

Injuria cardíaca post- COVID19 y su relación con la gravedad del cuadro agudo, los síntomas persistentes y la vacunación

Cardiac Injury after COVID-19 and its Association with the Severity of the Acute Presentation, Persistent Symptoms and Vaccination

JOSEFINA B PARODI*,¹, AGUSTÍN INDAVERE¹, PAMELA BOBADILLA JACOB¹, GUILLERMO C TOLEDO¹, RUBÉN G MICALI¹, GABRIEL WAISMAN¹, WALTER MASSON JUÁREZ², MTSAC, EDUARDO D EPSTEIN¹, MELINA S HUERIN¹, MTSAC

RESUMEN

Introducción: La infección por COVID-19 se asocia a compromiso cardiovascular en su etapa aguda. La información sobre el compromiso cardíaco post-COVID es muy heterogénea, y la indicación de realizar estudios de imágenes cardíacas de forma rutinaria es aún controvertida. Asimismo, no existe información actualizada sobre el efecto que produjo la vacunación masiva en la incidencia de la injuria cardíaca post-COVID.

Objetivos: Analizar la prevalencia de injuria cardíaca mediante ecocardiograma luego de la infección por COVID-19 y su asociación con la gravedad del cuadro agudo y con los síntomas persistentes post-COVID. Como objetivo secundario se exploró la relación de la prevalencia de injuria cardíaca con el inicio de la campaña de vacunación contra COVID-19 en la República Argentina.

Material y métodos: Estudio analítico, observacional, prospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos que consultaron para realizar evaluación post-COVID. Se realizó ecocardiograma transtorácico en todos los pacientes. Se consideró la fecha de inicio de la campaña de vacunación (29/12/2020) para el análisis de los subgrupos pre y post vacunación.

Resultados: Se incluyeron los primeros 1000 pacientes que consultaron al centro desde el 01/09/2020 al 01/09/2021. Treinta y nueve (3,9%) presentaron hallazgos patológicos en el ecocardiograma compatibles con injuria post-COVID, incluyendo disfunción ventricular izquierda (2,8%), derrame pericárdico (0,5%) y trastorno de motilidad parietal (0,6%), no conocidos previamente. Los pacientes que padecieron cuadros de COVID-19 agudo moderados o graves presentaron mayor prevalencia de trastornos de motilidad parietal (2,9% versus 0,3%, $p = 0,001$) y derrame pericárdico (2,9% versus 0,14%, $p = 0,001$) en comparación con aquellos con cuadros asintomáticos o leves, y esta asociación se mantuvo al ajustar por factores de riesgo cardiovascular y edad (OR 6,7; IC 95% 1,05-42,2, $p = 0,04$ y OR 25,1; IC 95% 2,1-304,9, $p = 0,01$ respectivamente). El 19,3% de los pacientes referían síntomas persistentes en la consulta post-COVID; en estos pacientes se observó mayor evidencia de disfunción ventricular izquierda nueva (8,3% vs 2,4%, $p < 0,005$); no obstante, dicha asociación perdió significancia en el análisis multivariado. Respecto a la relación de la injuria cardíaca con el inicio de la vacunación, los 330 pacientes que se realizaron estudios de control post-COVID previamente al inicio de la campaña presentaron mayor prevalencia de injuria que los 670 pacientes luego de esta fecha (6,3% vs 2,7%, $p = 0,006$). Esta relación se mantuvo en el análisis multivariado (OR 0,35; IC95% 0,17-0,69).

Conclusión: La prevalencia de injuria cardíaca evaluada mediante ecocardiograma luego de la infección por COVID-19 fue de 3,9%. Se observó una asociación significativa e independiente entre cuadros iniciales de mayor gravedad y hallazgos patológicos en el ecocardiograma en la etapa post-COVID, no así con los síntomas persistentes. Los pacientes que consultaron luego del inicio de la campaña de vacunación en Argentina presentaron menos prevalencia de injuria cardíaca en comparación con los pacientes de la primera ola.

Palabras clave: COVID-19/complicaciones - SARS-CoV-2 - Síndrome post-agudo COVID-19 - Miocarditis - Cardiomiopatía - Ecocardiografía - Vacunación - Vacunas para COVID-19

ABSTRACT

Background: COVID-19 is associated with cardiovascular involvement in the acute phase. The information about cardiac involvement after COVID-19 is heterogeneous, and the indication to routinely perform cardiac imaging tests is still controversial. There is no updated information on the effect mass vaccination has on the incidence of cardiac injury after COVID-19.

Objectives: The primary objective of this study was to evaluate the prevalence of cardiac injury after COVID-19 by transthoracic echocardiography and its association with the severity of the acute phase and with persistent symptoms after recovery. The secondary objective was to explore the association of the prevalence of cardiac injury with the beginning of the vaccination campaign against COVID-19 in Argentina.

