



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA

***DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19
GRAVE EN EL CENTRO MÉDICO ABC***

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. JAVIER ARTURO MADRAZO SHIORDIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. VICTOR MANUEL ÁNGEL JUÁREZ

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO:

DRA. PAOLA VERÓNICA ROMANO ALBORNOZ

TUTOR DE TESIS:

DR. JORGE ALBERTO DELGADO BARRIGA

TUTOR Y ASESOR ESTADÍSTICO:

DRA. MARÍA ELENA SOTO LÓPEZ

COORDINADORA DE INVESTIGACION



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Juan Osvaldo Talavera Piña
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Centro Médico ABC

Dr. Víctor Manuel Ángel Juárez
Profesor Titular del Curso de Cardiología Clínica
Centro Médico ABC

Dra. Paola Verónica Romano Albornoz
Profesor Adjunto del Curso de Cardiología Clínica
Centro Médico ABC

Dr. Jorge Alberto Delgado Barriga
Tutor de Tesis
Centro Médico ABC

Dra. María Elena Soto López
Asesor Estadístico
Departamento de Investigación de la Línea de Servicio Cardiovascular
Centro Médico ABC

Dedicatoria y Agradecimientos:

“A mis padres por esperar con paciencia, soportar mis ratos de enojo con cariño y motivarme siempre a seguir adelante a pesar de todo. Por enseñarme a sacar lo Madrazo.”

“A mi esposa por haber sido roca cuando necesitaba un piso firme. Por amarme siempre y enseñarme que salir de la zona de confort sólo conduce al crecimiento.”

“A mi tío Arturo, porque sin su ayuda no hubiera llegado a este punto. Prometo ser el Cardiólogo que tu siempre quisiste que fuera. Descansa en Paz.”

“A una de las científicas que más a influido en la formación de todos los médicos en las distintas etapas de su formación: Alexandra Elbakyan. Sin su gran aportación al acceso libre de la literatura médica actual, muchos de nosotros no habiéramos logrado tener acceso a los artículos necesarios para cumplir nuestro entrenamiento.”

Índice:

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN ----- | 5 |
| 2. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO ----- | 8 |
| 2.1 Introducción ----- | 8 |
| 2.2 Fisiopatología breve de la enfermedad por SARS-CoV-2 ----- | 8 |
| 2.3 Complicaciones Cardiovasculares de la Enfermedad por SARS-CoV-2 ----- | 9 |
| 2.4 Disfunción Ventricular Derecha en pacientes con COVID-19 ----- | 11 |
| 2.5 Antecedentes de la Evaluación Ecocardiográfica en pacientes con COVID-19 ----- | 11 |
| 3. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO ----- | 13 |
| 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ----- | 14 |
| 5. HIPÓTESIS ----- | 15 |
| 6. OBJETIVOS ----- | 15 |
| 7. DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO ----- | 16 |
| 8. RECURSOS ----- | 24 |
| 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS ----- | 24 |
| 10. DIFUSIÓN ----- | 25 |
| 11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO ----- | 25 |
| 12. RESULTADOS ----- | 27 |
| 13. DISCUSIÓN ----- | 56 |
| 14. CONCLUSIONES ----- | 61 |
| 15. BIBLIOGRAFÍA ----- | 62 |

1. Resumen:

Objetivo: El objetivo principal de este estudio es determinar la prevalencia e incidencia de alteraciones en la función del ventrículo derecho por ecocardiografía transtorácica en pacientes hospitalizados por COVID 19 en terapia intensiva en el Centro Médico ABC.

Planteamiento del problema: Además de ser el patógeno de una enfermedad respiratoria, el SARS-COV-2 ha demostrado particular afección a nivel endotelial, con eventos trombóticos tanto embólicos como in situ, así como afección cardiovascular con datos de lesión miocárdica aguda, miocarditis aguda y síntomas de falla cardíaca aguda. Dadas las complicaciones cardiovasculares y por el daño endotelial que ocurre en la fisiopatología de la enfermedad, existe una importante asociación del grado de disfunción ventricular derecha y el pronóstico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2. Lo cual no ha sido ampliamente estudiado en la evolución de esta crisis pandémica.

Justificación del estudio: A lo largo de la pandemia de COVID-19 se han ido estudiando las múltiples complicaciones cardiovasculares en estos pacientes, sobre todo en los pacientes que cursan con un cuadro clínico moderado y grave de la enfermedad. El ventrículo derecho ha sido motivo de estudio especial en estas complicaciones y se ha establecido que la disfunción ventricular es un factor pronóstico muy importante en los pacientes hospitalizados por COVID-19 independientemente si está asociado a eventos tromboembólicos pulmonares o no. El Centro Médico ABC ha tenido un flujo importante de pacientes durante la pandemia y hasta el momento no se ha realizado un estudio en el que se evalúe la incidencia y prevalencia de disfunción sistólica del ventrículo derecho. La evaluación cardiovascular de estos pacientes ha sido muy completa, contando con evaluación ecocardiográfica de calidad durante toda la evolución de los pacientes e incluso posterior al alta hospitalaria por mejoría.

Hipótesis: En pacientes hospitalizados por COVID 19 en el Centro Médico ABC existe una prevalencia e incidencia menor o mayor a la reportada en la literatura de alteraciones en la función del ventrículo derecho.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo, de prevalencia e incidencia. El universo de trabajo serán todos los pacientes hospitalizados en terapia intensiva con fase moderada o grave de la enfermedad en el Centro Médico ABC campus Observatorio por COVID-19 durante el periodo de abril 2020 a abril 2021.

Intervención: Revisión de expedientes e imágenes ecocardiográficas en el programa Xcelera de Phillips. Obtención de las variables a estudiar por medio de las imágenes adquiridas por ultrasonido en modo M, 2D, Doppler pulsado, continuo, tisular y color, así como procesamiento de strain global longitudinal por medio del programa TomTech en caso de ser posible.

Tamaño de la muestra: Se llevará a cabo por muestreo no probabilístico del tipo consecutivo y por conveniencia de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave en la unidad de terapia intensiva en el Centro Médico ABC campus Observatorio en el periodo establecido.

Recursos: Formato único escrito para la captura de los datos necesarios al momento de la revisión de los expedientes. Expediente clínico. Residente de Cardiología de tercer año. Sistema Xcelera de resguardo de archivos de imagen ecocardiográfica.

Análisis estadístico: Las variables nominales y dicotómicas serán reportadas en frecuencias porcentajes y las variables cuantitativas con distribución normal con medias y desviación estándar. Se calculará el análisis de prevalencia Global, la específica de expuestos y no expuestos. La razón de prevalencia (RP) de la presencia de disfunción ventricular. Se analizarán los Odds de prevalencias (OP) Y se hará la Odds Ratio de prevalencias (ORP), la cual se refiere al exceso o defecto de ventaja («odds») que tienen los individuos expuestos (Covid-19) a presentar disfunción ventricular derecha. También será evaluada la incidencia evaluando el riesgo.

Se realizará para el análisis comparativo de variables dicotómicas y nominales mediante la prueba de X^2 (*chi cuadrada*) o prueba exacta con corrección de Yates o Fisher (esta última si en la casilla de observados es menor a 5). En el caso de

comparación de medias, entre dos grupos se realizarán de acuerdo a su distribución de normalidad (Shapiro Wilkins o Kolmogorov Smirnov) y se realizará la prueba T de Student o U de Mann Whitney. En la comparación de más de dos grupos, ANOVA o Kruskal Wallis. La significancia estadística cuando la $p > 0.05$ Se utilizará Software Excel y SPSS 22 y Software STATA 15.

Consideraciones éticas: Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés con respecto a este estudio. Este artículo no contiene ningún estudio con animales realizado por ninguno de los autores. El protocolo será sometido ante el comité de ética para su aprobación.

2. Antecedentes y Marco Teórico:

2.1 Introducción

La pandemia de COVID-19 ha llegado a la mayor parte del mundo. Cifras oficiales a la fecha del 3 de septiembre de 2021 arrojan un total de casos a nivel mundial de 218,946,836 con una cifra de muertes de 4,539,723 reportadas a la Organización Mundial de la Salud.¹ En México las cifras también han alcanzado niveles preocupantes con un total de casos confirmados al 3 de septiembre de 2021 de 3,420,880 y un total de muertes de 262,868 con cifras oficiales.² Dicha enfermedad ha demostrado tener afección a múltiples órganos y sistemas no únicamente a nivel pulmonar. Además de ser una enfermedad respiratoria, el SARS-CoV-2 ha demostrado particular afección a nivel endotelial, con eventos trombóticos tanto embólico como in situ³⁴⁵, así como afección cardiovascular con datos de lesión miocárdica aguda, miocarditis aguda y síntomas de falla cardíaca aguda⁶⁷, lo que se ha asociado incluso a mayor mortalidad.⁸

2.2 Fisiopatología breve de la Enfermedad por SARS-CoV-2

La enfermedad COVID-19 es ocasionada por el virus SARS-CoV-2. Este virus del tipo RNA de cadena sencilla es parte de una familia de coronavirus. A lo largo de la historia han surgido diversas epidemias ocasionadas por esta familia de virus, entre ellas la del SARS y el MERS en Europa oriental y Asia. El virus de SARS-CoV-2 se cree que pudo originarse en los murciélagos⁹ que posteriormente mutó y se alojó en un intermediario y de ahí posteriormente se logró la infección a humanos.¹⁰

La infección por el virus SARS-CoV-2 requiere de la presencia del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). La unión de la proteína “spike” del virus a dicho receptor activa dicha proteína por otra proteína, la proteasa de serina 2 transmembranal (TMPRSS2). La ACE2 tiene expresión en múltiples tejidos, especialmente a nivel pulmonar en los alveolos tipo II, pero también a nivel cardíaco, intestinal, tejido adiposo, renal, endotelio vascular, entre otros. La expresión de la ACE2 a nivel cardíaco contrarresta los efectos de la angiotensina II, sobre todo en estados de sobreexpresión de la misma como en la hipertensión,

por activación excesiva del sistema renina angiotensina aldosterona, pero también en algunas otras condiciones cardíacas como lo es la insuficiencia cardíaca, que comparte este principio fisiopatológico.¹¹

La enfermedad comprende tres etapas. La primera etapa comprende la replicación viral y el periodo de incubación. La replicación inicialmente se desarrolla a nivel pulmonar, dado que la inhalación directa del virus es el medio de contagio. Posteriormente existe diseminación viral a los diferentes tejidos. En esta fase la inflamación usualmente es leve, con infiltrados pulmonares en vidrio despulido clásicos de la enfermedad, en parches, con las características ya conocidas y que comprenden el estadiaje por imagen conocido como CORADS. Los síntomas en este momento pueden ser generalizados, con síntomas respiratorios leves. La segunda fase comprende la inflamación pulmonar importante, con diferentes grados de gravedad, en donde ocurre un mayor involucro pulmonar e inician los síntomas de dificultad respiratoria. Es en esta fase en donde inicia el requerimiento de oxígeno suplementario y ocurre entre el día 8 al 12 de la enfermedad. Es aquí donde los pacientes tienen la necesidad de hospitalización. La siguiente fase no ocurre en todos los pacientes, e incluso los pacientes tienen un grado variable de la segunda fase con muchos de ellos no teniendo la necesidad de oxígeno suplementario. La tercera fase se caracteriza por un mayor grado de respuesta inflamatoria sistémica, con una inflamación grave del parénquima pulmonar y con una alta liberación de reactantes de fase aguda y citocinas proinflamatorias culminando en una tormenta de citocinas, lo que ocasiona síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, choque y falla orgánica múltiple. Es en esta última fase donde los pacientes requieren asistencia mecánica ventilatoria e incluso apoyo mecánico circulatorio.¹²

2.3 Complicaciones Cardiovasculares de la Enfermedad por SARS-CoV-2

Dada la afinidad del virus SARS-CoV-2 por el tejido cardíaco y el tejido endotelial, se han presentado múltiples complicaciones cardiovasculares dentro de las cuales destacan las de daño directo miocárdico y las asociadas al fenómeno tromboembólico característico de la enfermedad. Existen diversos factores de

riesgo cardiovascular que se han asociado a enfermedad más grave una vez que se adquiere la infección. Los más frecuentemente reportados en pacientes con enfermedad grave son la hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y obesidad. La obesidad y el sobrepeso influyen en la gravedad de la enfermedad no sólo por la disminución de la reserva pulmonar que genera el mismo tejido adiposo en exceso, sino que también existe una mayor expresión del receptor de ACE2 en dicho tejido por lo que se vuelve un reservorio de virus y favorece a su replicación.¹³ Dentro de los factores de riesgo cardiovascular, la enfermedad arterial coronaria comprende un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. Asimismo, la coexistencia de enfermedad arterial coronaria con miocarditis se ha asociado con la mayor tasa de mortalidad.¹⁴

Dentro de las complicaciones cardiovasculares se encuentran principalmente la miocarditis, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo venoso y arritmias.

La miocarditis por COVID-19 puede ocurrir en diversas etapas de la enfermedad e incluso estar asociada a estados “post COVID” estando presente en pacientes que ya no tienen enfermedad viral activa pero que persiste el estímulo inflamatorio, lo que conlleva a inflamación persistente del tejido miocárdico.¹⁵

El involucro cardíaco primario puede ser derivado del tropismo viral del SARS-CoV-2 por los mecanismos previamente mencionados. A pesar de que existen reportes de casos de pacientes con miocarditis y disfunción ventricular izquierda asociado a COVID-19, no hay reportes de aislamientos de material genético viral en dichos casos. El involucro cardíaco en COVID-19 puede ocurrir de manera secundaria. Este daño es derivado de la respuesta inflamatoria y de la tormenta de citocinas provocada por la infección. Esta respuesta genera daño miocárdico por infiltración de células inflamatorias. De la misma manera, la interleucina-1 tiene un rol en la aterotrombosis lo que en el contexto de un estado proinflamatorio puede derivar en inestabilidad de placas de ateroma en el endotelio de los distintos vasos, entre ellos las arterias coronarias. Estas citocinas proinflamatorias (IL-1 e IL-6) promueven un estado procoagulante lo que incrementa el riesgo de fenómenos trombóticos arteriales o venosos como infarto del miocardio, tromboembolia

pulmonar o tromboembolismo venoso.¹² De la misma manera, se conocen efectos de micro trombosis que afectan la microcirculación pulmonar lo que genera mayor grado de “mismatch” de ventilación-perfusión.

