio atrial revelan infiltración de células polimorfonucleares y necrosis de miocitos auriculares adyacentes, lo cual no está presente en pacientes con ritmo sinusal. En numerosos estudios de casos y controles altos niveles de marcadores de inflamación tal como PCR, IL-6, IL-8, TNF, así como también elevación del índice neutrófilo/linfocito han sido documentados en pacientes con fibrilación auricular comparado con aquellos con ritmo sinusal. El incremento en los niveles de PCR ha sido reportado predecir el desarrollo de fibrilación auricular de nueva aparición en varios estudios de cohorte prospectivos. Análisis poblacionales han documentado una asociación independiente con la presencia de fibrilación auricular, así como con el futuro desarrollo de esta arritmia, y a su vez mayores niveles de PCR son observados en pacientes con fibrilación auricular persistente comparado con aquellos con fibrilación auricular paroxística, así como en pacientes con dicha arritmia comparados con aquellos con ritmo sinusal. (20)(21) La PCR es el marcador prototipo de inflamación, producto de la síntesis hepática como reactante de fase aguda; además de promover la expresión de moléculas de adhesión y quimiotaxis leucocitaria, también índice la expresión del factor tisular promoviendo así la actividad procoagulante y en relación a esto último, la combinación de marcadores de riesgo clínicos y los niveles de PCR fueron significativamente asociados con la presencia de trombos en el apéndice auricular izquierdo documentado por ecocardiograma. (22)

En 1997 Bruins et al reportaron por vez primera un significativo incremento de los factores inflamatorios en pacientes con fibrilación auricular de nuevo comienzo después de una cirugía de Bypass; a partir de entonces la relación entre la inflamación y la fibrilación auricular ha atraído gran interés. (23) Sistemas de puntaje de inflamación sistémica han sido desarrollados en el pasado basados en el conteo e índices de células en sangre periférica como biomarcadores pronósticos para predecir los resultados en varios tipos de tumores tal como los índices neutrófilo/linfocito (24), plaqueta/linfocito (25), y linfocito/monocito (26); y que comparados con otros marcadores de inflamación destacan por ser determinaciones costo-efectivas para la estimación del estado inflamatorio de los pacientes en la práctica clínica. Zhang et al (2018) recientemente desarrollaron un perfil inflamatorio integrado por albumina, los índices neutrófilo/linfocito, plaqueta/linfocito, y linfocito/monocito evaluando su correlación directa con la presencia de fibrilación auricular no valvular; en este estudio de casos y controles los hallazgos mostraron que los niveles bajos de albumina estaban significativamente asociados con un mayor riesgo de fibrilación auricular y que mayores niveles séricos de este marcador se asociaban con decremento en el riesgo de fibrilación auricular, visto desde el punto de vista fisiopatológico esto podría explicarse por el hecho de que la hipoalbuminemia suele asociarse a malnutrición, y la inadecuada ingesta proteica resulta en una proporcional pérdida de músculo cardíaco y estabilidad eléctrica aunado a la pérdida de las propiedades antioxidantes de la proteína. (27) Un alto índice plaqueta/linfocito se demostró estar asociado a peor pronóstico cardiovascular y en particular este se ha asociado con la aparición de fibrilación auricular perioperatoria. (28) La evidencia ha mostrado que un elevado índice neutrófilo/linfocito es un predictor independiente de fibrilación auricular no valvular. (29) A pesar de no haberse documentado una asociación entre el índice linfocito/monocito con el riesgo de fibrilación auricular, varios estudios han revelado



que es predictor de inflamación sistémica en los pacientes con enfermedad cardiovascular, esto último en relación al hecho de que la linfopenia relativa refleja una respuesta fisiológica al estrés mientras que la monocitosis refleja un estado inflamatorio crónico, por ello el índice linfocito/monocito ha sido negativamente relacionado con el riesgo de fibrilación auricular. Pese a la evidencia previamente mencionada, actualmente hay pocos reportes de la asociación entre biomarcadores de inflamación y el riesgo de fibrilación auricular; los estudios que han utilizado sistemas de puntaje de inflamación y su asociación con el riesgo de fibrilación auricular han presentado limitaciones estadísticas en relación a la población estudiada y al carácter retrospectivo de los principales estudios que solo proveen evidencia de asociación entre los marcadores de inflamación y la fibrilación auricular y no de causalidad. (30)

### **Inflamación como causa o consecuencia de fibrilación auricular**

El rol de la inflamación como desencadenante del inicio de fibrilación auricular fue determinado en base a la observación de que en el contexto de estados inflamatorios tal como miocarditis, pericarditis, y cirugías cardíacas son frecuentemente asociados con fibrilación auricular. En grandes cohortes como “Women’s Health Study” biomarcadores inflamatorios tal como PCR, ICAM-1, y fibrinógeno fueron independientemente asociados con el incremento en la incidencia de fibrilación auricular incluso después del control de factores de riesgo tradicionales. (30) Acevedo et al demostraron que los niveles de PCR en pacientes con fibrilación auricular no valvular de reciente diagnóstico persistían elevados comparado con aquellos que convertían a ritmo sinusal, dando lugar así a la evidencia de que la inflamación está implicada en la perpetuación de la fibrilación auricular. (31)

### **III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Reciente hallazgos sustentan que hay una mayor probabilidad de presentar eventos relacionados a arritmia siendo la fibrilación auricular el trastorno del ritmo predominante en pacientes hospitalizados por COVID-19, un hallazgo relevante considerando que los trastornos del ritmo empeoran la evolución clínica de estos pacientes. Factores como el uso de ventilación mecánica invasiva y el estado críticamente enfermo de los pacientes se han asociado a un mayor riesgo de presentar arritmias cardíacas. Actualmente no hay un parámetro clínico, bioquímico o de imagen que sea predictor específico de arritmias atriales en pacientes hospitalizados por COVID-19.

#### **III.1.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

**P:** Pacientes hospitalizados con COVID-19 que presentaron arritmias atriales

**I:** Evaluación funcional de la auricular por análisis de deformación

**C:** Análisis de la deformación auricular.

**O:** Comparación de los resultados de la deformación auricular en pacientes con y sin eventos de arritmias atriales.

#### **Pregunta**

¿Existe asociación entre la deformación auricular izquierda reducida y la incidencia de arritmias atriales en pacientes hospitalizados por COVID-19?

## **IV.- JUSTIFICACIÓN**

El presente estudio es relevante al identificar parámetros ecocardiográficos que permitan predecir fibrilación auricular, así como otras arritmias atriales, con base en la evaluación de la función y la estructura atrial.

## **V.- OBJETIVOS**

### ***V.1.- Objetivo general***

- Evaluar ecocardiograficamente la deformación auricular izquierda en pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 y en aquellos con reducción de dicho parámetro determinar su posible asociación con la incidencia de arritmias atriales.

### ***V.2.- Objetivos específicos***

- Evaluar ecocardiograficamente la deformación de la aurícula izquierda en pacientes hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 y en aquellos con reducción de dicho parámetro determinar su posible asociación con mayor tiempo de estancia hospitalaria.
- Evaluar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo mediante la determinación de la E/e' y determinar su asociación con la incidencia de arritmias atriales en pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Evaluar el índice de rigidez atrial y su asociación con la incidencia de arritmias atriales en pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Evaluar el perfil de respuesta inflamatoria sistémica y determinar su asociación con la incidencia de arritmias atriales.