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:429-436. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20567>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2022;90:403-404. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20590>

Ver artículo relacionado Rev Argent Cardiol 2022;90:421-428. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i6.20590>

Recibido: 21/09/2022 - Aceptado: 28/10/2022

Dirección para separatas: Dra. Josefina Belén Parodi. Sección de Cardiología clínica y de Ultrasonido Cardiovascular del Centro Cardiovascular Lezica, Buenos Aires, Argentina. Lezica 3021, Buenos Aires, Argentina - Email: josefinab.parodi@gmail.com

* Para optar por Miembro Titular SAC

MTSAC Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Instituto Cardiovascular Lezica

² Hospital Italiano de Buenos Aires

Methods: We conducted an observational, single-center, and retrospective study. All the consecutive patients who consulted for post-COVID-19 evaluation were included. All the patients underwent transthoracic echocardiography. The date the vaccination campaign started (12/29/2020) was considered the cut-off point for the analysis of the pre-vaccination and post-vaccination subgroups.

Results: The first 1000 patients who consulted in our center between 09/01/2020 and 09/01/2021 were included. Thirty-nine patients (3.9%) had new abnormal echocardiographic findings suggestive of cardiac injury after COVID-19, including left ventricular dysfunction (2.8%), pericardial effusion (0.5%), and wall motion abnormalities (0.6%). Patients with moderate or severe acute COVID-19 presented a higher prevalence of wall motion abnormalities (2.9% versus 0.3%, $p = 0.001$) and pericardial effusion (2.9% versus 0.14%, $p = 0.001$) compared to those with asymptomatic or mild COVID-19 and this association remained after adjusting for cardiovascular risk factors and age (OR 6.7, 95% CI 1.05-4.2, $p = 0.04$, and OR 25.1, 95% CI 2.1-304.9, $p = 0.01$ respectively). The percentage of patients who reported persistent symptoms during consultation after COVID-19 was 19.3%, and they had higher evidence of new left ventricular dysfunction (8.3% vs. 2.4%, $p < 0.005$); however, this association lost significance on multivariate analysis. When the association of cardiac injury with the start of vaccination was considered, the 330 patients who underwent post-COVID assessment before the vaccination campaign started had a higher prevalence of injury than the 670 patients evaluated after this date (6.3% vs. 2.7%, $p = 0.006$), and this association persisted on multivariate analysis (OR 0.35; 95%CI 0.17-0.69).

Conclusion: The prevalence of cardiac injury assessed by echocardiography after COVID-19 was 3.9%. There was a significant and independent association between the severe initial presentations and the abnormal echocardiographic findings after COVID-19, but not with persistent symptoms. Patients who consulted after the vaccination campaign started in Argentina had a lower prevalence of cardiac injury compared with those patients in the first wave.

Key words: COVID-19 - SARS-CoV-2 - Post-acute COVID-19 syndrome - Myocarditis - Cardiomyopathy - Echocardiography - Vaccination
Key words: COVID-19 - SARS-CoV-2 - Post-acute COVID-19 syndrome, Myocarditis - Cardiomyopathy - Echocardiography - Vaccination - COVID-19 - Vaccines

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2, séptimo en su tipo capaz de infectar la raza humana, (1) ha producido hasta la fecha más de 6,4 millones de muertes, con alrededor de 586 millones de casos en el mundo. (2) Las manifestaciones clínicas de la infección por COVID-19 abarcan desde síntomas respiratorios leves hasta afectación pulmonar y sistémica grave. (3) Los factores de riesgo cardiovascular, la edad avanzada y las enfermedades preexistentes han demostrado ser predictores de una peor evolución clínica, mayor admisión a unidades de cuidados intensivos (UCI) y mortalidad. (4,5) A diferencia de otras infecciones virales respiratorias, la enfermedad por COVID-19 genera en su etapa de convalecencia gran incidencia de síntomas persistentes o secuelas, tanto respiratorias como cardíacas, neurológicas, o de otros órganos. (6) Si bien los reportes de prevalencia de este síndrome conocido como Post-COVID o “*long COVID*” son muy variables, algunas publicaciones reportaron hasta un 90% de síntomas persistentes hasta 6 meses posteriores a la etapa aguda de la infección. (7) El síndrome post-COVID está definido por el CDC como “signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección por COVID-19, que continúan por más de 4 semanas, y no se explican por otra causa”. (8) Numerosos estudios demostraron su capacidad de producir afección cardiovascular, tanto indirecta como directamente, aunque los mecanismos fisiopatológicos de esta última no son del todo claros. (9) Además de las complicaciones cardiovasculares en la etapa aguda, (10,11) existe una clara mayor incidencia de injuria cardiovascular en la etapa de convalecencia o post-COVID. (12,13) Por este motivo, en los últimos dos años las consultas para control post-COVID representaron una porción muy importante de la atención ambulatoria, lo cual obliga al cardiólogo a familiarizarse

con esta nueva enfermedad. En un estudio publicado recientemente, nuestro grupo de trabajo demostró una prevalencia de injuria cardíaca post-COVID en nuestro medio del 4,8%. (14) Afortunadamente, desde el inicio de la vacunación masiva para el virus SARS-CoV-2 se ha observado una clara reducción tanto de la mortalidad como de las internaciones en UCI. (15,16) No obstante, existe muy poca información disponible en la literatura hasta el momento sobre si esta reducción de eventos graves relacionados con la vacunación acompañó una reducción en la prevalencia de daño cardiovascular y de síntomas persistentes en la etapa post-COVID.

