



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Journal Pre-proof

Cor pulmonale agudo en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19

Luis Zapata MD PhD Juan Carlos Suárez-Montero MD Matías
Nicolás Flores-Orella MD Elías Miguel Morales-Alarcón MD Ana
Segarra José Alberto Santos-Rodríguez MD



PII: S0210-5691(22)00010-9

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medin.2021.12.016>

Reference: MEDIN 1741

To appear in: *Medicina intensiva*

Received Date: 8 October 2021

Accepted Date: 28 December 2021

Please cite this article as: Zapata L, Suárez-Montero JC, Flores-Orella MN, Morales-Alarcón EM, Segarra A, Alberto Santos-Rodríguez J, *Cor pulmonale* agudo en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19, *Medicina intensiva* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.12.016>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

CARTA CIENTÍFICA

***Cor pulmonale* agudo en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19.**

***Acute cor pulmonale* in patients with acute respiratory distress syndrome due to COVID-19.**

AUTORES

- Luis Zapata, MD PhD. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.
- Juan Carlos Suárez-Montero, MD. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.
- Matías Nicolás Flores-Orella, MD. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.
- Elías Miguel Morales-Alarcón, MD. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.
- Ana Segarra. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.
- José Alberto Santos-Rodríguez, MD. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

Autor por correspondencia: Luis Zapata. LZapata@santpau.cat

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 89, 08041 Barcelona. España

Palabras en el texto: 999

Palabras clave: Cor pulmonale agudo, SDRA, COVID-19, Tromboembolismo pulmonar, ecocardiografía, paciente crítico, ventilación mecánica.

Sr Editor

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) continúa siendo un problema de salud pública en todo el mundo. Si bien la mayoría de pacientes han cursado de forma relativamente leve, ha habido una incidencia sin precedentes de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) (1). A pesar de los avances en su manejo, la mortalidad por SDRA secundario a COVID-19 en nuestro medio es del 25-40% (2). Existe evidencia de que la afectación del ventrículo derecho (VD) en forma de *cor pulmonale agudo* (CPA) es un factor asociado con una mayor mortalidad en el SDRA no-COVID (3), habiéndose desarrollado una puntuación de riesgo de CPA para guiar la indicación de ecocardiografía en estos pacientes (4). También se ha descrito disfunción del VD en los pacientes con SDRA por COVID-19 (5), sin embargo los datos sobre la prevalencia de CPA en estos pacientes son escasos.

Durante los meses de enero-mayo de 2021, realizamos un estudio prospectivo observacional en el Servicio de Medicina Intensiva (SMI) de un hospital terciario universitario, con el propósito de describir la incidencia y los factores predictores de CPA en los pacientes afectados de SDRA por COVID-19 sometidos a ventilación mecánica invasiva.

El estudio fue aprobado por el comité institucional de ética en investigación y ensayos clínicos. Se recogieron de forma prospectiva todos los pacientes ingresados en el SMI con necesidad de ventilación mecánica invasiva y diagnóstico mediante PCR de infección por SARS-CoV-2. El diagnóstico de SDRA se realizó según los criterios de Berlín (6). El diagnóstico de CPA se realizó mediante ecocardiografía transtorácica,

realizada dentro de los primeros 3 días de ventilación mecánica, al visualizar en la vista apical de cuatro cámaras un VD dilatado, definido como cociente área telediastólica VD / área telediastólica del ventrículo izquierdo $> 0,6$; junto a la presencia de discinesia septal en la vista paraesternal de eje corto (7). El cálculo de la presión sistólica de la arteria pulmonar y de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo se realizaron siguiendo las recomendaciones publicadas (8). Las variables continuas se presentan como media e intervalo de confianza 95% o mediana [rango intercuartil] y se compararon mediante test de t de Student o U de Mann-Whitney según fuera apropiado. Las variables categóricas se presentan como número y porcentaje, se compararon mediante el empleo del chi cuadrado o test exacto de Fisher. Para evaluar los factores independientes asociados a la presencia de CPA se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística con selección automática de las variables “hacia atrás”, incluyendo las variables que resultaron significativas en el análisis bivariado, y aquellas descritas en estudios similares (4) adaptando el punto de corte al presente estudio por el método de Youden.