2.4 Disfunción Ventricular Derecha en pacientes con COVID-19

Dadas las complicaciones cardiovasculares y por el daño endotelial que ocurre en la fisiopatología de la enfermedad, existe una asociación de la enfermedad con trastornos de la función ventricular derecha. Se ha observado que los pacientes pueden cursar con tromboembolismo pulmonar y que esto puede llevar a falla cardiaca del ventrículo derecho (VD) de manera aguda y manifestarse como cor pulmonale.^{16,17}

Fisiopatológicamente la disfunción del ventrículo derecho en pacientes con COVID-19 que desarrollan Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda (SIRA) se puede deber tanto a factores “internos” (como daño alveolar y capilar pulmonar causado por inflamación, hipoxia e hipercapnia, lo que conlleva sobrecarga del VD) como factores “externos” (como sobrecarga hídrica que ocasiona aumento de la precarga del VD y parámetros de ventilación mecánica inadecuados para el paciente que afectan directamente la interacción cardiopulmonar).¹⁸ Esto aunado a las complicaciones trombóticas y endoteliales de estos pacientes tanto a nivel pulmonar como sistémico pudiera estar deteriorando la función ventricular, sobre todo del VD aún en pacientes que no se encuentran en estado crítico, pues hemos observado que los pacientes pueden cursar con mucho daño pulmonar evidenciado por tomografía sin tener manifestaciones de síndrome de dificultad respiratoria o tener un SIRA leve a moderado y que rápidamente progresan a un SIRA severo con necesidad de ventilación mecánica invasiva.

2.5 Antecedentes de la Evaluación Ecocardiográfica en pacientes con COVID-19

A lo largo de la pandemia de COVID-19 se ha publicado mucha información nueva acerca de las manifestaciones cardiovasculares de la enfermedad, sobre todo en los pacientes que cursan con un cuadro clínico moderado y grave de la

enfermedad. El ventrículo derecho ha sido motivo de estudio especial en estas complicaciones y se ha establecido que la disfunción ventricular es un factor pronóstico muy importante en los pacientes hospitalizados por COVID-19 independientemente si está asociado a eventos tromboembólicos pulmonares o no. De los primeros estudios publicados durante la pandemia a este respecto Evrard, et al compararon 41 pacientes críticos con necesidad de ventilación mecánica invasiva con neumonía por Influenza (n=23) vs con COVID-19 (n=18). En el grupo de pacientes con COVID-19 no se reportó ningún paciente con disfunción ventricular derecha, así como ningún caso de tromboembolia pulmonar durante su estancia en terapia intensiva.¹⁹ En contraparte, Szekely y Lichter, et al en un estudio realizado con 100 pacientes en Tel Aviv, Israel, encontraron una alta incidencia de disfunción ventricular derecha, siendo la anomalía ecocardiográfica más frecuente de dichos pacientes (39%). Este es el primer reporte de evaluación ecocardiográfica sistemática de pacientes consecutivos que requirieron hospitalización por COVID-19.²⁰

Los resultados de diversos estudios publicados en pacientes hospitalizados por COVID-19, específicamente hablando de disfunción ventricular derecha, han arrojado datos muy distintos. En una revisión sistemática de 11 estudios realizada por Hassani et al, reportaron que los parámetros de disfunción ventricular derecha en los diversos estudios variaron de la siguiente manera: Dilatación del ventrículo derecho de 15%-48.9%, disfunción del ventrículo derecho de 3.6%-40% y disfunción de ventrículo izquierdo de 5.4%-40%. Las variables más utilizadas para la definición de disfunción del ventrículo derecho fueron TAPSE, S' del anillo tricuspideo y cambio de área fraccional. Se concluyó que las alteraciones de la función sistólica del ventrículo derecho son más frecuentes que la disfunción ventricular izquierda.²¹

3. Justificación del estudio

El Centro Médico ABC se ha caracterizado por transformar su campus observatorio en Centro COVID y la cantidad de pacientes, así como el valor de la información que se puede obtener de ellos, puede ser de gran utilidad para su difusión a nivel internacional que pueda apoyar y orientar a los médicos que se encuentran atendiendo pacientes con esta patología. Hasta el momento son pocos los estudios publicados en población mexicana sobre función ventricular derecha, siendo uno de ellos en uno de los centros de atención cardiovascular más importantes de Latinoamérica, sin embargo, se sigue requiriendo más información poblacional sobre estas manifestaciones cardiovasculares para orientar a las medidas terapéuticas. La evaluación cardiovascular de los pacientes con COVID-19 en nuestra institución ha sido muy completa, contando con evaluación ecocardiográfica de calidad durante toda la evolución de los pacientes e incluso posterior al alta hospitalaria por mejoría.

La finalidad de este estudio es determinar la prevalencia e incidencia de alteraciones en la función ventricular derecha y determinar si en nuestra población el grado de disfunción ventricular derecha afectó el pronóstico de los pacientes como se ha demostrado en la literatura.

La importancia epidemiológica de contar con datos de prevalencia o incidencia es que son medidas de frecuencia significativas que deben obtenerse cuando se estudia la morbilidad y mortalidad de las enfermedades; en la epidemiología descriptiva son fundamentales e implican estudiar cómo se distribuye la enfermedad en la población, en particular, la incidencia según la persona, lugar y el tiempo. En este estudio la estimación de la prevalencia y la incidencia es de puntual interés.

Por lo tanto, con este estudio se busca cuantificar la proporción de personas en una población que tuvieron disfunción ventricular durante su estancia en la unidad de terapia intensiva y poder establecer las variables de función ventricular como predictores de mal pronóstico en la población de nuestro hospital.

La prevalencia apuntará a los casos existentes, mientras que la incidencia considerará los casos nuevos de disfunción ventricular en población con COVID-19 en un periodo determinado. En el caso de las enfermedades poco frecuentes, conocer la prevalencia de las mismas no nos asegura tener información exacta respecto al número de personas afectadas por la enfermedad en un determinado país y en un periodo concreto de tiempo. La prevalencia es un indicador aproximado respecto al número probable de casos, pero no es fiable a la hora de predecir el número de personas afectadas, dado que normalmente este indicador se calcula a nivel europeo y no se suele actualizar de forma regular, de ahí la importancia de disponer de registros de pacientes, como bases de datos actualizadas para conocer la incidencia en un país de una determinada enfermedad.

Estos parámetros serán útiles porque permitirán describir un fenómeno cardiovascular de salud, podrá identificar la frecuencia poblacional del mismo y generar hipótesis explicativas.

Estas medidas son utilizadas con frecuencia por epidemiólogos, y finalmente sirven para alertar a las personas encargadas de la política sanitaria, las agencias de seguros en diferentes ámbitos de la salud pública, la cuantificación exacta de una población en nuestro Hospital permitirá determinar la importancia del verdadero daño cardiovascular en este caso de disfunción ventricular en una población atendida en un Hospital de tercer nivel.

La importancia del estudio, además de informativa, permitirá sugerir estrategias de manejo terapéutico, seguimiento de políticas de salud intrahospitalarias y sugerir normativas en salud cardiovascular.

4. Pregunta de investigación

En los pacientes hospitalizados por COVID-19 en el Centro Médico ABC durante el periodo comprendido de marzo 2020 a abril 2021, ¿cuál es la prevalencia o incidencia de anomalías en la función del ventrículo derecho?

5. Hipótesis

Hipótesis alterna: En pacientes hospitalizados de marzo 2020 a abril 2021 por COVID 19 en el Centro Médico ABC existe una prevalencia menor o mayor al 10% de la reportada en la literatura de alteraciones en la función del ventrículo derecho.

Hipótesis nula: En pacientes hospitalizados de marzo 2020 a abril 2021 por COVID 19 en el Centro Médico ABC existe una prevalencia igual o <10% de diferencia a la reportada en la literatura de alteraciones en la función del ventrículo derecho.

6. Objetivos

Objetivo primario:

- Determinar la prevalencia de alteraciones en la función del ventrículo derecho por ecocardiografía transtorácica en pacientes hospitalizados de marzo 2020 a abril 2021 por COVID 19 en el Centro Médico ABC.

Objetivos secundarios:

- Describir las alteraciones ecocardiográficas, específicamente medida de función ventricular derecha como presión sistólica de arteria pulmonar, tiempo de aceleración pulmonar, excursión sistólica del anillo tricuspídeo, S' del ventrículo derecho, diámetro basal, medio y longitudinal del Ventrículo derecho, cambio de área fraccional, deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho. Así como marcadores de función ventricular izquierda como fracción de eyección del ventrículo izquierdo, relación E/A mitral, relación E/e', movilidad global y segmentaria.
- Correlacionar los niveles de troponina T ultrasensible (ensayo Elecsys) en rangos de lesión miocárdica y NT-proBNP en rangos de insuficiencia cardiaca con los hallazgos ecocardiográficos de la función ventricular derecha.

- Correlacionar los niveles de dímero D con los hallazgos ecocardiográficos de la función ventricular derecha.
- Correlacionar los niveles de reactantes de fase aguda (PCR, IL-6, Ferritina) con la presencia de disfunción ventricular derecha.
- Correlacionar mortalidad con lesión miocárdica aguda.
- Correlacionar mortalidad con disfunción sistólica del ventrículo derecho por los parámetros clásicos establecidos.

7. Diseño y metodología del estudio

Tipo de estudio: Estudio observacional, retrospectivo longitudinal, de prevalencia e incidencia.

Universo de trabajo:

Todos los pacientes hospitalizados en terapia intensiva con enfermedad moderada a grave, en el Centro Médico ABC campus Observatorio por COVID-19 durante el periodo comprendido de marzo 2020 a abril 2021.

Criterios de inclusión: Pacientes con COVID-19 confirmado por PCR tomada de muestra nasofaríngea o alta probabilidad de enfermedad por SARS-CoV-2 por tomografía de tórax. Contar con tomografía axial computarizada de tórax al ingreso. Pacientes mayores a 18 años, ambos géneros. Tener un estudio ecocardiográfico durante el internamiento en la unidad de terapia intensiva respiratoria para atención de pacientes con COVID-19. Tener enfermedad por SARS-CoV-2 catalogada como grave con criterios de ingreso a terapia intensiva y necesidad de dispositivos de alto flujo de oxígeno.

Criterios de exclusión: Resultado negativo de PCR para SARS-CoV-2 nasofaríngea con baja probabilidad de enfermedad tipo COVID-19 por tomografía de tórax. Pacientes menores de 18 años. No contar con evaluación ecocardiográfica durante la hospitalización. Presentar criterios de COVID-19 leve o moderado.

Criterios de eliminación:

Mala ventana ecocardiográfica que impida la obtención de las medidas necesarias para la realización del estudio. Pacientes que hayan tenido evaluación

ecocardiográfica pero que las imágenes no se encuentren en el sistema Xcelera para la revisión y que no cuenten con las mediciones escritas en un reporte oficial. Estudios ecocardiográficos que no cuenten con un reporte escrito por el ecocardiografista certificado.

Métodos para obtener la información:

Uso del expediente clínico para la obtención de la historia clínica, los antecedentes de importancia para el estudio, así como la evolución de los pacientes durante su estancia en la unidad de terapia intensiva. De esta manera se podrá saber que tipo de dispositivos de asistencia ventilatoria tenían los pacientes, así como su estado clínico al momento de la evaluación ecocardiográfica.

Revisión y evaluación de los estudios de ecocardiografía transtorácica realizados por el equipo de ecocardiografistas certificados del Centro Médico ABC durante el internamiento de los pacientes, sólo se tomarán en cuenta los estudios cuyas imágenes se encuentren en el sistema Xcelera de Phillips o cuyos reportes se encuentren completos con la información necesaria para la obtención de los datos. Las mediciones que se tomarán en cuenta serán aquellas que hayan sido adquiridas de acuerdo a lo establecido por las guías internacionales de la Sociedad Americana de Ecocardiografía:

- Presión sistólica de la arteria pulmonar: de acuerdo al gradiente de presión medido con Doppler continuo en el jet de insuficiencia tricuspídea en un eje apical 4 cámaras.
- Excursión sistólica del anillo tricuspídeo: medición con modo M a nivel lateral del anillo tricuspídeo en un eje apical 4 cámaras.
- S' del ventrículo derecho: medición con Doppler tisular a nivel de la unión de la pared libre del ventrículo derecho con la válvula tricúspide.
- Diámetro basal del ventrículo derecho: medición con ultrasonido 2 D en eje apical 4 cámaras con modificación para ventrículo derecho a nivel de la válvula tricúspide.

- Diámetro medio del ventrículo derecho: medición con ultrasonido 2 D en eje apical 4 cámaras con modificación para ventrículo derecho a nivel de la banda moderadora del ventrículo derecho.
- Diámetro longitudinal del ventrículo derecho: medición con ultrasonido 2 D en eje apical 4 cámaras con modificación para ventrículo derecho tomando desde la unión de la pared libre del ventrículo derecho con el ápex del ventrículo izquierdo hasta la válvula tricúspide.
- Cambio de área fraccional del Ventrículo derecho: Se requiere la medición del área ventricular derecha tanto en sístole como en diástole para su cálculo. Es la razón de cambio en el área sistólica a la diastólica en un eje apical 4 cámaras.
- Deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho: se requiere del procesamiento de las imágenes con el software mencionado con el método de rastreo de puntos, el programa arroja la medida de manera automatizada.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo: Por método de Simpson biplanar en un eje apical 4 cámaras.
- Relación E/A mitral: con Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral en eje apical 4 cámaras se mide la razón de la onda E con la onda A para determinar función diastólica del ventrículo izquierdo.
- Relación E/e': relación obtenida mediante la onda E con Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral y la onda e' obtenida con Doppler tisular en la unión del anillo mitral con la pared anterolateral y septal del ventrículo izquierdo en un eje apical 4 cámaras.
- Movilidad global y segmentaria del ventrículo izquierdo: Se aprecian de manera subjetiva las alteraciones del engrosamiento sistólico parietal del ventrículo izquierdo en sus ejes apical 4 cámaras, 2 cámaras y 3 cámaras para la evaluación con modelo de 17 segmentos.