OBJETIVOS

El objetivo primario fue analizar la prevalencia de injuria cardíaca mediante ecocardiograma transtorácico (ETT) en la etapa de convalecencia de la infección por COVID-19 y su asociación con la gravedad del cuadro agudo y con los síntomas persistentes post-COVID. Como objetivo secundario se exploró la relación de dicha prevalencia de injuria con el inicio de la campaña de vacunación para COVID-19 en la República Argentina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico, observacional y prospectivo, desarrollado en un centro ambulatorio de cardiología en la provincia de Buenos Aires, Argentina.

Se incluyeron todos los pacientes consecutivos que consultaron para realizar una evaluación post-COVID, luego de al menos 15 días del alta de la enfermedad aguda. Se excluyeron los pacientes que presentaban otra causa conocida o posible de enfermedad cardíaca: miocardiopatía isquémico-necrótica, hipertrófica, restrictiva o dilatada, valvulopatías graves, o cualquier otra cardiopatía de relevancia.

Se realizó una anamnesis con pesquisa de los factores de riesgo cardiovascular, antecedentes de relevancia, gravedad de la enfermedad aguda por COVID-19, y presencia de síntomas cardíacos persistentes en la etapa de convalecencia,

considerando como tales disnea de esfuerzo, palpitaciones, molestia precordial y/o astenia, no referidos previamente. En todos los pacientes se realizó un ETT, además de un electrocardiograma (ECG) y laboratorio. En pacientes con sintomatología persistente o con hallazgos patológicos en estudios complementarios se recomendó agregar al laboratorio biomarcadores de daño miocárdico e inflamatorios, u otros estudios como ECG Holter de 24 h, prueba de esfuerzo o Resonancia magnética cardíaca (RMC) con gadolinio, acorde a la decisión del médico tratante.

Definiciones operativas

Para el diagnóstico de COVID-19 se utilizó la definición de caso del Ministerio de Salud de la República Argentina. (17)

Se consideraron hallazgos compatibles con injuria cardíaca post-COVID a la presencia en el ETT de fracción de eyección del VI (FEVI) $\leq 52\%$ en hombres o $\leq 54\%$ en mujeres, trastornos regionales de motilidad parietal, o derrame pericárdico no conocidos previamente.

La infección por COVID-19 se consideró leve cuando se presentaron síntomas, pero sin evidencia de neumonía; moderada en aquellos pacientes con evidencia clínico-radiológica de neumonía con o sin necesidad de internación en sala general, y grave cuando hubo internación en UCI con o sin necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM).

Finalmente, para analizar la relación entre la prevalencia de hallazgos ecocardiográficos y el posible efecto de la vacunación, se consideró la fecha de inicio de la campaña de vacunación en la República Argentina (29/12/2020) como punto de corte para el análisis de los subgrupos pre y post vacunación.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE), y las variables categóricas como porcentajes. La comparación de datos continuos entre dos grupos se realizó con la prueba de *t* o con la de Mann-Whitney-Wilcoxon, según la distribución de las variables. El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi cuadrado o el test de Fisher.

La asociación entre la gravedad del COVID-19 y los hallazgos ecocardiográficos patológicos fue evaluada con análisis multivariado, con ajuste por las variables clínicas que en el análisis univariado mostraron diferencias significativas. Los pacientes con cuadros agudos de COVID-19 asintomáticos o leves fueron agrupados en un grupo, y los pacientes con COVID-19 moderados y graves en otro. No se realizó un análisis multivariado para analizar la asociación entre los síntomas persistentes y los hallazgos ecocardiográficos, ya que no hubo diferencias significativas en las variables ecocardiográficas de interés en el univariado.

Se realizó además una comparación de la prevalencia de hallazgos ecocardiográficos antes y después del inicio de la vacunación contra COVID-19 mediante análisis multivariado, nuevamente con ajuste por las variables clínicas que en el univariado resultaron significativas.

Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$ (prueba de dos colas). Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (Stata Corp, College Station, TX).

Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de ética de la institución. La investigación fue conducida en concordancia con la declaración de Helsinki. Todos los participantes del estudio otorgaron su consentimiento informado para participar del mismo, y su información se mantuvo en anonimato.

RESULTADOS

Se incluyeron los primeros 1000 pacientes que consultaron a nuestro centro de salud desde el 01/09/2020 al 01/09/2021 para realizar una evaluación post-COVID. La edad media fue de $42 \pm 13,9$ años, 48% fueron hombres. La mediana de tiempo entre el diagnóstico de COVID-19 y la consulta fue de 62 días (rango 16-330 días). Las características de la población se detallan en la Tabla 1. El 3,1% de los pacientes cursó un cuadro agudo de COVID-19 asintomático, 80,2% presentó cuadros leves, 14,8% moderados, y 1,8% graves, con 0,3% con requerimiento de ARM.