Durante el período de estudio ingresaron 136 pacientes con el diagnóstico de neumonía grave por COVID-19, 18 se manejaron de forma no invasiva con cánulas nasales de alto flujo. Finalmente, 118 pacientes precisaron ventilación mecánica invasiva con el diagnóstico de SDRA por COVID-19. De ellos, se obtuvo un estudio ecocardiográfico completo dentro de los primeros 3 días de ventilación mecánica invasiva en 44 pacientes. Los pacientes tuvieron una edad media de 66 años (63-69) con una puntuación de SAPS II en las primeras 24 horas de ingreso de 32 (28-37) y el 75% fueron hombres. La incidencia de CPA fue del 18,2% (8/44, intervalo de confianza del 95%, 6-30%). Los pacientes con CPA ingresaron con mayor gravedad según puntuación en la escala de SAPS II (45 vs. 30), no existieron diferencias significativas en cuanto al

resto de parámetros poblacionales, analíticos, respiratorios ni hemodinámicos analizados (Tabla 1). No existió diferencia significativa en la puntuación de riesgo de CPA entre el grupo con CPA y el no-CPA. A lo largo del ingreso en el SMI, se realizó una tomografía computerizada en una proporción similar de pacientes en ambos grupos (62% vs. 50%, $p = 0,701$), sin embargo, en los pacientes en los que se detectó CPA, la tomografía se realizó de forma precoz comparado con el subgrupo no-CPA (4 días vs. 9 días, $p < 0,001$) (Tabla 1). No existieron diferencias significativas en los días de ventilación mecánica, estancia en el SMI u hospitalaria. Los pacientes con CPA tuvieron un riesgo aumentado de muerte a los 90 días del ingreso en el SMI RR 6,82 [IC 95%, 1,18-39.25]. En el análisis multivariante (Tabla 2) tan solo un SAPS > 35 puntos y la presencia de tromboembolismo pulmonar se asociaron con el CPA.

En la población de estudio, que representa el 38% de los pacientes en ventilación mecánica invasiva, la incidencia de CPA fue similar a la publicada con anterioridad en pacientes con SDRA no-COVID (19-25%) (3). Sin embargo, nuestros datos muestran que el mecanismo fisiopatológico es diferente. En los pacientes con SDRA no-COVID el CPA se asocia a factores relacionados con la mecánica pulmonar (*driving pressure*) y a factores asociados con el intercambio de gases (hipoxemia e hipercapnia) (4). En el presente estudio, en pacientes con SDRA COVID, el principal mecanismo estuvo asociado a la presencia de fenómenos tromboembólicos en los vasos sanguíneos pulmonares. Nuestros resultados coinciden en este sentido con un estudio recientemente publicado (9). Si bien en el estudio de Cavaleiro et al se reporta una incidencia de CPA en la población COVID (38%) mayor que la descrita en la población no COVID, también se muestra que el factor principal relacionado con la presencia de CPA en el SDRA COVID es la coexistencia de tromboembolismo pulmonar. En pacientes COVID ingresados en el SMI con SDRA la coexistencia de una inflamación endotelial,

alteraciones sistémicas de la coagulación y fenómenos locales en los capilares pulmonares, secundarios a la hipoxemia profunda, hacen que la incidencia de tromboembolismo pulmonar sea mayor que en pacientes con SDRA secundario a neumonías víricas no-COVID (10).

En resumen, en pacientes con SDRA COVID la coexistencia de CPA se relaciona principalmente con la presencia de fenómenos tromboembólicos pulmonares. El hallazgo de un CPA en estos pacientes debería motivar un estudio mediante tomografía computerizada para descartar el tromboembolismo pulmonar. Estos hallazgos deberían confirmarse en estudios más amplios.

