

MATERIAL SUPLEMENTARIO

Criterios y definiciones

Hallazgos anormales inespecíficos: antecedentes no relacionados con factores de riesgo para la COVID-19, síntomas actuales no relacionados con el aparato cardiovascular, electrocardiograma (ECG) con signos de hipertrofia ventricular izquierda o eje QRS desviado a la izquierda, ecocardiograma con leve hipertrofia ventricular izquierda, leve disfunción diastólica, leve agrandamiento de cavidades, hemibloqueo anterior izquierdo (HBAI) aislado. Todas las alteraciones en los valores de la rutina básica de laboratorio fueron consideradas inespecíficas.

Hallazgos anormales sospechosos: Síntomas actuales potencialmente cardiológicos (disnea, precordialgia, palpitaciones), taquicardia o bradicardia sinusal basales, signos compatibles con valvulopatías o insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, trastornos de conducción, caída de la fracción de eyección (FEy) o FEy < 40%, trastornos segmentarios de la motilidad.

Criterios de disfunción ventricular: progresión de clase funcional sin otro motivo no cardiológico que la justifique, y/o signos de insuficiencia cardíaca y/o caída de la FEy y/o aumento de pro-BNP.

Factores de riesgo para severidad de COVID-19: antecedente de cardiopatía, sobrepeso, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC)/asma, inmunodepresión.

Gravedad de etapa aguda de COVID-19

- Leve: pacientes que no requirieron internación o aporte de O₂
- Moderada: pacientes que requirieron internación y aporte de O₂ en sala de internación general.
- Grave: pacientes que requirieron ventilación de alto flujo (VAF) o internación en Unidad de terapia Intensiva (UTI) con o sin necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM).
- Taquicardia sinusal (TS) fue definida como FC en reposo ≥ 100 lpm; bradicardia sinusal (BS): FC en reposo ≤ 50 lpm por examen físico.

Estadística

Se construyó un modelo predictivo con el objetivo de evaluar el grupo de covariables que mejor predicen el riesgo de cardiopatía de novo en pacientes pos-COVID-19. Se analizaron las variables en cuanto a su prevalencia y distribución.

Se evaluó la relación de cada una de las variables con mortalidad mediante chi al cuadrado para variables categóricas y la prueba t de student o prueba U de Mann Whitney (también conocida como Wilcoxon rank-sum test) para las variables continuas según corresponda. Se consideró la limitación de incluir una variable por cada 10 eventos.

Se crearon las variables categóricas adulto mayor (≥ 65 años), leucocitosis (≥ 10 mil GB), QTc largo (≥ 440 ms), creatinina elevada (≥ 1 mg/dl) a partir de las

observaciones de su relación con las probabilidades logarítmicas (*log odds*) de cardiopatía de novo.

Luego se realizó una regresión logística simple con cada una de las variables seleccionadas (complicación cardiológica en internación, sexo, índice de masa corporal, adulto mayor, hipertensión arterial, diabetes, EPOC, gravedad, días de internación, QTc prolongado, leucocitosis, creatinina elevada, proteína C reactiva (PCR), urea, hematocrito menor a 40%). Se incluyeron las variables individualmente en el modelo múltiple (se seleccionaron aquellas con valor $p < 0.20$ en el univariado) y se decidió su permanencia en base al test de Wald ($p < 0.05$) y efecto confundidor sobre otras variables (se define confundidor si produce una variación del OR de otra variable $> 20\%$). Debido a que el objetivo fue construir un modelo predictor de cardiopatía de novo, se priorizó la naturaleza parsimoniosa de este.

El modelo final muestra que haber presentado complicaciones cardiológicas intra-COVID, ser una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), presentar QTc ≥ 440 msec en el ECG y leucocitosis ≥ 10 mil fueron predictores independientes de desarrollar cardiopatía de novo en pacientes post-COVID, con p de Wald significativa. Se observa una tendencia a la significación estadística cuando se trata de pacientes con edad ≥ 65 años y creatinina ≥ 1 mg/dl, que se considera clínicamente relevante, ya que cabe la posibilidad de falta de poder por el reducido tamaño de la muestra y el valor de p de Wald al ser muy cercano al punto de corte. En cuanto al peso de cada variable, se observó que el QTc prolongado presentó el mayor OR, seguido de leucocitosis, EPOC, complicaciones cardiológicas intra-COVID, pacientes ≥ 65 años y, finalmente, la creatinina ≥ 1 mg/dl.

La calibración del modelo fue adecuada con la prueba de Hosmer Lemeshow no significativa. El ABC del modelo es 0,77.