Treinta y nueve pacientes (3,9%) presentaron hallazgos patológicos en el ETT compatibles con injuria post-COVID, incluyendo disfunción ventricular izquierda (2,8%), derrame pericárdico (0,5%) y trastorno de motilidad parietal (0,6%), no conocidos previamente. Los pacientes que padecieron cuadros de COVID-19 agudo moderados o graves presentaron mayor prevalencia de trastornos de motilidad parietal (2,9% versus 0,3%, $p = 0,001$) y derrame pericárdico (2,9% versus 0,14%, $p = 0,001$) en comparación con aquellos con cuadros asintomáticos o leves (Figura 1), y esta asociación se mantuvo en el análisis multivariado al ajustar por factores de riesgo (diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial e índice de masa corporal) y edad (OR 6,7; IC95% 1,05-42,2, $p = 0,04$ y OR 25,1; IC95% 2,1-304,9, $p = 0,01$ respectivamente). Los datos clínicos y ecocardiográficos más relevantes en cada grupo se detallan en la Tabla 2.

Tabla 1. Características basales de la población

	N = 1000
Edad, años, media (DE)	42,02 (13,9)
Sexo masculino (%)	48,1
IMC, kg/m ² , media (DE)	26,2 (5)
Colesterol total, mg/dl, media (DE)	194 (38,1)
Colesterol LDL, mg/dl, media (DE)	116 (33,1)
Colesterol HDL, mg/dl, media (DE)	54 (14,7)
TA sistólica, mmHg, media (DE)	121 (14,9)
TA diastólica, mmHg, media (DE)	73 (9,5)
Hipertensión arterial (%)	18,7
Diabetes (%)	5,3
Dislipidemia (%)	21,1
Tabaquismo activo (%)	6,7
Extabaquismo (%)	10,3
Obesidad (IMC >30) (%)	16,8
Uso de IECA/ARA II (%)	10
Uso de Aspirina (%)	2,8

ARA II : Antagonistas de receptor de angiotensina II; DE: desviación estándar; IECA :Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC : índice de masa corporal; TA : tensión arterial.

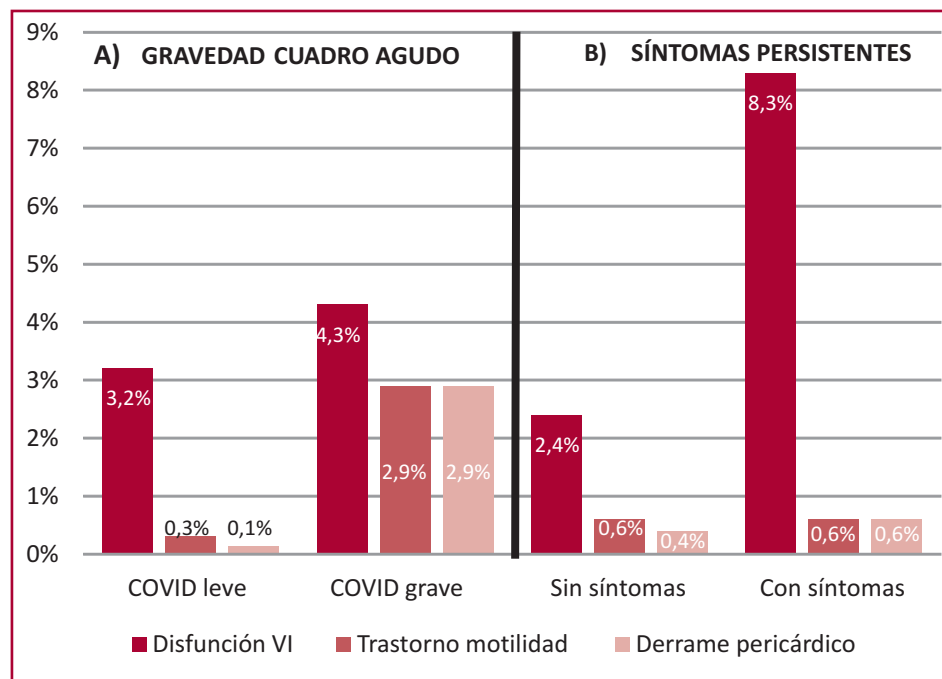


Fig. 1. Prevalencia de hallazgos ecocardiográficos de injuria cardíaca. A) En relación con la gravedad del cuadro agudo. B) En relación a los síntomas persistentes post COVID-19.

El 19,3% de los pacientes refería síntomas persistentes al momento del control post-COVID, palpitaciones el 4,2%, disnea el 9,3%, astenia el 10,8% y molestia precordial el 2,7%. En los pacientes con sintomatología persistente post-COVID se observó mayor evidencia de disfunción ventricular izquierda (8,3% vs 2,4%, $p < 0,005$) (Figura 1); no obstante, dicha asociación perdió significancia en el análisis multivariado.

