

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**

**Τίτλος: Κολπική μαρμαρυγή σε ασθενείς Εντατικής θεραπείας με  
COVID-19**

**Του Ζακυνθινού Γεωργίου του Επαμεινώνδα**

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Επιβλέπουσα: Τσολάκη Βασιλική, Επιμελήτρια ΕΣΥ, PhD, Διδάσκουσα ΠΜΣ  
Π.Δ.407/80**

Τριμελής Επιτροπή:

- α) Τσολάκη Βασιλική, Επιμελήτρια ΕΣΥ, PhD, Διδάσκουσα ΠΜΣ Π.Δ.407/80
- β) Μακρής Δημοσθένης, Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας
- γ) Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής

## Περιεχόμενα

<b>Πρόλογος- Ευχαριστίες</b>	Σελ 3
<b>Περίληψη στα Ελληνικά - Λέξεις κλειδιά</b>	Σελ 4-5
<b>Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract) - Λέξεις κλειδιά</b>	Σελ 6-7
<b>Εισαγωγή</b>	Σελ 8-9
<b>Γενικό Μέρος</b>	Σελ 9-12
<b>Ειδικό μέρος (Σκοπός-Μέθοδος-Αποτελέσματα-Συζήτηση)</b>	Σελ 13-30
<b>Εικόνες (Σχήματα) Πίνακες</b>	Σελ 30-35
<b>Βιβλιογραφικές αναφορές</b>	Σελ 36-47

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την κα Τσολάκη Βασιλική για τη συνεχή καθοδήγηση και επίβλεψή της στη διαμόρφωση και τελική συγγραφή της διπλωματικής αυτής εργασίας. Η συμβολή της, ήταν καθοριστική σε κάθε στάδιο της εργασίας μας, τόσο στη διαμόρφωση του πρωτοκόλλου, όσο και στη συλλογή των δεδομένων, την ανάλυσή τους και στη συγγραφή.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω «από καρδιάς» τους δύο μέντορες μου (κα Τσολάκη Βασιλική και Μακρή Δημοσθένη) κατά την παρουσία μου στη ΜΕΘ του ΠΓΝΛ και την ενασχόλησή μου με τη νοσηλεία των ασθενών με COVID-19. Η βαθιά γνώση της παθοφυσιολογίας του ασθενούς, των αλληλεπιδράσεων αναπνευστικού και κυκλοφορικού, της πολύ-οργανικής ανεπάρκειας και της μηχανικής αναπνοής, και ο τρόπος μετάδοσης των γνώσεων τους ήταν υποδειγματικός και πραγματικά με έκαναν να αγαπήσω τη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας και να εκτιμήσω τον ανιδιοτελή αγώνα των ιατρών της για να βοηθήσουν τον πάσχοντα ασθενή.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο Πανταζόπουλο για τη σταθερή υποστήριξή του στην εργασία μας, και την συνεχή καθοδήγηση του σε ασθενείς με COVID-19, αλλά και την τιμή που μου κάνει να συζητά μαζί μου νέες ιδέες και διαμόρφωση νέων πρωτοκόλλων σε ασθενείς με COVID-19.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Οι καρδιακές αρρυθμίες, και κυρίως η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς με COVID-19, ωστόσο η ακριβής αιτιολογία τους δεν έχει διερευνηθεί. Συγχρόνως, οι ασθενείς (non- COVID-19) της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) παρουσιάζουν συχνά ΚΜ κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η σήψη είναι ένας από τους κύριους αιτιολογικούς παράγοντες εμφάνισης ΚΜ σε ασθενείς ΜΕΘ. Ο στόχος της μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν η βλάβη του μυοκαρδίου λόγω του Covid-19 είναι ο μόνος παράγοντας για πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ (ΠΚΜ) σε διασωληνωμένους ασθενείς.

Μέθοδος: Μελετήθηκαν παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με τη ΠΚΜ σε διασωληνωμένους ασθενείς με Covid-19 και Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS). Καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία, δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια της μόλυνσης με Covid-19, τη σοβαρότητα της ασθένειας και του ARDS. Τα ηχοκαρδιογραφικά ευρημάτα, τα επίπεδα τροπονίνης και τα στοιχεία δευτερογενούς μόλυνσης (σηψαιμία / σηπτικό σοκ) κατά την ΚΜ συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα δεδομένα των προηγούμενων ημερών, και με τα δεδομένα κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Η σύγκριση πραγματοποιήθηκε επίσης μεταξύ της ομάδας με ΠΚΜ και της ομάδας ελέγχου (που ήταν οι ασθενείς που δεν παρουσίασαν ΚΜ) κατά την εισαγωγή.

Αποτελέσματα: Μεταξύ 105 ασθενών που εξετάστηκαν, συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας οι 79. Εξ αυτών, δεκαεννέα ασθενείς παρουσίασαν ΠΚΜ (24%). Τα βασικά χαρακτηριστικά δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων ΠΚΜ και ελέγχου (μαρτύρων). Τα επίπεδα της τροπονίνης ήταν ελαφρώς αυξημένα κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και στις δύο ομάδες. Η ΠΚΜ εμφανίστηκε την  $18 \pm 4,8$  ημέρα από την έναρξη των συμπτωμάτων Covid-19 και την ημέρα  $8,5 \pm 2,1$  στη ΜΕΘ. Δεκαεπτά ασθενείς στην

ομάδα ΠΚΜ (89,5%) παρουσίασαν δευτερογενή λοίμωξη έναντι 25 (41,6%) στην ομάδα ελέγχου ( $p < 0,001$ ). Σε δεκαέξι ασθενείς με ΠΚΜ (84,2%), η ΚΜ εμφανίστηκε ταυτόχρονα με ένα δευτερογενές σηπτικό επεισόδιο. Η νοραδρεναλίνη, τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος και οι βιοδείκτες φλεγμονής παρουσίασαν σταδιακή αύξηση τις ημέρες που προηγούνταν της ημέρας εμφάνισης της ΠΚΜ (όλα τα  $p < 0,05$ ). Η τροπονίνη αυξήθηκε σε σύγκριση με την εισαγωγή ( $p = 0,017$ ). Η ΚΜ δεν ανατάχθηκε ή επανεμφανίστηκε εάν η σήψη δεν υποχωρούσε. Κατά την είσοδο στη ΜΕΘ το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν φυσιολογικό, ωστόσο, το strain της αριστερής κοιλίας (global longitudinal strain) ήταν επηρεασμένο ( $< 16,5\%$ ) σε 63% και 78% στις ομάδες ΠΚΜ και μαρτύρων, αντίστοιχα. Η δεξιά κοιλία ήταν ελαφρώς διατεταμένη και 36 (45,6%) των ασθενών είχαν περικαρδιακή συλλογή. Τα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα δεν άλλαξαν με την εμφάνιση της ΠΚΜ.

**Συμπέρασμα:** Οι δευτερογενείς λοιμώξεις φαίνεται να είναι σημαντικός παράγοντας για έναρξη ΠΚΜ σε ασθενείς με Covid-19, βρίσκοντας προσβεβλημένο το μυοκάρδιο και πιθανόν επιρρεπές για ΚΜ από τη Covid-19.

**Λέξεις-κλειδιά:** Covid-19 ARDS, Πρωτοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή, Σήψη, Σηπτική κυκλοφορική ανεπάρκεια, ΜΕΘ

## ABSTRACT

Cardiac arrhythmias, mainly atrial fibrillation (AF), is frequently reported in COVID-19 patients, yet causality has not been explored. Intensive Care Unit patients frequently present AF during critical illness. Sepsis is one of the main contributors of AF occurrence in ICU patients. The aim of the study was to explore if Covid-19 myocardial involvement is the only contributor for New Onset Atrial Fibrillation (NOAF) in intubated ICU patients.