## **VI.- HIPÓTESIS**

### ***Hipótesis alternativa***

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentan una reducción de la deformación auricular izquierda tienen una mayor incidencia de arritmias atriales durante su hospitalización.

### ***Hipótesis nula***

Los pacientes hospitalizados por COVID-19 que presentan una reducción de la deformación auricular izquierda no tienen una mayor incidencia de arritmias atriales durante su hospitalización.

## **VII.- MATERIALES Y MÉTODOS**

### ***VII.1.- Diseño de estudio***

- Por el control de la maniobra por el investigador: observacional.
- Por la asociación de las variables: analítico.
- Por la obtención de la información: prolectivo.
- Por diseño de estudio: Casos y controles.
- Por el cesamiento en la evaluación de las maniobras: abierto.

### **Tamaño de muestra**

Se realizaron 2 cálculos en donde la proporción que se esperaría de una deformación atrial de reservorio de 0.20 es de un 20%, con base en ello se calculó un tamaño de muestra en donde si consideramos un error alfa de 0.05 y un poder de 80 se requiere un tamaño de muestra de 72 sujetos. Si se calcula un error alfa de 0.01 y un poder de 90 se requeriría de 137 sujetos se decidió utilizar el primer cálculo de tamaño de muestra.

	Def	$\alpha$	$\beta$	Tamaño de muestra	Referencia
Población sana	$\zeta < 0.05$	0.05	80	72 sujetos	Beyls C, et al. Automated left atrial
Población con COVID-19	20%				
Población sana	$\zeta < 0.05$	0.01	0.90	137 sujetos	strain analysis for predicting atrial fibrillation in severe COVID-19 pneumonia: a prospective study. Ann Intensive Care. 2021 Dec 7;11(1):168.
Población con COVID-19	20%				

## VII.2.- Población y muestra

### Universo

- Pacientes que ingresaron a la Terapia Intermedia y Terapia Intensiva, de forma consecutiva y que cumplían la definición operacional de caso confirmado de COVID-19.

### Población de estudio

- Pacientes mayores de 18 años de cualquier género con el diagnóstico formal de COVID-19 que cumplan los criterios de inclusión y que no cuenten con los criterios de exclusión establecidos.

### ***Criterios de selección***

#### Criterios de inclusión

- Pacientes > 18 años hospitalizados con el diagnóstico de COVID-19 de acuerdo con la definición operacional publicada en la página oficial del Instituto Nacional de Salud Pública.
- Pacientes de ambos sexos
- Pacientes que cuenten con evaluación ecocardiográfica durante su hospitalización
- Pacientes que cuenten con evaluación electrocardiográfica seriada y/o evidencia de monitoreo por telemetría durante su hospitalización.

#### Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo formal de fibrilación auricular de acuerdo con las definiciones propuestas por la Sociedad Europea de Cardiología.
- Pacientes con diagnóstico previo formal de flutter auricular de acuerdo con las definiciones propuestas por la Sociedad Europea de Cardiología.
- Pacientes con diagnóstico previo formal de otras taquicardias supraventricular paroxísticas de acuerdo con las definiciones propuestas por la Sociedad Europea de Cardiología.
- Pacientes portadores de dispositivos intracardiacos para la estimulación atrial o ventricular.

### VII.3.- Variables del estudio

#### Variables dependientes

Variable	Definición general	Definición operacional	Tipo de variable de medición	Unidad de medida
<b>ε global</b>	Deformación global de la aurícula izquierda	Deformación global de la aurícula izquierda medida por ecocardiograma bidimensional mediante	Cuantitativa continua	%

		software automatizado de rastreo de marcas (speckle-tracking)		
<b>εR</b>	Función de reservorio	Deformación en fase de reservorio de la aurícula izquierda medida por ecocardiograma bidimensional mediante software automatizado de rastreo de marcas.	Cuantitativa continua	%
<b>εCD</b>	Función de conducción	Deformación en fase de conducción de la aurícula izquierda medida por ecocardiograma bidimensional mediante software automatizado de rastreo de marcas.	Cuantitativa continua	%
<b>εCT</b>	Función de contracción	Deformación en fase de contracción de la aurícula izquierda medida por ecocardiograma bidimensional mediante software automatizado de rastreo de marcas.	Cuantitativa continua	%
<b>E/A</b>	Índice E/A donde la onda E representa el llenado diastólico temprano y la onda A la contracción auricular.	Medición derivada de Doppler pulsado de flujo transmitral donde la onda E representa el llenado diastólico temprano y la onda A la contracción auricular.	Cuantitativa continua	NA
<b>E/e´</b>	Índice E/e´ donde la E representa el llenado diastólico temprano en el flujo transmitral y la e´ la estimación del Doppler pulsado en tisular de la pared septal, lateral o el promedio de ambas.	Medición derivada de doppler tisular para la estimación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo.	Cuantitativa continua	N/A
<b>Índice de rigidez atrial</b>	Índice E/e´ / εR en donde la E/e´ representa las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y la εR representa la deformación auricular en la fase de reservorio.		Cuantitativa continua	N/A
<b>Albumina</b>	Proteína principal del plasma sintetizado a nivel hepático.	Proteína principal del plasma determinado en muestra de sangre.	Cuantitativa continua	mg/dL
<b>Proteína C reactiva de alta sensibilidad</b>	Marcador de inflamación sérico.	Marcador inflamatorio del cual se realizará medición en plasma mediante prueba inmunoturbidimétrica en sistema cobas c 501 (Roche/Hitachi ©).	Cuantitativa continua	mg/L
<b>Interleucina 6</b>	Glucoproteína con actividad inflamatoria,	Marcador inflamatorio del cual se realizará medición en plasma.	Cuantitativa continua	pg/mL
<b>Dímero D</b>	Principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es	Producto de la degradación de la fibrina del cual se realizará medición en plasma	Cuantitativa continua	mcg/L

	generado en el paso final de la formación de trombos.			
<b>Índice neutrófilo /linfocito</b>	Recuento absoluto de neutrófilos dividido entre el recuento de linfocitos totales es un marcador inflamatorio efectivo	División neutrófilos totales entre linfocitos totales	Cuantitativa continua	
<b>Índice plaqueta/linfocito</b>	Recuento de plaquetas dividido entre el recuento de linfocitos es un marcador inflamatorio efectivo	División de plaquetas entre linfocitos totales	Cuantitativa continua	

### Variables demográficas

Variable	Definición general	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
<b>Sexo</b>	Hombre o mujer	Masculino o femenino de acuerdo a las características fenotípicas del paciente	Cualitativa dicotómica	Masculino/ Femenino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del paciente hasta la actualidad.	Tiempo desde el nacimiento corroborado por identificación oficial presentada al momento del ingreso al estudio.	Cuantitativa discreta	Años