Finalmente, respecto a la relación de la injuria cardíaca con el inicio de la vacunación, los 330 pacientes que se realizaron estudios post-COVID previamente al inicio de la campaña presentaron mayor prevalencia de hallazgos patológicos en el ETT que los 670 pacientes luego de esta fecha, (6,3% vs 2,7%, $p = 0,006$). Esta relación se mantuvo en el análisis multivariado (OR 0,35; IC95% 0,17-0,69) ajustado por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular (Figura 2).

DISCUSIÓN

El tropismo del virus SARS-COV-2 por el aparato cardiovascular fue ampliamente demostrado. (9-12,18,19) Los mecanismos más descriptos son la citotoxicidad directa mediada por virus, la *down-regulation* de los receptores ACE 2, la hipercoagulabilidad, el daño endotelial y la inflamación inmunomediada, que pueden dar como resultado insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis, infartos secundarios a trombosis o hipoxia, disfunción autonómica, arritmias, entre otros. (20,21) Estas manifestaciones cardiovasculares pueden ocurrir en la etapa aguda de la enfermedad o durante la fase de convalecencia post-COVID. Si bien los mecanismos y factores de riesgo para desa-

rollar la primera se encuentran más estudiados, por el contrario, aún no es claro qué pacientes son los que presentan mayor riesgo de desarrollar injuria cardíaca en la etapa de convalecencia, y por lo tanto, a quiénes se debe evaluar de forma más exhaustiva. Estudios iniciales demostraron posiblemente una sobrevalorada incidencia de compromiso cardiovascular post-COVID, con algunos reportes de hasta 78% de hallazgos en la RMC de control. (22) Más de dos años de experiencia y una clara menor prevalencia en la práctica diaria pusieron en discusión estos resultados iniciales. Estudios más recientes, como la revisión sistemática de Barssoum et al, han demostrado una prevalencia mucho menor de hallazgos patológicos, alrededor del 3 al 5%, y no siempre de carácter específico para miocarditis. (23) Estos resultados son similares a los hallados por nuestro grupo, tanto en el primer estudio previo al inicio de la campaña de vacunación (4,8% de injuria cardíaca) (14) como en este trabajo, donde el 3,9% de los pacientes presentaron hallazgos de injuria cardíaca, más frecuente en pacientes que cursaron cuadros agudos de COVID-19 más graves, independientemente de las características basales y del riesgo cardiovascular del paciente.

Por otro lado, si bien el 19,3% de los pacientes refirieron síntomas persistentes al momento de la consulta post-COVID, los mismos no guardan relación con la evidencia de injuria en el análisis multivariado. Esto plasma una de las principales dificultades a la hora de evaluar un paciente en el consultorio, ya que no existe una clara asociación entre la clínica y los hallazgos patológicos en estudios por imágenes. La definición del síndrome post-COVID justamente refiere a la per-

Tabla 2. Hallazgos clínicos y ecocardiográficos según la gravedad de la infección aguda por COVID-19

	COVID asintomático-leve (N = 804)	COVID moderado-grave (N = 196)	p
Edad, años, media (DE)	40,1 (13,7)	47,9 (13,9)	<0,001
Sexo masculino (%)	53	46	0,13
IMC, media (DE)	25,8 (4,8)	28,7 (5,4)	<0,001
Hipertensión Arterial (%)	15,4	34,4	<0,001
Tabaquismo (%)	7,1	3,7	0,3
Diabetes (%)	4,3	11,7	0,001
Dislipidemia (%)	18,4	35	<0,001
ECOCARDIOGRAFICOS			
DD VI, mm, media (DE)	46,0 (4,8)	46,4 (4,7)	0,370
DS VI, mm, media (DE)	27,8 (4,5)	27,6 (4,9)	0,621
Fracción acortamiento, media (DE)	0,40 (0,07)	0,41 (0,08)	0,131
Septum, mm, media (DE)	9,0 (1,6)	10,0 (1,8)	<0,005
Pared posterior, mm, media (DE)	8,2 (1,3)	8,6 (1,3)	0,002
Área aurícula izquierda, cm ² , media (DE)	16,8 (3,3)	17,8 (3,2)	<0,005
Fracción de eyección, %, media (DE)	63,9 (5,4)	64,0 (6,5)	0,826
Onda E mitral, m/s, media (DE)	0,81 (0,19)	0,71 (0,20)	<0,005
Onda A mitral, m/s, media (DE)	0,59 (0,16)	0,69 (0,19)	<0,005
S´ septal, cm/s, media (DE)	9,8 (2,3)	9,5 (1,5)	0,387
e´ septal, cm/s, media (DE)	12,4 (3,7)	10,8 (2,9)	<0,005
a´ septal, cm/s, media (DE)	9,2 (2,8)	10,0 (2,7)	0,064
S´ lateral, cm/s, media (DE)	11,8 (2,9)	12,1 (2,6)	0,534
S´ anterior, cm/s, media (DE)	10,7 (2,2)	11,9 (2,6)	0,021
S´ inferior, cm/s, media (DE)	9,8 (1,8)	10,6 (1,7)	0,075
Relación E/e´, media (DE)	7,2 (2,3)	7,0 (2,5)	0,561
S´ del VD, cm/s, media (DE)	14,4 (3,0)	14,5 (2,8)	0,761
TAPSE, mm, media (DE)	25,5 (3,7)	24,6 (3,9)	0,131
DD VD, mm, media (DE)	24,1 (5,2)	24,1 (3,8)	0,964
Presión sistólica pulmonar, mm Hg, media (DE)	21,2 (5,3)	23,3 (5,0)	0,006
Índice de TEI del VD, media (DE)	0,41 (0,06)	0,48 (0,04)	0,055
FAC de área del VD, media (DE)	0,48 (0,06)	0,47 (0,06)	0,501
Insuficiencia aórtica, %, (n)	5,3 (42)	8,6 (16)	0,238
Insuficiencia mitral, %, (n)	32,6 (262)	41,7 (81)	0,173
Disfunción diastólica del VI, %, (n)	4,08 (28)	6,5 (9)	0,202
Derrame pericárdico, % (n)	0,14 (1)	2,9 (4)	0,001
Disfunción sistólica de VI, % (n)	3,2 (22)	4,3 (6)	0,494
Trastornos de motilidad parietal, %, (n)	0,3 (2)	2,9 (4)	0,001