**Methods:** Consecutive intubated, Covid-19 ARDS patients, were prospectively studied for factors triggering NOAF. Demographics, data on Covid-19 infection duration, severity of illness and ARDS are reported. Echocardiographic findings, troponin levels and secondary infection (sepsis/septic shock) data were collected on the day of AF and compared to the preceding days' and/or ICU admission data. Comparison was also performed between NOAF and control group (no AF) on admission.

**Results:** Among 105 patients screened, 79 were eligible; nineteen presented NOAF (24%). Baseline characteristics did not differ between the NOAF and control groups. Troponin levels were mildly elevated upon ICU admission in both groups. NOAF occurred on the  $18 \pm 4.8$  days from Covid-19 symptoms' onset, and the  $8.5 \pm 2.1$  ICU day. Seventeen patients in the NOAF group (89.5%) presented a septic secondary infection vs 25 (41.6%) in the control group ( $p < 0.001$ ). In sixteen NOAF patients (84.2%), AF occurred concurrently with a secondary septic episode. Noradrenaline, lactate levels and inflammation biomarkers presented a gradual increase in the days preceding the AF day (all  $p < 0.05$ ). Troponin increased compared to admission ( $p = 0.017$ ). AF did not resolve or re-occurred if sepsis persisted. Upon ICU admission left ventricular ejection fraction was rather normal, yet, global longitudinal strain was equally impaired

(<16.5%) in 63% vs 78% in the NOAF and control groups, respectively. The right ventricle was mildly dilated, and 36 (45.6%) patients had pericardial effusion. Echocardiographic findings did not change on NOAF occurrence.

**Conclusion:** Secondary infections seem to be major contributors for NOAF in Covid-19 patients, probably playing the role of the “second hit” in an affected myocardium from Covid-19.

**Keywords:** Covid-19 ARDS, New Onset Atrial Fibrillation, Sepsis, Septic shock, ICU

## Εισαγωγή

Η κύρια εκδήλωση της νόσου του κορονοϊού 2019 (COVID-19) είναι η πνευμονία που οδηγεί σε σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), περίπου στο 6% των περιπτώσεων [1]. Καρδιαγγειακές επιπλοκές αναφέρονται συχνά σε ασθενείς με Covid-19 [2]. Ωστόσο, η καρδιακή προσβολή βασίζεται συχνά σε ελαφρώς αυξημένα επίπεδα τροπονίνης [3-6], και όχι σε πιο λεπτομερείς εξετάσεις όπως είναι η λεπτομερής εξέταση Υπερηχοκαρδιογραφίας[7,8].

Οι καρδιακές αρρυθμίες, και κυρίως η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ), φαίνεται να είναι αρκετά συχνές στους ασθενείς με COVID-19 [9-11]. Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη σαφούς συσχέτισης της έναρξης για πρώτη φορά ΚΜ (πρωτοεμφανιζόμενης ΚΜ-ΠΚΜ), με τη προσβολή του μυοκαρδίου όπως απεικονίζεται με καρδιακή μαγνητική τομογραφία, ιστοπαθολογικά ευρήματα ή ακόμη και ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα. Επιπλέον, η μυοκαρδίτιδα από Covid-19 φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σπάνια [12].

Επί πλέον, οι διάφορες μελέτες δεν αναφέρουν σαφώς τον ακριβή χρόνο εμφάνισης της ΠΚΜ [9,10,13-15]. Ωστόσο, η ΠΚΜ είναι πολύ πιο συχνή σε ασθενείς της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) σε σύγκριση με τους ασθενείς που βρίσκονται σε κοινό θάλαμο [9,10,13-15]. Ως εκ τούτου, καθώς η αναπνευστική επιδείνωση εμφανίζεται μετά από αρκετές ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, η ΚΜ φαίνεται να εμφανίζεται αργά κατά τη διάρκεια της νόσου, όταν οι ασθενείς έχουν εισαχθεί πλέον στη ΜΕΘ [1,13,14]. Έτσι, αν και η σοβαρή νόσος από Covid-19 θα μπορούσε να είναι ο μοναδικός ή έστω ο κύριος παράγοντας κινδύνου για ΠΚΜ, ωστόσο, στη ΜΕΘ, ενδέχεται να εμπλέκονται άλλοι παράγοντες εκτός του SARS-CoV-2, οι οποίοι δεν έχουν διερευνηθεί.



Στην προ Covid-19 εποχή, η ΠΚΜ είναι μια αρρυθμία που συναντάται συχνά σε ασθενείς στη ΜΕΘ [16]. Πολλοί παράγοντες εμπλέκονται, οδηγώντας σε δομική ή ηλεκτρική αναδιαμόρφωση του κόλπου, προκαλώντας ΚΜ, αν και η σήψη φαίνεται να είναι η κυριότερη αιτία [16]. Η σήψη θα μπορούσε επίσης να είναι ένας πιθανός παράγοντας για ΚΜ στη Covid-19, καθώς η συχνότητα δευτερογενών λοιμώξεων στη ΜΕΘ είναι ιδιαίτερα αυξημένη, που εν μέρει αποδίδεται στα πρωτόκολλα ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την εξουδετέρωση του υπερφλεγμονώδους συνδρόμου από τη Covid-19 [18-21].

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι η συνηθέστερη αρρυθμία που εμφανίζεται στη ΜΕΘ. Προυπάρχουσα ΚΜ είναι συνηθισμένη σε ηλικιωμένους ασθενείς με χρόνιες παθήσεις, ενώ πρωτοεμφανιζόμενη ΑF είναι αποτέλεσμα σήψης ή άλλων κρίσιμων καταστάσεων που συνοδεύονται με υπερέκκριση κατεχολαμινών [51-53].

Κατά τη διάρκεια της ΚΜ δημιουργείται απώλεια του "κολπικού λακτίσματος" που βοηθά την κοιλιακή πλήρωση κατά τη διάρκεια της διαστολής. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία ενδέχεται να είναι επιρρεπείς σε αιμοδυναμική αστάθεια κατά τη διάρκεια επεισοδίων ΚΜ λόγω της αυξημένης εξάρτησης από το "κολπικό λάκτισμα" κατά τη διάρκεια της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Επίσης, η απώλεια της κολπικής συστολής μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντική σε κρίσιμες καταστάσεις όπως η σήψη και το σηπτικό shock. Στις καταστάσεις αυτές μάλιστα, ο υπερβολικός συμπαθητικός τόνος αυξάνει την αγωγιμότητα του κολποκοιλιακού κόμβου με τελικό αποτέλεσμα αυξημένη κοιλιακή ανταπόκριση και περαιτέρω επιδείνωση της καρδιακής παροχής [50].

Σε μία μελέτη που αξιολόγησε τις αιμοδυναμικές συνέπειες πρωτοεμφανιζόμενης ΚΜ σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, 40% περίπου των ασθενών εμφάνισαν άμεσα αιμοδυναμική αστάθεια ενώ το 25% είχε καρδιακή συχνότητα > 150 σφύξεις / λεπτό. Επίσης, 10% περίπου των ασθενών εμφάνισαν σημεία καρδιακής ισχαιμίας ή/και καρδιακής ανεπάρκειας. Έτσι, φαίνεται ότι η πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ είναι συχνά αποτέλεσμα της κρισιμότητας της νόσου, αλλά συγχρόνως –λόγω αυτής– αυξάνεται και η σοβαρότητα της νόσου [50].