| Variable | Definición | Tipo de Variable | Valor |
|------------------------------|---|-----------------------------------|-----------------------|
| Edad | Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual en años. | Cuantitativa discreta Numérica | Años |
| Género | Características biológicas que distinguen al hombre de la mujer dentro de un género. | Cualitativa Nominal Dicotómica | 1) Mujer 2) Hombre |
| Peso | Peso de cada paciente al momento del estudio. | Cuantitativa continua Numérica | Kg |
| Talla | Estatura de cada paciente al momento del estudio. | Cuantitativa continua Numérica | Metros |
| IMC | Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo (Peso/Talla ²). Normal 20 a 25, sobrepeso 25 a 30, obesidad >30. | Cuantitativa continua Numérica | kg/m ² |
| Diabetes Mellitus | Enfermedad crónica degenerativa que compromete el metabolismo normal de la glucosa. Incluye tipo 1 y tipo 2. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |
| Hipertensión arterial | Enfermedad crónica degenerativa que involucra el control de la presión arterial. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |

| | | | |
|--|---|--------------------------------------|---|
| <i>Cardiopatía isquémica</i> | Enfermedad cardiovascular que corresponde a la presencia de placa aterosclerótica en el árbol anatómico de las arterias coronarias. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |
| <i>Cáncer</i> | Enfermedad maligna que comprende la reproducción anormal de las células. Entran en este grupo todos los diagnósticos oncológicos y hematológicos malignos, no se incluyen síndromes mielodisplásicos. | Cualitativa Dicotómica Nominal | SI/NO Tipo de cáncer |
| <i>Insuficiencia Cardíaca</i> | Enfermedad cardíaca que comprende la disfunción ventricular sistólica y diastólica, con fracción de expulsión disminuida o conservada y del tipo izquierda o derecha. | Cualitativa Dicotómica Nominal | SI/NO Tipo de insuficiencia cardíaca |
| <i>Fibrilación auricular</i> | Arritmia cardíaca que se caracteriza por ritmo irregular y ausencia de actividad auricular organizada. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |
| <i>Neumopatía crónica</i> | Enfermedad crónica pulmonar que comprende distintos subtipos, se caracteriza por una disminución de la función pulmonar. | Cualitativa Dicotómica Nominal | SI/NO Tipo de neumopatía |
| <i>Puntas nasales de alto flujo</i> | Dispositivo de aporte suplementario de oxígeno. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |

| | | | |
|--|--|--------------------------------------|------------------------------|
| Ventilación Mecánica No invasiva | Dispositivo de aporte suplementario de oxígeno, se caracteriza por el uso de interface de tipo mascarilla. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |
| Ventilación Mecánica invasiva | Dispositivo de aporte suplementario de oxígeno, se caracteriza por el uso de tubo endotraqueal. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |
| Hallazgos de TAC compatibles con COVID-19 | Hallazgos de la tomografía de tórax de ingreso compatibles con enfermedad por SARS-CoV-2. Los hallazgos típicos son: opacidades en vidrio despulido multifocales, distribución basal periférica, engrosamiento vascular, “crazy paving” (opacidades en vidrio despulido con engrosamiento septal superimpuesto), halo inverso e infiltrados en telaraña. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |
| PCR de COVID-19 positiva | Resultado positivo de la prueba de detección de material genético de SARS-COV-2 por reacción en cadena de la polimerasa en muestra nasofaríngea. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |
| Hb | Hemoglobina, componente eritrocitario encargada del transporte de oxígeno. | Cuantitativa Continua Numérica | g/dL |
| Leucocitos | Línea celular hematógena blanca. | Cuantitativa Continua Numérica | $1 \times 10^3 / \text{mcl}$ |
| Linfocitos absolutos | Subgrupo celular de los leucocitos. | Cuantitativa Continua Numérica | $\times 10^3 / \text{mcl}$ |

| | | | |
|----------------------------------|---|--------------------------------------|--------------------------|
| | | | |
| Neutrófilos absolutos | Subgrupo celular de los leucocitos. | Cuantitativa Continua Numérica | $\times 10^3/\text{mcL}$ |
| Plaquetas | Producto de los megacariocitos. Parte de los componentes de la sangre periférica. | Cuantitativa Continua Numérica | $\times 10^6/\text{mcL}$ |
| BUN | Nitrógeno de urea en sangre, producto de la degradación de proteínas. | Cuantitativa Continua Numérica | mg/dl |
| Ferritina | Marcador de inflamación, es parte del metabolismo de hierro, indicador de las reservas de hierro. | Cuantitativa Continua Numérica | mg/dl |
| IL-6 | Es una glucoproteína segregada por macrófagos, células T y fibroblastos | Cuantitativa Continua Numérica | mg/dl |
| Vit D | Vitamina D. Componente del metabolismo óseo. | Cuantitativa Continua Numérica | UI/L |
| Dimero D | Producto degradación de la fibrina | Cuantitativa Continua Numérica | UI/L |
| Troponina T ultrasensible | Enzima producto de la degradación celular del miocardio. Ensayo Elecsys Roche. | Cuantitativa Continua Numérica | ng/mL |
| NT-pro BNP | Péptido natriurético cerebral N-amino terminal. Propéptido. | Cuantitativa Continua Numérica | mg/dL |
| PCR | Proteína C reactiva, marcador de inflamación. | Cuantitativa Continua Numérica | mg/dL |
| Creatinina | Producto de la degradación de creatina. | Cuantitativa Continua Numérica | mg/dL |

| | | | |
|----------------------------------|---|---------------------------|-------|
| | | | |
| VD Diam basal TD | Diámetro basal del ventrículo derecho. | Numérica | Mm |
| VD Diam medio TD | Diámetro medio del ventrículo derecho. | Numérica | Mm |
| VD Diam long | Diámetro longitudinal del ventrículo derecho. | Numérica | Mm |
| TAPSE | Excursión sistólica del anillo tricuspídeo. | Numérica | Mm |
| S' | Velocidad de llenado tisular del ventrículo derecho a nivel del anillo tricuspídeo. | Numérica | Cm/s |
| DTDVD | Diámetro telediastólico del ventrículo derecho. | Numérica | Mm |
| DTSVD | Diámetro telesistólico del ventrículo derecho. | Numérica | Mm |
| FACVD | Cambio de área fraccional del ventrículo derecho. | Numérica | % |
| FEVI | Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. | Numérica | % |
| E/A | Cociente de la onda E y la onda A en válvula mitral. | Numérica | |
| E/e' | Cociente de la onda E y el promedio de ambas ondas e'. | Numérica | |
| Movilidad normal VI (S/N) | Medición subjetivo del engrosamiento sistólico parietal del ventrículo izquierdo. | Cualitativa Dicotómica | SI/NO |
| SGL VD | Deformación global longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho. | Numérica | % |

| | | | |
|--|--|------------|-------|
| PSAP | Presión sistólica de la arteria pulmonar. | Numérica | mmHg |
| Heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica | Administración de HBPM en dosis trombotrófica durante el internamiento | Dicotómica | Si/No |
| Heparina de bajo peso molecular en dosis terapéutica | Administración de HBPM en dosis terapéutica a 1 mg/kg cada 12 horas, 1.5 mg/kg cada 24 horas o una dosis terapéutica de acuerdo a tasa de filtrado glomerular. | Dicotómica | Si/No |

Tamaño de la muestra: Se llevará a cabo por muestreo no probabilístico del tipo consecutivo y por conveniencia de pacientes hospitalizados por COVID-19 grave en la unidad de terapia intensiva en el Centro Médico ABC campus Observatorio en el periodo establecido.

8. Recursos

Materiales: Formato único electrónico para la captura de los datos necesarios obtenidos por la consulta del expediente electrónico. Expediente clínico. Uso del sistema Xcelera de Phillips para la evaluación de las imágenes de ultrasonido.

Humanos: Residente de Cardiología de tercer año. Colaboración de 1 Ecocardiografista certificado miembro del staff médico del Centro Médico ABC en caso de requerir mayor procesamiento de las imágenes.

9. Consideraciones éticas

Cumplimiento de normas éticas.

Conflicto de intereses. Todos los autores declaran que no tienen conflictos de interés con respecto a este estudio.

Aprobación ética. Todos los procedimientos realizados en este estudio con participantes humanos estarán de acuerdo con los estándares éticos del comité de investigación institucional y / o nacional y con la declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores o estándares éticos comparables. Se obtendrá el

consentimiento informado (anexo 2) de todos los participantes individuales incluidos en el estudio, en caso de pacientes con sedación o con un estado neurológico inapropiado para la firma del consentimiento se obtendrá la autorización por parte del familiar responsable. Este artículo no contiene ningún estudio con animales realizado por ninguno de los autores.

El financiamiento solicitado es la aprobación del uso del ecocardiograma con fon de investigación para estos pacientes.

10. Difusión

Publicación de los resultados de la investigación en una revista de alto impacto indexada en MEDLINE.

11. Análisis estadístico

Las variables nominales y dicotómicas serán reportadas en frecuencias porcentajes y las variables cuantitativas con distribución normal con medias y desviación estándar. Se calculará el análisis de prevalencia Global, la específica de expuestos y no expuestos. La razón de prevalencia (RP) de la presencia de disfunción ventricular. Se analizarán los Odds de prevalencias (OP) Y se hará la Odds Ratio de prevalencias (ORP), la cual se refiere al exceso o defecto de ventaja («odds») que tienen los individuos expuestos (Covid-19) a presentar disfunción ventricular derecha. También será evaluada la incidencia evaluando el riesgo.

Se realizará para el análisis comparativo de variables dicotómicas y nominales mediante la prueba de X^2 (*chi cuadrada*) o prueba exacta con corrección de Yates o Fisher (esta última si en la casilla de observados es menor a 5). En el caso de comparación de medias, entre dos grupos se realizarán de acuerdo a su distribución de normalidad (Shapiro Wilkins o Kolmogorov Smirnov) y se realizará la prueba T de Student o U de Mann Whitney. En la comparación de más de dos grupos, ANOVA o Kruskal Wallis. La significancia estadística cuando la $p > 0.05$ Se utilizará Software Excel y SPSS 22 y Software STATA 15.

Prevalencia

$$P = \frac{N^{\circ} \text{ eventos}}{N^{\circ} \text{ individuos totales}}$$

* Prueba de χ^2 con corrección de Yates

$$\chi^2 = \sum \frac{(|\text{Valor Observado} - \text{Valor Teórico}| - 0.5)^2}{\text{Valor Teórico}} \quad \text{ó } \chi^2 Y = \frac{(ad - bc - N/2)^2 N}{(a+b)(c+d)(a+c)(b+d)}$$

Cov+ Cov-

| | | | |
|-----|---|---|----|
| DF+ | a | b | n1 |
| DF- | c | d | n0 |

a = número de individuos positivos para Covid-19 y Disfunción ventricular

b = número de individuos del sin Covid-19 y positivos para Disfunción ventricular

c = número de individuos positivos para Covid-19 y negativos para Disfunción ventricular

d = número de negativos para Covid-19 y sin Disfunción ventricular

La razón de riesgos se estimará:

$$RMP = \frac{ad}{bc}$$

Si dividimos por el intervalo de tiempo, podemos comparar a través de los intervalos N° de casos nuevos

Incidencia acumulada = Número de casos nuevos/población en riesgo.

$$\text{Estimación de la razón de riesgos} = \frac{a}{n_1} \div \frac{c}{n_0}$$

12. Resultados

En el periodo comprendido del 1° de marzo de 2020 al 30 de abril de 2021 se ingresaron 614 pacientes a la Unidad de Terapia Intensiva designada para la atención exclusiva de pacientes con COVID-19. Dentro de dicho grupo de pacientes se hizo solicitud de ecocardiograma transtorácico en reposo a 306 pacientes. Se partió de ese grupo de pacientes para iniciar la evaluación de los ecocardiogramas. Se excluyeron del análisis 41 pacientes cuyo estudio ecocardiográfico fue realizado con otro equipo ecocardiográfico (Sonosite). Se excluyeron 25 pacientes por mala ventana ecocardiográfica que imposibilitó el procesamiento de las imágenes y la obtención de los datos necesarios para el análisis en este estudio. Hubo una pérdida de las imágenes ecocardiográficas de 64 pacientes y los reportes no tuvieron los datos suficientes para su inclusión en el análisis. Por último, se excluyeron 4 pacientes cuyo estudio ecocardiográfico fue realizado 30 o más días después del inicio de los síntomas y fueron trasladados a la Unidad de Terapia Intensiva regular con PCR negativa para SARS-CoV-2 y que se consideraron fuera de la fase infecciosa de la enfermedad y que se les dio manejo únicamente a las complicaciones posteriores a la misma. Esto dejó un total de 172 pacientes con su respectivo estudio ecocardiográfico con datos e imágenes óptimas para el análisis en este estudio. En la **Figura 1** se puede observar el flujograma de la selección de pacientes para este estudio.

De los pacientes incluidos en el estudio, 131 fueron del género masculino (76%) y 41 del género femenino (24%). El promedio de edad fue de 65 años con una mediana de 67 y un rango entre 34 y 94 años. El promedio de IMC de los pacientes fue de 28.4 kg/m² con 48 pacientes dentro del rango de obesidad (IMC >30 kg/m²) que corresponde al 28% de la población estudiada. El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 28 días. La prevalencia de enfermedad cardiovascular fue importante, con 51% de los pacientes con diagnóstico previo de hipertensión arterial, 24% con antecedente de diabetes mellitus, 19% con dislipidemia y 12% con cardiopatía isquémica. El diagnóstico definitivo de tromboembolia pulmonar por angiotomografía de tórax durante el internamiento únicamente se presentó de 5 pacientes (3%) lo que lo hizo una complicación poco

frecuente en nuestra población de estudio. De los valores de laboratorio más relevantes, el dímero D tuvo una mediana de 1555 ng/ml con una media de 2470 ng/ml, la troponina T ultrasensible tuvo una mediana de 22 ng/ml y una media de 75.5 ng/ml. El NT-proBNP tuvo una mediana de 941 mg/dl y una media de 2945 mg/dl. Al momento de realizar el estudio ecocardiográfico, el 89% de los pacientes se encontraba con ventilación mecánica invasiva y el 11% restante con otros dispositivos de alto flujo. De los pacientes evaluados, hubo una mortalidad del 49% (n=84). Las características demográficas de nuestra población se encuentran en la **Tabla 1**.

De los 172 ecocardiogramas incluidos en el análisis, los valores adquiridos por variable ecocardiográfica se muestran en la **tabla 2**. Se encontró que para los criterios establecidos para disfunción ventricular derecha sistólica, la variable con mayor prevalencia fue el cambio de área fraccional del ventrículo derecho (FACVD) con 32 pacientes con un valor menor del 35% siendo el 18.6% de la población estudiada. Para las variables de función sistólica longitudinal del VD, el TAPSE se encontró disminuido en 13 pacientes (7.5%) y la S' del anillo tricuspídeo se encontró disminuida en 8 pacientes (4.6%). Para el análisis de correlación con R de Pearson se tomó como parámetro de disfunción ventricular derecha la FACVD. En 13 pacientes no se logró cuantificar la variable de FACVD dejando para el análisis un total de 159 pacientes.