DD: diámetro diastólico; DS: diámetro sistólico; FAC: cambio de área fraccional; IMC: índice de masa corporal; TAPSE: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo.

sistencia de síntomas incluso independientemente de la evidencia de daño de órgano. (8) Se desconocen los mecanismos por los cuales se prolonga la recuperación en algunos pacientes, pero se sabe que esto no necesariamente guarda relación con la gravedad del cuadro inicial, sino principalmente con los factores de riesgo cardiovascular del paciente, el sexo y la edad, entre otros. (24,25) Esto condice con los hallazgos de nuestro

estudio, en el cual pese a que el 83% de los cuadros de COVID iniciales fueron asintomáticos o leves, en contraste un alto porcentaje de pacientes refirió síntomas persistentes. Algunos de los mecanismos postulados son la viremia persistente debida a una respuesta de anticuerpos débil, recaída o reinfección viral, reacciones inflamatorias e inmunes, el desacondicionamiento, y el estrés postraumático. (24)

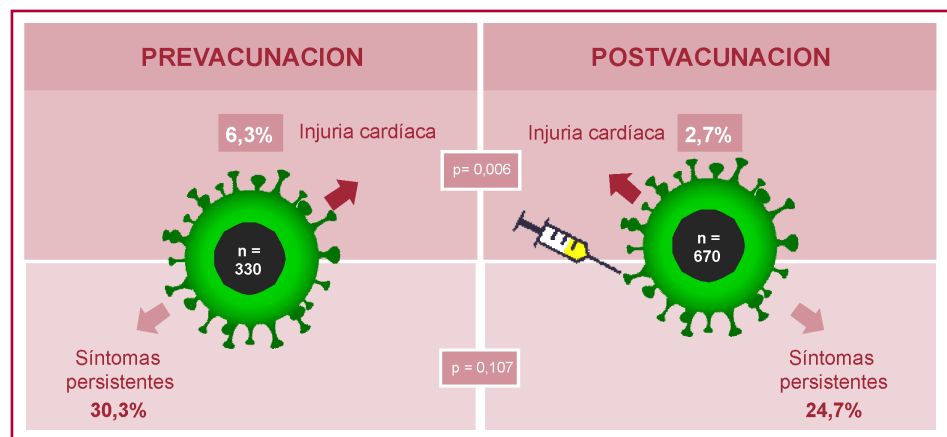


Fig. 2. Relación entre los hallazgos de injuria cardíaca y síntomas persistentes con el inicio de la campaña de vacunación.

La mayoría de los estudios publicados que utilizaron ETT para la evaluación de los pacientes post-COVID consideraron la etapa aguda de la enfermedad, o el seguimiento al alta de pacientes graves. En este contexto, un estudio a gran escala que evalúe de forma rutinaria y sin sesgos de selección a pacientes post-COVID mediante una herramienta mucho más disponible y menos costosa en la práctica clínica que la RMC, como es el ETT, resulta imperioso. (26) Si bien su sensibilidad es inferior, una publicación reportó que las alteraciones en el ETT resultan una de las mejores herramientas para seleccionar los pacientes que tendrán compromiso cardíaco en la RMC, con un OR de 37. (27) En nuestro estudio el ETT permitió, en el marco de una enfermedad con alta tasa de síntomas persistentes, identificar a aquellos que hay que investigar más profundamente, y con quienes ser más cautelosos al momento del reinicio de la actividad física intensa.