### **Άμεση διαχείριση της Κολπικής μαρμαρυγής**

Η θεραπεία της ΚΜ στη ΜΕΘ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων του επιλεγόμενου επιπέδου της περίθαλψης του ασθενή λαμβάνοντας υπόψη τη βαρύτητα της νόσου, τις συνυπάρχουσες ασθένειες, και τις δυνητικά αναστρέψιμες αιτίες. Κυρίως όμως θα ληφθεί υπόψη η αιμοδυναμική επίδραση της ΚΜ και οι πιθανοί κίνδυνοι από θεραπευτικούς παράγοντες που θα χρησιμοποιηθούν. Σε αυτό το πλαίσιο, η γενική προσέγγιση της ΚΜ στη ΜΕΘ περιλαμβάνει: (1) την αξιολόγηση πιθανής αιμοδυναμικής επιβάρυνσης λόγω της ΚΜ, (2) την απομάκρυνση των παραγόντων αυξάνουν τον κίνδυνο για ΚΜ, αν βέβαια είναι δυνατόν (πχ των β-αγωνιστών) και/ή διόρθωση αναστρέψιμων γνωστών αρρυθμογόνων αιτίων (ηλεκτρολυτικές διαταραχές, απόφραξη των αεραγωγών και άλλων αιτίων που προκαλούν έκκριση κατεχολαμινών όπως ανεπιτυχές weaning, κλπ), (3) μείωση του κολπικού stretch (πχ από υπερφόρτωση υγρών) και (4) επιλογή μιας αρχικής θεραπείας που θα μεγιστοποιεί το δυνητικό όφελος και θα ελαχιστοποιεί τον κίνδυνο [50].

Αρχικά πρέπει να αποφασισθεί αν στοχεύουμε σε έλεγχο της καρδιακής συχνότητας ή έλεγχο του ρυθμού. Έτσι, η αρχική φαρμακολογική στρατηγική περιλαμβάνει α) τον έλεγχο της συχνότητας όταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ΚΜ φαίνονται να

οφείλονται σε αυξημένη καρδιακή συχνότητα, ή β) τον έλεγχο του ρυθμού όταν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ΚΜ μπορεί να οφείλονται σε απώλεια της κολπικής συστολής ή γ) σε περίπτωση ελέγχου της συχνότητας, η στρατηγική αποδεικνύεται αναποτελεσματική ή έχει απαράδεκτες παρενέργειες.

Σε καταστροφική αιμοδυναμική επιβάρυνσης που οφείλεται σε ΚΜ, απαιτείται επείγουσα καρδιοανάταξη με συνεχές-συγχρονισμένο- ρεύμα. Τέλος, πρέπει να αξιολογούνται οι ασθενείς που χρειάζονται αντιπηκτική προφύλαξη για αρτηριακή θρομβοεμβολή.

### **Επιλογές φαρμακευτικής αγωγής για τον έλεγχο καρδιακής συχνότητας και ρυθμού**

Σε ασθενείς με κρίσιμη νόσο χωρίς σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια από την ΚΜ, οι θεραπευτικές επιλογές κατευθύνονται στον έλεγχο της καρδιακής συχνότητας ή του ρυθμού [50].

Τα κατεξοχήν φάρμακα ελέγχου συχνότητας είναι οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου (ΑΔΑ), οι β-αναστολείς (ΒΒ) και η διγοξίνη. Τα φάρμακα που κατεξοχήν χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο του ρυθμού περιλαμβάνουν το μαγνήσιο και την αμιοδαρόνη, που όμως και τα δύο έχουν συγχρόνως ιδιότητες ελέγχου και της καρδιακής συχνότητας [50].

Οι ΑΔΑ (βεραπαμίλη και διλτιαζέμη), αν και είναι τα συχνότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας (στις ΗΠΑ), χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγησή τους λόγω της αγγειοδιασταλτικής και αρνητικής ινότροπης δράσης τους. Ως εκ τούτου αντενδείκνυνται σε ασθενείς με χρόνια ή οξεία καρδιακή ανεπάρκεια (Πριν τη χορήγησή τους πρέπει να εκτιμάται η συστολική καρδιακή λειτουργία με echo). Οι ΒΒ έχουν επίσης αρνητική ινότροπη και κάποιοι αγγειοδιασταλτική δράση, επιδρώντας όμως μέσω του ανταγωνισμού των

βητα 1-υποδοχέων σε επιβράδυνση της συχνότητας και την ελάττωση της επίδρασης των κατεχολαμινών στο μυοκάρδιο, πιθανότατα έχουν πρωτεύουσα ένδειξη στην ΚΜ σε σχέση με τους ΑΔΑ. Εξ άλλου στους β-αναστολείς ανήκει και η εσμολόλη η οποία έχει πολύ μικρό χρόνο ημιζωής επιτρέποντας την ταχεία τιτλοποίηση και την άμεση διακοπή της σε πιθανή υπόταση οφειλόμενη στο φάρμακο.

Η διγοξίνη επιβραδύνει τον καρδιακό ρυθμό χωρίς να παρατηρείται σημαντική υπόταση, αλλά έχει συσχετισθεί με αύξηση της θνητότητας, ειδικά σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή ανεπάρκεια.

Στην Ευρώπη-και ιδιαίτερα στην Μεγάλη Βρετανία-χρησιμοποιείται κυρίως η αμιοδαρόνη (σε ποσοστό >80%). Κύριο πλεονέκτημα της αμιοδαρόνης, αντίθετα με τους άλλους χρησιμοποιούμενους αντιαρρυθμικούς παράγοντες, είναι ότι δεν αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή στεφανιαία νόσο, αν και μπορεί να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας έγχυσης. Τα κύρια μειονεκτήματά της είναι η πιθανότητα εμφάνισης διάμεσης (χρόνιας) πνευμονίτιδας ή ακόμη οξέως, ARDS. Στις ΗΠΑ χρησιμοποιούνται κυρίως οι ΑΔΑ και δευτερευόντως οι ΒΒ. Ίσως, η χρήση της εσμολόλης σε σήψη και σηψαιμία-ιδιαίτερα σε απουσία εμφανούς καρδιακής ανεπάρκειας-είναι η ενδεικνυόμενη θεραπεία για επιβράδυνση της συχνότητας της ΚΜ, αν μάλιστα ληφθεί υπόψη η βελτίωση της αρτηριο-κοιλιακής σύνδεσης (ventricular-arterial coupling) και η παρατηρηθείσα μείωση της θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς [50].

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **Σκοπός**

Στην παρούσα μελέτη υποθέσαμε ότι και άλλοι παράγοντες εκτός από τη λοίμωξη με SARS-CoV-2 μπορεί να συμβάλουν στην εμφάνιση ΠΚΜ σε ασθενείς ΜΕΘ με Covid-19 ARDS. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσουμε, στους διασωληνωμένους ασθενείς της ΜΕΘ με Covid-19 ARDS: 1). τη συχνότητα εμφάνισης της ΠΚΜ και τους πιθανούς παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνισή της, 2). την πορεία της ΠΚΜ κατά τη παραμονή του ασθενούς στη ΜΕΘ και 3). την καρδιακή προσβολή μέσω της ηχοκαρδιογραφίας και των επιπέδων τροπονίνης κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, αλλά και κατά την εμφάνιση της ΠΚΜ.

### **Μέθοδος**

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που εισήχθησαν στη ΜΕΘ (Μάρτιος 2020-Φεβρουάριος 2021) στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας με SARS-CoV-2 και ARDS με επιβεβαιωμένη εργαστηριακά διάγνωση με PCR. Όλοι οι ασθενείς εισήχθησαν διασωληνωμένοι και η αξιολόγηση περιελάμβανε την περίοδο από την πρώτη ημέρα της ΜΕΘ έως την 28η ημέρα (είτε εξακολουθούσαν να βρίσκονται στην ΜΕΘ, είτε όχι). Οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης (Εικόνα 1) χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: την ομάδα ΠΚΜ που περιέλαβε ασθενείς με νέα έναρξη ΚΜ κατά τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ (χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΚΜ) και την ομάδα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων όλων των άλλων ασθενών που δεν παρουσίασαν ΚΜ. Οι ασθενείς συμπεριελήφθησαν στην ομάδα ΠΚΜ εάν παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο ΚΜ διάρκειας άνω των 10 λεπτών ή παρουσίασαν πολλαπλά επεισόδια ΚΜ κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 24 ωρών ή επεισόδιο ΚΜ που χρειάστηκε άμεση ηλεκτρική καρδιοανάταξη λόγω αιμοδυναμικής