Se realizó segmentación de la variable FACVD, se dividió en pacientes con resultado normal y anormal y se hizo un estudio de correlación con las variables de edad, IMC, parámetros de laboratorio medidos y comorbilidades, así como mortalidad, encontrando únicamente correlación significativa con los niveles de plaquetas (p=0.02), NT-proBNP (p=0.03) y dislipidemia (p=0.01) (**Tabla 3**). En la **figura 2** se muestra la distribución de pacientes de acuerdo a los niveles de NT-proBNP y los grupos de FACVD normal y anormal (p=0.03). En el análisis de regresión lineal de las mismas variables se encontró que existe significancia estadística en el grupo de FACVD disminuida y los niveles de NT-proBNP. (**Figura 14**). Cuando se realizó la correlación de los valores de FACVD con los parámetros

ecocardiográficos cuantificados, se encontró que los pacientes con cambio de área fraccional del VD disminuido correlaciona con el diámetro basal y medio del VD aumentados, con una disminución de la DLPLVD y con una PSAP aumentada. (**Tabla 4**) En las **figuras 3-6** se muestran histogramas con la relación de la FACVD en subgrupos por resultado normal y anormal y su relación con diámetros del ventrículo derecho (basal, medio y longitudinal), DLPLVD general y por sexo. En la **figura 7** se muestra la distribución de pacientes en el subgrupo de FACVD normal y anormal con la DLPLVD, siendo esta última estadísticamente significativa ($p=0.0001$).

Cuando se realizó estudio de correlaciones segmentando la variable de troponina con el análisis de subgrupo por valores normales y elevados, se encontró que existe una correlación significativa con los valores de TAPSE disminuido ($p=0.008$) y la PSAP ($p=0.005$), distribución de datos que se muestra en la **tabla 5 y figura 8**.

De la misma manera se segmentó la variable de NT-proBNP (parámetro anormal sugerido por los valores aceptados en las guías actuales de insuficiencia cardiaca de la sociedad europea de cardiología con un valor de corte de 300 mg/dl) y se realizó un análisis de correlación con las variables ecocardiográficas (**tabla 6**) encontrando correlación significativa con los valores de PSAP ($p=0.001$) y FEVI ($p=0.04$), distribución que se muestra en la **figura 9** para la PSAP y gráfica de regresión lineal por R de Pearson mostrada en la **figura 10** para el mismo parámetro ecocardiográfico.

En un pequeño subgrupo de 20 pacientes a los que se les logró medir la DLPLVD con FPS entre 40-55, con adecuada ventana ecocardiográfica y con software TomTech de Phillips (MR) se encontró que aquellos pacientes con un valor anormal (definido como un valor menor a -20%) tenían una correlación significativa con la variable demográfica de hipertensión arterial ($p=0.04$) (**Tabla 7**), sin embargo al realizar el análisis de correlación con las variables ecocardiográficas no se encontró asociación con alguna. (**Tabla 8**) Sin embargo existe una tendencia de asociación de muerte con un valor anormal de la DLPLVD, sin

embargo, no se logra la significancia estadística debido a la pequeña cantidad de pacientes a los que se les pudo medir la DLPLVD. (**Figura 11**). De la misma manera, se analizó la relación de muerte con FACVD disminuida encontrando una tendencia a la correlación con mortalidad ($p=0.07$).

En la **tabla 9** se muestran los estudios de correlaciones de la FACVD con los parámetros de laboratorio que se consideraron más significativos por su asociación con peor pronóstico en la literatura. De manera inesperada, al realizar el análisis del Dímero D y NT-proBNP con los pacientes que presentaron una FACVD anormal no se encontró una correlación (**figura 13 y 14**).

En una regresión logística para evaluar factores que contribuyeron a mortalidad se encontró que únicamente obesidad muestra especial relevancia en este desenlace. (**Tablas 10-15**) El riesgo encontrado fue de 13.3 con (IC95% |1.04-169.55). El intervalo es muy amplio probablemente debido al pequeño tamaño de muestra. En la **tabla 16** se muestran las variables incluidas para el modelo de predicción de muerte.

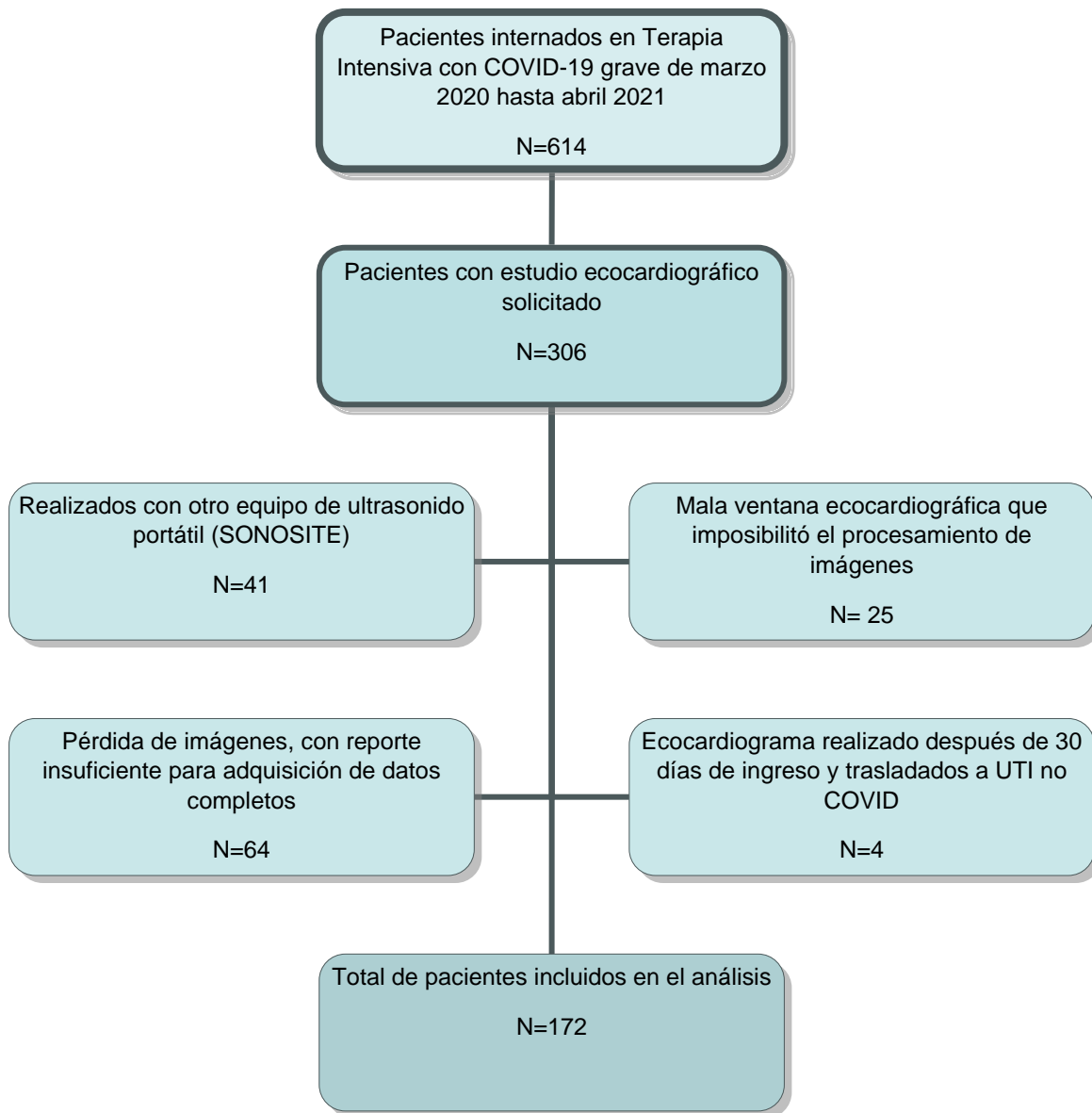


Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.

| Tabla 1. Características demográficas | | |
|--|--------------|------------------|
| Genero | Total, n=172 | (%) |
| Hombres | 131 | 76 |
| Mujeres | 41 | 24 |
| Estado clínico | Mediana | Rango IQ |
| Edad | 67 | (32-94) |
| Peso | 80 | (44-140) |
| Talla | 1.75 | (1.45-1.95) |
| IMC | 28 | (18-48) |
| Comorbilidades | n | (%) |
| Hipertensión arterial | 88 | 51 |
| Obesidad | 48 | 28 |
| Diabetes Mellitus | 42 | 24 |
| Dislipidemia | 33 | 19 |
| Cardiopatía Isquémica | 20 | 12 |
| Neumopatía | 17 | 10 |
| Cáncer | 12 | 7 |
| Fibrilación auricular | 7 | 4 |
| Insuficiencia cardiaca | 4 | 2 |
| Tromboembolia pulmonar | 5 | 3 |
| Laboratorio | | |
| Leucocitos | 9,100 | (1,800-37,600) |
| neutrófilo | 7,800 | (900-27.000) |
| linfocitos | 580 | (200-3,380) |
| Hemoglobina | 12 | (6.9-23) |
| Plaquetas | 201,000 | (20,000-637,000) |
| Creatinina | 0.83 | (0.34-9.1) |

| | | |
|---|------|--------------|
| Nitrógeno de urea | 26.9 | (6-140) |
| Dímero D | 1555 | (165-31820) |
| IL-6 | 53.4 | (2-80,385) |
| Ferritina | 1199 | (85-168,570) |
| PCR | 5.8 | (0.01-56.1) |
| Troponina | 22 | (1.7-1157) |
| NT-ProBNP | 941 | (15-29584) |
| Asistencia ventilatoria al momento de la evaluación ecocardiográfica | n | % |
| Ventilación mecánica invasiva | 153 | 89 |
| Puntas nasales de alto flujo | 16 | 9.3 |
| Ventilación mecánica no invasiva en modo CPAP o BIPAP | 3 | 1.7 |
| Muerte | 84 | 49 |

Tabla 2. Variables ecocardiográficas del grupo en general

| | Valores normales | Mediana | (mínimo-Máximo) |
|--|------------------|---------|-----------------|
| Diámetro basal del VD (mm) | (25-41) | 40 | (23-65) |
| Diámetro Medio del VD (mm) | (19-35) | 31 | (18-60) |
| Diámetro Longitudinal del VD (mm) | (59-83) | 74 | (33-97) |
| TAPSE (mm) | ≥ 17 | 22 | (9-38) |
| S' (cm/s) | ≥ 9.5 | 13 | (5-24) |
| FACVD (%) | ≥ 35 | 46 | (17-70) |
| DLPLVD (%) | <-20% | -17.650 | (-8.3 a -24) |
| PSAP (mmHg) | 30 | 40 | (23-97) |
| FEVI (%) | 50 | 65 | (38-78) |
| E/A | 1-2 | 0.85 | (0.46-2.9) |
| E/e' | <14 | 8.85 | (4.55-23.5) |

TAPSE= (Siglas en Ingles) desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo S= S del anillo tricúspideo FACVD= Cambio de área fraccional del ventrículo derecho, PSAP= Presión sistólica de la arteria pulmonar, E/a=relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular, E/e'=aproximación de presiones de llenado del VI, DLPLVD= Deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho.

| Tabla 3. | Sin disfunción ventricular derecha por FACVD | Con disfunción ventricular derecha por FACVD | p |
|------------------------------|--|--|------|
| | N=127 | N=32 | |
| | N (Rango IQ) | N (Rango IQ) | |
| Edad | 66 (32-94) | 69 (34-88) | NS |
| IMC | 27.7 (17.5-48) | 27.2 (22-40) | NS |
| Leucocitos | 8.7 (1.8-37.6) | 9.7 (3.6-19.8) | NS |
| Neutrófilo | 7.4 (0.90-27.0) | 8.7 (1.7-17.2) | NS |
| Linfocito | 0.59 (0.02-3.3) | 0.50 (0.15-2.87) | NS |
| Hemoglobina | 12 (6.9-18) | 12(7.4-23) | NS |
| Plaquetas | 219 (20-637) | 183 (48-402) | 0.02 |
| Creatinina | 0.80 (0.34-9.10) | 0.96 (-40-2.2) | 0.06 |
| Nitrógeno ureico | 26.9 (6-140) | 28.4 (14.7-124) | NS |
| dímero D | 1589 (165-10000) | 1400 (183-31820) | NS |
| IL-6 | 53.8 (2-80385) | 43.8 (3-1716) | NS |
| Ferritina | 1174 (85-12320) | 1231 (290-16857) | NS |
| PCR | 5.7 (0.03-56) | 7.3 (0.03-21) | NS |
| Troponina | 2.5 (1.7-1157) | 38.5 (4.2-409) | NS |
| NT-ProBNP | 741 (18-29584) | 2258 (15.8-26882) | 0.03 |
| | N (%) | N (%) | p |
| HAS | 63 (50) | 17(53) | NS |
| Obesidad | 37 (29) | 7 (22) | NS |
| Diabetes Mellitus | 28 (22) | 10 (31) | NS |
| Dislipidemia | 20 (16) | 11 (35) | 0.01 |
| Cardiopatía Isquémica | 14 (11) | 6 (19) | NS |
| Neumopatía | 12 (10) | 4 (13) | NS |
| Cáncer | 9 (7) | 3 (9) | NS |
| Fibrilación auricular | 5 (4) | 2 (6) | NS |

| | | | |
|-------------------------------|----------|---------|----|
| Insuficiencia cardiaca | 3 (2) | 1 (3) | NS |
| Tromboembolia pulmonar | 4 (3) | 1 (3) | NS |
| VMI | 114 (91) | 28 (88) | NS |
| Muerte | 56 (44) | 19 (59) | NS |

Tabla 3. Relación de pacientes con disfunción del VD y sin ella, por medición de FACVD, en relación a variables de edad, índice de masa corporal, laboratorios y demográficas.