Agradecimientos: Los autores agradecen el trabajo de todos los profesionales del Servicio de Medicina Intensiva.

Lista de abreviaturas:

SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo

CPA: *cor pulmonale agudo*

VD: Ventrículo derecho

SMI: Servicio de Medicina Intensiva

SAPS II: SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

Contribución de los autores

LZ, JCS diseñaron el estudio, recogieron datos, analizaron los datos y escribieron el manuscrito. MFO, EMM y AS recogieron datos. JAS analizó los datos y escribió el manuscrito. Todos los autores han leído y aprueban la versión final del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239–42.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
2. González-Castro A, Cuenca Fito E, Fernandez-Rodriguez A, Escudero Acha P, Rodríguez Borregán JC, Peñasco Y. High flow oxygen therapy in the treatment of SARS-CoV-2 pneumonia. *Medicina intensiva*. 2021.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.12.004>
3. Sato R, Dugar S, Cheungpasitporn W, Schleicher M, Collier P, Vallabhajosyula S, et al. The impact of right ventricular injury on the mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2021;25(1):172. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03591-9>
4. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Bégot E, Repessé X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):862–70. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-4141-2>
5. Chotalia M, Ali M, Alderman JE, Kalla M, Parekh D, Bangash MN, et al. Right Ventricular Dysfunction and Its Association With Mortality in Coronavirus Disease 2019 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2021;49(10):1757–68. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000005167>
6. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*.

- 2012;307(23):2526–33. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.5669>
7. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest*. 1997;111(1):209–17.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.111.1.209>
8. Fraile Gutiérrez V, Ayuela Azcárate JM, Pérez-Torres D, Zapata L, Rodríguez Yakushev A, Ochagavía A. [Ultrasound in the management of the critically ill patient with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): narrative review]. *Med intensiva*. 2020;44(9):551–65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2020.04.016>
9. Cavaleiro P, Masi P, Bagate F, Humières T, Dessap AM. Acute cor pulmonale in Covid - 19 related acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* [Internet]. 2021;1–3. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-021-03756-6>
10. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089–98. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>

Tabla 1. Principales diferencias entre los pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19 sin y con *Cor pulmonale agudo*.