No obstante, si bien las sociedades científicas aún recomiendan realizar una evaluación clínica, electrocardiograma y ecocardiograma en la consulta ambulatoria post-COVID, (28,29) actualmente es discutida la necesidad de continuar realizando estudios por imágenes de rutina, principalmente en el contexto de una aparente reducción de la prevalencia de compromiso cardíaco en los últimos meses, debido entre otros factores a la vacunación, la aparición de cepas menos virulentas, y el desarrollo de inmunidad natural. En nuestro estudio, los pacientes que se realizaron estudios de control post-COVID previamente al inicio de la campaña de vacunación presentaron mayor prevalencia de compromiso en el ecocardiograma, en comparación con los pacientes luego de esta fecha, y esta relación resulta independiente de otras características basales. Una revisión sistemática reciente, aunque con gran heterogeneidad, demostró una relación positiva entre la vacunación y la reducción de la prevalencia de síntomas post-COVID. (30) No obstante, otros estudios reportan ausencia de relación e incluso aumento de los síntomas luego de la vacunación. (31,32) Por otro lado,

un estudio retrospectivo multicéntrico a gran escala concluyó que la vacunación para COVID-19 resulta en una reducción de “eventos nuevos cardiovasculares”, refiriéndose a cualquier tipo de patología cardíaca, ya sea infarto o hipertensión, así como diabetes, enfermedad tiroidea, entre otros. (33) A nuestro entender, ningún estudio a la fecha ha relacionado directamente la vacunación con una reducción de hallazgos de injuria cardíaca por imágenes, que como fue señalado previamente, no guarda estricta relación con la presencia de síntomas. Finalmente, existe incluso cierta evidencia en el mundo real de miocarditis secundaria a la propia vacunación, pese a que este no fue un evento adverso reportado en los estudios randomizados pivotaes de las vacunas respectivas. (34-37) Estudios a gran escala han demostrado ya que la incidencia de miopericarditis secundaria a la infección por COVID-19 resulta más alta que la secundaria a la vacunación, (38) por lo que se entiende que los beneficios de esta exceden ampliamente a los riesgos.

Este es el primer estudio en nuestro medio en evaluar mediante ecocardiograma la relación de la injuria cardíaca post-COVID en el ámbito ambulatorio con la gravedad del cuadro agudo, los síntomas persistentes, y la vacunación.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, dado el diseño observacional de nuestra investigación, sesgos y factores confundidores podrían estar presentes. En segundo lugar, por las características socioeconómicas de la población que acude habitualmente a nuestro centro, los pacientes podrían tener un mejor y más estrecho control de su salud, lo cual podría contribuir a seleccionar una población menos enferma.

Finalmente, cabe resaltar que, si bien elegimos como punto de corte para comparar los grupos pre y post vacunación a la fecha de inicio de la campaña de vacunación en Argentina con el fin de evitar incluir pacientes vacunados, aunque sea con una dosis en el

grupo de no vacunados, es esperable que muchos de los pacientes del grupo vacunados no cuenten con lo que se entiende como un esquema de vacunación completo al momento del estudio. Asimismo, si bien el número es muy bajo, algunos pacientes que se enrolaron en protocolos de investigación de vacunas, los cuales recibieron alguna dosis antes del inicio de la campaña nacional, podrían ser erróneamente incluidos en el grupo de no vacunados.