αστάθειας. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: 1). ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή προηγούμενη ηχοκαρδιογραφική μελέτη που παρουσίαζε παθολογική κίνηση των τοιχωμάτων (ακινησία-υποκινησία) που υποδηλώνουν ισχαιμική νόσο, 2). πρόσφατη είσοδο σε νοσοκομείο είτε για χειρουργείο παράκαμψης στεφανιαίας αρτηρίας, για άλλη καρδιακή χειρουργική επέμβαση, ή για στεφανιαία αγγειοπλαστική (PTCA), 3). σοβαρή στένωση ή ανεπάρκεια αορτικής ή μιτροειδούς βαλβίδας, 4). ασθενείς με ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας από οποιαδήποτε αιτία ή προηγούμενη ηχοκαρδιογραφική μελέτη με ευρήματα που υποδείκνυαν το κλάσμα της αριστερής κοιλίας (LVEF) κάτω από 45%, 5). γνωστή δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ), 6). καρδιομυοπάθεια οποιουδήποτε τύπου, 7). παρουσία βηματοδότη, 8). συγγενή καρδιακή νόσο, 9). σύντομα επεισόδια ΚΜ που δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη, 10). ιστορικό ΠΚΜ που εμφανίστηκε στο θάλαμο ή ήταν εμφανής κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, 11). θάνατος κατά τη διάρκεια των πρώτων 48 ωρών εισαγωγής στη ΜΕΘ, 12). μόνιμη ΚΜ, 13) ιστορικό παροξυσμικής κολπικής μαρμαρυγής.

Οι ασθενείς που παρουσίαζαν ΠΚΜ κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ αποκλείστηκαν γιατί: α). εμπλέκονται παράγοντες για την εμφάνιση ΚΜ, που δεν δύνανται να αξιολογηθούν αν δεν βρίσκονται στη ΜΕΘ όπως: αναπνευστική δυσχέρεια (υποξαιμία και ταχύπνοια) πριν από τη διασωλήνωση, το συναισθηματικό στρες (αύξηση ενδογενών κατεχολομινών) και η ενδοαγγειακή κατάσταση του ασθενούς, β). δεν υπήρχε τυποποιημένο πρωτόκολλο παρακολούθησης πριν από την είσοδο στη ΜΕΘ, γ). Πιθανόν, άλλοι λόγοι μπορεί να οδήγησαν στη διασωλήνωση αυτών των ασθενών, όπως αιμοδυναμική αστάθεια λόγω σήψης, πνευμονική εμβολή που δεν πληρούν το κριτήριο εισαγωγής στη μελέτη που είναι διασωλήνωση λόγω ARDS (πρωτόκολλο ). Τα δεδομένα σχετικά με τα φάρμακα που είχαν λάβει οι ασθενείς στο θάλαμο πριν από

την εισαγωγή στη ΜΕΘ βρέθηκαν από τα ιατρικά αρχεία. Οι ρυθμίσεις στον αναπνευστήρα, η μηχανική του αναπνευστικού συστήματος, τα αέρια αρτηριακού αίματος, τα επίπεδα γαλακτικού και η αιμοδυναμική κατάσταση καταγράφονταν σε καθημερινή βάση, και σε χρονικά διαστήματα που καθορίζονταν από τους ιατρούς.

### **Συλλογή δεδομένων**

Τα βασικά χαρακτηριστικά και η σοβαρότητα της νόσου (APACHE II, και SOFA) καταγράφηκαν κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Τα δημογραφικά στοιχεία, το ιατρικό ιστορικό και τα δεδομένα σχετικά με τη μόλυνση με COVID-19 πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο συλλέχθηκαν από τα ιατρικά αρχεία των ασθενών ή / και από τους συγγενείς. Τα εργαστηριακά ευρήματα [δείκτες φλεγμονής (CRP, φεριτίνη), πήξη, ηλεκτρολύτες] και η βαθμονόμηση (εκτίμηση πολυοργανικής ανεπάρκειας) κατά SOFA καταγράφονταν καθημερινά. Τα επίπεδα τροπονίνης καταγράφηκαν κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ, την ημέρα της ΠΚΜ και όποτε ενδεικνυόταν, σύμφωνα με τους θεράποντες ιατρούς. Καλλιέργειες αίματος, ούρων και βρογχικών εκκρίσεων (BE) συλλέχθηκαν κατά την εισαγωγή, περίπου κάθε 3 ημέρες και όποτε ενδεικνυόταν, σύμφωνα με τους θεράποντες ιατρούς, αλλά και πάντα την ημέρα της εμφάνισης της ΠΚΜ καθώς και την επομένη. Ο καρδιακός ρυθμός αξιολογούνταν συνεχώς από το μόνιτορ των ασθενών (General Electric, Carescape B850). Υπήρχε καθημερινή καταγραφή 12-κάναλου ΗΚΓ. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν προφυλακτική αντιπηκτική σύμφωνα με τις τρέχουσες προτάσεις για το Covid-19, εκτός από ασθενείς με σαφείς αντενδείξεις (ανωμαλία πήξης, θρομβοπενία, ενεργή αιμορραγία).

### **Ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση**

Ηχοκαρδιογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε κατά την είσοδο καθώς και πάντα την ημέρα ΠΚΜ, σύμφωνα με τις οδηγίες AHA [22].

Σε κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε διδιάστατη (2-D) αξιολόγηση (General Electric, VividE95). Οι ηχοκαρδιογραφικές εικόνες ελήφθησαν σε παραστερνική θέση (επιμήκη, βραχύ άξονα), και κορυφαία δύο-τριών και τεσσάρων κοιλοτήτων. Χρησιμοποιήθηκε η κορυφαία προβολή δύο και τεσσάρων κοιλοτήτων για την εκτίμηση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (AK) χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Simpson όταν η ποιότητα της εικόνας ήταν καλή ή εκτιμήθηκε οπτικά όταν η κακή ποιότητα εικόνας-παραθύρου δεν επέτρεπε επαρκή αναγνώριση του ενδοκαρδίου [1,2]. Ωστόσο, μόνο ένας ασθενής είχε ανεπαρκή ακουστικό παράθυρο και σε αυτόν το Κλάσμα Εξώθησης εκτιμήθηκε οπτικά κατά προσέγγιση. Εκτιμήθηκαν οι ταχύτητες Doppler της μιτροειδούς βαλβίδας (πρώιμο κύμα E και όψιμο κύμα A) στη διαστολή (στην άκρη των πτυχών της μιτροειδούς βαλβίδας), καθώς και το ιστικό Doppler (Tissue Doppler Imaging) (E ') του διαστολικού κύματος στο πλευρικό δακτύλιο της μιτροειδούς βαλβίδας [3]. Επίσης, μετρήθηκε η ροή Doppler στο χώρο εξόδου της αριστερής κοιλίας (LVOT) για να εκτιμηθεί το ολοκλήρωμα του χρόνου-ταχύτητας (LVOT<sub>VTI</sub>), και η διάμετρος του LVOT για τον υπολογισμό της καρδιακής παροχής (όταν χρειαζόταν). Όλες οι μετρήσεις έγιναν χρησιμοποιώντας το ημι-αυτοματοποιημένο πακέτο λογισμικού EchoPAC (έκδοση 203 GE Vingmed Ultrasound AS).

