

Impacto de la infección por SARS-CoV-2 sobre la perfusión miocárdica en pacientes derivados a centellograma cardíaco. *Análisis de una cohorte bicéntrica.*

Br. Lucía Astorga¹, Br. Maite Baritussio¹, Br. Micaela Berger¹, Br. Aldana Piriz¹, Br. Zoia Roslik¹,
Br. Guillermo Sánchez¹, Prof. Adj. Dr. Federico Ferrando², Asist. Dra. Soledad Murguía²,
Asist. Dra. Karina Bayardo³.

¹Ciclo de Metodología Científica II 2022, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

²Departamento de Cardiología, Centro Cardiovascular Universitario, Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Montevideo, Uruguay.

³Centro de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, Montevideo, Uruguay.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	6
METODOLOGÍA	7
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24
AGRADECIMIENTOS	25

RESUMEN

Introducción: La información disponible acerca del estado de la perfusión miocárdica en pacientes recuperados de COVID-19 es escasa, lo que limita el planteo de estrategias preventivas y terapéuticas específicas en distintas subpoblaciones de pacientes.

Objetivo: Caracterizar la perfusión miocárdica en pacientes con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 derivados a centellograma de perfusión miocárdica (CPM) sensibilizado con vasodilatadores.

Metodología: Se estudió una muestra de pacientes derivados consecutivamente a CPM en dos centros de Medicina Nuclear durante el período noviembre 2021 - septiembre 2022. Se conformaron dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia de antecedente de COVID-19. Tras una aproximación univariada, se realizó un análisis multivariado aplicando modelos de regresión logística múltiple para estimar el valor del antecedente de COVID-19 como potencial predictor de la presencia de cualquier resultado anormal del CPM, defectos reversibles compatibles con isquemia y defectos fijos compatibles con cicatriz de infarto.

Resultados: Se incluyeron 787 pacientes, con edad promedio de 63,6 años, 41,8% hombres, 35,2% diabéticos. Un total de 217 pacientes (27,6%) tenían EAC conocida. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de COVID-19 y la realización del CPM fue $30,51 \pm 25,26$ semanas. El antecedente de COVID-19 se comportó como una variable predictora de la presencia de cualquier defecto de perfusión en el CPM. Tras un análisis multivariado que excluyó aquellos pacientes con coronariopatía previa se comprobó que la infección por SARS-CoV-2 se asoció también con la presencia de cicatriz en la región anterior e isquemia en al menos dos territorios coronarios.

Conclusiones: En nuestra cohorte bicéntrica, la infección previa por SARS-CoV-2 se comporta como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de alteraciones en la perfusión miocárdica evidenciados por CPM. Los mecanismos que subyacen a estos cambios de la perfusión miocárdica merecen ser evaluados en profundidad.

Palabras clave: SARS-CoV-2, perfusión miocárdica, centellografía.

ABSTRACT

Introduction: The information available about the state of myocardial perfusion in patients recovered from COVID-19 is scarce, which limits the proposition of specific preventive and therapeutic strategies in different subpopulations of patients.

Objective: To characterize myocardial perfusion in patients with a history of SARS-CoV-2 infection referred to myocardial perfusion scintigraphy (CPM) sensitized with vasodilators.

Methodology: A sample of patients referred consecutively to CPM in two Nuclear Medicine centers was studied during the period November 2021 - September 2022. Two groups were formed according to the presence or absence of a history of COVID-19. After a univariate approach, a multivariate analysis was performed using multiple logistic regression models to estimate the value of a history of COVID-19 as a potential predictor of the presence of any abnormal CPM result, reversible defects compatible with ischemia, and fixed defects compatible with scarring. heart attack

Results: 787 patients were included, with a mean age of 63.6 years, 41.8% men, 35.2% diabetics. A total of 217 patients (27.6%) had known CAD. The time elapsed between the diagnosis of COVID-19 and the performance of the CPM was 30.51 ± 25.26 weeks. The history of COVID-19 acted as a predictor variable for the presence of any perfusion defect in the CPM. After a multivariate analysis that excluded patients with previous coronary artery disease, it was found that SARS-CoV-2 infection was also associated with the presence of a scar in the anterior region and ischemia in at least two coronary territories.

Conclusions: In our bicentric cohort, previous SARS-CoV-2 infection behaves as an independent risk factor for the development of myocardial perfusion abnormalities evidenced by CPM. The mechanisms underlying these changes in myocardial perfusion deserve further evaluation.

Keywords: SARS-CoV-2, myocardial perfusion, scintigraphy.

INTRODUCCIÓN

El 11 de marzo de 2020, la enfermedad causada por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud, reportándose más de 510.867.859 casos y más de 6.225.047 fallecidos en el mundo a la fecha (27 de abril de 2022). En Uruguay, desde los primeros casos confirmados el 13 de marzo de 2020, se han registrado más de 895.775 infectados. Esto ha constituido un enorme desafío para todo el Sistema de Salud local, con casi 7.200 fallecidos.¹

La infección por SARS-CoV-2 en humanos tiene diversas presentaciones clínicas, siendo la más frecuente la respiratoria. A nivel cardiovascular se han descrito diversas complicaciones durante el curso agudo de la infección, principalmente miopericarditis, insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio (IAM), arritmias y eventos tromboembólicos.^{2,3}

La persistencia de los síntomas luego de la infección aguda se conoce como “síndrome por COVID-19 prolongado”. Este cuadro es más frecuente en mujeres de mediana edad, sin factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y con formas leves de COVID-19. Dentro de este síndrome se incluye el ángor, cuyo mecanismo no es del todo conocido.⁴ Lamentablemente, la información disponible sobre el estado de la circulación coronaria en los pacientes que se recuperan del COVID-19 es escasa. Esto ha limitado el planteo de estrategias preventivas y terapéuticas específicas en distintas subpoblaciones de pacientes que sufrieron la enfermedad.

La siguiente experiencia utilizó una técnica no invasiva (funcional) de evaluación de isquemia, la centellografía de perfusión miocárdica (CPM), como herramienta dirigida a caracterizar el estado de la perfusión miocárdica tras la infección por SARS-CoV-2. Dicha técnica ha demostrado ampliamente su utilidad clínica para el diagnóstico y la estratificación de riesgo de la enfermedad arterial coronaria (EAC), principalmente en pacientes estables cuya probabilidad pretest es intermedia para EAC y en sujetos con EAC ya conocida.^{5,6,7}

MARCO TEÓRICO SOBRE EL TEMA DE INVESTIGACIÓN

El virus SARS-CoV-2 forma parte de la familia *Coronaviridae* e integra el dominio de los beta-coronavirus, causantes de infecciones altamente transmisibles en humanos. La puerta de entrada al organismo es el contacto de las mucosas nasofaríngea, bucal o conjuntival con las partículas virales contenidas en gotitas (mayores a 5 micras) o aerosoles (menores a 5 micras).⁸ La infección se desencadena por la unión de la proteína de superficie del virus al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) de la célula huésped, que se encuentra

principalmente en el epitelio alveolar, pero también en otras células como los miocitos cardíacos, las células epiteliales intestinales, el endotelio vascular y los riñones.⁹

Tras un período de incubación de 5 días, que puede variar desde 2 hasta 14 días, la COVID-19, suele progresar en 3 fases: una fase 1 está dada por la infección temprana con infiltración del parénquima pulmonar y proliferación inicial del virus; se continúa con la fase 2 o fase pulmonar determinada por el daño directo a los neumocitos, y finalmente la fase 3 de hiperinflamación sistémica, que se caracteriza por la amplificación de la respuesta inflamatoria del huésped con daño parenquimatoso a distancia. No obstante, no siempre están presentes las tres fases en todos los individuos infectados.^{9,2} La transmisibilidad se inicia alrededor de las 48 horas de inicio de los síntomas y se mantiene en forma variable, dependiendo de la severidad de la enfermedad y las características del huésped.⁸