### Variables independientes

Variable	Definición general	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
<b>Fibrilación auricular</b>	Trastorno de la conducción eléctrica cardíaca que da lugar a un ritmo cardíaco rápido e irregular	Trazo electrocardiográfico con intervalos R-R totalmente irregulares, y ondas P indistinguibles o no definidas durante un episodio mayor a 30 segundos.	Cualitativa dicotómica	
<b>Obesidad</b>	Acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo	Punto de corte de IMC $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup>	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Tabaquismo</b>	Consumo de tabaco interrogado mediante entrevista.	Se clasificará como: a) Exfumador (al menos 5 años de suspensión) y b) Activo. Se registrará además la cantidad consumida en paquetes/año.	Cualitativa dicotómica	Exfumador/ Fumador activo
<b>Hipertensión</b>	Presión arterial persistentemente elevada en las arterias sistémicas, expresado clínicamente	Presión arterial sistólica >140 mmHg o una presión arterial diastólica >90 mmHg, o aquellos	Cualitativa dicotómica	Si/No



	como el índice de la presión ejercida sobre la pared arterial cuando el corazón se contrae entre la presión ejercida sobre la pared arterial cuando el corazón se relaja.	pacientes con uso de medicamentos antihipertensivos al momento de la inclusión al estudio.		
<b>Diabetes mellitus</b>	Alteración del metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas resultado de una alteración de la secreción de insulina, resistencia a la insulina o una combinación de ambas.	Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dl Hemoglobina glucosilada >6.5% Glucosa plasmática dos horas después de la PTOG >200	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Enfermedad arterial coronaria</b>	Isquemia miocárdica documentada en pacientes con placas ateromatosas que limitan el flujo sanguíneo coronario.	Diagnóstico previo de infarto agudo de miocardio, angina inestable, angina crónica estable.	Cualitativa dicotómica	Si/No
<b>Dislipidemia</b>	Elevación anormal de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos.		Cualitativa dicotómica	Si/No

#### 4. Metodología y procedimientos

##### *Técnica de recolección de datos*

Se recolectaron los datos de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, entre marzo de 2020 a abril de 2021, y que fueron ingresados en el área de terapia intermedia y terapia intensiva del Centro Médico ABC. Fueron captados y mediante una base de recolección de datos se documentaron sus principales antecedentes, comorbilidades asociadas, tratamientos preestablecidos, estudios de laboratorio y gabinete.

##### *Procesamiento de muestras y análisis bioquímico*

Las muestras de sangre fueron obtenidas por el área de laboratorio clínico del Centro Médico ABC entre las 05:00 horas y 6:00 horas durante la estancia hospitalaria de los pacientes, la mayoría de las determinaciones fueron realizadas con al menos 8 horas de ayuno. La evaluación de laboratorio que se realizó en todos los pacientes incluyo

biometría hemática completa, albúmina, glucosa sérica en ayuno, hemoglobina glucosilada, fibrinógeno, proteína C reactiva de alta sensibilidad, interleucina 6, dimero D. Se colocaron las muestras de sangre obtenidas en tubos con ácido etilendiaminitetraacético (EDTA), centrifugando las muestras para el análisis del suero de forma inmediata, mediante los métodos preestablecidos en la unidad de laboratorio clínico del Centro Médico ABC.

## **5. Análisis estadístico**

Las variables nominales y dicotómicas se reportaron en frecuencias porcentajes y las variables cuantitativas con distribución normal con medias y desviación estándar aquellas con evaluación no paramétrica mediante mediana y valores mínimo y máximo.

Se calculó el análisis de prevalencia Global, de alteraciones en las medidas planteadas mediante Strain y se realizó el análisis comparativo de variables dicotómicas y nominales mediante la prueba de  $X^2$  o prueba exacta de Fisher (Esta última si la casilla de observados es menor a 5). En el caso de comparación de medias, entre dos grupos se realizó de acuerdo con su distribución de normalidad (Shapiro Wilkins o Kolmogorov Smirnoff) y también se realizó la prueba T de Student o U de Mann Whitney. En la comparación de más de dos grupos, se utilizó ANOVA o Kruskal Wallis. Para el análisis predictivo la regresión logística binaria. La significancia estadística cuando la  $p > 0.05$  Se utilizará Software Excel y SPSS 19.

## **Resultados**

Un total de 79 pacientes fueron estudiados de los cuales 56 (71%) fueron hombres. Las características demográficas de los pacientes se informan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características demográficas de los pacientes que fueron atendidos por COVID-19 y su distribución por género**

	Total n=79	Hombres n=56	Mujeres n=24	p
<b>Edad</b>	65 ± 14	62 ± 14	70 ± 11	0.009
<b>Peso</b>	81 ± 15	85 ± 14	72 ± 15	0.001
<b>Talla</b>	1.69 ± 0.08	1.72 ± 0.05	1.60 ± 0.07	0.001
<b>IMC</b>	28 ± 5	28 ± 4	28 ± 6	NS
<b>HAS</b>	44 (56)	31 (55)	13 (54)	NS
<b>Obesidad</b>	23 (29)	14 (25)	9 (38)	NS
<b>Dislipidemia</b>	18 (23)	17 (30)	1 (4)	0.001
<b>DM</b>	18 (23)	14 (25)	4 (17)	NS
<b>Neumopatía</b>	11 (14)	5 (9)	6 (25)	0.04
<b>C isquémica</b>	10 (13)	9 (16)	1 (4)	NS
<b>Cáncer</b>	5 (6)	2 (4)	3 (13)	NS
<b>Fibrilación auricular</b>	3 (4)	3 (5)	0	NS
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	2 (3)	1 (2)	1 (4)	NS

De los 79 pacientes incluidos en el estudio los resultados de los estudios analíticos en sangre se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2. Frecuencia y promedios de laboratorio**

	Total n=79	Hombres n=56	Mujeres n=24	p
<b>Leucocitos</b>	9.6 ± 4.6	9.08 ± 4.6	9.2 ± 4.6	NS
<b>Neutrófilos</b>	8.1 ± 4.3	8.2 ± 4.3	7.8 ± 4.4	NS
<b>Linfocitos</b>	0.69 ± 0.40	0.67 ± 0.40	0.75 ± 0.42	NS
<b>Plaquetas</b>	223.75 ± 118.5	215.8 ± 105	242.95 ± 146	NS

<b>Hemoglobina</b>	11.6 ± 2.9	12.1 ± 2.9	10.5 ± 2.5	0.02
<b>Indice N/L</b>	16.07 ± 14.1	16.738± 14.78	14.36 ± 12.6	NS
<b>Dímero D</b>	1460 (0-1000)	1373 (0-10000)	1460 (570-4250)	
<b>Ferritina</b>	1185 (85-19596)	1274 (125-9199)	750(85-19596)	NS
<b>IL-6</b>	53 (2-80385)	58 (3.5-80,385)	49 (2-1445)	NS
<b>Troponina</b>	22 (1.7-1157)	21 (3-1157)	25 (1.7-379)	NS
<b>NTProBNP</b>	822 (18-29584)	741 (18-29584)	991 (66-14145)	NS

De los 79 pacientes incluidos en el estudio los resultados de los paracentros ecocardiográficos de interés se muestran en la tabla 3.