CONCLUSIONES

La prevalencia de injuria cardíaca evaluada mediante ecocardiograma luego de la infección por COVID-19 fue de 3,9%. Se observó una asociación significativa entre cuadros iniciales de mayor gravedad y hallazgos de injuria, no así con los síntomas persistentes post-COVID. Los pacientes que consultaron luego del inicio de la campaña de vacunación presentaron menos prevalencia de injuria cardíaca en comparación con los pacientes de la primera ola pre vacunación. Esto podría implicar que realizar de manera rutinaria un ecocardiograma luego de la infección por COVID-19 es la mejor manera de seguir a estos pacientes para detectar compromiso cardíaco, independientemente de los síntomas, y particularmente en aquellos que presentaron cuadros agudos de mayor gravedad y no se encuentran vacunados.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature* 2020;579:265-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
2. World Health Organization. WHO coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Webpage]. 2022 (Updated 16/08/2022). Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
3. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666-87. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>
4. Guan WJ, Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
5. Hoang T, Tran Thi Anh T. Comparison of Comorbidities in Relation to Critical Conditions among Coronavirus Disease 2019 Patients: A Network Meta-Analysis. *Infect Chemother* 2021;53:13-28. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.0136>
6. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 2020;26:1017-32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
7. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
8. Center for disease Control and Prevention (CDC). Long COVID or Post-COVID Conditions [Webpage]. 2022. (Updated 11/07/2022). Disponible en: [https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html#:~:text=People%20with%20post%2DCOVID%20conditions%20\(or%20long%20COVID\)%20may,away%20or%20come%20back%20again.](https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html#:~:text=People%20with%20post%2DCOVID%20conditions%20(or%20long%20COVID)%20may,away%20or%20come%20back%20again.)
9. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res* 2020;116:1097-100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>
10. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-10. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>
11. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL, Russak AJ, Paranjpe I, Richter F, et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized With COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.06.007>
12. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831-40. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>
13. Kim JY, Han K, Suh YJ. Prevalence of abnormal cardiovascular magnetic resonance findings in recovered patients from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Cardiovasc. Magn Reson* 2021;23:100. <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00792-7>
14. Parodi JB, Bobadilla Jacob P, Toledo GC, Micali RG, Iacino MP, Sotelo B, y cols. Compromiso cardíaco y su relación con la gravedad del cuadro agudo y los síntomas persistentes en la convalecencia de infección por COVID-19. *Rev. Argent Cardiol* 2021;89:332-9. <https://doi.org/10.7775/rac.es.v89.i4.20426>
15. Liu Q, Qin C, Liu M, Liu J. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10:132. <https://doi.org/10.1186/s40249-021-00915-3>
16. Marrone G, Nicolay N, Bundle N, Karki T, Spiteri G, Suija H, et al. Risk reduction of severe outcomes in vaccinated COVID-19 cases: an analysis of surveillance data from Estonia, Ireland, Luxembourg and Slovakia, January to November 2021. *Euro Surveill*. 2022;27:2200060. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.7.2200060>
17. Coronavirus. Definición de caso. Ministerio de Salud; Presidencia de la Nación [Webpage]. 2021. (Updated 30/12/2021). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/definicion-de-caso>
18. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1281-5. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>
19. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020. *Cell* 2020;181:271-80. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
20. Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation* 2020;142:68-78. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549>
21. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm* 2020;17:1463-71. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>
22. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265-73 <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
23. Barssoum K, Victor V, Salem A, Kumar A, Mubasher M, Hassib M, et al. Echocardiography, lung ultrasound, and cardiac magnetic resonance findings in COVID-19: A systematic review. *Echocardiography*. 2021;38:1365-1404. <https://doi.org/10.1111/echo.15152>
24. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53:737-54. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>

25. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021;374:1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>
26. Maleszewski JJ, Young PM, Ackerman MJ, Halushka MK. Urgent Need for Studies of the Late Effects of SARS-CoV-2 on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2021;143:1271-3. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051362>
27. Moulson N, Petek BJ, Drezner JA, Harmon KG, Kliethermes SA, Patel MR, et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation*. 2021;144:256-66. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824>
28. National commissioning guidance for post COVID services. NHS. England Nación [Webpage]. 2022. (Updated 01/07/2022). Disponible en: https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2022/07/C1670_National-commissioning-guidance-for-post-COVID-services_V3_July-2022-1.pdf
29. Paterson I, Ramanathan K, Aurora R, Bewick D, Chow CM, Clarke B, et al. Long COVID-19: A Primer for Cardiovascular Health Professionals, on Behalf of the CCS Rapid Response Team. *Can J Cardiol*. 2022;37:1260-2. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.05.011>
30. Mumtaz A, Sheikh AAE, Khan AM, Khalid SN, Khan J, Nasrullah A, et al. COVID-19 Vaccine and Long COVID: A Scoping Review. *Life* (Basel). 2022;12:1066. <https://doi.org/10.3390/life12071066>
31. Wynberg E, Han AX, Boyd A, van Willigen HDG, Verveen A, Lebbink R, et al. The effect of SARS-CoV-2 vaccination on post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): A prospective cohort study. *Vaccine* 2022;40:4424-31. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.090>
32. Scherlinger M, Pijnenburg L, Chatelus E, Arnaud L, Gottenberg JE, Sibilia J, et al. Effect of SARS-CoV-2 Vaccination on Symptoms from Post-Acute Sequelae of COVID-19: Results from the Nationwide VAXILONG Study. *Vaccines* (Basel). 2021;10:46. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010046>
33. Zisis SN, Durieux JC, Mouchati C, Perez JA, McComsey GA. The Protective Effect of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination on Postacute Sequelae of COVID-19: A Multicenter Study From a Large National Health Research Network. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac228. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac228>
34. Bozkurt B, Kamat I, Hotez P. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation* 2021;144:471-84. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135>
35. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med*. 2021;385:1078-90. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110475>
36. Simone A, Herald J, Chen A, Gulati N, Shen AY, Lewin B, et al. Acute Myocarditis Following COVID-19 mRNA Vaccination in Adults Aged 18 Years or Older. *JAMA Intern Med*. 2021;181:1668-70. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.5511>
37. Klein NP, Lewis N, Goddard K, Fireman B, Zerbo O, Hanson KE, et al. Surveillance for Adverse Events After COVID-19 mRNA Vaccination. *JAMA* 2021;326:1390-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.15072>
38. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 2022;28:410-22. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>