DAÑO CARDIOVASCULAR AGUDO ASOCIADO AL COVID-19

En la infección aguda, el daño cardiovascular por SARS-CoV-2 puede manifestarse por mio y pericarditis, insuficiencia cardíaca aguda, infarto agudo de miocardio, arritmias y eventos tromboembólicos.² Estas complicaciones también podrían deberse a la potencial cardiotoxicidad de los antivirales y otras drogas utilizadas para el tratamiento.^{3,4}

La injuria miocárdica puede producirse tanto por la infección directa de los cardiomiocitos por el virus, mediada por los receptores de ECA2, o indirectamente, en el contexto de un estado proinflamatorio sistémico conocido como “tormenta de citoquinas”. La injuria miocárdica determina un grado variable de elevación de biomarcadores de injuria como las troponinas cardíacas, lo que a su vez es un factor de riesgo de mal pronóstico y un predictor de mortalidad.²

Las anomalías del tejido miocárdico han sido caracterizadas en detalle mediante algunas investigaciones que aplicaron resonancia magnética cardíaca (RMC). Dicha técnica ha confirmado que estos cambios son comunes durante la fase de recuperación de la enfermedad aguda por COVID-19. Sin embargo, aún no se conocen las relaciones causales de estos cambios tisulares con los síntomas y el desarrollo de eventos cardiovasculares.¹⁰ En relación con la probable afectación coronaria, ciertos estudios pusieron en manifiesto el papel de la infección por COVID-19 como factor predictor de resultados anormales en los estudios funcionales.^{11,12,13}

SÍNDROME COVID PROLONGADO Y COMPLICACIONES A LARGO PLAZO.

La guía NICE 2020 para el manejo de las complicaciones a largo plazo del COVID-19 define como COVID-19 agudo a la presencia de signos y síntomas por hasta 4 semanas. Más allá de este período, hasta las 12 semanas se considera que se trata de un estado de COVID-19 persistentemente sintomático (*“ongoing symptomatic COVID-19”*). Así, se establece que el síndrome post COVID-19 abarca los síntomas y signos desarrollados durante o luego de la infección por SARS-CoV 2, pero que continúan por más de 12 semanas y no son explicados por otra noxa. Por otra parte, se ha utilizado el término “COVID prolongado” (*“long COVID”*) para describir aquellos cuadros clínicos que continúan o se desarrollan luego de la fase aguda, incluyendo al COVID-19 persistentemente sintomático y al síndrome post COVID-19.¹³

Dicha expresión abarca manifestaciones respiratorias como disnea, tos y expectoración; neurológicas tales como cefalea, fatiga y desórdenes cognitivos y trastornos psiquiátricos; cardiovasculares como dolor torácico, palpitaciones e hipotensión ortostática; molestias gastrointestinales y osteoarticulares. Afecta predominantemente a pacientes con formas leve-moderadas de la enfermedad, sujetos jóvenes y mujeres. Sin embargo, no se ha dilucidado una correlación entre la severidad del COVID-19 y la persistencia de los síntomas.¹⁴

El mecanismo etiopatogénico que subyace a estos síntomas tampoco se conoce en profundidad. Se ha propuesto la presencia de un fenómeno inmunológico mantenido, dado por disfunción de las células T originada por la presentación de autoantígenos dando lugar a células T autorreactivas, al igual que ocurre en diversas enfermedades autoinmunes. En contraposición a lo anterior, se ha planteado que persiste cierto grado de inflamación no resuelta, debido a la persistencia del agente viral en el organismo; principalmente a nivel gastrointestinal (debido a una alta expresión de receptores ACE2 en el tracto digestivo, que da lugar a una replicación eficiente en estas células). Esto podría explicar la prevalencia de síntomas digestivos dentro del síndrome post COVID-19.¹⁴ No obstante, este argumento se suele relegar, dado que a partir de los 20 días de la infección aguda es infrecuente detectar partículas virales con capacidad infectante y/o replicativa. Por último, se le ha atribuido cierto rol al daño endotelial en la persistencia de las disfunciones orgánicas que se observan en forma alejada.¹⁵

ALTERACIONES DE LA PERFUSIÓN MIOCÁRDICA Y SÍNDROME POST-COVID

Se ha sugerido que algunos síntomas cardiovasculares comprendidos en dicho síndrome post COVID, tales como la disnea de esfuerzo y la angina de pecho, podrían traducir isquemia miocárdica secundaria a la afectación microvascular asociada al SARS-CoV-2. Se proponen que

varios mecanismos podrían estar implicados en esta respuesta vascular anómala, como daño directo sobre las células, desbalance del SRAA (por regulación a la baja de receptores ECA2, determinando una mayor concentración de angiotensina II circulante, que darían lugar a vasoconstricción, hipertrofia, fibrosis y daño oxidativo), disfunción endotelial, microtrombosis por el entorno protrombótico e inflamatorio, y disminución de la densidad capilar miocárdica.^{16,17,19} Además se han detectado valores elevados de numerosos marcadores séricos de disfunción endotelial (PDGF, VEGF, Syndecan-1, angiopoyetina-2) durante el curso de COVID-19 que se correlacionan con la severidad de la enfermedad y predicen una mayor mortalidad.^{17,18} A pesar de estas evidencias experimentales, ninguno de los biomarcadores descritos ha sido un predictor potente de injuria miocárdica en la práctica clínica.¹⁸

Sustentando el papel de la disfunción microvascular se ha demostrado que existe una disminución significativa de la reserva de flujo coronario (RFC) en los pacientes que han padecido de COVID-19; definiéndose ésta como la capacidad de aumentar el flujo coronario en respuesta a un incremento de la demanda metabólica. En un contexto isquémico, dicha RFC se encontraría disminuida por una reducción de las resistencias coronarias en reposo.

Asimismo, los pacientes recuperados de COVID-19 pueden presentar alteraciones de la perfusión similares a las halladas en aquellos pacientes con otras enfermedades propias del miocardio como por ejemplo la miocardiopatía hipertrófica, que exhiben cierta disfunción microvascular conocida como parte de su enfermedad, asociada a fibrosis perivascular e intersticial con remodelado adverso de las arteriolas coronarias.¹⁷

COVID-19 Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Más allá de las alteraciones descritas a nivel microvascular, la COVID-19 determina una mayor velocidad de progresión de las placas de ateroma; sugiriendo que la enfermedad por SARS-CoV-2 sería un nuevo factor pronóstico en la EAC.²⁰

En lo que respecta a los eventos cardiovasculares, los sobrevivientes a la enfermedad presentan un riesgo aumentado de falla cardíaca, arritmias e infarto. En efecto, el antecedente de esta enfermedad se correlaciona con un peor pronóstico de forma independiente a otros FRCV.²¹ Esto coincide con el aumento de los ingresos hospitalarios por IAM observado desde el inicio de la pandemia.²² Una posible explicación a esto radicaría en la patogenia de la propia infección, donde el estado inflamatorio sistémico florido desarrollado durante la fase aguda podría jugar un rol principal como “gatillo” de los síndromes coronarios agudos, induciendo la inestabilidad de la placa de ateroma en un contexto sistémico protrombótico.²³

OBJETIVOS

Objetivo general

Caracterizar la perfusión miocárdica en pacientes con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 derivados a CPM.

Objetivo específico

1. Analizar los defectos de perfusión miocárdica asociados al antecedente de COVID-19.
2. Detectar predictores de defectos de perfusión durante la pandemia COVID-19 con hincapié en la infección por SARS-CoV-2 previa como factor de riesgo.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio de cohorte histórico (retrospectivo o no concurrente), bicéntrico.