**Tabla 3. características ecocardiográficas.**

	Total n=79	Hombres n=56	Mujeres n=24	p
<b>FEVI</b>	65 ± 8	64		NS
<b>TAPSE</b>	22 ± 5	23 ± 5	22 ± 4	NS
<b>S</b>	13 ± 4	13 ± 4	13 ± 3	NS
<b>FACVD</b>	49 ± 12	48 ± 12	51 ± 14	NS
<b>PSAP</b>	40	39 ± 9	42 ± 13	NS
<b>EA</b>	1.08 ± 0.50	1.16 ± 0.54	0.89 ± 0.31	0.01
<b>E/e'</b>	9.6 ± 3.9	8.6 ± 3	12.2 ± 4.7	0.003
<b>Deformación global</b>	20.4 ± 6.6	20.7 ± 6.2	19.6 ± 7.4	NS
<b>Reservorio</b>	30.6 ± 9.9	31 ± 9.5	29.5 ± 11.2	NS
<b>Conducción</b>	19.9 ± 7.8	20.2 ± 7.5	19.1 ± 8.5	NS
<b>Contracción</b>	10.7 ± 5.4	10.8 ± 5.3	10.3 ± 5.8	NS
<b>índice de rigidez atrial</b>	0.26 011 (.000-1.47)	0.253205 (.000-1.4765)	0.372340 (.000-1.2781)	0.05

En el análisis funcional de la aurícula izquierda fueron identificados aquellos pacientes que reportaron valores anormales en el análisis de deformación auricular de acuerdo con los puntos de corte por edad publicados en el estudio NORRE. La frecuencia y el porcentaje de pacientes con COVID-19 que presentaron valores anormales en la deformación y rigidez atrial se muestran en la tabla 4.

**Tabla 4 Frecuencia y porcentaje de casos de pacientes con COVID-19 que presentaron valores anormales al punto de corte de las mediciones de Deformacion e Índice de rigidez atrial (En relación a la edad)**

Edad	Reducido o anormal si los valores son menores a:						Valores mayores a:	
	Reservorio		Conducción		Contracción		Índice Rigidez atrial	
20-40	<31.1 ± 2.6		<16.2 ± 1.6		7.2 ± 0.5		0.22	
40-40	<27.7 ± 1.5		<12.0 ± 1		9.3 ± 0.8		0.42	
>60	<22.7 ± 2		<11.5 ± 0.1		11.5 ± 0.1		0.55	
n (%)	Reducido	Normal	Reducido	Normal	Reducido	Normal	Elevado	Normal
20-40	0	1 (1)	0	1 (1)	0	1(1)	0	1 (1)
40-60	5 (6)	18 (23)	2 (3)	21 (27)	12 (15)	11(14)	3(4)	20 (25)
>60	15 (19)	40 (51)	10 (13)	45 (57)	17 (22)	38 (48)	10 (13)	45 (57)
<b>Total</b>	<b>20 (25)</b>	<b>59 (75)</b>	<b>12 (15)</b>	<b>67 (85)</b>	<b>29 (37)</b>	<b>50 (63)</b>	<b>13 (16)</b>	<b>66 (84)</b>

La frecuencia de valores anormales en el análisis funcional de la aurícula se muestra de forma gráfica (Figuras 1,2, 3 y 4).

Figura 1.

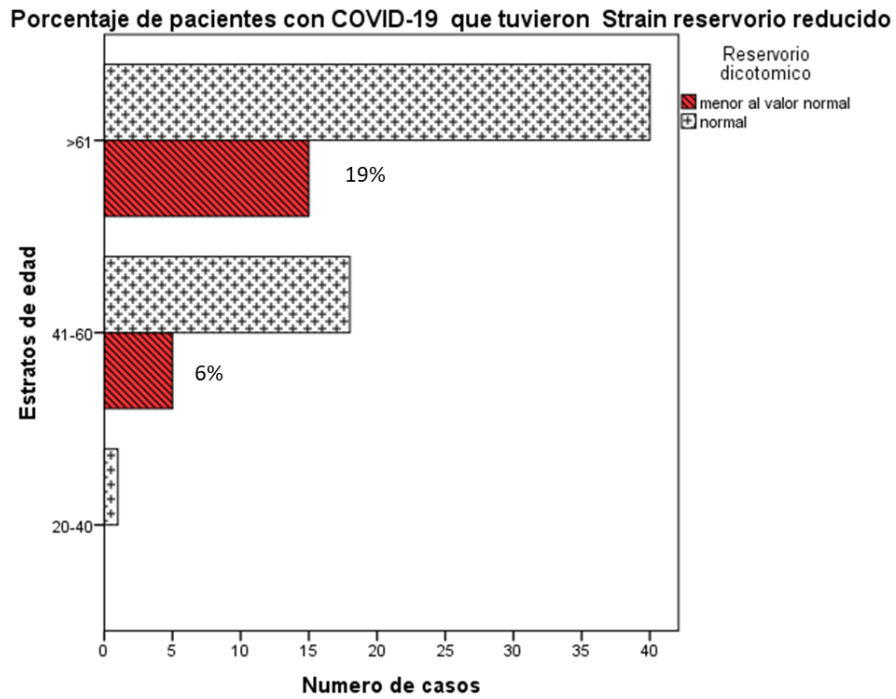


Figura 2.