Υπολογίστηκε το ολικό συστολικό strain της αριστερής κοιλίας (LV global longitudinal peak systolic strain (LVGLS) by speckle tracking imaging-δισδιάστατη μέθοδος παρακολούθησης στίγματος), για να αξιολογηθεί η συνολική απόδοση της αριστερής κοιλίας του μυοκαρδίου [23]. Αυτό έγινε μέσω επιμήκους άξονα (τεσσάρων, τριών και δύο κοιλοτήτων) που λήφθηκαν με ρυθμό καρέ  $\geq 50$  Hz, χρησιμοποιώντας το ημι-αυτοματοποιημένο πακέτο EchoPAC (έκδοση 203 GE Vingmed Ultrasound AS), μέσω μιας ημι-αυτόματης λειτουργίας λαμβάνοντας ως περιοχή ενδιαφέροντος



ολόκληρο το τοίχωμα του μυοκαρδίου (Σε περιπτώσεις ανακριβούς εντοπισμού, η περιοχή ενδιαφέροντος ρυθμιζόταν χειροκίνητα). Λήφθηκαν τιμές από συνολικά 18 τμήματα και το ολικό LVGLS βρέθηκε από τη μέση τιμή τους. Η εκτίμηση της συστολικής λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας βασίστηκε στη συστολική κίνηση-διαδρομή του δακτυλίου της τριγλώχινας (TAPSE) και στο συστολικό ιστικό Doppler του πλευρικού δακτυλίου της τριγλώχινας βαλβίδας (RV s'). Το μέγεθος της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ) εκτιμήθηκε σε σύγκριση με την αριστερή (Ως διατεταμένη ΔΚ ορίστηκε όταν η τελοδιαστολική ΔΚ / τελοδιαστολική ΑΚ > 0,6) [4]. Για να εκτιμηθεί το μέγεθός της της κάτω κοίλης φλέβας χρησιμοποιήθηκε η προβολή M-mode επιμήκους άξονα, υποξοφοειδικά [5].

Λήφθηκε ο μέσος όρος των μετρήσεων από τρεις τουλάχιστον καρδιακούς κύκλους (πέντε έως δέκα σε περίπτωση ΚΜ ρυθμού). Εάν υπήρχε ασυμφωνία στα αποτελέσματα, οι χειριστές κατέληγαν σε συναίνεση αφού επανεκτιμούσαν τις μετρήσεις. Όλες οι ηχοκαρδιογραφικές μελέτες αναφέρονται στο πρώτο επεισόδιο ΠΚΜ.

Καταβλήθηκε ιδιαίτερη προσπάθεια ώστε οι ασθενείς να βρίσκονται σε καλή ογκαιμική κατάσταση. Η εκτίμηση ογκαιμίας-φόρτισης εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τη διακύμανση του σφυγμικού κύματος (pulse pressure variation) που φαίνεται στην οθόνη του monitor κάθε ασθενούς (όταν βρίσκεται σε φλεβοκομβικό ρυθμό) (General Electric, Carescape B850), και από την αναπνευστική διακύμανση της κάτω κοίλης φλέβας (IVC) [(μέγιστη διάμετρος στην εισπνοή- ελάχιστη διάμετρος κατά την εκπνοή) / ελάχιστη διάμετρο κατά τη εκπνοή], και μέσω της κεντρικής φλεβικής πίεσης (CVP). Όλοι οι ασθενείς ήταν πλήρως κατεσταλμένοι-οι νευρομυϊκοί παράγοντες αποκλεισμού δεν ήταν προϋπόθεση-υπό ελεγχόμενο τρόπο μηχανικού αερισμού (όγκου) χωρίς να έχουν αυθόρμητη αναπνοή.

Εάν υπήρχε υποψία πνευμονικής εμβολής (ΠΕ), πραγματοποιούνταν αξονική Τομογραφία- Αγγειογραφία Πνευμονικών αγγείων (CTPA).

Οι μετρήσεις του κορεσμού του Φλεβικού Οξυγόνου (ScVO<sub>2</sub>) πραγματοποιήθηκαν κατά την εισαγωγή, σε επεισόδια αιμοδυναμικής αστάθειας και όποτε ενδεικνυόταν σύμφωνα με τους θεράποντες ιατρούς.

### **Ορισμοί**

Η σήψη, το σηπτικό σοκ και οι τύποι των λοιμώξεων καθορίστηκαν σύμφωνα με τη πρόσφατη βιβλιογραφία [24,25]. Οι δευτερογενείς λοιμώξεις περιλάμβαναν τις λοιμώξεις του αίματος (της αιματικής ροής), τις πνευμονίες που σχετίζονται με το νοσοκομείο / αναπνευστήρα (νοσοκομειακή πνευμονία / πνευμονία σχετιζόμενη με τη μηχανική αναπνοή-αναπνευστήρα) και τις λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος, που εμφανίστηκαν μετά από 48 ώρες εισαγωγής στο νοσοκομείο.

Αναλυτικότερα:

Η σήψη ορίζεται ως ύποπτη ή τεκμηριωμένη λοίμωξη με αύξηση κατά 2 βαθμούς στη βαθμολογία SOFA, ενώ ως σηπτικό σοκ ορίζεται η κατάσταση σε ασθενείς με σήψη που απαιτούν αγγειοσυσπαστικά για να διατηρήσουν μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ)> 65 mmHg και συγχρόνως έχουν αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα (> 2 mmol / lt).

Λοίμωξη αίματος (BSI): Παρουσία αναγνωρισμένου παθογόνου που καλλιεργείται από 1 ή περισσότερες καλλιέργειες αίματος. Για κοινές επιμολύνσεις του δέρματος [δηλ. από Διφθεροειδή (*Corynebacterium spp*), *Bacillus* (όχι *B anthracis*) *spp*, *Propionibacterium spp*, αρνητικοί στην κοαγκουλάση σταφυλόκοκκοι (συμπεριλαμβανομένου του *S epidermidis*), *viridans group streptococci*, *Aerococcus spp*, *Micrococcus spp* απαιτούνται 2 καλλιέργειες αίματος που θετικοποιήθηκαν μέσα

σε ένα χρονικό διάστημα 48 ωρών, ή  $\geq 1$  καλλιέργεια αίματος συνοδευόμενη από κλινικά σημεία σήψης, για το οποίο επεισόδιο, ο θεράπων ιατρός ξεκίνησε αντιβιοτικά και δεν υπήρχε εναλλακτική διάγνωση. Ως νοσοκομειακή επίκτητη πνευμονία (HAP) ορίζεται η φλεγμονώδης κατάσταση του πνευμονικού παρεγχύματος που προκαλείται από μολυσματικούς παράγοντες που δεν είναι παρόντες κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Δηλαδή, φλεγμονώδης κατάσταση που αναπτύσσεται μετά από 48 ώρες από την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (VAP): Η διάγνωση της VAP βασίστηκε στην παρουσία τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα κριτήρια: θερμοκρασία σώματος άνω των  $38,5^{\circ}\text{C}$ , αριθμός λευκοκυττάρων μεγαλύτερος από 12.000 κύτταρα ανά  $\mu\text{L}$  ή λιγότερο από 4.000 κύτταρα ανά  $\mu\text{L}$ , και πυώδεις τραχειακές εκκρίσεις καθώς και στην παρουσία μιας νέας διήθησης στην ακτινογραφία του θώρακα. Όλα τα επεισόδια λοίμωξης VAP χρειάζονταν μικροβιολογική επιβεβαίωση, με την απομόνωση στην ενδοτραχειακή αναρρόφηση (ETA) τουλάχιστον  $10^5$  αποικίες (CFU) ανά ml. Ελήφθησαν υπόψη μόνο επεισόδια που έλαβαν χώρα μετά από 48 ώρες από την έναρξη του μηχανικού αερισμού. Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος-ουροποιητικής οδού (UTI): Η διάγνωση UTI βασίστηκε στην παρουσία πυρετού και ένα από τα ακόλουθα: α). θετικό δείκτη μέτρησης για εστεράση λευκοκυττάρων και / ή νιτρικών σε stick ούρων β). προυρία (δείγμα ούρων με  $\geq 10$  λευκά αιμοσφαίρια (WBC)/ $\text{mm}^3$ / πεδίο μη φυγοκεντρημένων ούρων) γ). μικροοργανισμοί που παρατηρούνται σε Gram's stain μη φυγοκεντρημένων ούρων δ. τουλάχιστον 2 καλλιέργειες ούρων με επαναλαμβανόμενη απομόνωση των ίδιων ουροπαθογόνων αρνητικών κατά gram βακτηρίων δ).  $\geq 10^5$  αποικίες / mL ενός μόνο ουροπαθογόνου (αρνητικού κατά gram βακτήριου) σε έναν ασθενή που λαμβάνει θεραπεία με ένα

αποτελεσματικό αντιμικροβιακό παράγοντα για λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος.

Οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν κατηγοριοποιήθηκαν σε σχέση με την αντοχή τους στα φάρμακα. Ως μικροοργανισμοί εκτεταμένης αντοχής στα φάρμακα (XDR) ορίζονται αυτοί που παραμένουν ευαίσθητοι μόνο σε μία ή δύο κατηγορίες αντιβιοτικών. Ως μικροοργανισμοί με αντοχή σε όλα τα φάρμακα (PDR) ορίζονται αυτοί που είναι ανθεκτικοί σε αντιμικροβιακές κατηγορίες φαρμάκων.

### **Πρωτόκολλο διαχείρισης κολπικής μαρμαρυγής:**

Όλα τα επεισόδια πρωτοεμφανιζόμενης ΚΜ έλαβαν αμιοδαρόνη (750 mg ημερησίως) μετά από δόση φόρτισης 150-300 mg χορήγησης ( $\pm$   $\beta$ -αποκλειστές για έλεγχο ρυθμού). Άμεση ηλεκτρική καρδιοανάταξη πραγματοποιήθηκε μόνο σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια, η οποία ορίστηκε ως σημαντική αύξηση της δόσης των αγγειοσυσπαστικών μετά την εμφάνιση ΚΜ, σύμφωνα με την αξιολόγηση του θεράποντος ιατρού (ωστόσο, υπήρχε προτροπή για αναβολή της ηλεκτρικής καρδιοανάταξης έως ότου ο ασθενής είχε λάβει τη δόση φόρτισης με αμιοδαρόνη).

### **Στατιστική ανάλυση.**

Τα αποτελέσματα δίνονται ως μέση τιμή ( $\pm$  Τυπική Απόκλιση, SD) όταν υπήρχε κανονική κατανομή και ως διάμεσος τιμή ( $\pm$  Τυπική Απόκλιση, SD) σε μη κανονική κατανομή. Οι κανονικά κατανεμημένοι τιμές συγκρίθηκαν με Student's t-test (μεταξύ δύο ομάδων) και one-way ANOVA (για σύγκριση πολλαπλών ομάδων καθώς και επαναλαμβανόμενες συγκρίσεις μέτρησης μεταβλητών- for multiple group and other repetitive variable measurement comparisons). Οι μη κανονικά κατανεμημένες τιμές συγκρίθηκαν μέσω Mann-Whitney-U και Wilcoxon test. Τέλος,  $\chi$ -τετράγωνο (Chi-

square) χρησιμοποιήθηκε για τη σύγκριση δεδομένων κατηγοριοποίησης. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας SPSS (IBM SPSS στατιστική έκδοση 25).

### **Αποτελέσματα**

Μεταξύ εκατό πέντε ασθενών με Covid-19 ARDS που εισήλθαν στη ΜΕΘ, εβδομήντα εννέα ασθενείς κρίθηκαν κατάλληλοι για τη μελέτη (Εικόνα 1). Δεκαεννέα ασθενείς παρουσίασαν ΠΚΜ (24%), αποτελώντας την ομάδα ΠΚΜ. Οι υπόλοιποι 60 ασθενείς αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου (μαρτύρων). Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς τα βασικά χαρακτηριστικά, τον δείκτη συννοσηρότητας Charlson, τα εργαστηριακά ευρήματα, τη σοβαρότητα της νόσου κατά την εισαγωγή και τη μηχανική των πνευμόνων (Πίνακας 1). Τα επίπεδα τροπονίνης ήταν ελαφρώς αυξημένα κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και στις δύο ομάδες ( $0,17 \pm 0,4$  έναντι  $0,15 \pm 0,55$ ,  $p = 1$ ) (Πίνακας 1). Δεκατρείς ασθενείς (73%) στην ομάδα ΠΚΜ και 54 (84%) στην ομάδα ελέγχου ( $p = 0,08$ ) έλαβαν κορτικοστεροειδή (Πίνακας 1). Πέντε ασθενείς (26%) έναντι 19 (32%) είχαν λάβει Tocilizumab ( $p = 0,66$ ), ενώ τέσσερις (21%) έναντι 18 (30%) είχαν λάβει θεραπεία αντ-IL-1 ( $p = 0,64$ ), αντίστοιχα. Σε έξι ασθενείς, στους οποίους υπήρχε υποψία σοβαρής πνευμονικής εμβολής, διενεργήθηκε αγγειογραφία πνευμόνων (εξ αυτών, ένας μόνο ασθενής-στην ομάδα ελέγχου- διαγνώστηκε με σημαντική ΠΕ).

Η ΠΚΜ εμφανίστηκε αργά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας,  $18 \pm 4,8$  ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων από Covid-19 και στις  $8,5 \pm 2,1$  μετά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Ένας ασθενής (70 ετών) παρουσίασε ένα σύντομο επεισόδιο ΚΜ διάρκειας 3 λεπτών (2η ημέρα στη ΜΕΘ) ενώ άλλοι δύο (65 και 72 ετών) παρουσίαζαν ΠΚΜ κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ και αποκλείστηκαν. Σε όλους τους άλλους ασθενείς, η ΠΚΜ εμφανίστηκε μετά την 3η ημέρα στη ΜΕΘ (με εύρος 3-23 ημέρα στη ΜΕΘ). Τα

εργαστηριακά και κλινικά δεδομένα κατά την ημέρα έναρξης της ΚΜ, σε σύγκριση με τα δεδομένα τριών ημερών προ της ΚΜ παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

### **Επεισόδια σηπτικής δευτερογενούς λοίμωξης**

Είκοσι πέντε (41,6%) ασθενείς στην ομάδα ελέγχου (κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ σε δύο) και 17 (89,5%) στην ομάδα με ΠΚΜ παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο δευτερογενούς λοίμωξης κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στη ΜΕΘ ( $p < 0,001$ ) (Εικόνα 1). Οι δευτερογενείς λοιμώξεις εμφανίστηκαν μετά την έκτη ημέρα στη ΜΕΘ στο 71,4% των ασθενών.

**Ομάδα με ΠΚΜ:** Δεκαέξι ασθενείς (84,2%) εμφάνισαν σηπτική δευτερογενή λοίμωξη ταυτόχρονα με την ΠΚΜ, 13 από τους οποίους (81,3%) παρουσίαζαν σηπτικό σοκ. Έντεκα ασθενείς (57,9%) παρουσίασαν πρωτοπαθή βακτηριαμία και πέντε (26,3%) υπέφεραν από πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα (VAP). Σε δύο ασθενείς με VAP συνυπήρχε βακτηριαμία. Κυρίως απομονώθηκαν Gram (-) βακτήρια PDR και XDR (*Klebsiella pneumoniae* και / ή *Acinetobacter baumannii*). Όλοι οι ασθενείς με ΠΚΜ είχαν αρνητικές καλλιέργειες αίματος, ούρων και βρογχικές κατά την εισαγωγή. Σε 14/16 ασθενείς, η ΠΚΜ εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου σηπτικού επεισοδίου. Μάλιστα, ξεκίνησαν να λαμβάνουν αντιβιοτικά, ή προστέθηκαν ή τροποποιήθηκαν τα αντιβιοτικά σε 18/19 ασθενείς, στις δύο προηγούμενες ημέρες ή και την ημέρα της ΠΚΜ, για ύποπτες σηπτικές δευτερογενείς λοιμώξεις, σύμφωνα με την εκτίμηση των θεραπόντων ιατρών. Σε έναν από τους δύο ασθενείς με ΠΚΜ κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ (που εξαιρέθηκε από τη μελέτη με βάση το πρωτόκολλο μας), οι καλλιέργειες αίματος που έγιναν κατά την εισαγωγή αποκάλυψαν *Acinetobacter baumannii*. Η δόση νοραδρεναλίνης αυξήθηκε από  $0,08 \pm 0,06 \mu\text{g} / \text{kg} / \text{λεπτό}$  που ήταν τρεις ημέρες πριν από τη ΠΚΜ σε  $0,44 \pm 0,22 \mu\text{g}/\text{kg} / \text{min}$  ακριβώς πριν από την