Población de estudio

Se dispuso de una muestra de 787 pacientes derivados a CPM en dos centros, uno del subsector público universitario (Centro de Medicina Nuclear e Imagenología Molecular del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”) y otro privado (Consultorio de Medicina Nuclear Ferrari-Ferrando-Páez), en el período comprendido entre el 1 de noviembre de 2021 y el 30 de septiembre de 2022. Se conformaron dos grupos, un grupo integrado por pacientes con el antecedente de diagnóstico positivo de COVID-19 (n = 351) y un grupo de pacientes sin este antecedente derivados durante el mismo período (n = 436). Se incluyeron todos los pacientes mayores de 40 años con probabilidad pretest al menos intermedia para enfermedad coronaria según sexo, edad y naturaleza de los síntomas, de acuerdo con la Guía ESC 2019 para el diagnóstico y tratamiento del Síndrome Coronario Crónico⁵ que fueron derivados a CPM consecutivamente en el período de estudio. Se excluyeron los pacientes con probabilidad pretest baja, en ritmo no sinusal, portadores de marcapasos, bloqueo completo de rama izquierda nativo (BCRI) o patrón de miocardiopatía dilatada en el CPM.

Diagnóstico de COVID-19

Se consideró con diagnóstico positivo de COVID-19 a aquellos pacientes, asintomáticos o sintomáticos, que presentaron un test RT-PCR positivo para la detección de SARS-CoV-2. Se clasificó la infección por SARS-CoV-2 según su severidad clínica en: asintomática o leve (pacientes sintomáticos que presentan rinitis, anosmia, ageusia, odinofagia, tos seca, fiebre, cefalea, malestar general, artromialgias y síntomas digestivos; que transcurrieron la enfermedad en domicilio); moderada (pacientes que desarrollan neumonía; quienes ingresan a sala de cuidados generales); y grave (cuando la forma de presentación amerita ingreso a unidad de cuidados intermedios o intensivos).

Centellografía de perfusión miocárdica

Para la sensibilización se utilizó un protocolo de estrés-reposo, en dos días separados, con estímulo vasodilatador (dipiridamol 0,56 mg/kg infundido en 4 minutos). A los 3 minutos de

finalizar el dipiridamol se inyectaron 15-25 mCi de ^{99m}Tc -MIBI. A los 60 minutos se obtuvieron imágenes tomográficas gatilladas con la onda r del ECG (*gated*-SPECT) en proyecciones de eje largo (horizontal y vertical) y eje corto transversal. En un día separado, se realizó el estudio de reposo. Las imágenes se adquirieron en equipos híbridos SPECT-CT (General Electric Infinia Hawkeye y MEDISO AnyScan 16). Los trazados ECG de superficie basales y postestrés vasodilatador se obtuvieron con un equipo digital (Exxer ECG, Argentina), promediando 6-9 latidos.²⁴

Para la adquisición y procesamiento de las imágenes se siguieron las recomendaciones técnicas de la Asociación Europea de Medicina Nuclear. Para definir la existencia, topografía y severidad de los defectos de perfusión se aplicó una escala semicuantitativa visual, mediante cortes tomográficos del miocardio del VI en eje corto y ejes largos vertical y horizontal. La perfusión se representó también en un mapa polar de 17 segmentos para las imágenes basales y postestrés. La perfusión se cuantificó visualmente en cada uno de los segmentos, aplicando una escala semicuantitativa de 0-4, donde: 0=perfusión normal, 1=reducción leve, 2=reducción moderada, 3=reducción severa y 4=perfusión ausente. La sumatoria de estos defectos se realizó tanto en el estudio de estrés como el de reposo. Esto permitió obtener los scores de suma en reposo (ESR, indicador de infarto o hibernación), en stress (ESS, indicador de infarto o isquemia) y diferencial (ESD, indicador de isquemia), los cuales presentan valor pronóstico demostrado. Del SPECT gatillado se obtuvieron los volúmenes cavitarios y la FEVI, en condiciones de reposo y postestrés. Se definió un estudio como anormal para secuela de infarto mediante un $\text{ESR} \geq 4$ y para isquemia como $\text{ESD} \geq 3$, combinado con la opinión de expertos. La presencia de isquemia moderada/severa se definió como un $\text{ESD} \geq 11$ e interpretación de expertos compatible. Las imágenes fueron interpretadas por dos médicos nucleares expertos, resolviendo las diferencias por consenso simple.

Análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables patronómicas y clínicas para el grupo con el antecedente de COVID-19 y el grupo sin éste: incluyendo edad [expresada en años], sexo [1: masculino, 0: femenino], tabaquismo, diabetes mellitus, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, obesidad (definida como un $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$), enfermedad renal crónica y EAC previa, entendiendo ésta última como el antecedente de IAM, cirugía de revascularización miocárdica o angioplastia transluminal percutánea [1: presencia, 0: ausencia para todas ellas]. Además, se registró el motivo del estudio, definiendo la indicación isquémica como la presencia de disnea,

ángor, alteraciones en el electrocardiograma basal o en esfuerzo sugestivas de isquemia y alteraciones imagenológicas que la sugieran [1: presencia, 0: ausencia]. Por último, se incluyó dentro de dicha caracterización el tratamiento farmacológico instituido, destacando la administración de IECA/ARA II, betabloqueantes, estatinas y ácido acetilsalicílico [1: recibe, 0: no recibe]. Se testeó la normalidad de las variables continuas mediante un Test de Kolmogórov-Smirnov; expresándolas como media \pm desvío estándar o mediana [RIC 25-75], según correspondiera. Se procedió a comparar los valores para ambos grupos mediante prueba de Student para muestras independientes, en caso de variables normales, y test de Mann Whitney para variables que no cumplan con esta condición. Para dichos análisis se definió la significancia estadística como un valor de $p < 0,05$.

Mediante regresión lineal simple se evaluó el valor del tiempo transcurrido entre el diagnóstico de COVID-19 y la realización del CPM (en semanas) como factor predictor de la presencia de un resultado anormal en dicho estudio, entendido como la presencia de defectos reversibles (isquemia) o fijos (cicatriz de infarto).

Se realizó luego un análisis univariado inicial con el fin de testear el potencial efecto predictor de determinadas variables de interés (infección previa por COVID-19 [0= ausencia 1=presencia], edad [en años], presencia de diabetes mellitus [0= ausencia, 1= presencia], antecedente enfermedad arterial coronaria conocida, antecedente de revascularización [0= ausencia, 1= presencia, para todas ellas], sexo [0= femenino, 1= masculino]) sobre la presencia de alteraciones en la perfusión [0= ausencia, 1= presencia], obteniendo el OR crudo junto con su respectivo IC al 95%, Aquellas que demostraron un valor de $p < 0,15$ fueron luego incluidas en el modelo de regresión logística múltiple.

A continuación, se aplicaron modelos de regresión logística múltiple dirigidos a estimar el valor del antecedente de COVID-19 como factor predictor de cualquier resultado anormal del CPM, de la presencia de isquemia centellográfica, isquemia extensa (definida como la isquemia en 2 o más territorios arteriales) e infarto/cicatriz, siendo estas últimas las variables de respuesta (dependientes). A estos modelos, se incorporarán como variables confusoras aquellas que hayan arrojado una tendencia a la asociación significativa en el modelo univariado ($p < 0,15$) y aquellas que se consideren relevantes desde el punto de vista clínico, independientemente de la evidencia estadística encontrada. A partir de este análisis se obtuvieron, como medida de riesgo, los OR ajustados con sus respectivos IC 95%, tomando en cuenta un valor- $p < 0,05$ como representativo de significancia estadística.

Se utilizó el software Graphpad Prism (versión 10.0) para todos los análisis y las construcciones gráficas.