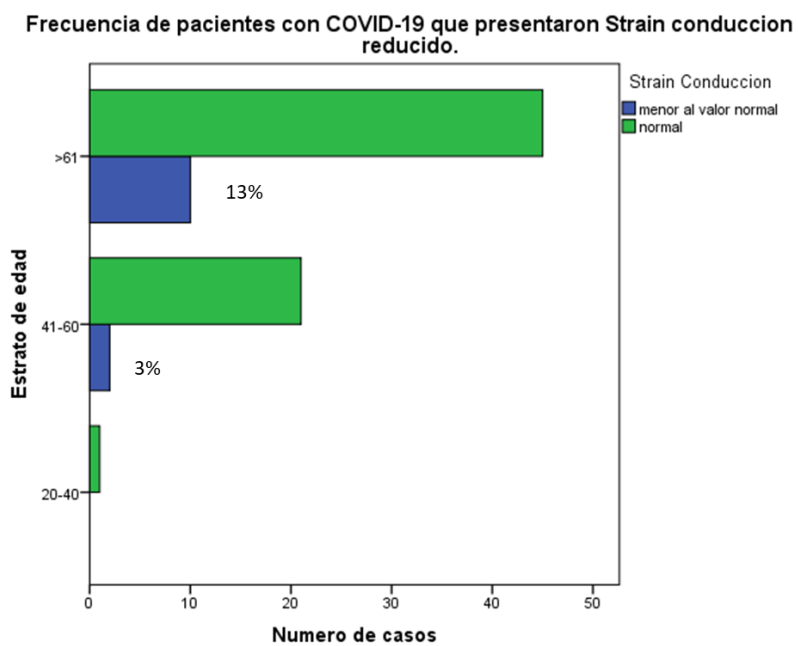


Figura 3

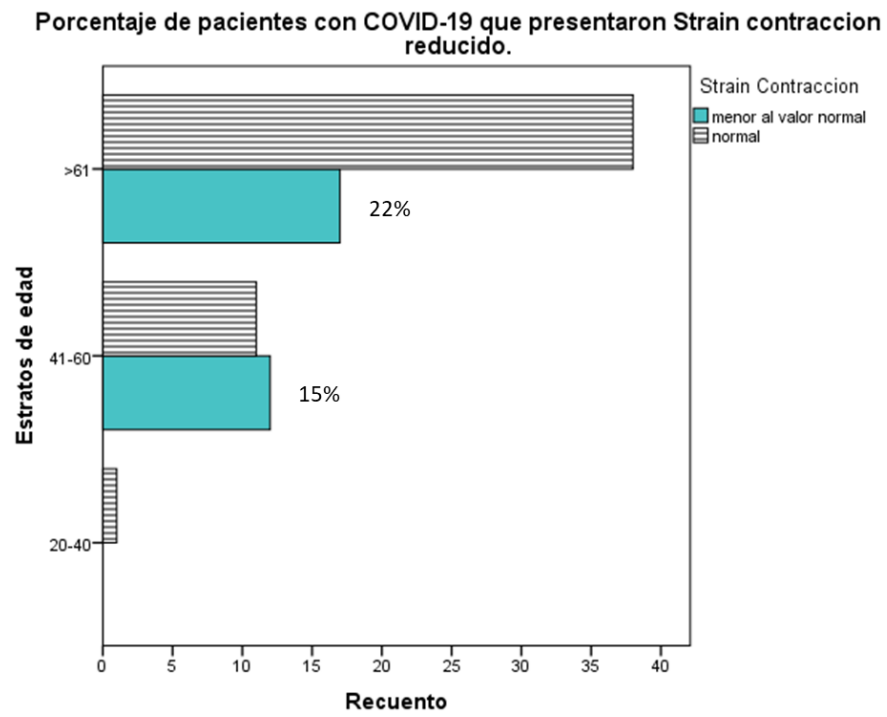
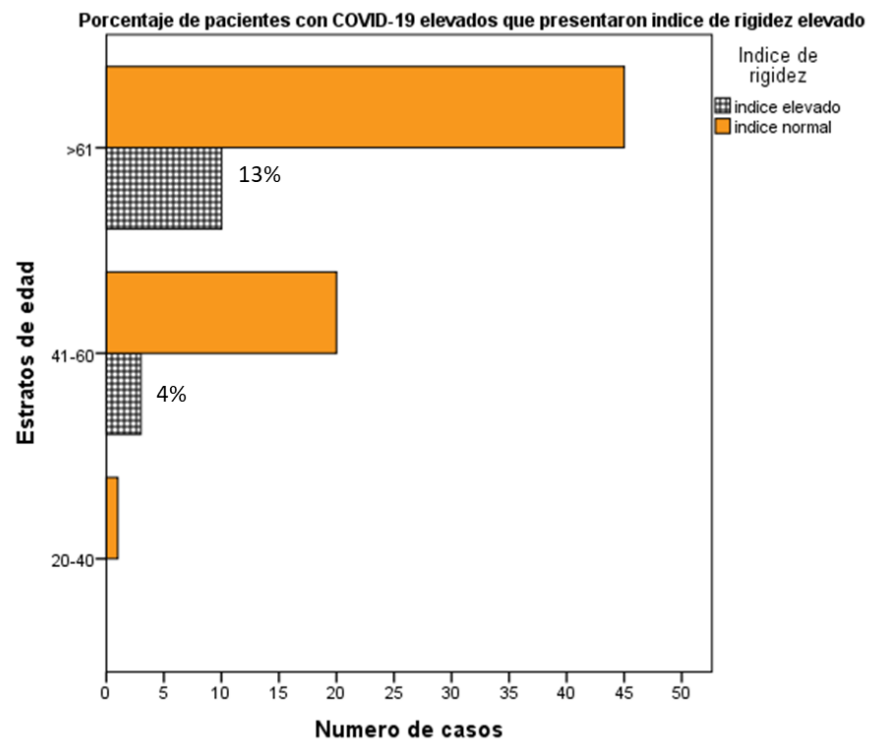
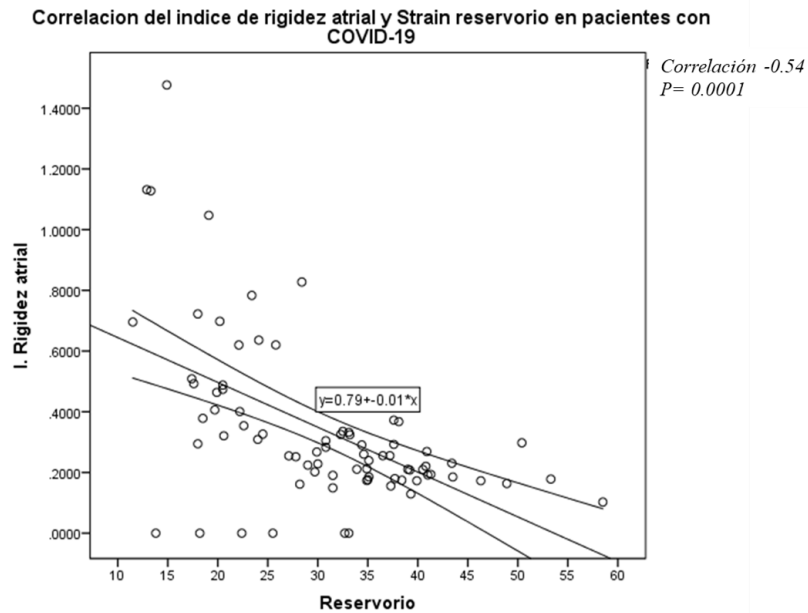


Figura 4



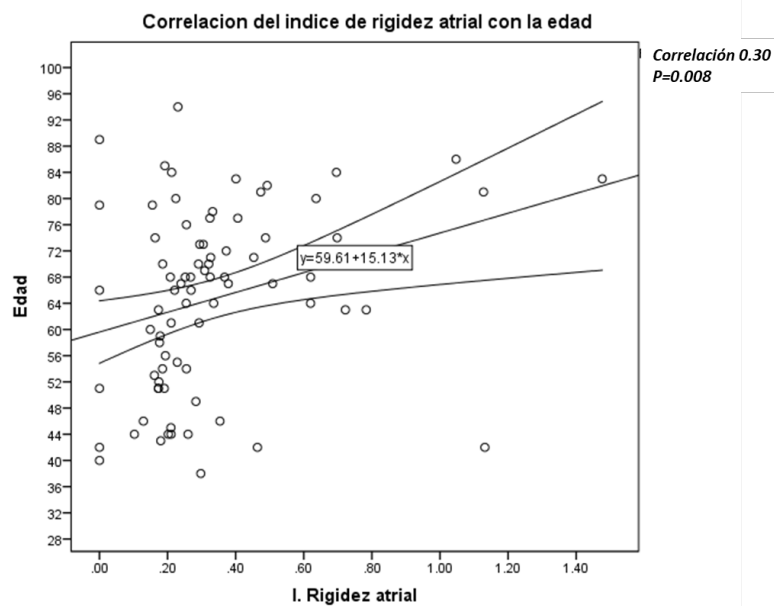
En Figuras 5 se muestra que la deformación de reservorio, tiene una correlación inversa (moderada a alta) con el índice de rigidez atrial a mayor rigidez arterial se encuentra más reducida la deformación de reservorio y esto tiene significancia estadística.