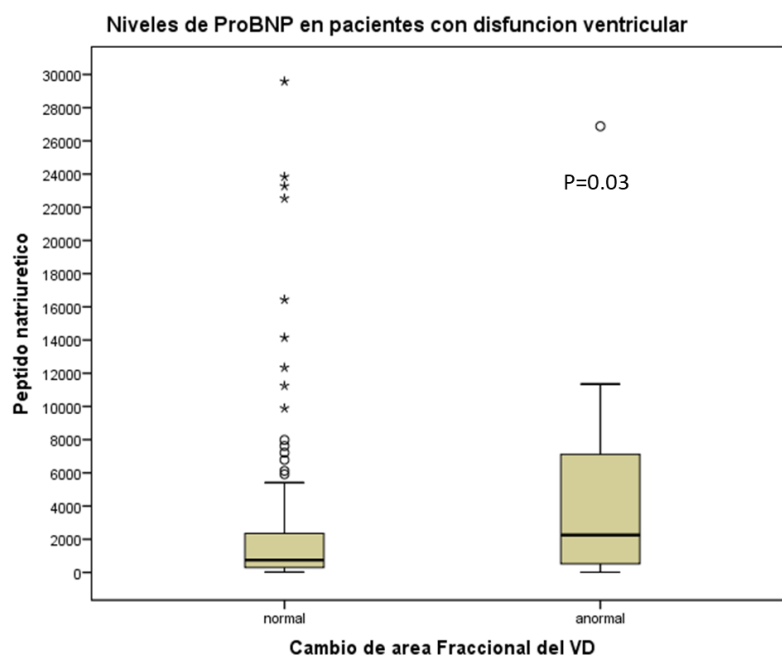


Figura 2. Gráfico de cajas y bigotes que muestra los niveles de NT-proBNP en los grupos de FACVD normal y anormal.

| Tabla 4. Correlación de FACVD con variables por ECOTT | Valores normales | Grupo total Mediana (Rango) | Sin disfunción del VD por FACVD | Con disfunción del VD por FACVD | |
|--|---------------------|-----------------------------------|--|--|---------------|
| Diámetro basal del VD (mm) | (25-41) | 40 (23-65) | 40 (23-57) | 46 (36-65) | 0.0001 |
| Diámetro Medio del VD (mm) | (19-35) | 31(18-60) | 31 (18-47) | 35 (21-60) | 0.02 |
| Diámetro Longitudinal del VD (mm) | (59-83) | 74(33-97) | 74 (33-97) | 73 (58-91) | NS |
| TAPSE (mm) | ≥ 17 | 22(9-38) | 22 (9-33) | 22 (10-38) | NS |
| S (cm/s) | ≥ 9.5 | 13(5-24) | 12 (7-24) | 12 (5-20) | NS |
| DLPLVD (%) | >20 | -17.650 (-8.3 a -24) | -19 (-13 a - 24) | -10 (-8 a - 10) | 0.0001 |
| PSAP (mmHg) | 30 | 40 (23-97) | 40 (23-81) | 43 (23-97) | 0.06 |
| FEVI (%) | 50 | 65 (38-78) | 65 (40-78) | 63 (38-75) | NS |
| <p>TAPSE= (Siglas en Ingles) desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo S= S del anillo tricúspideo FACVD= Cambio de área fraccional del ventrículo derecho, PSAP= Presión sistólica de la arteria pulmonar, E/a=relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular, E/e=aproximación de presiones izquierdas, DLPLVD= Deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho, PSAP= Presión sistólica de la arteria pulmonar.</p> | | | | | |

Tabla 4. Variables ecocardiográficas en grupos con disfunción del VD y sin disfunción del mismo por FACVD.

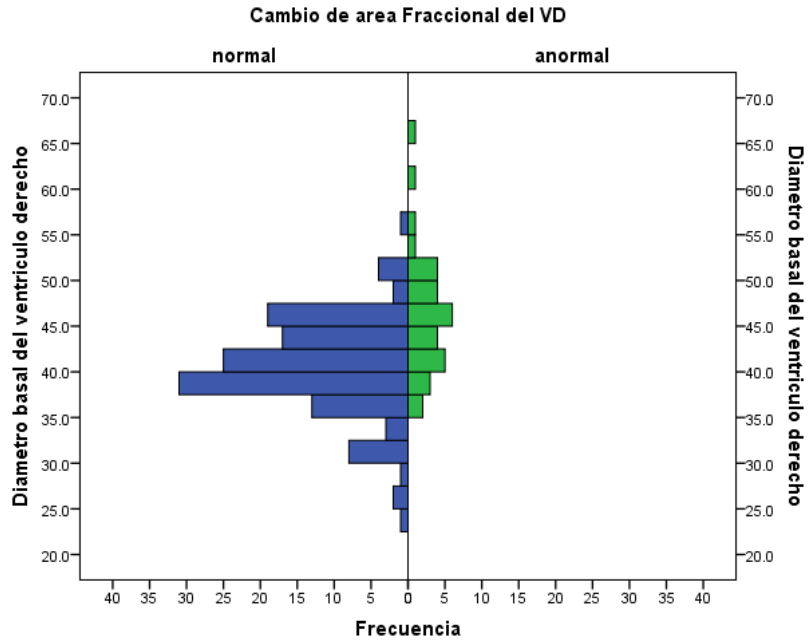


Figura 3. Histograma que muestra la relación de los grupos de FACVD y el diámetro basal del Ventriculo Derecho.

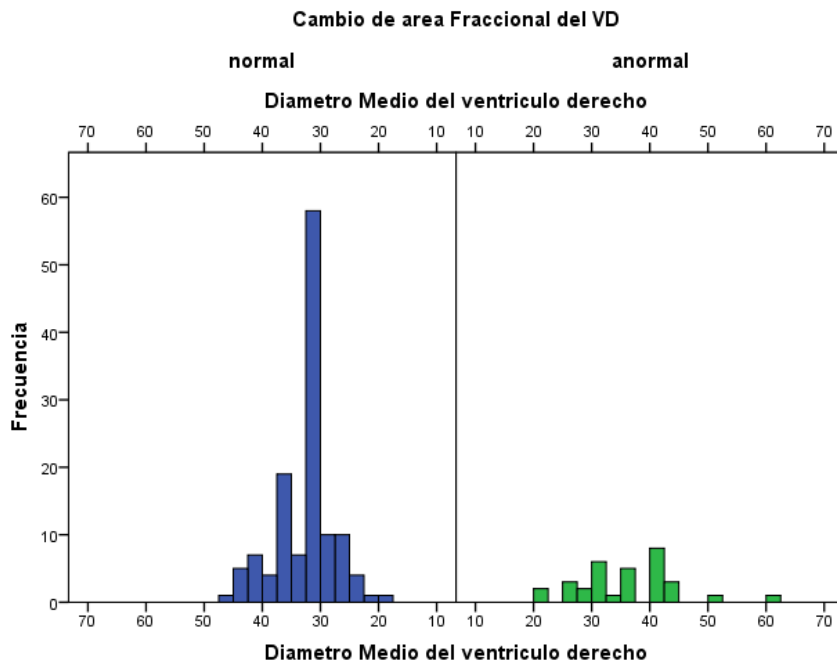


Figura 4. Histograma que muestra la relación del FACVD normal y anormal con el diámetro medio del VD.

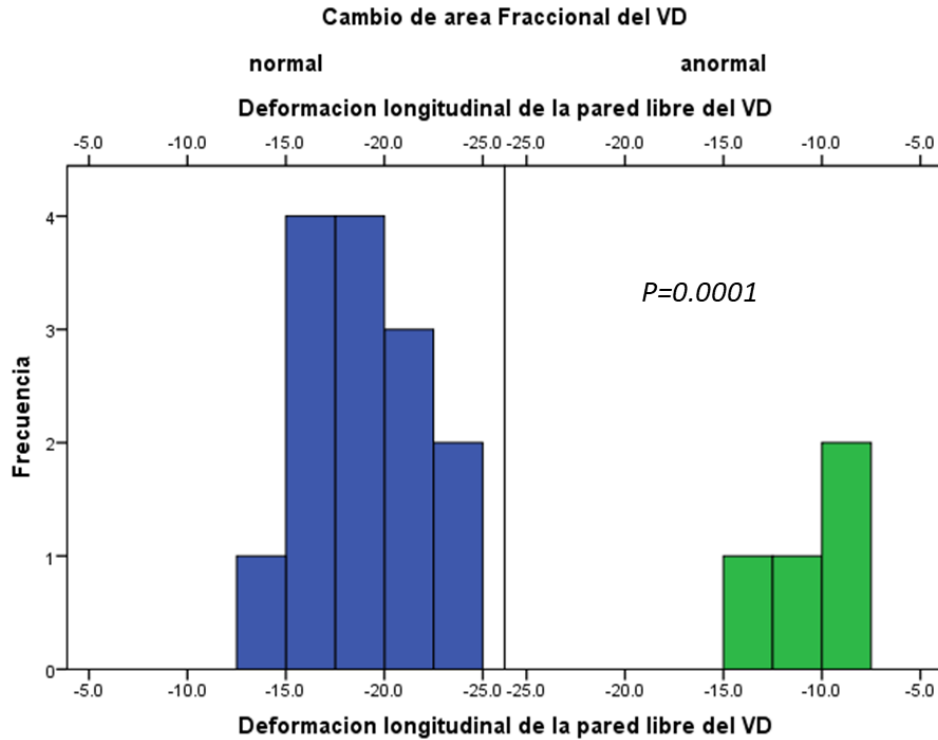


Figura 5. Histograma que muestra la relación de la FACVD normal y anormal con la DLPLVD.

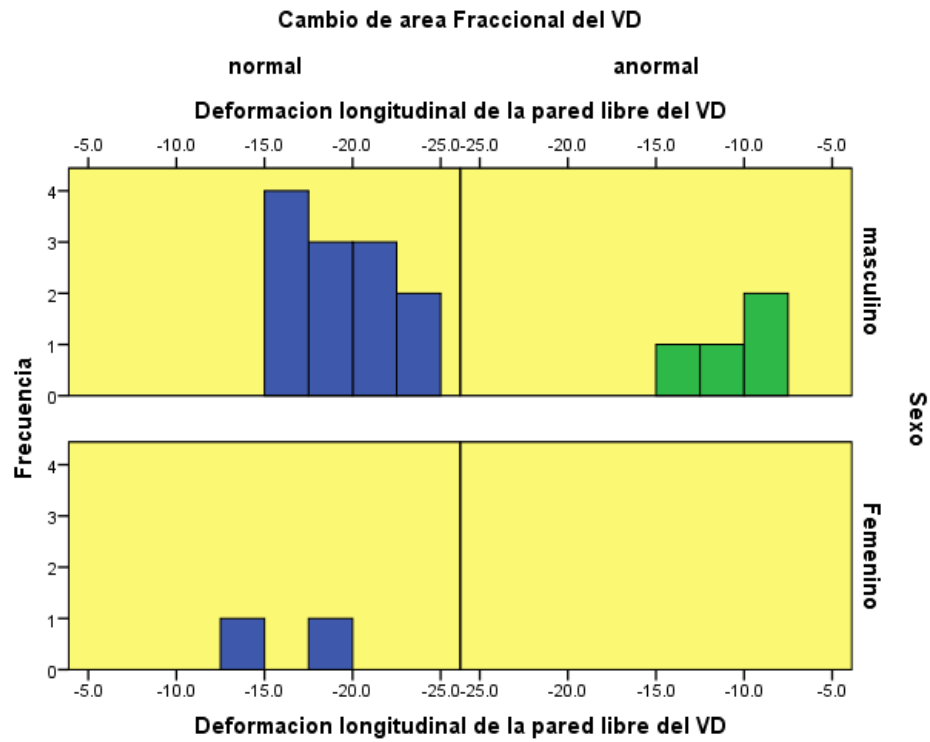


Figura 6. Gráfico que muestra la relación de la FACVD normal y anormal y su relación con la DLPLVD por sexo.

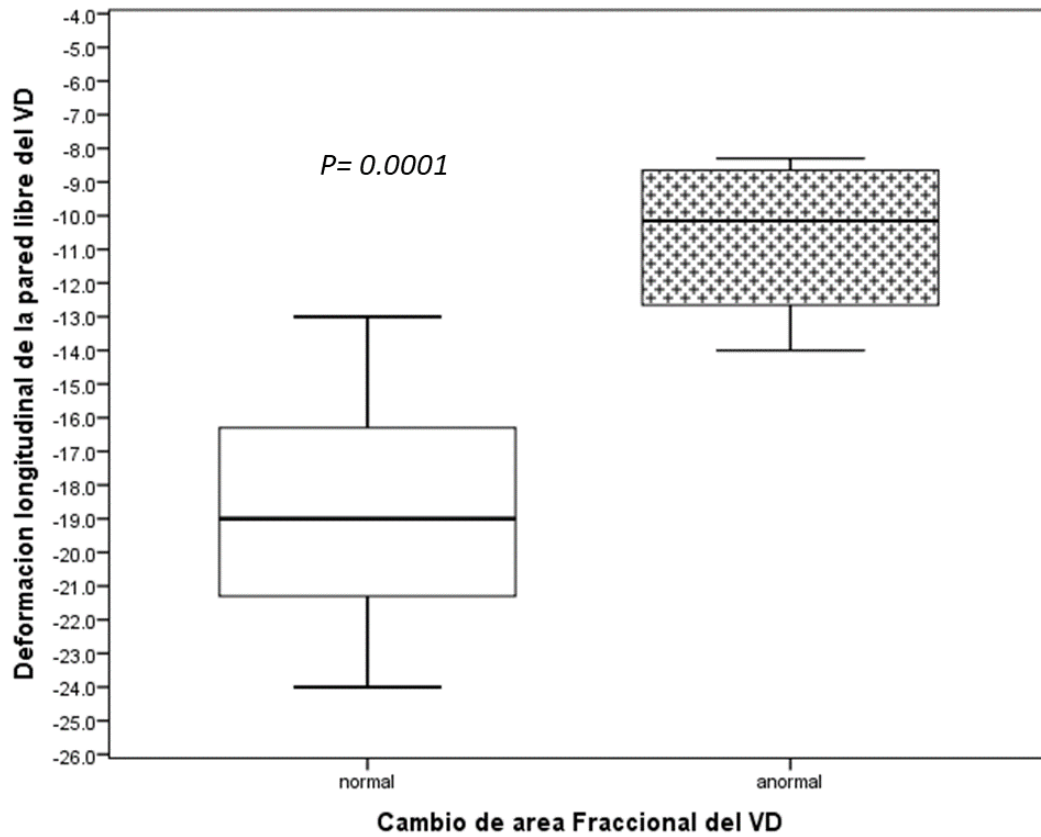


Figura 7. Gráfica de cajas y bigotes que muestra la distribución de pacientes con FACVD normal y anormal con el valor de DLPLVD.

| Tabla 5. Correlación de troponina con variables por ECOT | Valores normales | Grupo total | Troponina <15 | Troponina >15 | |
|--|------------------|----------------|---------------------|-------------------|-------|
| Diámetro basal del VD | (25-41) | 40 (23-95) | 40 (27-52) | 41 (23-65) | NS |
| Diámetro Medio del VD | (19-35) | 32.6 /18-60) | 31(21-47) | 31 (18-60) | NS |
| Diámetro Longitudinal del VD | (59-83) | 74 (23-97) | 74 (59-97) | 74 (33-96) | NS |
| TAPSE | ≥ 17 | 22 (9.1-38) | 24 (13-33) | 21 (9.1-23) | 0.008 |
| S' | ≥ 9.5 | 13 (5.30-24) | 13 (8.5-23) | 12 (5.3-24) | NS |
| FACVD | ≥ 35 | 46 (17-70) | 48.5 (23-68) | 45 (1-70) | NS |
| DLPLVD | >20 | -17.5 (8.3-24) | -21 (-15.6 A -21.3) | -17.6(-8.3 - -24) | NS |
| PSAP | 35 | 40 (23-97) | 37.55± 7.4 | 44.2±13.2 | 0.005 |
| FEVI | 50 | 65 (38-78) | 63-9± 7.09 | 64.2 ± 7.1 | NS |
| Relación E/A mitral | 1-2 | 0.85 (0.2.90) | 0.86 (0.50-2.44) | 0.82 (0-2.30) | NS |
| Relacion E/e´ | <10 | 8.5 (4.5-23.5) | 8.2 (5.1-22) | 8.6 (4.5-23.5) | NS |

TAPSE= (Siglas en Ingles) desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo S= S del anillo tricúspideo FACVD= Cambio de área fraccional del ventrículo derecho, PSAP= Presión sistólica de la arteria pulmonar, E/a=relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular, E/e=aproximación de presiones izquierdas, DLPLVD= Deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho, PSAP= Presión sistólica de la arteria pulmonar.