Consideraciones éticas

Esta investigación se diseñó acorde al Decreto 158/019 que regula la investigación en seres humanos en Uruguay. Previo a la realización del CPM se solicitó un consentimiento informado por escrito, de acuerdo con los lineamientos docente-asistenciales de cada uno de los centros. Se procedió salvaguardando el anonimato y la confidencialidad de los datos de toda la muestra. Además, el proyecto se registró en la base de datos del Ministerio de Salud Pública y cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

Declaración de transparencia

Los autores de este proyecto declaran no tener conflictos de intereses.

RESULTADOS

Se incluyó un total de 787 pacientes pertenecientes a ambos centros; 264 pacientes del centro privado y 523 pacientes del centro público, todos derivados a CPM durante el período comprendido desde el 1 de noviembre de 2021 hasta el 30 de septiembre de 2022. La edad promedio fue de 63.6 años, 41,8% eran hombres y 35,2% eran diabéticos. Un total de 217 pacientes (27,6%) tenían EAC conocida. La cohorte “con COVID-19 previo” estaba integrada por 351 pacientes con el antecedente de infección por SARS-CoV-2 y la cohorte “sin COVID-19 previo” incluyó 436 pacientes. Dentro de los pacientes con COVID-19 previo, 313 pacientes cursaron una forma de infección asintomática/leve y 38 padecieron formas moderadas/severas.

En lo que respecta al tiempo transcurrido entre el diagnóstico de COVID-19 y la realización del CPM la media fue 30,51 semanas (DE \pm 25,26); no siendo significativo éste como factor predictor de la presencia de anomalías en el estudio funcional ($p=0,383$).

En la [tabla 1](#) se presentan las características basales de ambos grupos. Se destaca que la proporción de pacientes obesos fue significativamente mayor en el grupo con COVID-19 previo, así como, la media de edad fue menor en dicho grupo; no hallándose diferencias significativas en las otras variables.

Tabla 1. Características descriptivas de las cohortes estudiadas.

VARIABLES DE INTERÉS	TODOS (N=787)	CON COVID- 19 PREVIO (N=351)	SIN COVID-19 PREVIO (N=436)	valor p
Clínicas				
Edad (a), media \pm DE	63,6 \pm 10,0	61,8 \pm 9,9	65,0 \pm 9,8	< 0,001*
Sexo masculino, n (%)	329 (41,8)	155 (44,1)	174 (39,9)	0,24
Tabaquismo, n (%)	412 (52,4)	189 (53,8)	223 (51,1)	0,47
Diabetes, n (%)	277 (35,2)	125 (35,)	152 (34,9)	0,88
HTA, n (%)	618 (78,5)	283 (80,6)	335 (76,)	0,22
Dislipemia, n (%)	411 (52,2)	191 (54,4)	220 (50,5)	0,28
Obesidad, n (%)	341 (43,3)	166 (47,3)	175 (40,1)	0,05*
ERC, n (%)	47 (6,0)	19 (5,4)	28 (6,4)	0,65
Revascularización, n (%)	199 (25,3)	84 (23,9)	115 (16,3)	0,45
EAC previa, n (%)	217 (27,6)	87 (24,8)	130 (41,3)	0,13
Indicación de CPM				
Isquémica, n (%)	767 (97,5)	346 (98,6)	421 (96,6)	0,11
Terapia farmacológica crónica (disponible en 736 pacientes)				
AAS, n (%),	408 (55,4)	191 (54,4)	217 (56,4)	0,60
Betabloqueantes, n (%)	349 (47,4)	166 (47,6)	183 (52,4)	>0,99
IECA/ARA 2, n (%)	385 (52,3)	238 (46,1)	278 (53,9)	0,19
Estatinas, n (%)	351 (47,7)	208 (47,3)	232 (52,7)	0,82

* Prueba “t” no pareada.** Test exacto de Fisher.

A continuación ([tabla 2](#)) se exponen las características centellográficas en los pacientes de ambos grupos, destacándose el hallazgo de una proporción significativamente mayor de resultados anormales globales, presencia de isquemia extensa y presencia de infarto/cicatriz anterior en la cohorte de pacientes derivados a CPM con COVID-19 previo.

Tabla 2. Variables centellográficas de relevancia para el estudio desglosadas en función del antecedente de COVID-19 previo.

VARIABLES CENTELLOGRAFICAS	TODOS (N=787)	CON COVID-19 PREVIO (N=351)	SIN COVID-19 PREVIO (N=436)	valor p
Interpretación de CPM				
CPM anormal, n (%)	476 (60,5)	200 (42,0)	276 (58,0)	0,08*
<i>Defectos reversibles - ISQUEMIA, n (%)</i>	424 (53,9)	183 (43,2)	241 (56,8)	0,39
ISQUEMIA al menos moderada, n (%)	138 (17,5)	57 (16,2)	81 (18,6)	0,40
ISQUEMIA dos o más territorios, n (%)	234 (29,7)	93 (26,5)	141 (32,3)	0,08*
ISQUEMIA perilesional, n (%)	104 (13,2)	46 (13,1)	58 (13,3)	> 0,99
ISQUEMIA territorio ADA, n (%)	287 (36,5)	124 (35,3)	163 (37,4)	0,60
ISQUEMIA territorio ACX, n (%)	195 (24,8)	80 (22,8)	115 (26,4)	0,28
ISQUEMIA territorio ACD, n (%)	244 (52,2)	100 (28,5)	144 (33,0)	0,19
Defectos fijos - CICATRIZ, n (%)	181 (23,0)	72 (39,8)	109 (60,2)	0,15
CICATRIZ territorio ADA, n (%)	111 (14,1)	40 (11,4)	71 (16,3)	0,05*
CICATRIZ territorio ACX, n (%)	84 (9,7)	33 (9,4)	51 (11,7)	0,35
CICATRIZ territorio ACD, n (%)	129 (16,4)	48 (13,7)	81 (18,6)	0,07

* Test exacto de Fisher. ** Test no paramétrico de Mann-Whitney.

Del análisis univariado se destaca que la obesidad, la presencia de EAC conocida, la indicación del estudio por síntomas sugestivos de isquemia y el antecedente de COVID-19 se comportaron como factores predictores de un resultado anormal del CPM ([tabla 3](#)). Aquellas variables con una asociación significativa al resultado de interés, en base al análisis univariado, fueron incluidas en el modelo de regresión logística múltiple.

En dicho modelo multivariado, el antecedente de COVID-19 mantuvo significancia como un factor de riesgo para una centellografía anormal. Asimismo, la presencia de diabetes, sexo masculino y obesidad fueron también predictores de un resultado anormal en el CPM. En contraposición, la derivación al CPM por síntomas sugestivos de isquemia se asoció con una menor probabilidad de presentar un resultado centellográfico anormal.

No encontramos asociación significativa entre el antecedente de COVID-19 y la presencia de isquemia centellográfica.

Tabla 3. Análisis uni y multivariado (regresión logística múltiple) considerando la presencia de cualquier anomalía de perfusión (A) y defectos reversibles compatibles con isquemia (B) en toda la muestra (n=787). Se presentan los OR crudos y ajustados con sus respectivos IC 95%.