Figura 5



También se encontró correlación del Índice de rigidez atrial con la edad y parámetros de laboratorio. Con la edad tuvo correlación positiva a mayor edad mayor rigidez arterial y esto se muestra en la figura 6.

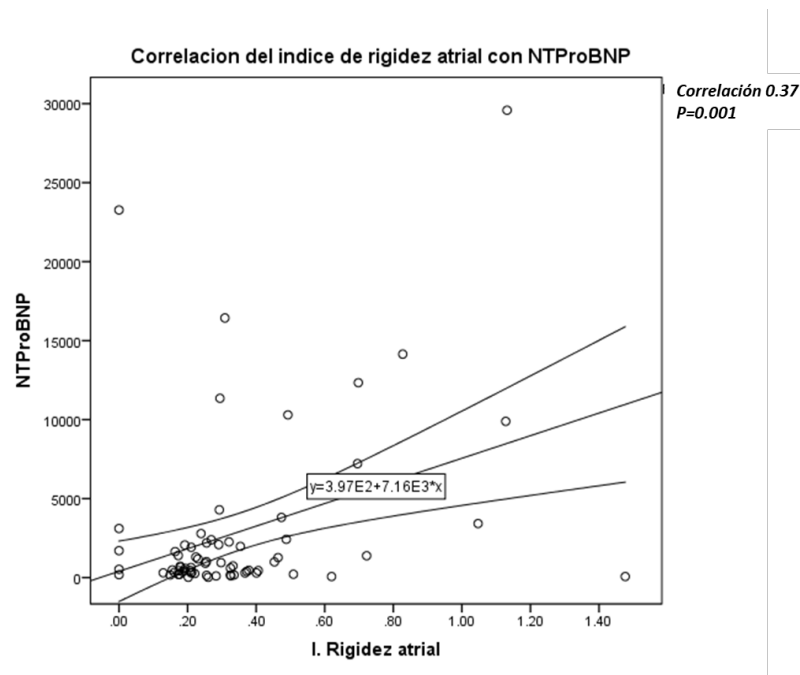
Figura 6





Uno de los parámetros de laboratorio que encuentro correlación positiva (bajo a moderado) fue el NT-ProBNP y se muestran en las figuras 7.

Figura 7



Un total de 31 (39%) pacientes presentaron arritmias atriales. La correlacion fue nuevamente evaluada de acuerdo a la condicion si presentaron o no arritmias atriales y se encontro correlacion inversa la cual paso de moderada a alta entre la deformacion de reservorio en pacientes que presentaron arritmia y lo mismo se observa en relacion a la deformacion de conduccion y contraccion y FEVI. Los hallazgos mediante deformacion y biomarcadores se muestran en Tabla 5.

Tabla 5. Correlacion del Indice de rigidez atrial y parametros obtenidos mediante diferentes evaluaciones por Strain y de laboratorio en pacientes con COVID-19 que presentaron arritmia versus los que no presentaron				
		Indice de rigidez atrial		
		Sin arritmia		Con arritmia atrial
	Correlacion	p	Correlacion	p

<b>S Total</b>	-0.30	0.03	-0.63	0.00001
<b>S Reservorio</b>	-0.31	0.03	-0.63	0.00001
<b>S Conduccion</b>	-0.24	NS	-0.48	0.006
<b>S- Contraccion</b>	-0.12	NS	-0,40	0.02
<b>FEVI</b>	0.14	NS	-0.44	0.01
<b>NTProBNP</b>	0.72	0.00001	0.21	NS
<b>Troponina</b>	0.47	0.003	0.23	NS
<b>Ferritina</b>	0.31	0.03	-0.20	NS
<b>Dimero D</b>	0.01	NS	0.01	NS
<b>IL-6</b>	0.03	NS	0.13	NS
<b>Indice N/L</b>	0.03	NS	0.1	NS
<b>Indice Plaq/L</b>	0.01	NS	-0.16	NS
<b>Edad</b>	0.30	0.03	0.27	NS

En pacientes con mayor incidencia de arritmias atriales tienen promedios inferiores en todas las mediciones de deformaion de Reservorio, Conduccion y Contraccion con diferencias estadisticamente significativas con  $p>0.0001$ , asimismo tienen un indice de rigidez mas elevado. Otras variables ecocardiograficas no mostraron relevancia estadistica y esto se muestra en Tabla 6.

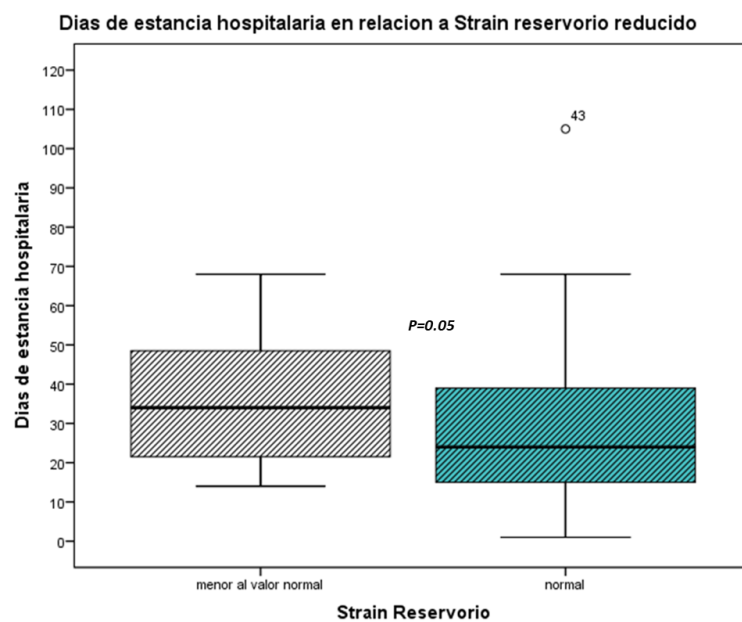
**Tabla 6. Características ecocardiográficas entre *pacientes con COVID-19 que presentaron arritmia* versus los que no presentaron**

	Total n=79	Sin arritmia N=48	Con arritmia N=31	p
<b>FEVI</b>	65 ± 8	66 ± 6	63 ±10	NS
<b>TAPSE</b>	22 ± 5	21.5 ±4.1	22.5 ±5.3	NS
<b>S</b>	13 ±4	13.31 ± 3.2	13.08 ±4.4	NS

<b>FACVD</b>	49 ±12	49.7 ±11.6	47.1 ± 13	NS
<b>PSAP</b>	40	39.6 ± 9.5	40.7 ± 12.4	NS
<b>EA</b>	1.08 ± 0.50	1.04 ± 0.42	1.14 ± 0.11	NS
<b>Ee</b>	9.6 ± 3.9	9.5 ± 3.4	9.8 ± 0.87	NS
<b>Strain global</b>	20.4 ± 6.6	23.8 ±5.4	15.2 ± 4.7	0.0001
<b>Reservorio</b>	30.6 ± 9.9	35.7 ± 8.1	22.7 ± 7.1	0.0001
<b>Conducción</b>	19.9 ± 7.8	23.1±7.5	14.9 ± 5.2	0.0001
<b>Contracción</b>	10.7 ± 5.4	12.4±5.1	8 ±4.8	0.0001
<b>índice de rigidez atrial</b>	0.26 011 (.00-1.47)	0.26 ± 0.14	0.46 ± 0.36	0.006

En pacientes que tuvieron deformación de reservorio reducida tuvieron mayores días de estancia hospitalaria ya que fueron de  $37 \pm 16$  versus los que no la tuvieron reducida  $28 \pm 19$  y esto tuvo significancia estadística ( $p=0.05$ ), y esto se muestra en la figura 8.