εμφάνιση ΚΜ ( $p = 0,01$ ), φτάνοντας στην υψηλότερη τιμή ( $0,52 \pm 0,06 \mu\text{g/kg /min}$ ) μετά τη ΠΚΜ ( $p = 0,033$  σε σύγκριση με την τιμή ακριβώς πριν από την εμφάνιση ΚΜ). Την ίδια χρονική στιγμή (τρεις ημέρες πριν από τη ΠΚΜ- σε σχέση με ακριβώς πριν από την εμφάνιση ΚΜ) το γαλακτικό οξύ αυξήθηκε ( $1,1 \pm 0,3$  έναντι  $2,3 \pm 0,5$ ,  $p < 0,001$ ). Μάλιστα σε 13 ασθενείς το γαλακτικό αυξήθηκε  $> 2 \text{ mmol/l}$ . Στο διάστημα αυτό δεν έγινε καμία τροποποίηση στα φάρμακα καταστολής που θα μπορούσε να αποδοθεί η υπόταση. Τέλος, παρατηρήθηκε αυξημένο ισοζύγιο υγρών στους ασθενείς με σήψη τις προηγούμενες 3 ημέρες ( $6948,13 \pm 2829 \text{ ml}$ ), ενώ το  $\text{ScVO}_2$  παρουσίασε σημαντική αύξηση την ημέρα της ΚΜ σε σύγκριση με την εισαγωγή ( $75,8 \pm 3$  έναντι  $69,6 \pm 3,6\%$ ,  $p < 0,001$ ) (Πίνακας 2).

### **Εργαστηριακά ευρήματα**

Η τιμή της CRP παρουσίασε σταδιακή αύξηση κατά τις ημέρες που προηγούνταν της ΚΜ (Πίνακας 2). Τα επίπεδα τροπονίνης αυξήθηκαν σημαντικά την ημέρα ΚΜ σε σύγκριση με την εισαγωγή ( $0,64 \pm 1,04$  έναντι  $0,16 \pm 0,31 \text{ ng / dl}$ ,  $p = 0,017$ ). Η υψηλότερη τιμή παρατηρήθηκε σε έναν ασθενή ( $4,43 \text{ ng/dl}$ ) που υποχώρησε τις επόμενες ημέρες. Αυτός ο ασθενής, με πρωτοπαθή βακτηριαμία παρουσίασε εργαστηριακά και ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα σηπτικής καρδιομυοπάθειας.

### **Ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα**

Η λειτουργία της αριστερής κοιλίας δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων (Πίνακας 3). Το Strain της Αριστερή κοιλίας (Left Ventricular Global Longitudinal Strain (GLSLV)) ήταν  $-12 \pm 4\%$  σε ασθενείς χωρίς ΚΜ και  $-14 \pm 6\%$  σε ασθενείς με ΠΚΜ. Να σημειωθεί ότι το GLSLV ήταν μη φυσιολογικό ( $< 16,6\%$ ) στο 78% των ασθενών στην ομάδα των μαρτύρων και στο 63% στην ομάδα ΠΚΜ [26]. Οι ασθενείς με Covid-19 παρουσίασαν μέτρια διάταση της δεξιάς κοιλίας (ΔΚ) (Τελοδιαστολική επιφάνεια της ΔΚ /

Τελοδιαστολική επιφάνεια της ΑΚ > 0,6 και στις δύο ομάδες). Είκοσι έξι (43%) έναντι δέκα (52%) στις ομάδες ελέγχου και ΠΚΜ αντίστοιχα, παρουσίασαν ήπια περικαρδιακή συλλογή ( $p = 0,48$ ). Οι ηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις δεν άλλαξαν σημαντικά στην εμφάνιση ΠΚΜ (Πίνακας 3).

### **Έκβαση.**

**Αρρυθμία:** Σε όλους τους ασθενείς, η ΠΚΜ διήρκεσε περισσότερο από μία ώρα. Δεκαέξι ασθενείς (84%) επέστρεψαν στο φλεβοκομβικό ρυθμό (ΦΚ), 13 κατά τις πρώτες 24 ώρες και οι υπόλοιποι κατά τη διάρκεια 48 ωρών, αν και καταγράφηκαν σύντομα επαναλαμβανόμενα επεισόδια ΚΜ (μετά από την ανάταξή τους), διάρκειας λιγότερο από 30 λεπτά σε 4 ασθενείς. Μόνο ένας ασθενής, ο οποίος παρουσίαζε σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, χρειάστηκε να αναταχθεί ηλεκτρικά μετά από μία ώρα χορήγησης αμιοδαρόνης. Και σε αυτόν τον ασθενή επανεμφανίστηκε ΚΜ, που ανατάχθηκε τελικά σε φλεβοκομβικό ρυθμό μετά από 24 ώρες. Σε πέντε ασθενείς πραγματοποιήθηκαν συνολικά εννέα Διοιοισοφάγια Υπερηχογραφήματα. Σε κανένα δεν βρέθηκε θρόμβος.

Σε έξι ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων τριών στους οποίους ο ΦΚ δεν αποκαταστάθηκε) τα σημάδια σήψης δεν υποχωρήσαν μέχρι το θάνατο τους. Σε τρεις ασθενείς, η ΚΜ επανεμφανίστηκε μετά από 4-9 ημέρες σε ΦΚ, και συνέπεσε με ένα νέο σηπτικό επεισόδιο, επιστρέφοντας τελικά σε ΦΚ με την αποδρομή της σήψης. Η αμιοδαρόνη (per os) συνεχίστηκε μέχρι την έξοδο από τη ΜΕΘ ή και μέχρι το θάνατο.

### **Θνησιμότητα:**

Στην ομάδα ΠΚΜ, η θνησιμότητα την 28η ημέρα ήταν 47% (9/19) έναντι 41,7% (25/60) στην ομάδα ελέγχου ( $p = 0,57$ ). Τρεις από τους ασθενείς πέθαναν χωρίς να επανέλθει ο ΦΚ ρυθμός. Και στους δέκα επιζώντες ο φλεβοκομβικός ρυθμός παρέμεινε



(υπό αμιοδαρόνη) μέχρι την έξοδό τους από τη ΜΕΘ. Μεταξύ αυτών επικοινωνήσαμε με τρεις ασθενείς (ηλικίας 45, 56, 76 ετών) που εξήλθαν του νοσοκομείου και ήταν ήδη στο σπίτι τους. Οι ασθενείς αυτοί βρίσκονται σε ΦΚ (2-7 μήνες αργότερα), και η αμιοδαρόνη έχει σταματήσει.

## **Συζήτηση**

Τα κύρια ευρήματα της εργασίας αυτής είναι α) παρατηρείται μυοκαρδιακή δυσλειτουργία σε διασωληνωμένους ασθενείς της ΜΕΘ με σοβαρό Covid-19 ARDS, όπως απεικονίζεται από τα ηχοκαρδιογραφικά ευρήματα που αποκαλύπτουν μειωμένη αριστερή και δεξιά κοιλιακή λειτουργία, ήπια περικαρδιακή συλλογή και ήπια αύξηση των επιπέδων τροπονίνης. β) Ωστόσο, η ΠΚΜ παρατηρήθηκε σε ασθενείς ΜΕΘ με Covid-19 ARDS, κυρίως σε σχέση με μια δευτερογενή λοίμωξη που οδήγησε σε σοβαρή σηψαιμία / σηπτικό σοκ. Τα δημογραφικά στοιχεία, η σοβαρότητα του ARDS, η μηχανική του αναπνευστικού συστήματος, ο μηχανικός τρόπος αερισμού και οι ηλεκτρολύτες δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων, ενώ ο βαθμός υποξαιμίας ήταν σχετικά βελτιωμένος στους ασθενείς με ΠΚΜ την ημέρα που εμφανίστηκε η ΚΜ. Φαίνεται δηλαδή ότι η σήψη πυροδότησε την εμφάνιση ΠΚΜ, στο προσβεβλημένο, από το Covid-19, μυοκάρδιο. Η υποχώρηση της σήψης ήταν ζωτικής σημασίας για διατήρηση ΦΚ (υπό έγχυση αμιοδαρόνης).