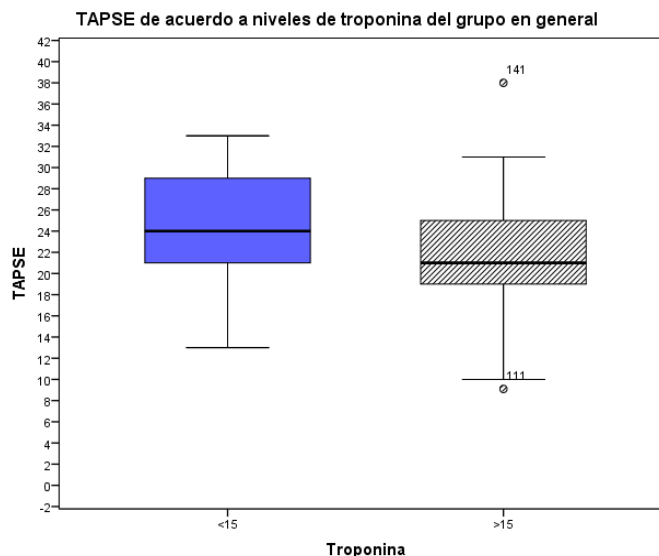


Figura 8. De la población estudiada, se muestra la siguiente gráfica de cajas y bigotes donde se observa la distribución de paciente con troponina por encima del valor de referencia y por debajo en relación a la medición del TAPSE.

| Tabla 6. Correlación del NT-proBNP con variables ecocardiográficas | Valores normales | Grupo total | ProBNP < 300 | ProBNP >300 | |
|--|------------------|------------------|--------------|----------------|-------|
| | | | n=40 | n=115 | |
| Diámetro basal del VD | (25-41) | 40 (23-65) | 40 (23-46) | 41 (27-65) | NS |
| Diámetro Medio del VD | (19-35) | 31 (18-60) | 31 (21-40) | 31 (17-60) | NS |
| Diámetro Longitudinal del VD | (59-83) | 74 (33-97) | 70 (59-90) | 74 (33-97) | NS |
| TAPSE | ≥ 17 | 22 (9-38) | 23 (13-33) | 22 (9-38) | NS |
| S' | ≥ 9.5 | 13 (5.3-24) | 13 (9-20) | 12 (5-24) | NS |
| FACVD | ≥ 35 | 46 (17-70) | 45 (23-68) | 46 (17-70) | NS |
| DLPLVD | <-20% | -17.6 (8.3 - 24) | 8.6 (4.5- | | NS |
| PSAP | <30 | 40 (23-97) | 36 (23-55) | 41 (23-97) | 0.001 |
| FEVI | >50 | 65 (38-78) | 66 (38-78) | 65 (40-78) | 0.04 |
| Relación E/A mitral | 1.0-1.9 | 0.85-0-2.90) | 1 (0.5-2.44) | 0.8 (0-2.3) | NS |
| Relacion E/e' | <10 | 8.5 (4.5-23.5) | 8.6 (4.7-22) | 8.6 (4.5-23.5) | NS |

TAPSE= (Siglas en Ingles) desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo S= S del anillo tricúspideo FACVD= Cambio de área fraccional del ventrículo derecho, PSAP= Presión sistólica de la arteria pulmonar, E/a=relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular, E/e=aproximación de presiones izquierdas, DLPLVD= Deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho, PSAP= Presión sistólica de la arteria pulmonar.

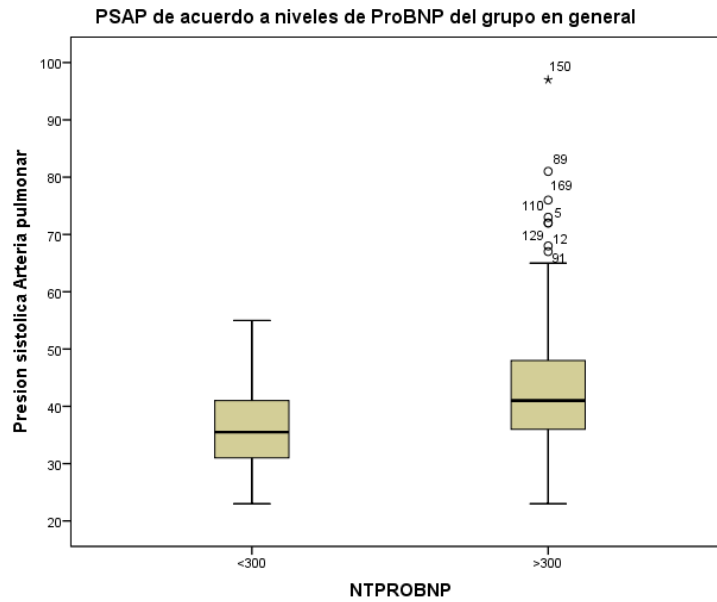


Figura 9. Distribución de pacientes con niveles de NT-proBNP por encima y por debajo de 300 mg/dl en relación a la PSAP.

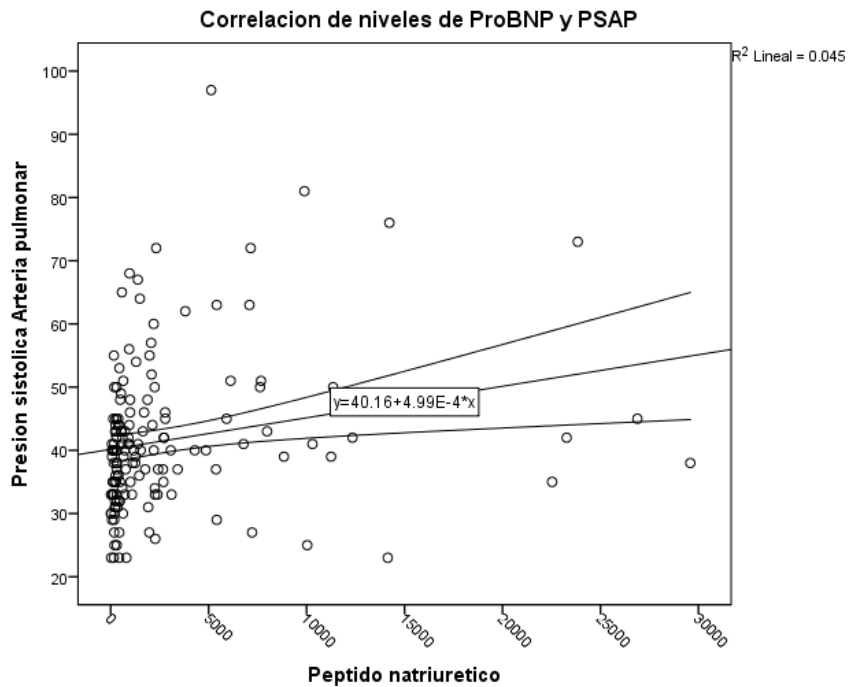


Figura 10. Regresión lineal con R de Pearson que muestra una correlación directa con los niveles de NT.proBNP y la PSAP.

| Tabla 7. Subgrupo con medición de DLPLVD | DLPLVD normal n=6 | DLPLVD anormal n=13 | |
|---|------------------------------|--------------------------------|------|
| Edad | 68 (61-74) | 66 (64-66) | NS |
| IMC | 28 (26-34) | 27 (23-33) | NS |
| Leucocitos | 12.6 (5.5-24) | 7.5 (1.8-15.10) | 0.07 |
| Neutrófilo | 10.3 (4.2-22) | 5.1 (1.2-13) | NS |
| Linfocito | 0.74 (0.33-1.1) | 0.47 (0.08-1.1) | NS |
| Hemoglobina | 12.6 (11-15.5) | 12 (8.6-15) | NS |
| Plaquetas | 193 (157-366) | 201 (65-440) | NS |
| Creatinina | 0.73 (0.59-1.38) | 0.80 (0.51-1.97) | NS |
| Nitrógeno ureico | 37.5 (18-90) | 27 (9.8-73) | NS |
| dímero D | 2492 (569-8486) | 1060 (165-9338) | NS |
| IL-6 | 70.5 (17.5-525) | 42(7.2-80,385) | NS |
| Ferritina | 1309.5 (785-1581) | 880 (147-5778) | NS |
| PCR | 5.5 (0.09-11.5) | 9.9 (0.31-56.1) | NS |
| Troponina | 25 (4.3-84) | 32 (1-134) | NS |
| ProBNP | 2001.5 (198-2474) | 1887 (21-16434) | NS |
| HAS | 6 (100) | 6 (46) | 0.04 |
| Obesidad | 1 (17) | 4 (31) | NS |
| Diabetes Mellitus | 1 (17) | 1 (8) | NS |
| Dislipidemia | 1 (17) | 3 (24) | NS |
| Cardiopatía Isquémica | 1 (17) | 2 (16) | NS |
| Neumopatía | 0 | 2 (16) | NS |
| Cáncer | 0 | 0 | NS |
| Fibrilación auricular | 1 (17) | 0 | NS |
| Insuficiencia cardiaca | 1 (17) | 0 | NS |
| Tromboembolia pulmonar | 1 (17) | 0 | NS |
| Muerte | 1 (17) | 6 (46) | NS |

Tabla 7. Subgrupo de pacientes donde se logró medir la deformación longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho (DLPLVD) y su correlación con las variables demográficas y de laboratorio.

| Tabla 8. Correlación DLPLVD y resto de variables por ECOTT | Valores normales | DLPLVD normal n=6 | DLPLVD anormal n=13 | |
|--|------------------|----------------------|---------------------|----|
| Diámetro basal del VD | (25-41) | 40.5 (39-43) | 45 (23-65) | NS |
| Diámetro Medio del VD | (19-35) | 31.5 (30-40) | 33 (25-60) | NS |
| Diámetro Longitudinal del VD | (59-83) | 76 (74-83) | 79 (66-90) | NS |
| TAPSE | ≥ 17 | 22.5 (19-26) | 20 (14-32) | NS |
| S | ≥ 9.5 | 13.6 (13-15) | 12.5 (5.3-20) | NS |
| FACVD | ≥ 35 | 53.5 (48-58) | 52 (17-68) | NS |
| PSAP | 30 | 36.5 (30-72) | 40 (30-72) | NS |
| FEVI | 50 | 67 (40-75) | 68 (51-76) | NS |
| Relación E/A mitral | | .89(.74-1.91) | 1.2 (0-2.30) | NS |
| Relacion E/e´ | | 8.4 (5.5-10) | 8.2 (4.5-20) | NS |

Tabla 8. Subgrupo de pacientes con DLPLVD calculado y su correlación con las demás variables ecocardiográficas.

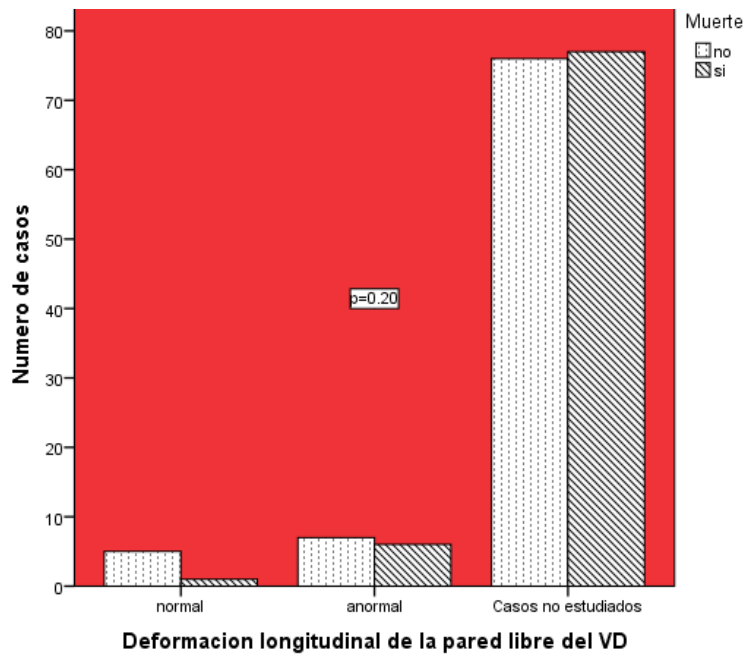


Figura 11. Frecuencia de pacientes con DLPLVD normal y anormal en un subgrupo de 20 pacientes y la mortalidad de los mismos.