Figura 8



## Análisis multivariado mediante Regresión logística binaria.

Una regresión logística donde el modelo incluyo a las variables relevantes que incidieron en arritmia atrial como desenlace principal encontró que la deformación de reservorio predice un alto riesgo de arritmia atrial. En el modelo se incluyeron las variables edad, FEVI, índice de rigidez atrial, deformación global, de reservorio, de conducción y de contracción, estas tres ajustadas por la edad. El riesgo fue de 31.8 (IC95% 6.5 -155.4)

El intervalo es muy amplio debido a que para confirmar este resultado requerirá un numero de muestra apropiado solo para confirmar que la deformación de reservorio predice arritmias atriales.

Variables en la ecuación

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup> Reservorioidic(1)	3.461	.809	<b>18.309</b>	1	<b>.000</b>	<b>31.846</b>	<b>6.525</b>	<b>155.432</b>
Constante	-1.264	.314	16.186	1	.000	.283		

a. Variables especificadas en el paso 1: Reservorioidic.

## Discusión

Los resultados del presente trabajo demuestran que el el 39% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Centro Médico ABC presentaron arritmias atriales de las cuales la fibrilación auricular fue por mucho las más frecuentemente reportada. Los parámetros funcionales de la aurícula izquierda mediante el análisis de deformación han demostrado en el contexto de insuficiencia cardiaca, ictus, y cardiopatía isquémica tener un importante valor pronostico y en los pacientes del presente trabajo no es la excepción.

El objetivo primario de determinar si la deformación auricular es un marcador pronóstico de eventos de arritmias atriales queda demostrado en el presente trabajo en donde los pacientes que presentaron arritmias atriales tuvieron promedios inferiores en todas las mediciones de deformación de Reservorio, Conducción y Contracción con diferencias estadísticamente significativas. En este y en trabajos previamente publicados se ha reportado la mayor probabilidad de presentar fibrilación auricular en pacientes con COVID-19 lo que a su vez claramente modifica de manera desfavorable la evolución clínica de los pacientes. Nuestros resultados de incidencia guardan correlación con previos. Por todo lo anterior la predicción de arritmias atriales, en particular fibrilación auricular es de suma importancia clínica. En el análisis funcional de la aurícula, la deformación de reservorio demostró ser un factor pronóstico para la incidencia de arritmias atriales, siendo reflejo de la distensibilidad y remodelado auricular causado por muchas condiciones cardiovasculares, nuestros resultados demuestran que los valores de deformación de reservorio fueron significativamente alterados en pacientes que presentaron algún evento de arritmia atrial con un valor de  $22.7 \pm 7.1$  en comparativa a los pacientes que no presentaron ninguna arritmia atrial en donde encontramos valores de  $35.7 \pm 8.1$  dando con estos valores estadísticamente significativos con un valor de P de 0.0001. Los resultados obtenidos en la deformación son muy similares a los obtenidos en trabajos previos como el de Goerlich et al. el cual reportó valores de  $(30.4 [26.1-35.8] \%)$  vs.  $22.3 [20.6-27.8] \%$ ;  $P < 0.001$  demostrando con ello que la deformación de reservorio fue un factor independiente para fibrilación auricular en pacientes con COVID-19. (32) A su vez como objetivo secundario la deformación de reservorio reducida demostró ser un factor predictor de mayor estancia hospitalaria, los pacientes que tuvieron deformación de reservorio reducida tuvieron mayores días de estancia ya que fueron de  $37 \pm 16$  versus los que no la tuvieron reducida  $28 \pm 19$  y esto tuvo significancia

estadística. En cuanto a la deformación de conducción y contracción demostraron también significancia estadística para eventos de arritmias atriales con valores promedio inferiores a los cortes de normalidad.

Otro parámetro evaluado como objetivo secundario fue el índice de rigidez atrial, del cual se utilizaron como referencia los valores de corte ajustados por edad reportados en el estudio NORRE (14) encontrando en nuestro trabajo que pacientes que presentaron arritmias atriales tenían un índice de rigidez más elevado, siendo además dicho resultado estadísticamente significativo con una P de 0.006. También se demostró que la deformación de reservorio tiene una correlación inversa (moderada a alta) con el índice de rigidez atrial, a mayor rigidez arterial se encuentra más reducida la deformación de reservorio.

Nuestro trabajo se suma a previos que han argumentado como la evaluación funcional de la aurícula izquierda con el análisis de deformación con la técnica de seguimiento de puntos en Software dedicados tiene valor pronóstico en los pacientes críticamente enfermos y en particular en la incidencia de arritmias atriales en pacientes hospitalizados con COVID-19.

## **Conclusiones**

La fibrilación auricular es el trastorno del ritmo más común en pacientes hospitalizados por COVID-19 (39%), y hay evidencia de que su presentación modifica la evolución y estancia hospitalaria de los pacientes. La evaluación funcional de la aurícula izquierda mediante el análisis de deformación es de suma utilidad para predecir arritmias atriales durante la estancia hospitalaria de los pacientes. Dicha evaluación es altamente reproducible con Software dedicados y tras una curva de

aprendizaje bajo supervisión de un experto. Aun se requieren de tamaños de muestra más grandes para confirmar nuestros resultados.

## **11. Consideraciones éticas**

Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Se apega a las normas establecidas en el Centro Médico ABC.

### *Riesgo de la investigación*

Esta investigación por ser de tipo observacional se considera no presenta ningun riesgo para los sujetos de estudio de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, título V y VI, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

### *Contribuciones y Potenciales Beneficios*

Los sujetos incluidos, no recibirán ningún beneficio directo atribuible a esta investigación. En cuanto a la utilidad del estudio, en caso de determinarse una asociación entre la reducción del strain atrial izquierdo y la incidencia de arritmias atriales de los pacientes hospitalizados con COVID-19 respecto a controles de similares características sin reducción del strain atrial, se sentarán las bases para la identificación temprana de marcadores ecocardiográficos que sirvan como predictores de arritmias atriales en esta población y valorar realizar intervenciones de prevención primaria para evitar la aparición y perpetuación de dicha arritmia.

### *Confidencialidad*

En el caso de la base de datos se otorgará la seguridad al a los participantes de que no se identificarán sus datos personales y se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Toda la información, se maneja con medidas básicas de seguridad, con acceso permitido únicamente a los investigadores responsables del estudio.