A	CPM anormal			
	Univariado		Multivariado	
VARIABLES	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<i>Edad (años)</i>	0,99 (0,98-1,04)	0,82	0,99 (0,97-1,00)	0,38
<i>Sexo masculino</i>	1,19 (0,89-1,58)	0,25	0,65 (0,48-0,90)	0,01
<i>Diabetes</i>	1,03 (0,76-1,38)	0,88	1,62 (1,16-2,27)	0,004
<i>Obesidad</i>	1,34 (1,01-1,77)	0,05	1,33 (0,96-1,84)	0,08
<i>EAC previa</i>	0,78 (0,56-1,06)	0,13	2,53 (1,76-3,68)	< 0,001
<i>Indicación isquémica</i>	2,47 (0,88-6,22)	0,11	0,29 (0,10-0,75)	0,01
<i>COVID-19</i>	0,77 (0,57-1,03)	0,08	1,38 (1,01-1,87)	0,04

B	ISQUEMIA CENTELLOGRÁFICA			
	Univariado		Multivariado	
VARIABLES	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<i>Edad (a)</i>	0,99 (0,98-1,04)	0,82	0,99 (0,98-1,01)	0,87
<i>Sexo masculino</i>	1,19 (0,89-1,58)	0,25	0,81 (0,59-1,10)	0,16
<i>Diabetes</i>	1,03 (0,76-1,38)	0,88	1,56 (1,14-2,14)	0,005
<i>Obesidad</i>	1,34 (1,01-1,77)	0,05	1,30 (0,95-1,77)	0,09
<i>EAC previa</i>	0,78 (0,56-1,06)	0,13	1,39 (1,01-1,94)	0,04
<i>Indicación isquémica</i>	2,47 (0,88-6,22)	0,11	0,34 (0,11-0,88)	0,03
<i>COVID-19</i>	0,77 (0,57-1,03)	0,08	1,18 (0,88-1,59)	0,26

Posteriormente se procedió a un nuevo análisis multivariado considerando únicamente aquellos 570 pacientes que no tenían EAC conocida ([tabla 4](#)). Como resultado del modelo multivariado, si bien no fue estadísticamente significativa la asociación del antecedente de infección por SARS-CoV-2 con la presencia isquemia centellográfica; sí se constató que el antecedente de COVID-19 se comportó como una variable predictora de la presencia de isquemia extensa en el CPM, asociándose a un 49% más de chances de presentar este resultado en el centellograma comparado con el grupo no COVID-19. Este subanálisis no evidenció una asociación significativa entre el antecedente de COVID-19 y la presencia de un CPM anormal.

Tabla 4. Análisis uni y multivariado considerando la presencia de un CPM anormal (A), isquemia centellográfica (B) e isquemia extensa (C) como variables dependientes, en la

muestra de pacientes sin EAC previa (n=570). Se presentan los OR crudos y ajustados con sus respectivos IC 95%.

A	CPM ANORMAL			
	Univariado		Multivariado	
VARIABLES	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<i>Edad (a)</i>	0,99 (0,98-1,04)	0,82	0,99 (0,98-1,01)	0,82
<i>Sexo masculino</i>	1,19 (0,89-1,58)	0,25	0,71 (0,49-1,03)	0,07
<i>Diabetes</i>	1,03 (0,76-1,38)	0,88	2,06 (1,40-3,04)	0,0002
<i>Obesidad</i>	1,34 (1,01-1,77)	0,05	1,21 (0,84-1,75)	0,31
<i>Indic. isquémica</i>	0,78 (0,56-1,06)	0,11	0,23 (0,06-0,70)	0,01
<i>COVID-19</i>	2,47 (0,88-6,22)	0,08	1,32 (0,94-1,87)	0,11

B	ISQUEMIA CENTELLOGRÁFICA			
	Univariado		Multivariado	
VARIABLES	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<i>Edad (a)</i>	0,99 (0,98-1,04)	0,82	1,00 (0,98-1,02)	0,89
<i>Sexo masculino</i>	1,19 (0,89-1,58)	0,25	0,83 (0,58-1,19)	0,31
<i>Diabetes</i>	1,03 (0,76-1,38)	0,88	1,97 (1,35;2,88)	0,0005
<i>Obesidad</i>	1,34 (1,01-1,77)	0,05	1,26 (0,87;1,81)	0,22
<i>Indic. isquémica</i>	0,78 (0,56-1,06)	0,11	0,29 (0,08;1,65)	0,04
<i>COVID-19</i>	2,47 (0,88-6,22)	0,08	1,18 (0,83;1,65)	0,35

C	ISQUEMIA EXTENSA			
	Univariado		Multivariado	
VARIABLES	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<i>Edad (a)</i>	0,99 (0,98-1,04)	0,82	1,00 (0,98-1,02)	0,83
<i>Sexo masculino</i>	1,19 (0,89-1,58)	0,25	0,65 (0,44-0,97)	0,03
<i>Diabetes</i>	1,03 (0,76-1,38)	0,88	2,02 (1,33-3,06)	0,001
<i>Obesidad</i>	1,34 (1,01-1,77)	0,05	0,73 (0,48-1,12)	0,16
<i>Indic. isquémica</i>	0,78 (0,56-1,06)	0,11	0,29 (0,05-1,13)	0,12
<i>COVID-19</i>	2,47 (0,88-6,22)	0,08	1,49 (1,01-2,21)	0,04

No se observó una relación estadísticamente significativa entre el antecedente de COVID-19 y la presencia de infarto/cicatriz como resultado del CPM en los pacientes sin EAC previa. De un subsecuente análisis multivariado se desprende que la infección previa por SARS-CoV-2 es un factor de riesgo para la presencia de cicatriz anterior, teniendo estos pacientes una probabilidad mayor al doble de presentarla con respecto al grupo sin COVID-19 (tabla 5).

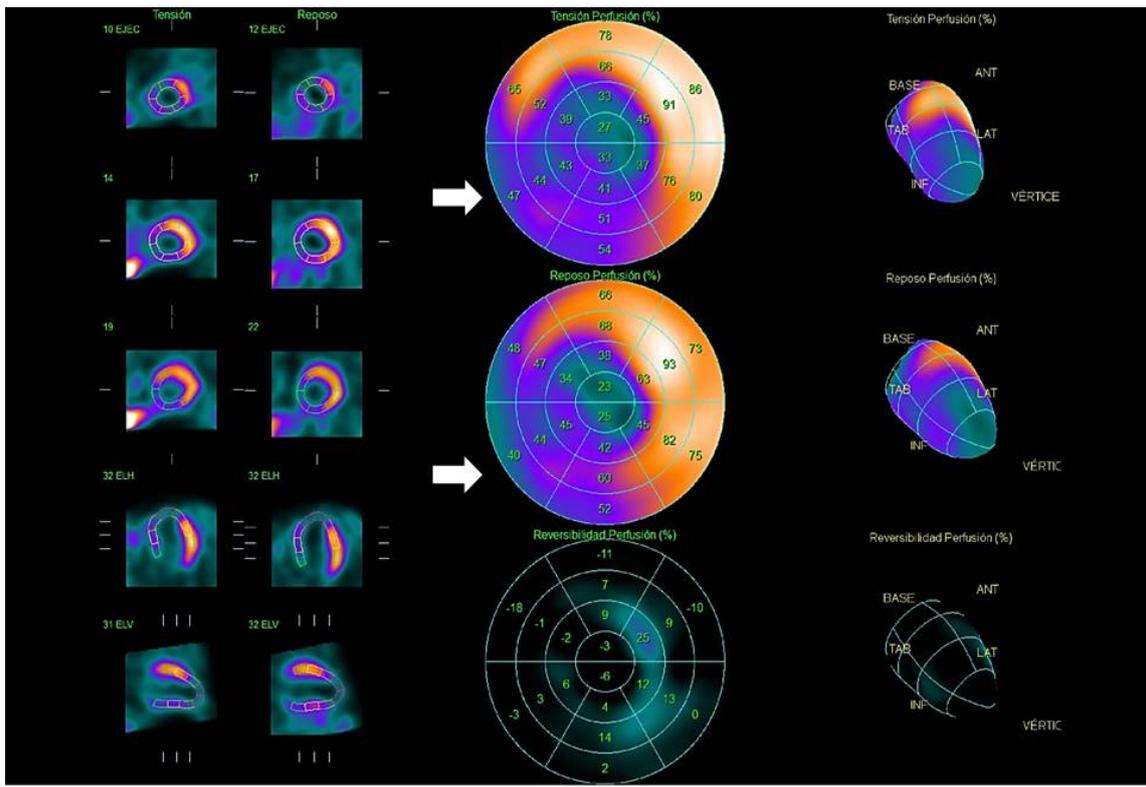
Tabla 5. Resultados del análisis uni y multivariado considerando la presencia de defectos centellográficos fijos compatibles con cicatriz en cualquier topografía (A) y en el territorio irrigado por la arteria descendente anterior (B) como variables dependientes en los pacientes sin EAC previa (n=570).