Resultados de otros estudios

Se realizaron 18 registros de Holter. Seis de ellos presentaron arritmia ventricular compleja ya detectada en ECG basal. En 6 pacientes con taquicardia sinusal en el ECG, el Holter mostró adicionalmente arritmias supraventriculares leves o registro normal.

Se realizó RMI en 9 pacientes. En 3 hubo hallazgos compatibles miocarditis y en 6 se detectaron diversas alteraciones inespecíficas. Se realizaron 5 CCG, 2 de ellas normales.

TABLAS

Tabla I: Datos Demográficos y antropométricos

Edad: 52±13 años (mediana: 54) (rango: 20-85)

Genero	Total n (%)
Hombres	128 (52)
Mujeres	118 (48)
BMI	29.2±5.7 (28.4)
Normal	59 (24)
Sobrepeso	101 (41)
Obesidad	87 (35)
País origen	
Argentina	142 (58)
Otro	104 (42)
Etnia	
Caucásica	150 (61)
Amerindio	96 (39)

Tabla II- Antecedentes

	n (%)
Algún Antecedente	175 (71)
Cardiopatía conocida	38 (15)
Chagásica	9 (4)
Cardiopatía isquémica	4 (2)
Prolapso de válvula mitral- MS familiar	1 (0,4)
Miocardiopatía	12 (5)
Trastornos de conducción	9 (4)
Arritmia ventricular	8 (3)
Fibrilación/aleteo auricular	6 (2)
Procedimientos	
Ablación	2 (1)
Cardioversión eléctrica o farmacológica	4 (2)
Revascularización	1 (0,4)
Reemplazo Valvular Aórtico	3 (1)
Portador de marcapasos o Cardiodesfibrilador	3 (1)
Otros antecedentes	
Hipertensión arterial	63 (26)
Sobrepeso	188 (76)
Diabetes	39 (16)
EPOC/asma	21 (8)
Otros	107 (43)
# Factores de riesgo	
0	130 (53)
1	79 (32)
2	27 (11)
3 ó más	10 (4)
Medicación	
Alguna medicación	116 (47)
IECA	53 (21)
Beta Bloqueantes	22 (9)
Bloqueantes Ca+	9 (4)
Hipoglucemiantes	33 (13)
Estatinas	24 (10)
AINE	9 (4)
Otros	72 (29)
Vacunación (n: 193)	
Ninguna	127 (52)
Influenza	60 (24)
Neumococo	33 (13)
Ambas	29 (12)
Síntomas Pre-infección	
Ninguno	199 (81)
Disnea	11 (4)
Precordialgia	3 (1)
Tos	7 (3)
Palpitaciones	6 (2)
Otros	20 (8)
ECG previo (37)	

Normal	10
Patológico	27
Clase Funcional Previa	
CF I	226 (92)
CF II	19 (8)
CF III	1 (0,4)

Tabla III- Etapa Aguda de COVID-19

Lugar	N (%)
Internado	193 (78)
Domicilio/Hotel	53 (22)
Días internación	16.5±13 (13) (4-96)
Motivo de Internación	
COVID-19	241 (98)
Guillain Barre	1 (0,4)
Taquicardia ventricular sostenida	1 (0,4)
ACV	1 (0,4)
Insuficiencia Cardíaca	2 (0,8)
Síntomas durante COVID-19	
Ninguno	12 (5)
Generales*	168 (68)
Fiebre	154 (63)
Dolor torácico	27 (11)
Tos	125 (51)
Anosmia/Ageusia	69 (28)
Síntomas Digestivos	40 (16)
Vías respiratorias altas	13 (5)
Neurológicos	4 (2)
Odinofagia	34 (14)
Disnea	117 (48)
Palpitaciones	10 (4)
Precordialgia	12 (5)
Síncope	5 (2)
Complicación cardiológica en Internación	45 (18)
Arritmica	7 (4)
Shock	3 (1,5)
Aumento troponina/CPK	29 (15)
Dilatación Ventricular	1 (0,5)
Hipertensión arterial severa	2 (1)
Insuficiencia cardíaca	5 (2,5)
Pericarditis	1 (0,5)
TEP intra-COVID	18 (7)
Requerimiento de O2 suplementario	150 (61)
Internación UTI	34 (14)
ARM	20 (8)
VAF†	25 (10)
Gravedad	
COVID leve	91 (37)
COVID moderado	96 (39)
COVID Grave	59 (24)

*Síntomas generales: astenia-adinamica-inapetencia-mialgia-artralgia-malestar-cefalea