## **12. Recursos financieros y factibilidad**

### *Recursos humanos*

Tutor de la investigación: 2

- Revisión de la metodología de la investigación.
- Supervisión de los métodos de obtención de datos, análisis estadísticos y presentación de resultados.

Postulante de tesis: 1

- Búsqueda exhaustiva de la información disponible acerca del tema a investigar.



- Elaboración del protocolo de investigación.
- Elaboración de la base de datos.
- Análisis estadístico.
- Elaboración de tesis.
- Elaboración de escrito con fines de publicación.

#### *Recursos materiales*

- Se requirió de un equipo de cómputo con *software* procesador de datos (Microsoft Excel 2012), en el caso del análisis estadístico se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 25.0; mismo que fue proporcionado por el tutor estadístico de la tesis.
- Hojas, lápices y bolígrafos fueron proporcionados por el postulante de tesis, así como por el servicio de Cardiología del Centro Médico ABC.
- Acceso a expedientes electrónicos a través del sistema TIMSA del Centro Médico ABC.
- Acceso a estudios ecocardiográficos a través del sistema Intellispace Cardiovascular Phillips del Centro Médico ABC.

#### *Recursos físicos*

Se contó con área de trabajo de oficina en la unidad coronaria del Centro Médico ABC, con acceso a internet inalámbrico.

#### *Recursos financieros*

No se requiere apoyo por parte del Centro Médico ABC ni por terceros.

### **13. Cronograma de actividades**

Actividad	Enero 2022	Febrero 2022	Abril 2022	Mayo 2022	Junio-Sept 2022	Sept 2022
Identificar el problema a estudiar.	X					
Búsqueda de información.	X	X				
Elaboración del protocolo.		X	X			
Presentación al Comité de Investigación.				X		
Recolección de la información.				X	X	
Análisis de la información.					X	
Presentación final					X	X
Envío para publicación						X

#### 14.-Bibliografía

- 1.- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med **2020**.
- 2.- World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 75. Geneva: World Health Organization, **2020** 4 April.
- 3.- Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19) [Updated 2020 Mar 8]. In: StatPearls [Internet]. TreasureIsland (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.
- 4.- 2019 Novel Coronavirus. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>

- 5.-** Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med.* 2020 May 21;382(21):1969-1973.
- 6.-** Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, Mayhew S. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 May;19(5):305-306.
- 7.-** Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1061-1069.
- 8.-** Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, Wang H, Wan J, Wang X, Lu Z. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):811-818.
- 9.-** Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 May-Jun;14(3):247-250.
- 10.-** Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020 May 14;41(19):1798-1800.
- 11.-** Boriani G, Fauchier L, Aguinaga L, Beattie JM, Blomstrom Lundqvist C, Cohen A, Dan GA, Genovesi S, Israel C, Joung B, Kalarus Z, Lampert R, Malavasi VL, Mansourati J, Mont L, Potpara T, Thornton A, Lip GYH; ESC Scientific Document Group. European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document on management of arrhythmias and cardiac electronic devices in the critically ill and post-surgery patient, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), Cardiac Arrhythmia Society of Southern Africa (CASSA), and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace.* 2019 Jan 1;21(1):7-8.

- 12.-** Szekely & Lichter et al.; The Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – a Systematic Echocardiographic Study. 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
- 13.-** Blume G, Mcleod C, Barnes M, Seward J, Pellikka P, Bastiansen P et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *European Journal of Echocardiography*. 2011;12(6):421-430.
- 14.-** NORRE Study. Echocardiographic reference ranges for normal left atrial function parameters: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun 1;19(6):630-638.
- 15.-** Cameli M, Mandoli G, Loiacono F, Sparla S, Iardino E, Mondillo S. Left atrial strain: A useful index in atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2016;220:208-213.
- 16.-** Mălăescu GG, Mirea O, Capotă R, Petrescu AM, Duchenne J, Voigt JU. Left Atrial Strain Determinants During the Cardiac Phases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Mar;15(3):381-391.
- 17.-** Beyls C, Hermida A, Bohbot Y, Martin N, Viart C, Boisgard S, Daumin C, Huette P, Dupont H, Abou-Arab O, Mahjoub Y. Automated left atrial strain analysis for predicting atrial fibrillation in severe COVID-19 pneumonia: a prospective study. *Ann Intensive Care*. 2021 Dec 7;11(1):168.
- 18.-** Goerlich E, Minhas A, Gilotra N, Barth AS, Mukherjee M, Parziale A, Wu KC, Hays AG. Left Atrial Function in Patients with Coronavirus Disease 2019 and Its Association with Incident Atrial Fibrillation/Flutter. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021 Oct;34(10):1106-1109.
- 19.-** Sinno, H. *et al.* Atrial ischemia promotes atrial fibrillation in dogs. *Circulation*

107, 1930–1936 (2003).

**20.-** Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2001;104:2886 –2891.

**21.-** Ronnier J. Aviles et al. Inflammation as a Risk Factor for Atrial Fibrillation *Circulation*. 2003;108:3006-3010.

**22.-** Ederhy S, Di Angelantonio E, Dufaitre G, et al. C-reactive protein and transesophageal echocardiographic markers of thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2012;159:40 – 6.

**23.-** Bruins P, Te VH, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96(10):3542–8.

**24.-** Absenger G, Szkandera J, Pichler M, Stotz M, Armingier F, Weissmueller M, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts clinical outcome in stage II and III colon cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109 (2):395–400.

**25.-** Chen L, Zhang F, Sheng X, Zhang S, Chen Y, Liu B. Peripheral platelet/lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis and acts as a superior prognostic factor for cervical cancer when combined with neutrophil. *Medicine* 2016;95(32):e4381.

**26.-** Han L, Song Q, Jia Y, Chen X, Wang C, Chen P, et al. The clinical significance of systemic inflammation score in esophageal squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2016;37(3):3081–90.

- 27.-** Huan Zhang, MD et al. Association of Systemic Inflammation Score With Atrial Fibrillation: A Case-Control Study With Propensity Score Matching. *Heart, Lung and Circulation* (2018) 27, 489–496.
- 28.-** Gungor H, Babu AS, Zencir C, Akpek M, Selvi M, Erkan MH, et al. Association of Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio with Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Med Princ Pract* 2017;26(2):164–8.
- 29.-** Acet H, Ertaş F, Akıl MA, Oylumlu M, Polat N, Yıldız A, et al. New inflammatory predictors for non-valvular atrial fibrillation: echocardiographic epicardial fat thickness and neutrophil to lymphocyte ratio. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2014;30(1):81–9.
- 30.-** Conen D, Ridker PM, Everett BM, Tedrow UB, Rose L, Cook NR, et al. A multimarker approach to assess the influence of inflammation on the incidence of atrial fibrillation in women. *Eur Heart J* 2010;31(14): 1730–6.
- 31.-** Acevedo et al C-reactive protein and atrial fibrillation: "evidence for the presence of inflammation in the perpetuation of the arrhythmia". [Int J Cardiol](#). 2006 Apr 14;108(3):326-31.
- 32.-** Goerlich E, Minhas A, Gilotra N, et al. Left atrial function in patients with COVID-19 and its association with incident atrial fibrillation/flutter. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021.