A	CICATRIZ CENTELLOGRÁFICA			
	Univariado		Multivariado	
VARIABLES	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<i>Edad (a)</i>	0,99 (0,98-1,04)	0,82	1,00 (0,97-1,03)	0,94
<i>Sexo masculino</i>	1,19 (0,89-1,58)	0,25	0,39 (0,23-0,67)	0,0007
<i>Diabetes</i>	1,03 (0,76-1,38)	0,88	3,05 (1,73-5,40)	0,0001
<i>Obesidad</i>	1,34 (1,01-1,77)	0,05	0,43 (0,23-0,79)	0,007
<i>Indic. isquémica</i>	0,78 (0,56-1,06)	0,11	0,63 (0,09-2,57)	0,57
<i>COVID-19</i>	2,47 (0,88-6,22)	0,08	1,51 (0,89-2,62)	0,13

B	CICATRIZ EN REGION ANTERIOR			
	Univariado		Multivariado	
VARIABLES	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
<i>Edad (a)</i>	0,99 (0,98-1,04)	0,82	0,99 (0,96-1,03)	0,93
<i>Sexo masculino</i>	1,19 (0,89-1,58)	0,25	0,46 (0,24-0,89)	0,02
<i>Diabetes</i>	1,03 (0,76-1,38)	0,88	1,66 (0,82-3,30)	0,15
<i>Obesidad</i>	1,34 (1,01-1,77)	0,05	0,49 (0,22-1,02)	0,06
<i>Indic. isquémica</i>	0,78 (0,56-1,06)	0,11	1,09 (0,15-4,49)	0,92
<i>COVID-19</i>	2,47 (0,88-6,22)	0,08	2,11 (1,08-4,33)	0,03

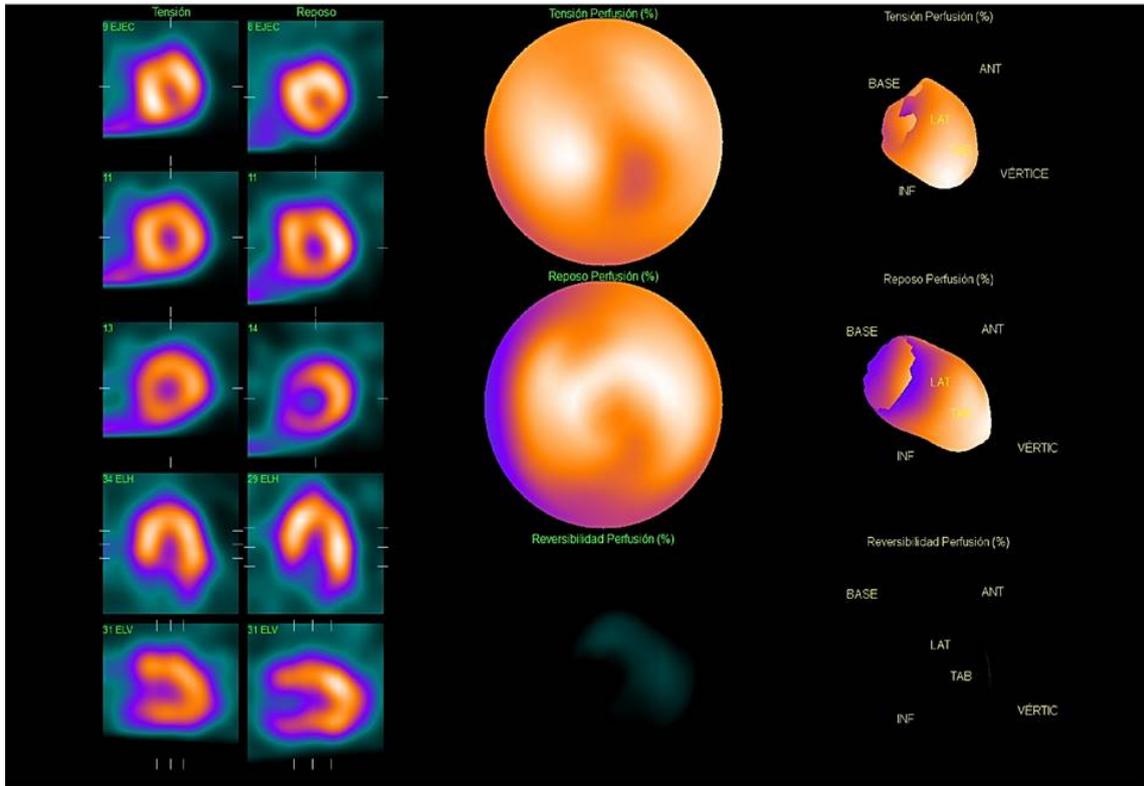
A continuación, se presentan dos casos clínicos de ambos grupos que integran la cohorte bicéntrica de pacientes derivados a CPM (figuras 1 y 2).

Figura 1. Centellograma de perfusión miocárdica en un hombre con antecedente previo de COVID-19.



Paciente de sexo masculino, 70 años, diabético, tabaquista, con antecedente de cardiopatía isquémica que requirió ATC. Cursó COVID-19 leve. El CPM evidencia secuela de infarto miocárdico de tipo transmural que compromete el ápex, la región septal, la región inferior, con extensión a región anteroapical y región láteroapical, del ventrículo izquierdo, con leve isquemia perilesional inducida por el estrés farmacológico con dipiridamol.

Figura 2. Centellograma de perfusión miocárdica en una paciente sin antecedente de COVID-19 previo.



Paciente de sexo femenino, 67 años, hipertensa, obesa y portadora de enfermedad renal crónica que no sufrió COVID-19. Se observa centellograma de perfusión miocárdica sin evidencia de isquemia inducida por el estrés farmacológico con dipiridamol.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio constatamos que la infección previa por SARS-CoV-2 se comporta como un factor de riesgo independiente para la presencia de alteraciones en la perfusión miocárdica evidenciadas por centellografía.

Como se ha mencionado anteriormente, el efecto cardiovascular de la COVID-19 ha sido bien caracterizado en cuanto a las manifestaciones agudas. No obstante, las evidencias son mucho más limitadas acerca del daño cardíaco a mediano-largo plazo. En un estudio de caso-control se demostró una importante asociación entre el antecedente de la infección por SARS-CoV-2 y la presencia de un resultado anormal de la centellografía de perfusión miocárdica. Los pacientes incluidos habían presentado síntomas posteriores a la infección aguda y fueron excluidos aquellos con enfermedad arterial coronaria con el objetivo de relacionar la persistencia sintomática luego de la infección con las alteraciones en la perfusión miocárdica. Las imágenes fueron obtenidas en una media de 21,6 semanas posteriores al diagnóstico de COVID-19. Los autores encontraron que el antecedente de COVID-19 se asoció con la presencia de un CPM anormal, desprendiéndose de su análisis un OR de 1,7 (IC 95%: 1.20-2.40)] similar a la asociación registrada en nuestro estudio (OR=1,38), lo que supone un 38% más de chances de presentar un CPM anormal del grupo “COVID-19” frente al grupo sin ese antecedente. Sin embargo, se deben tener en cuenta las diferencias de las características de la infección por SARS-CoV-2 de ambos estudios para comparar ambos resultados, como fue expuesto anteriormente.¹¹