†VAF: Ventilación de alto flujo

Evaluación post COVID

Tabla IV. Interrogatorio

	N (%)
Días al alta	62.8±42 (47)(14-291)
<=30	30 (12)
31-60	124 (50)
61-90	43 (17)
>91	45 (18)
Mediana días	114
Síntomas	
Ninguno	58 (24)
Astenia-adinamia	74 (30)
Mialgia-artralgia	19 (8)
Trast del sueño	14 (6)
Dolor torácico	29 (12)
Potencialmente Cardiológicos	108 (44)
Disnea	68 (28)
Palpitaciones	24 (10)
Precordialgia	24 (10)
Otros	53 (22)
Neurológicos	26 (11)
Digestivos	5 (2)
Psicológicos/cognitivos	9 (4)
Tos	9 (4)
Ptes con Síntomas	
A los 30 días del alta	24/30 (80)
A 30-60 días del alta	92/124(74)
A 61-90 días del alta	33/43(77)
>90 días del alta	36/45 (80)
CF actual	
Igual	130 (53)
Peor	116 (47)
CF II	64 (26)
CF III-IV	7 (3)
Medicación	
Ninguna	110 (45)
IECA	49 (20)
Beta Bloqueantes	20 (8)
Bloqueantes Cálcidos	13 (5)
Hipoglucemiantes	27 (11)
Insulina	8 (3)
Estatina	24 (10)
Anticoagulantes	23 (9)
Diuréticos	14 (6)
Corticoides	19 (8)
Broncodilatadores	11 (4)
AINE	21 (9)
Anticonvulsivantes	3 (1)
Otros	35 (14)

Tabla V- Examen físico

	X±DE (mediana)
Presión arterial sistólica sentado (mmHg)	134.8±20 (133)
Presión arterial diastólica sentado (mmHg)	87.8±13.9 (88)
Frecuencia cardíaca sentado (lpm)	79.6±13.9 (78)
Presión arterial sistólica sentado (mmHg)	n (%)
=< 100	8 (3)
101-135	128 (52)
136-160	84 (34)
>=161	27 (11)
Frecuencia cardíaca sentado (lpm)	
< 60	7 (2)
60-90	182 (74)
>=90	59 (24)
Δ Presión arterial sistólica Sentado-Parado	
Caída > 20 mmHg	12 (5)
Frecuencia cardíaca parado > 100 lpm	37 (15)
Δ frecuencia cardíaca Sentado-Parado	
Descenso o sin cambios	54 (22)
Incremento 0 <=10 lpm	155 (63)
Incremento 10-20 lpm	34 (14)
>30 lpm	3 (1)
Signos de Insuficiencia Cardíaca izquierda	10 (4)
Signos de Insuficiencia Cardíaca derecha	12 (5)
Auscultación Cardíaca	
Normal	211 (86)
Ruidos hipofonéticos	5 (2)
R2 desdoblado	2 (1)
Soplo Sistólico	27 (11)
R4	1 (0,4)
Auscultación Pulmonar	
Normal	224 (91)
Rales	7 (3)
Sibilancias	12 (5)
Hipoventilación	3 (1)

Tabla VI. ECG

	X±DE (mediana)
Frecuencia cardíaca (lpm)	77.7±13.8 (75)
PR (ms)	155.3±22 (160)
P (ms)	97±17 (90)
QRS (ms)	81.2±15 (80)
QT (ms)	363±27 (358)
QTc (ms)	410±27 (409)
QTd (ms)	38.5±15.6 (40)
	N (%)
Ritmo Sinusal	243 (99)
Fibrilación/aleteo auricular, ritmo de marcapasos	3 (1,2)
Frecuencia cardíaca ≥ 100 lpm	27 (11)
Frecuencia cardíaca ≥ 90	52 (21)
QRS ≥ 110 ms	12 (5)
AQRS < 0 grado	61 (25)
Ondas Q	10 (4)
R' V1-V2	8 (3)
Repolarización precoz	1 (0,4)
QRS Mellado	10 (4)
Escasa progresión de R	8 (3)
ST	
Isquemia	3 (3)
Trastornos secundarios	17 (7)
Trastornos inespecíficos	34 (14)
QTc > 450 ms	19 (8)
Trastornos de conducción	32 (13)
BCRD	6 (2)
BCRD+HBAI	3 (1)
BCRI	3 (1,2)
HBAI	17 (7)
BAV 1	2 (0,8)
BAV 2	1 (0,4)
Arritmias	50 (20)
Taquicardia sinusal (>100 lpm)	13 (5)
Bradycardia sinusal	4 (2)
Extrasistolia supraventricular	5 (2)
Taquicardia supraventricular	2 (0,8)
Fibrilación/aleteo auricular	3 (1,2)
Extrasistolia ventricular	18 (7)