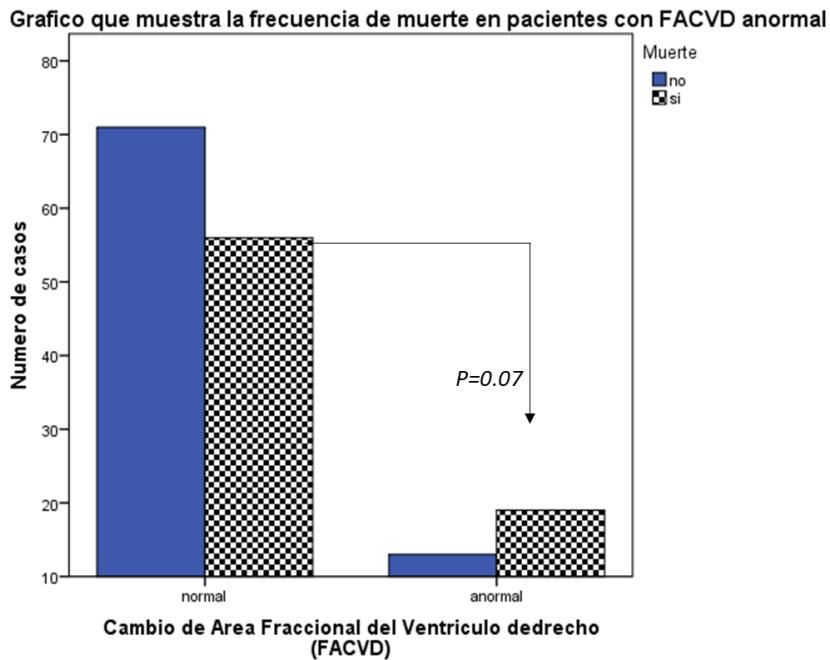


Figura 12. Gráfico que muestra la mortalidad en pacientes con FACVD normal y anormal. Existe una tendencia de correlación de mortalidad con FACVD anormal.

ESTUDIO DE CORRELACIÓN DE LA FACVD CON LOS PARÁMETROS DE LABORATORIO:

Tabla 9 Correlación de FACVD con parámetros de laboratorio

| | FACVD normal | p | FACVD anormal | p |
|--------------------------------|-----------------|----|------------------|----|
| Troponina Ultrasensible | 0.07 | NS | 0.17 | NS |
| Dimero D | -0.04 | NS | 0.11 | NS |
| Ferritina | 0.003 | NS | 0.06 | NS |
| IL-6 | -0.08 | NS | -0.01 | NS |
| péptido natriurético | -0.09 | NS | -0.23 | NS |

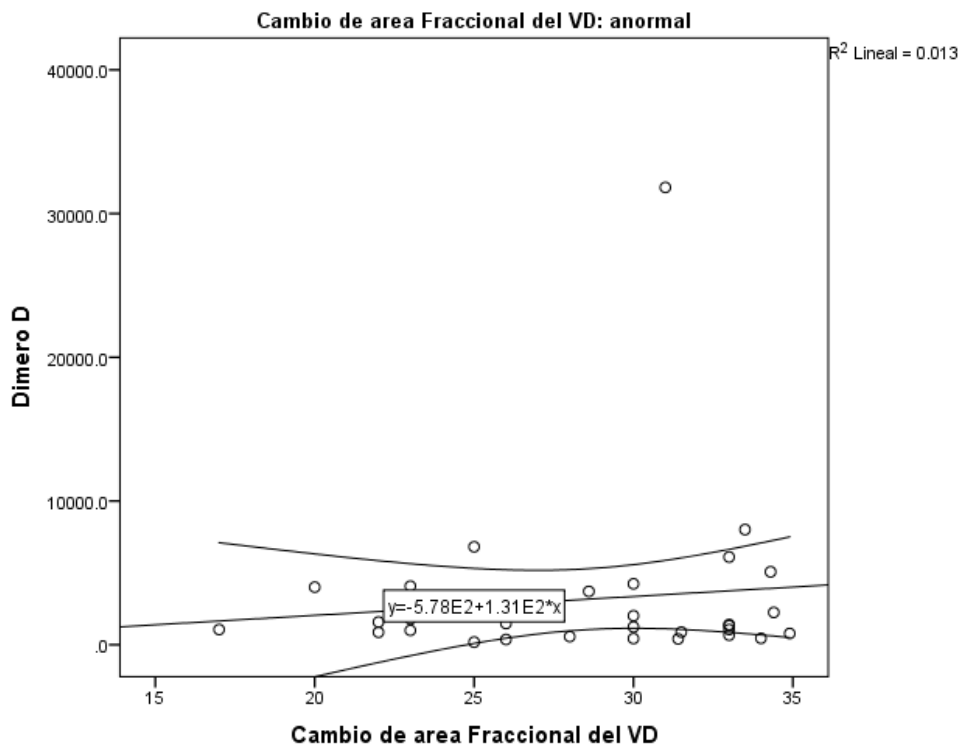


Figura 13. Regresión lineal donde no se observa correlación de los niveles de dímero D con la FACVD.

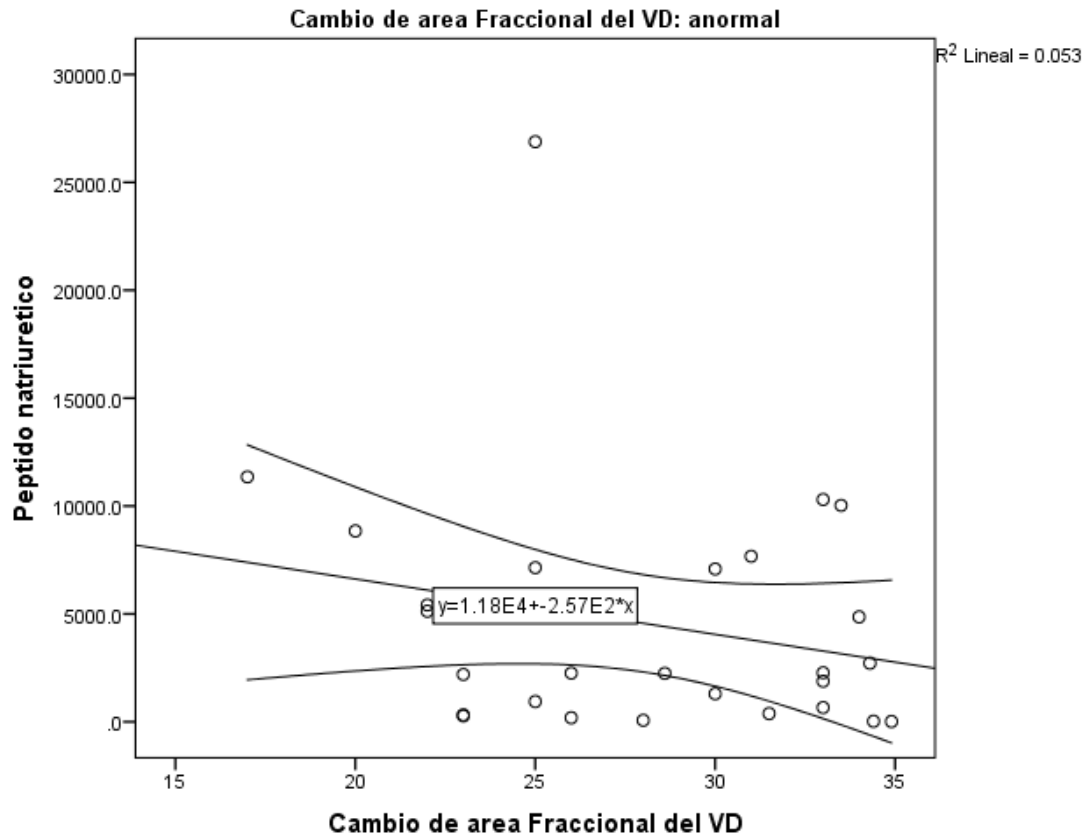


Figura 14. Regresión lineal donde se muestra la correlación positiva del FACVD con los niveles de NT-proBNP.

Tabla 10. Frecuencia de comorbilidades entre los que sobreviven y los que fallecieron del grupo de pacientes en general

| | No fallecieron N=86 | Si fallecieron N=84 | |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Obesidad | 29 (38) | 19 (23) | 0.07 |
| Dislipidemia | 16 (19) | 17 (20) | NS |
| HAS | 42 (49) | 46(55) | NS |
| Diabetes Mellitus | 21 (24) | 21 (25) | NS |
| Neuropatía | 10 (11) | 7 (8) | NS |
| Insuficiencia cardiaca | 3 (4) | 1 (1) | NS |
| Fibrilación auricular | 5 (6) | 2 (2) | NS |
| Cardiopatía isquémica | 8 (9) | 12 (15) | NS |
| Cáncer | 4 (5) | 8 (10) | NS |

Tabla 11. Frecuencia de comorbilidades entre los que sobreviven y los que fallecieron del grupo de pacientes que tuvieron cambio del área fraccional del VD disminuida

| | No fallecieron N=13 | Si fallecieron N=19 | |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|----|
| Obesidad | 4 (30) | 3(16) | NS |
| Dislipidemia | 5 (39) | 6 (32) | NS |
| HAS | 7 (54) | 10 (53) | NS |
| Diabetes Mellitus | 5 (39) | 5 (26) | NS |
| Neumopatía | 3 (23) | 1 (5) | NS |
| Insuficiencia cardíaca | 0 | 1 (5) | NS |
| Cardiopatía isquémica | 2 (15) | 4 (22) | NS |
| Fibrilación auricular | 1 (8) | 1 (5) | NS |
| Cáncer | 1 (8) | 2 (10) | NS |

Tabla 12. Frecuencia de comorbilidades entre los que sobreviven y los que fallecieron del grupo de pacientes que tuvieron diámetro basal del VD>41

| | No fallecieron N=20 | Si fallecieron N=30 | |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Obesidad | 16 (44) | 9 (23) | 0.04 |
| Dislipidemia | 11 (31) | 9 (23) | NS |
| HAS | 21 (58) | 22 (56) | NS |
| Diabetes Mellitus | 9 (25) | 9 (23) | NS |
| Neumopatía | 6 (16) | 4 (10) | NS |
| Insuficiencia cardiaca | 1 (3) | 1 (3) | NS |
| Fibrilación auricular | 4 (11) | 1 (3) | NS |
| Cardiopatía isquémica | 4 (11) | 5 (13) | NS |
| Cáncer | 1 (3) | 4 (10) | NS |

Tabla 13. Frecuencia de comorbilidades entre los que sobreviven y los que fallecieron del grupo de pacientes que tuvieron diámetro Medio del VD >35

| | No fallecieron N=70 | Si fallecieron N=59 | |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|-------------|
| Obesidad | 21 (30) | 12 (20) | NS |
| Dislipidemia | 8 (11) | 13 (22) | 0.08 |
| HAS | 32 (46) | 30 (50) | NS |
| Diabetes Mellitus | 19 (27) | 14 (24) | NS |
| Neumopatía | 8 (11) | 6 (10) | NS |
| Insuficiencia cardiaca | 3 (4) | 1 (2) | NS |
| Fibrilación auricular | 4 (6) | 2 (3) | NS |
| Cardiopatía isquémica | 6 (9) | 10 (17) | NS |
| Cáncer | 2 (3) | 7 (12) | 0.04 |

Tabla 14. Frecuencia de comorbilidades entre los que sobreviven y los que fallecieron del grupo de pacientes que tuvieron diámetro longitudinal > 83

| | No fallecieron N=14 | Si fallecieron N=9 | |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------|--------------|
| Obesidad | 12 (86) | 2 (22) | 0.004 |
| Dislipidemia | 4 (28) | 5 (56) | NS |
| HAS | 7 (50) | 7 (77) | NS |
| Diabetes Mellitus | 1 (7) | 2 (22) | NS |
| Neumopatía | 3 (21) | 0 | NS |
| Insuficiencia cardíaca | 0 | 0 | NS |
| Fibrilación auricular | 1 (7) | 0 | NS |
| Cardiopatía isquémica | 1 (7) | 4 (44) | 0.05 |
| Cáncer | 0 | 0 | |

Tabla 15. Frecuencia de comorbilidades entre los que sobreviven y los que fallecieron del grupo de pacientes que tuvieron deformación global de la pared libre del VD anormal

| | No fallecieron N=7 | Si fallecieron N=6 | |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| Obesidad | 1 (14) | 3 (50) | NS |
| Dislipidemia | 1 (14) | 2 (33) | NS |
| HAS | 2 (28) | 4 (67) | NS |
| Diabetes Mellitus | 1 (14) | 0 | NS |
| Neumopatía | 1 (14) | 1 (17) | NS |
| Insuficiencia cardiaca | 0 | 0 | NS |
| Fibrilación auricular | 0 | 0 | NS |
| Cardiopatía isquémica | 1 (14) | 1 (17) | NS |
| Cáncer | 0 | 0 | NS |

| Tabla 16. Variables incluidas en el modelo para predecir muerte | | | | | |
|---|-----------|---|------------|----|------|
| | | | Puntuación | gl | Sig. |
| Paso 1 | Variables | Cardiopatía isquémica | .003 | 1 | .955 |
| | | Dislipidemia | 1.273 | 1 | .259 |
| | | HAS | 2.561 | 1 | .110 |
| | | DM | .325 | 1 | .569 |
| | | Neumopatía | 1.875 | 1 | .171 |
| | | Diámetro basal del VD | .546 | 1 | .460 |
| | | Diámetro Medio del VD | 1.647 | 1 | .199 |
| | | Diámetro longitudinal del VD | .713 | 1 | .398 |
| | | TAPSE | .267 | 1 | .606 |
| | | S | .705 | 1 | .401 |
| | | Deformación global de la pared libre del VD | 1.207 | 1 | .272 |
| | | Estadísticos globales | 12.885 | 11 | .301 |

Variables en la ecuación

| | B | Error estándar | Wald | gl | Sig. | Exp(B) | 95% C.I. para EXP(B) | |
|---------------------|--------|----------------|-------|----|------|--------|----------------------|----------|
| | | | | | | | Inferior | Superior |
| Paso 1 ^a | | | | | | | | |
| Obesidad | 2.590 | 1.297 | 3.986 | 1 | .046 | 13.333 | 1.048 | 169.557 |
| Constante | -1.204 | .658 | 3.345 | 1 | .067 | .300 | | |

a. Variables especificadas en el paso 1: Obesidad.

13. Discusión

La pandemia del virus SARS-CoV-2 ha modificado la manera en la que evaluamos pacientes desde el punto de vista cardiovascular dadas sus complicaciones a nivel de dicho sistema, dentro de las cuales se incluyen manifestaciones de insuficiencia cardíaca hasta en el 20% de los pacientes.²²

Las manifestaciones en los múltiples órganos y sistemas que tiene la enfermedad nos han llevado a abrir un marco de investigación sin precedentes. La cantidad de información que se ha recopilado a nivel mundial sobre esta patología por la necesidad de comprender una enfermedad completamente nueva, que en un inicio se pensó que sólo tendría manifestaciones respiratorias, ha marcado la historia de la medicina moderna.