Por otro lado, en ese mismo estudio se documentó una correlación positiva entre los días desde el diagnóstico de COVID-19 a la realización del CPM y el score de suma en estrés (como medida de severidad de los hallazgos anormales del centellograma), lo cual difiere con nuestros resultados, donde este tiempo no resultó ser un predictor de resultados anormales.¹¹

Otro estudio realizado sobre un total de 266 pacientes propuso que la neumonía por COVID-19 podría ser un factor predictor independiente de isquemia miocárdica detectada por CPM.²⁵ En concordancia con estos hallazgos, Araz et. al evidenciaron una mayor proporción de isquemia en una muestra de pacientes que cursaron COVID-19 de forma sintomática en los 6 meses previos a la obtención de las imágenes, comparado con un grupo control sin dicho antecedente, así como mayores tasas de cineangiografía y necesidad de revascularización posterior. La falta de seguimiento en nuestro diseño impidió analizar esta asociación.¹²

Desde una perspectiva fisiopatológica, los mecanismos involucrados en las alteraciones en la perfusión miocárdica producto de la infección por SARS-CoV-2 serían la disfunción microvascular, producto de la infección directa del endotelio vascular, microtrombosis, estrés oxidativo y respuesta inflamatoria, dando lugar a una reducción de la capacidad de vasodilatación de los vasos coronarios; así como la progresión de la EAC, donde toman jerarquía la inducción de inestabilidad de las placas de ateroma por el fenómeno inflamatorio (propiciando los eventos cardiovasculares agudos) y el aumento del ritmo de progresión de la enfermedad como consecuencia del ambiente inflamatorio perpetuado. Drakos et al. caracterizaron la perfusión miocárdica en una muestra de pacientes con el antecedente de COVID-19 y síntomas persistentes mediante resonancia magnética cardíaca bajo estrés, objetivando defectos en la perfusión similares a un grupo control portador de miocardiopatía hipertrófica en el que se presentaron alteraciones conocidas a nivel de la microvasculatura cardíaca.¹⁷

Debe subrayarse que la técnica de imagen utilizada en nuestra experiencia para evidenciar las alteraciones en la perfusión no permite distinguir entre alteraciones a nivel de la micro o macrovasculatura coronaria; destacando que ambos pueden tener una distribución global o regional independientemente de la obstrucción al flujo coronario epicárdico.²⁰ La presencia de un CPM patológico en ausencia de estenosis angiográficamente significativas descartadas por CACG sería sugestivo de la presencia de disfunción microvascular pura, y constituiría un factor pronóstico adverso para el desarrollo de eventos cardiovasculares.²⁶

Realizamos un subanálisis adicional considerando únicamente los pacientes sin EAC conocida, con el fin de estimar el potencial daño provocado por el COVID-19 a nivel de la vasculatura cardíaca más allá de la progresión de la EAC previa de los pacientes. Así evidenciamos el valor predictor de la infección previa por SARS-CoV-2 para isquemia extensa en el CPM, confirmando que los pacientes con antecedente de COVID-19 tienen casi un 50% más de chances de presentar dicho resultado en el CPM. Aún así no pudimos descartar absolutamente que los pacientes considerados como “sin EAC previa” no presentaran estenosis coronarias significativas (lo cual certifica que no sean portadores de una EAC), dado que no contamos con datos angiográficos de la muestra.

Nuestros resultados sugieren también el rol de la infección previa por SARS-CoV-2 como predictor para el desarrollo de defectos sugestivos de cicatriz/infarto en la región anterior. Esto exige considerar las limitaciones de la técnica de imagen, remarcando que los hallazgos a nivel del sector anterior cardíaco presentan dificultades en la interpretación debido al artefacto

generado por la atenuación mamaria. En relación con esto, un estudio de caso-control buscó caracterizar la perfusión miocárdica por medio de RMN en pacientes con el antecedente de formas severas de COVID-19 observando una asociación entre este factor y la presencia de infarto/cicatriz similar a miocarditis como hallazgos imagenológicos.²⁰

Por otra parte, debemos destacar que, como resultado de nuestro estudio, los pacientes con indicación isquémica para realizar el CPM se asociaron a una menor probabilidad de tener un CPM anormal y de presentar isquemia centellográfica tras un ajuste del OR con el modelo multivariado. Frente a este hallazgo no encontramos una explicación plausible, ya que consideramos esperable la presencia de síntomas cardiovasculares se asocie a alteraciones de la perfusión evidenciables en el CPM; no obstante, pueden influir otros factores para explicar los síntomas en presencia de un centellograma normal, tales como, una percepción distinta del umbral del dolor u otros factores estresantes; así como podría tener un papel sobre este hecho el sesgo de indicación del CPM expuesto anteriormente, donde pacientes con una probabilidad pretest menor en base a los síntomas fueron estudiados de esta forma por el contexto sanitario.

Actualmente se desconoce la duración y la gravedad de las alteraciones que se desarrollan luego de la COVID-19 aguda. Teniendo en cuenta el amplio espectro de presentación clínica de la COVID-19, la etiopatogenia de los síntomas post-agudos probablemente sea multifactorial. Existe un vasto vacío de información sobre la interacción de todos los factores predictores de síntomas persistentes tras la COVID-19 aguda.

Un estudio publicado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) describió la presencia del síndrome post COVID-19 prolongado en pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 predominantemente leve a través de entrevistas telefónicas entre 14-21 días luego del diagnóstico. La media de edad de 274 entrevistados fue de 42,5 años y una ligera mayoría (52%) eran mujeres. Un total de 95 (35%) pacientes informaron no haber regresado a su estado de salud basal. Encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de condiciones médicas crónicas subyacentes, la obesidad y la afección psiquiátrica con la persistencia de los síntomas.²⁷

De esta forma, se hace patente la necesidad de estudios que permitan comprender las secuelas de la COVID-19 aguda, para brindar atención a largo plazo basada en evidencia a los pacientes que se recuperan de la infección y vigorizar las medidas preventivas en poblaciones que podrían no percibir la enfermedad de COVID-19 como grave o prolongada, incluidos los adultos jóvenes y las personas sin afecciones médicas crónicas subyacentes.

Se hace también imperativo estudiar si las alteraciones fisiopatológicas que conforman el síndrome por COVID-19 prolongado son de carácter irreversible, o si se podrían implementar terapias que eviten la aparición posterior de estas secuelas. A favor de la necesidad de investigación a futuro, existe un número significativo de pacientes que ya han contraído COVID-19 a nivel mundial además de que la transmisión de la enfermedad continúa activa, por lo que el número de casos continúa en aumento, sustentando una necesidad comunitaria en la obtención de conocimiento sobre el tema.

Limitaciones

En primer lugar, se incluyó un número acotado de pacientes con diagnóstico de COVID-19 moderado/severo, lo que impidió ahondar en un análisis para este subconjunto que pudiera determinar la asociación entre las diferentes formas de presentación de la enfermedad y la presencia de alteraciones en la perfusión miocárdica. En efecto, los artículos publicados sobre el tema a la fecha se focalizaron, en su mayoría, en pacientes con antecedente de formas severas de COVID-19 y síntomas persistentes tras la infección, por lo cual los resultados obtenidos no son del todo comparables con los resultados de nuestro estudio. Además, en nuestra experiencia tampoco se contaba con información sobre la persistencia de los síntomas luego del COVID-19. Como aspecto importante a considerar, la prevalencia de resultados anormales del CPM en el total de nuestra cohorte fue elevada (60%). Esto sugiere la potencial influencia de un sesgo de indicación o referencia durante la pandemia de COVID-19, ya que, por la inviabilidad de realizar otras pruebas como una ergometría convencional, más pacientes con probabilidades pretest bajas o moderadas de EAC fueron derivados para la realización de CPM, una sobreindicación que podría contribuir a un aumento en el número de resultados patológicos.