Tabla VII- Laboratorio

	X±DE (mediana)
Hematocrito (%)	41.1±4.3 (41)
Glóbulos Blancos (mm ³)	7417±1964 (7100)
Glucemia (mg/dl)	106±27 (101)
Urea (mg/dl)	32±12 (30)
Na ⁺ (mmol/l)	140±3 (140)
K ⁺ (mmol/l)	4.3±0.4 (4.3)
Creatinina (mg/dl)	0.8±0.3 (0.8)
Bilirrubina total (mg/dl)	0.6±0.4 (0.5)
Proteína C reactiva(mg/dl)	0.7±2.2 (0.3)
Pro BNP (pg/ml)	54.8±237 (10)
Troponina (ng/l)	6.8±21 (3)
	N (%)
Hematocrito < 35	15 (6)
Leucocitos >10000	24 (10)
Glucemia >110	66 (27)
Urea >40	39 (16)
Creatinina >1.1	20 (8)
Bilirrubina Total >1.1	12 (5)
Enzimas hepáticas Elevadas	24 (10)
PCR	
<0,6	192 (78)
Elevada	51(21)
>1	27 (11)
Pro BNP	
<10	119 (48)
10-100	118 (48)
>100	10 (4)
Troponina	
<3.2	177 (72)
3.2-18	47 (19)
>18	18 (8)
Dímero D (n: 151)	
> 230 (ng/ml DDU)	57 (38)
>400	30 (20)

Tabla VIII- Ecocardiograma (N: 223)

	X±DE (mediana)
Diámetro diastólico de VI	50.1±8.3 (50)
Diámetro sistólico deVI	30.6±5.2 (30)
Septum	9.4±1.6 (9.5)
Pared posterior VI	9 ±1.5 (9)
Aurícula izquierda	39±5.4 (39)
Raíz de aorta	32.3+-4.3 (32)
FEy por Simpson	61.9+-7.1 (63)
FEy por Strain	56.8+-6.3 (57)
Diámetro de ventrículo derecho basal	36.4±4.5
Diámetro de ventrículo derecho medial	28.1±5.3
TAPSE	23.3±3.3
Presión arteria pulmonar	27±8 (25)
Strain (n: 70)	-18.7+-3.2 (-19)
	N (%)
Diámetro diastólico de VI > 54	42 (17)
Hipertrofia concéntrica	13 (5.2)
Hipertrofia septal	8 (3.3)
Dilatación de Aurícula izquierda	93 (38)
Función ventricular izquierda	
Normal	232 (94.3)
Depresión leve	9 (3.7)
Depresión moderada	2 (0.9)
Depresión severa	2 (0.9)
Strain menor -18% (n:70)	20 (28)
Trastornos segmentarios de motilidad	5 (2)
Aumento de tamaño de ventrículo derecho	42 (17)
Depresión de función de ventrículo derecho	9 (3.6)
Derrame pericárdico leve	4 (2)
Estenosis aórtica leve	3 (1.5)
Estenosis aórtica crítica	1 (0.7)
Insuficiencia aórtica leve	44 (18)
Estenosis mitral leve	1 (0.7)
Insuficiencia mitral leve	71 (29)
Insuficiencia mitral moderada	11 (4.5)
Insuficiencia mitral severa	2 (0.7)
Insuficiencia tricuspidea moderada	11 (4.5)
Insuficiencia pulmonar leve	22 (9)
Presión arteria pulmonar > 25 mmHg (96)	79 (32)
Presión arteria pulmonar > 30 mmHg (96)	32 (13)

Tabla IX- Comparación entre pacientes evaluados en la primera y segunda Ola

	Año 2020	Año 2021	P
Nacionalidad Argentina	63 (57%)	79 (58%)	0,89
Etnia caucásica	54 (49%)	96 (70%)	0,0007
Sexo masculino	57 (52%)	71 (52%)	1
IMC normal	25 (23%)	33 (24%)	0,88
Sobrepeso	84 (76%)	103 (76%)	1
Medicación previa	49 (44%)	67 (49%)	0,52
Cardiopatía previa	11 (10%)	27 (20%)	0,035
# Factores de riesgo			
0	58 (53%)	72 (53%)	1
1	35 (32%)	44 (32%)	1
2-4	17 (15%)	20 (15%)	1
Internación	97 (88%)	96 (70%)	0,0001
Severidad de COVID			
Leve	41 (37%)	50 (37%)	1
Moderado	34 (31%)	62 (45%)	0,02
Grave	35 (32%)	24 (18%)	0,01
Requerimiento de O ₂	64 (58%)	86 (63%)	0,43
Requerimiento de ARM	12 (11%)	8 (6%)	0,16
Complicación Cardiológica Intra COVID	17 (15%)	28 (20%)	0,32
HCDN	26 (24%)	36 (26%)	0,65