	N	Todos (n = 44)	No CPA (n = 36)	CPA (n = 8)	p
Edad (años)	44	66 (63-69)	65 (62-69)	70 (63-77)	0,276
Sexo (hombres)	44	33 (75%)	26 (72%)	7 (87,5%)	0,656
SAPS II 24h de ingreso	41	32 (28-37)	30 (26-34)	45 (29-61)	0,005
Días síntomas antes UCI	44	10 (9-11)	10 (9-11)	9 (5-12)	0,272
Comorbilidades					
Hipertensión arterial	44	24 (55%)	19 (53%)	5 (62%)	0,710
Diabetes mellitus	44	14 (32%)	11 (31%)	3 (37%)	0,695
Insuficiencia cardiaca	44	2 (5%)	2 (6%)	0	1
EPOC	44	5 (11%)	4 (11%)	1 (12%)	1
Fracaso renal crónico	44	3 (7%)	3 (8%)	0	1
Parámetros ventilatorios en el momento de la ETT					
VC (ml/Kg)	44	5,9 (5,6-6,1)	5,9 (5,6-6,1)	6 (5-7)	0,712
FR (cliclos/minuto)	44	24 (23-25)	24 (23-25)	23 (20-27)	0,552
PEEP (cmH ₂ O)	44	13 (12-13)	13 (12-13)	12 (10-15)	0,538
P. meseta (cmH ₂ O)	44	23 (23-24)	23 (23-24)	24 (22-25)	0,799
DP (cmH ₂ O)	44	11 (10-12)	11 (10-12)	12 (9-15)	0,379
Compliancia (ml/ cmH ₂ O)	44	36 (33-40)	37 (33-40)	34 (21-46)	0,484
Prono el día de la ETT	44	35 (79%)	29 (80%)	6 (75%)	1
Parámetros hemodinámicos en el momento de la ETT					
PAS (mmHg)	44	114 (110-119)	115 (110-120)	112 (97-126)	0,558
PAD (mmHg)	44	61 (58-64)	61 (60-65)	60 (54-66)	0,677
FC (pulsaciones/minuto)	44	83 (78-87)	82 (77-86)	89 (76-102)	0,198
Shock	44	19 (43%)	15 (43%)	4 (50%)	1
TAPSE (mm)	44	19 (16-21)	20 (19-21)	15 (12-18)	0,005
PSAP (mmHg)	24	38 (34-43)	34 (28-40)	44 (41-46)	0,034
Datos analíticos en el momento de la ETT					
PaO ₂ /FiO ₂	44	180 (157-204)	186 (159-212)	155 (90-220)	0,336
PaCO ₂ (mmHg)	44	46 (40-52)	46 (40-53)	45 (37-53)	0,843
pH	44	7,38 (7,36-7,40)	7,38 (7,36-7,40)	7,34 (7,29-7,39)	0,085
hs-TnT (ng/L)	38	11 [8-17]	10 [7-14]	37 [16-282]	0,137
NT-proBNP (ng/L)	31	301 [133-759]	271 [129-271]	980 [274-2705]	0,227
Dímero D (ng/mL)	44	1516 [880-3336]	1349 [827-2487]	2214 [1384-9211]	0,802
Procedimientos diagnósticos					
ACP Risk score	44	2 (1-2)	2 (1-2)	2 (1-3)	0,593
Día Ecocardiografía	44	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,738
TC Tórax	44	23 (52%)	18 (50%)	5 (62%)	0,701
Día TC tórax	23	8 (1-9)	9 (8-10)	4 (3-6)	<0,001
Diagnóstico TEP	44	9 (20,5%)	5 (13,9%)	4 (50%)	0,042
Datos evolución					
Días VMI	44	17 (12-22)	16 (11-21)	23 (3-45)	0,336
Días UCI	44	20 (15-25)	19 (14-24)	22 (3-42)	0,627
Días Hospital	44	30 (23-37)	31 (23-39)	26 (6-45)	0,620
Mortalidad a los 90 días	44	17 (38%)	11 (31%)	6 (75%)	0,04

N: Número de pacientes con el dato; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETT: ecocardiografía transtorácica; VC: Volumen corriente, FR: frecuencia respiratoria; PEEP: presión positiva al final de la espiración; DP: *driving pressure*; PAS: Presión arterial sistólica; PAD: Presión arterial diastólica; FC: Frecuencia cardíaca; PSAP: Presión sistólica de la arterial pulmonar; TAPSE: excursión sistólica del anillo tricuspídeo; hs-TnT : Troponina ultrasensible; ACP risk score: puntuación de riesgo para *Cor pulmonale agudo*, TC: tomografía computerizada; TEP: tromboembolismo pulmonar; VMI: ventilación mecánica invasiva; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 2. Análisis bivariado y multivariante de los parámetros relacionados con la presencia de *Cor pulmonale agudo* en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a COVID-19

	N	Análisis bivariado	Análisis multivariado
Driving pressure > 11 cmH ₂ O	44	1,49 (0,31-7,19), p = 0,71	Variable no conservada
PaO ₂ /FiO ₂ < 122	44	4,14 (0,83-20,79), p = 0,09	Variable no conservada
PaCO ₂ > 45 mmHg	44	1,57 (0,34-7,33), p = 0,69	Variable no conservada
SAPS II > 35	41	7,50 (1,21-46,51), p = 0,03	7,06 (1,19-52,11), p = 0,04
Diagnóstico de TEP	44	6,20 (1,16-33,17), p = 0,04	8,76 (1,17-65,58), p = 0,03

Los datos se presentan como OR [intervalo de confianza del 95%]. El modelo multivariante mostró una buena calibración según la evaluación de la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow (p = 0,981).

N: Número de pacientes con el dato; SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II; TEP: tromboembolismo pulmonar