Además, no se dispusieron los resultados de las angiografías coronarias ni de otros estudios específicos sobre la función microvascular posteriores al CPM. La disponibilidad de esta información podría contribuir a una interpretación más exacta de los resultados del CPM. Finalmente, se desconocían datos sobre los esquemas de vacunación en ambas subcohortes.

CONCLUSIONES

En nuestra cohorte bicéntrica, la infección previa por SARS-CoV-2 se asocia con resultados anormales del CPM, así como con la presencia de isquemia extensa y cicatriz anterior en quienes no presentan EAC previa. Estos hallazgos sugieren que, al menos a mediano plazo, la COVID-19 podría considerarse como un verdadero factor de riesgo independiente para el desarrollo de alteraciones en la perfusión miocárdica. Debido al enorme impacto mundial que ha tenido la enfermedad, incluyendo el gran número de sobrevivientes que cursaron la infección, creemos que se requieren más estudios que sustenten la relación de estos hallazgos centellográficos con el síndrome post-COVID, sirviendo como punto de partida para el desarrollo de estrategias terapéuticas en subpoblaciones seleccionadas de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Visualizador de casos de coronavirus COVID-19 en Uruguay [Internet]. Sistema Nacional de Emergencias. 2022 [Consultado 27 de Abril 2022]. Disponible en: <https://www.gub.uy/sistema-nacional-emergencias/pagina-embedida/visualizador-casos-coronavirus-covid-19-uruguay>
2. Noria S, Bachini JP, Ramos MV. Coronavirus y sistema cardiovascular. Rev Urug Cardiol [Internet]. 2020; 35:221-226. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ruc/v35n2/1688-0420-ruc-35-02-193.pdf>.
3. THE EUROPEAN SOCIETY FOR CARDIOLOGY. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic: part 2 - care pathways, including triage, diagnosis, treatment (medical and interventions) and follow-up of patients with CVD in this scenario. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/11/1059/6429145?login=false>.
4. Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on A. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. J Am Coll Cardiol. 2009; 54(23):2129-38.
5. Sociedad Europea de Cardiología. Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos. Revista Española de Cardiología; 2020. Vol. 73. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2019.10.032>.
6. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. Inter J Cardiol. 2020. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.063.
7. Beller George A. Valor clínico de los estudios de perfusión miocárdica en la enfermedad coronaria. Rev.Urug.Cardiol. [Internet]. 2004 Nov [citado 2022 Abr 07]; 19(2-3): 135-151. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202004000200007&lng=es.
8. Albornoz H. Infección por COVID-19. Características epidemiológicas. La pandemia como problema de salud pública. En: Machado F, Cluzet O, Liñares N, Gorrasi J. LA PANDEMIA POR COVID-19. UNA MIRADA INTEGRAL DESDE LA EMERGENCIA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO. Montevideo: Editorial Cuadrado, 2020. p15-29
9. Clerkin KJ. COVID-19 and Cardiovascular Disease. Circulation [Internet]. 2020; 141:1648-1655. Disponible en: www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
10. Friedrich MG, Cooper LT. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. Eur Heart J. 2021;42(19):1879-1882. doi: 10.1093/eurheartj/ehab145.
11. Çap M, Bilge Ö, Gündoğan C, Tatlı İ, Öztürk C, Taştan E, et al. SPECT myocardial perfusion imaging identifies myocardial ischemia in patients with a history of COVID-19 without coronary artery disease. Int J Cardiovasc Imaging. 2022 Feb 1;38(2):447–56.
12. Araz M, Soydal Ç, Sütçü G, Demir B, Özkan E. Myocardial perfusion SPECT findings in postCOVID period. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Feb 1;49(3):889–94.
13. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2020. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/ng188
14. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Vol. 53, Infectious Diseases. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 737–54.
15. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, Sahly HME, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute covid-19: An overview and approach to classification. Vol. 7, Open Forum Infectious Diseases. Oxford University Press; 2020.
16. Andrade BS, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-covid and post-covid health complications: An up-to-date review on

- clinical conditions and their possible molecular mechanisms. Vol. 13, *Viruses*. MDPI AG; 2021.
17. Drakos S, Chatzantonis G, Bietenbeck M, Evers G, Schulze AB, Mohr M, et al. A cardiovascular magnetic resonance imaging-based pilot study to assess coronary microvascular disease in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021 Dec 1;11(1).
 18. Maldonado F, Morales D, Díaz-Papapietro C, Valdés C, Fernández C, Valls N, et al. Relationship Between Endothelial and Angiogenesis Biomarkers Envisage Mortality in a Prospective Cohort of COVID-19 Patients Requiring Respiratory Support. *Front Med*. 2022 Mar 16;9.
 19. Vallejo Camazón N, Teis A, Martínez Membrive MJ, Llibre C, Bayés-Genís A, Mateu L. Long COVID-19 and microvascular disease-related angina. *Rev Esp Cardiol*. 2021;
 20. Thornton GD, Shetye A, Knight DS, Knott K, Artico J, Kurdi H, et al. Myocardial Perfusion Imaging After Severe COVID-19 Infection Demonstrates Regional Ischemia Rather Than Global Blood Flow Reduction. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 7;8.
 21. Assante R, D'Antonio A, Mannarino T, Gaudieri V, Zampella E, Mainolfi CG, et al. Impact of COVID-19 infection on short-term outcome in patients referred to stress myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Apr 1;49(5):1544–52.
 22. Fardman A, Zahger D, Orvin K, Oren D, Kofman N, Mohsen J, et al. Acute myocardial infarction in the Covid-19 era: Incidence, clinical characteristics and in-hospital outcomes—A multicenter registry. *PLoS One*. 2021 Jun 1;16(6 June).
 23. Grzegorowska O, Lorkowski J. Possible correlations between atherosclerosis, acute coronary syndromes and COVID-19. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–16.
 24. Martínez, J y Díaz, P. Análisis de la perfusión miocárdica en pacientes con bloqueo de rama taquicardia-dependiente [en línea] Monografía de grado. Universidad de la República (Uruguay). Facultad de Medicina. Escuela de Tecnología Médica, 2017
 25. Bilge Ö, Kömek H, Kepenek F, Taştan E, Gündoğan C, Tatlı İ, Öztürk C, Akin H, Işık F, Kavak Ş, Aslan B, Akyüz A, Kanbal Çap N, Erdoğan E. The effect of coronavirus disease 2019 pneumonia on myocardial ischemia detected by single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Nucl Med Commun*. 2022 Jul 1;43(7):756-762. doi: 10.1097/MNM.0000000000001569. Epub 2022 May 4. PMID: 35506288; PMCID: PMC9177128.
 26. Djaïleb L, Riou L, Piliero N, Carabelli A, Vautrin E, Broisat A, Leenhardt J, Machecourt J, Fagret D, Vanzetto G, Barone-Rochette G, Ghezzi C. SPECT myocardial ischemia in the absence of obstructive CAD: Contribution of the invasive assessment of microvascular dysfunction. *J Nucl Cardiol*. 2018 Jun;25(3):1017-1022. doi: 10.1007/s12350-017-1135-1. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29209950.
 27. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69:993.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la hospitalidad de los funcionarios y profesionales, tanto del Consultorio de Medicina Nuclear Ferrari-Ferrando-Páez como del Centro Cardiovascular Universitario del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela”, que nos pusieron a disposición sus instalaciones para desarrollar la investigación. Especialmente a los licenciados neumocardiólogos Lic. Pablo Marichal, Lic. Romina Nogara y Lic. Alison Nuñez.