En COVID-19 las manifestaciones cardiovasculares son muy particulares y el ventrículo derecho ha requerido de especial observación²³ lo cual como sabemos no ha sido comúnmente analizado, sin embargo, en la evolución de esta infección hemos considerado la relevancia y repercusión de su disfunción sistólica o diastólica en el pronóstico de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el contexto de enfermedad grave o crítica. En este sentido se han publicado diversos estudios intentando encontrar cuál o cuáles son los parámetros clínicos y ecocardiográficos que mejor predicen mortalidad o mal pronóstico en estos pacientes.

La variabilidad en la incidencia y prevalencia de disfunción ventricular derecha es muy amplia. En una revisión sistemática realizada por Hassani et al. De 11 estudios (8 cohortes y 3 estudios transversales) encontraron que la dilatación del ventrículo derecho varió de 15% - 48.9%, disfunción ventricular derecha del 5.4% - 40% habitualmente medida con parámetros tradicionales (TAPSE, S', FACVD) mismos que utilizamos en nuestro estudio.²¹

En dichos estudios la variabilidad de la disfunción del ventrículo izquierdo con diferentes definiciones por FEVI y Strain global longitudinal se reportó del 5.4% - 40%.²¹

En nuestro estudio los pacientes no presentaron disfunción ventricular izquierda (medido por FEVI) de manera significativa, encontrando sólo 5 pacientes con FEVI <50% (3%) menor a lo reportado en la referencia anterior.

En cuanto a la disfunción ventricular derecha, nuestro parámetro más significativo fue el Cambio de Área Fraccional del Ventrículo Derecho (FACVD) con una prevalencia de 18% en pacientes presentando disfunción ventricular derecha por este parámetro. Es importante mencionar que todos los pacientes que tuvieron disminución de parámetros de función sistólica longitudinal del ventrículo derecho (TAPSE y S') tuvieron de manera concomitante disminución de la FACVD, lo que asegura adecuadas mediciones de los valores, dado que no puede haber disminución de parámetros de función longitudinal sin antes haber disminución de parámetros de función circunferencial.

Nuestros resultados fueron muy similares a los reportados por Bleakley et al, quienes estudiaron a 90 pacientes críticamente enfermos, con ventilación mecánica invasiva, de los cuales 42% se encontraban en ECMO V-V. En dicho estudio encontraron que el valor de disfunción ventricular derecha más prevalente fue la FACVD, seguido de TAPSE y por último la S'.²⁴

Nosotros no encontramos correlación en los parámetros de S' con dilatación ventricular derecha. La correlación del TAPSE con FACVD disminuida fue numéricamente menos significativa.²⁴ De la misma manera que en nuestros resultados, ellos encontraron que la FACVD correlacionó significativamente con los niveles de BNP, no así ellos encontraron correlación de la FACVD con los niveles de troponina, resultado que no se obtuvo en nuestro estudio. Al igual que en nuestro análisis, dichos autores no encontraron correlación con la disfunción del VD por FACVD con los niveles de dímero D. A diferencia de nuestro estudio, ellos lograron calcular la DLPLVD a todos sus pacientes, encontrando un 35% de disfunción ventricular derecha en sus pacientes por este parámetro.²⁴

Sin embargo, en nuestros hallazgos destaca que en pacientes con disfunción del ventrículo derecho determinado por FACVD se encontró que el diámetro basal del

ventrículo derecho era más dilatado cuando se comparó con los que no tenían disfunción del VD y esto mostro significancia estadístico, también el diámetro medio estuvo incrementado y tuvieron PSAP más elevada, por otro lado la DLPLVD fue menor.

La mortalidad elevada en nuestra población de estudio (49%) fue más alta que en otros estudios²⁵. Esto se debe a que para este estudio fueron seleccionados únicamente el grupo de pacientes críticamente enfermos a los que se les realizó estudio ecocardiográfico y se asume mayor gravedad de los mismos que los pacientes que no lo requirieron aun estando en estado crítico. Dentro de los parámetros que influyeron al desenlace fue la obesidad, lo cual ha sido encontrado en forma similar en otras poblaciones independientemente a la situación cardiovascular, en este grupo de pacientes fue de relevancia que tienen con más frecuencia pacientes con dislipidemia y mayores niveles de NT-ProBNP, lo cual concuerda con hallazgos recientes en la literatura.²⁶

Asimismo en este estudio se mostró que hay niveles elevados de NT-ProBNP en pacientes con PSAP elevada, lo cual requiere de una evaluación integral de lo que este marcador representa en la función ventricular

El sistema de péptido natriurético (NP) se compone de 3 péptidos distintos (péptido natriurético auricular o ANP, péptido natriurético de tipo B o BNP y péptido natriurético de tipo C o CNP) y 3 receptores (receptor de péptido natriurético A o NPR-A o receptor de péptido natriurético de guanilciclase-A particulado-B o NPR-B o guanilciclase-B particulado, y receptor de péptido natriurético-C o NPR-C o receptor de aclaramiento). El ANP y el BNP funcionan como mecanismos de defensa contra el estrés ventricular y los efectos deletéreos de la sobrecarga de volumen y presión en el corazón.

Aunque el papel del péptido natriurético en la homeostasis cardiovascular se ha estudiado extensamente y está bien establecido, aún quedan muchas dudas sobre las vías de señalización en estados patológicos como la insuficiencia cardíaca, un estado de función del péptido natriurético alterada.

Por lo tanto, los niveles elevados de ANP y BNP en la insuficiencia cardíaca se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y tienen un valor pronóstico.

En los últimos años ha salido a la luz la expresión de ANP y BNP en adipocitos humanos. A través de su papel en la promoción del pardeamiento de los adipocitos, la lipólisis, la oxidación de lípidos y la modulación de la secreción de adipocinas, han surgido como reguladores clave del consumo de energía y el metabolismo. La señalización del receptor A del péptido natriurético (NPR-A) en los músculos esqueléticos y los adipocitos se perfila como fundamental para el mantenimiento de la sensibilidad a la insulina a largo plazo, que se altera en la obesidad y los estados de tolerancia a la glucosa reducida. Es relevante mencionar que en este estudio los pacientes con obesidad tuvieron niveles más elevados de NT-proBNP, por lo que en este sentido aun hay datos de mecanismos de daño por explorar en el estado metabólico de los pacientes al momento de un padecimiento que por si mismo puede incrementar el daño.²⁷

En el subgrupo de pacientes evaluados con la DLPLVD se encontraron tendencias similares a un estudio realizado por Li et al de 120 pacientes, quienes evidenciaron que la DLPLVD es encontrado en pacientes con FACVD anormal y es un potente predictor de mortalidad en pacientes con COVID-19.²⁸

Es evidente que se necesitan más estudios para aclarar cuál es el mejor método para evaluar la función sistólica del ventrículo derecho en pacientes de UCI con COVID-19. Aunque este estudio presenta una muestra los hallazgos de un estudio de investigación piloto, son hallazgos relevantes en los pacientes que fueron estudiados de la función ventricular derecha y por lo tanto plantea la posibilidad de que en estos pacientes el análisis cardiovascular integral debe incluir parámetros involucrados con la función del ventrículo derecho e izquierdo.

La disfunción miocárdica clínica medida a través de Left ventricular global longitudinal strain (LV-GLS) reducido es frecuente, y ocurre en el 80% de los pacientes hospitalizados con COVID-19, mientras que los parámetros de función del VI prevalentes como la reducción de la FE y las anomalías del movimiento de

la pared fueron hallazgos menos frecuentes. El mecanismo de la lesión cardíaca en la infección por COVID-19 es objeto de investigación en curso.

Este estudio resalta la importancia del panorama de nuevos estudios prospectivos a realizar mediante un protocolo estandarizado con evaluación de concordancia entre ecocardiografistas para la realización de ecocardiogramas transtorácicos en estos pacientes y con especial atención en la toma de medidas más avanzadas de la función ventricular derecha incluyendo FACVD y DLPLVD.

Esto con la finalidad de poder evaluar adecuadamente el impacto de dichas variables y correlacionarlas con otros parámetros de gravedad como lo son algunos parámetros de ventilación mecánica así como mediciones de desacoplamiento ventrículo arterial.

Limitaciones.

Por último, nuestro estudio tiene varias limitaciones. 1) Es un estudio retrospectivo observacional y descriptivo de una población. Esto puede dar pie a que haya sesgo al momento de la adquisición de datos y la selección de pacientes. 2) A pesar de que la muestra de 172 pacientes no es despreciable, hubo demasiadas pérdidas de estudios ecocardiográficos por lo que los resultados obtenidos podrían no reflejar de manera fidedigna las manifestaciones ecocardiográficas de la totalidad del grupo de pacientes a los que se les realizó la ecocardiografía. 3) No se tuvo información acerca de la indicación del ecocardiograma, por lo que no sabemos si la decisión de la realización del estudio fue por presencia de marcadores de daño cardíaco elevados, por deterioro hemodinámico o por alguna otra indicación. 4) La adquisición de los datos ecocardiográficos fue realizada por diversos ecocardiografistas sin un protocolo estandarizado para el estudio, por lo que muchos no tomaron todas las medidas necesarias para este estudio y se requirió de un post-procesamiento de las mismas para completar las variables necesarias para el análisis en nuestro estudio lo que ocasionó que existiera variabilidad interoperador dentro de un solo estudio donde no debería de existir.

A pesar de lo anterior y tomando en cuenta lo reportado en la literatura actualmente, nuestro estudio tiene una muestra mayor al promedio en los diversos estudios publicados. Son pocos los reportes de investigaciones de este tipo con una muestra mayor a 100 pacientes, lo que le da mayor valor a la información obtenida. De la misma manera, en nuestro país es muy limitada la información del comportamiento ecocardiográfico en pacientes con COVID-19 grave en terapia intensiva y es hasta nuestro conocimiento, el primer estudio de esta índole en un hospital privado de nuestro país, con la variabilidad étnica y demográfica que eso implica.

14. Conclusiones

En pacientes con COVID-19 grave que requieren de manejo avanzado de la vía aérea, la evaluación de la función cardíaca con especial enfoque en la función sistólica del ventrículo derecho debe ser realizado. Las mediciones clásicas de la función longitudinal como TAPSE y S' no son las más apropiadas para la evaluación de la función del VD.

El uso de variables como FACVD y Deformación longitudinal de la pared libre del VD muestran utilidad en la detección de disfunción sistólica y se correlacionan con biomarcadores de insuficiencia cardíaca como lo es el NT-proBNP y otros parámetros que acompañan a la disfunción ventricular derecha como lo es la Presión sistólica de la arteria pulmonar calculada de manera no invasiva por ecocardiografía.

Estudios prospectivos sistemáticos y con protocolos estandarizados de la evaluación ecocardiográfica son necesarios para determinar el alcance de estas variables ecocardiográficas en el pronóstico y mortalidad de pacientes con COVID-19.

15. Bibliografía

- 1 WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. Available online: <https://covid19.who.int/> (last cited: [9/05/21]).
- 2 Dirección General de Epidemiología, COVID-19 México. 2020. Disponible en línea: <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView> (accesado el 5/9/21).
- 3 Nastasios K, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. British Society for Haematology (2020).
- 4 Behnood B, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *JAAC* (2020) <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
- 5 Fox, et al. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The first Autopsy Series from New Orleans medRxiv preprint. Doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>.
- 6 Tao G, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- 7 Inciardi R, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
- 8 Shaobo S, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- 9 Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC and Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med.* March 17, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
- 10 Zhang T WQ, Zhang Z. Probable pangolin origin of SARS-CoV-2 associated with the COVID-19 outbreak. *Curr Biol.* March 13, 2020. doi: 10.1016/j.cub.2020.03.022.
- 11 Clerkin K, Fried J, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *CIRCULATION* (2020) DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941
- 12 Agricola E, Beneducce A, Esposito A, et al. Heart and Lung multimodality Imaging in COVID-19. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13:1792–808
- 13 Legrand M. Complications in patients with COVID-19. *JAMA Cardiology* March (2021) 6 (3): 359.
- 14 Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Association of cardiovascular disease and myocardial injury with outcomes of patients hospitalized with 2019-coronavirus disease (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–818.
- 15 Higgins V, Sohaei D, Diamandis E, Prassas I. COVID-19: From acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *CRITICAL REVIEWS IN CLINICAL LABORATORY SCIENCES* 2021, VOL. 58, NO. 5, 297–310.
- 16 Creel-Bulos C, et al. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. *N ENGL J MED* 382;21 DOI: 10.1056/NEJMc2010459.

-
- 17 Ullah, et al. COVID-19 complicated by Acute Pulmonary Embolism and Right Sided Heart Failure. *J Am Coll Case Rep* 2020; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.04.008>.
- 18 Peng, et al. Using echocardiography to guide the treatment of novel coronavirus pneumonia. *Critical Care* (2020) 24:143. Doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02856-z>.
- 19 Evrard, et al. Cardiovascular phenotypes in ventilated patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* (2020) 24:236. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02958-8>.
- 20 Szekely Y, et al. The Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) a Systematic Echocardiography Study. *CIRCULATION* (2020). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
- 21 Hassani N, Shojaee A, Khodapras Z, Sepahvandi R, Shahrestanaki E, Rastad H. Echocardiographic features of cardiac injury related to Covid-19 and their prognostic value: A systematic review. *Journal of Intensive Care Medicine* 2021, Vol. 36(4) 500-508. DOI: 10.1177/0885066620981015.
- 22 Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, Gal Oz A, Rothschild E, Baruch G, Peri Y. The spectrum of cardiac manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19)—a systematic echocardiographic study. *Circulation* 2020;142:342–353.
- 23 Shahrbafe M, Tabary M, Khareshi I. The Right Ventricle in COVID-19 patients. *EurHeartJ* 2020, doi:10.1093/eurheartj/ehaa832
- 24 Bleakley C, Singh S, Garfield B, et al. Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. *International Journal of Cardiology* 237 (2021) 251-258. doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.11.043
- 25 COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021 Jan;47(1):60-73. doi: 10.1007/s00134-020-06294-x. Epub 2020 Oct 29.
- 26 M Imran Aslam , Anum Minhas, Anahita Ghorbani , Julie K Shade, Vivek Jani , Steven Hsu , Kavita Sharma , Daniela Cihakova , Allison G Hays , Nisha A Gilotra Natriuretic Peptide Levels and Clinical Outcomes Among Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 Infection *Crit Care Explor.* 2021 Jul 16;3(7):e0498. doi: 10.1097/CCE.0000000000000498. eCollection 2021 Jul
- 27 Shravya Vinnakota, Horng H Chen. The importance of Natriuretic peptides in cardiometabolic diseases *J Endocr Soc* 2020 May 15; 4 (6)
- 28 Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic Value of Right Ventricular longitudinal Strain in Patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13:2287–99