Οι γνώσεις μας σχετικά με τις καρδιαγγειακές επιδράσεις του Covid-19 είναι ακόμη περιορισμένες [4]. Στους ασθενείς μας, το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν φυσιολογικό, αν και το strain της αριστερής κοιλίας (GLSLV) ήταν παθολογικό στην πλειονότητα (74%) των ασθενών με Covid-19 ARDS κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Μη φυσιολογικό GLSLV (<16,6%) έχει αναφερθεί στο 42% των ασθενών Covid-19 που εισήχθησαν στο θάλαμο, ενώ τα δεδομένα για ασθενείς με ΜΕΘ είναι

σπάνια [26-29]. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μια μέτρια διάταση της ΔΚ, η οποία έχει παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες με Covid-19 [30,31]. Ωστόσο, πολλοί παράγοντες μπορεί να εξηγήσουν αυτό το εύρημα εκτός από την Covid-19. Η διάταση της ΔΚ επιδεινώνεται από τις ρυθμίσεις του μηχανικού αναπνευστήρα (PEEP), ειδικά όταν η διατασιμότητα (compliance) των πνευμόνων δεν έχει επηρεασθεί σημαντικά [32,33]. Είναι ενδιαφέρον ότι το 45,6% των ασθενών είχε ήπια περικαρδιακή συλλογή. Η επίπτωση της περικαρδιακής συλλογής δεν έχει αξιολογηθεί διεξοδικά στο Covid-19 [34,35]. Επιπλέον, τα επίπεδα τροπονίνης αυξήθηκαν κατά την είσοδο στη ΜΕΘ, ένα εύρημα που έχει συνδεθεί με τη συμμετοχή του μυοκαρδίου στο Covid-19 [3-6]. Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι υπάρχει κάποιος βαθμός βλάβης του μυοκαρδίου σε σοβαρούς ασθενείς με Covid-19, οι οποίοι εισήχθησαν στη ΜΕΘ [36]. Ωστόσο, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της ομάδας με ΠΚΜ και της ομάδας ελέγχου, σε οποιαδήποτε παράμετρο σχετικά με την καρδιακή συμμετοχή.

Μεταξύ των κολπικών αρρυθμιών, η ΚΜ είναι η συχνότερη σε ασθενείς με Covid-19. Ο επιπολασμός της ΠΚΜ κυμαίνεται μεταξύ 3-10% σε ασθενείς που δεν βρίσκονται σε ΜΕΘ [10,11]. Στη μελέτη μας, η συχνότητα εμφάνισης ΠΚΜ ήταν 24%, η οποία είναι σύμφωνη με την υψηλότερη επίπτωση που αναφέρθηκε σε ασθενείς σε ΜΕΘ [9-11,13,37-39]. Οι Colon και συνεργάτες, σημείωσαν συχνότητα εμφάνισης ΠΚΜ 16,5% σε ασθενείς στη ΜΕΘ [14]. Ωστόσο, δεν αναφέρουν πιθανές δευτερογενείς καταστάσεις που θα μπορούσαν να συμμετέχουν στην εμφάνισή της, καθώς και το χρονικό διάστημα εμφάνισης της αρρυθμίας. Στην εργασία αυτή αυξήθηκαν οι δείκτες που συνδυάζονται με ύπαρξη φλεγμονής ενώ αυξήθηκε η ανάγκη αγγειοσυσπασης κατά τη διάρκεια της εμφάνισης ΚΜ, χωρίς να διευκρινιστεί εάν η εμφάνιση της ΚΜ ήταν συνέπεια δευτερογενούς λοίμωξης, όπως στην δική μας εργασία [2,9]. Άλλες μελέτες επίσης επιβεβαιώνουν την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΠΚΜ σε ασθενείς

ΜΕΘ με Covid-19, που κυμαίνεται μεταξύ 16,5-40%, ωστόσο, και σε αυτές χωρίς να διευκρινίζεται εάν ο ιός ή άλλοι παράγοντες, που συχνά εμφανίζονται σε ασθενείς με κρίσιμη ασθένεια, σχετίζονται με την εμφάνισή της [9,10, 11,13-15,37-39]. Ομοίως, τα υπάρχοντα δεδομένα δεν διαθέτουν στοιχεία σχετικά με τον ακριβή χρόνο εμφάνισης της ΠΚΜ κατά τη διάρκεια του Covid-19 [10,11,13,14,37-39]. Ως πιθανός μηχανισμός, εξηγώντας εν μέρει την εμφάνιση ΠΚΜ σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε θαλάμους- και όχι σε ΜΕΘ- έχει προταθεί η έντονη φλεγμονώδης αντίδραση που προκαλείται από τον ιό που όμως δικαιολογείται σε πρώιμο στάδιο της λοίμωξης [2,9]. Στη μελέτη μας, η ΠΚΜ εμφανίστηκε αργά κατά τη διάρκεια της νόσου, περίπου κατά τη διάρκεια της 18ης ημέρας από την έναρξη των συμπτωμάτων και 8η ημέρα παραμονής στη ΜΕΘ, όταν τα συμπτώματα λόγω του COVID-19 συνήθως υποχωρούν [39]. Παρόλο που η μυοκαρδίτιδα έχει προταθεί ως πιθανός μηχανισμός για αρρυθμίες στο Covid-19, ιστολογικά ευρήματα δείχνουν διήθηση μακροφάγων, χωρίς σαφή συσχέτιση με τον τραυματισμό του μυοκαρδίου και, παρόλο που η τροπονίνη είναι υψηλή, η μυοκαρδίτιδα εμφανίζεται μόνο στο 4,5% των σοβαρά ασθενών, Covid-19 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που υποβάλλονται σε βιοψίες ενδομυοκαρδίου. Έτσι, ο ιός δεν φαίνεται να εισβάλλει άμεσα στα καρδιακά κύτταρα για να ξεκινήσει η ΚΜ [12,40]. Σε σχέση και με τα παραπάνω, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν ότι μη καρδιακές αιτίες, όπως η συστηματική λοίμωξη στην περίπτωση της εργασίας μας, μπορεί να συμβάλλουν στην έναρξη ΠΚΜ.

Η ΠΚΜ είναι μια συχνή αρρυθμία σε ασθενείς σε γενική ΜΕΘ-που δεν είναι Covid-19-που εμφανίζεται στο 19-35% των ασθενών, με τη σηψαιμία να είναι ο κύριος παράγοντας ενεργοποίησης της [16,41,42]. Οι Walkey και συν., ανέφεραν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης (35%) της ΠΚΜ στους σηπτικούς ασθενείς, που αυξανόταν περαιτέρω με τη σοβαρότητα της νόσου [16]. Στη μελέτη μας, το 84,2% των ασθενών

παρουσίασαν σήψη και το 68,4% είχαν σηπτικό σοκ όταν εμφανίσθηκε τα επεισόδια ΠΚΜ. Οι δείκτες φλεγμονής, οι ανάγκες σε αγγειοσυσπαστικά και το γαλακτικό οξύ παρουσίασαν σταδιακή αύξηση τις προηγούμενες ημέρες της ΚΜ. Το θετικό ισοζύγιο υγρών κατά τις τελευταίες τρεις ημέρες και η αύξηση των τιμών ScVO<sub>2</sub>, υποστηρίζουν περαιτέρω τη συσχέτιση της ΠΚΜ με την επαγόμενη αγγειοδιαστολή από τη σήψη [43].

Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα δευτερογενών λοιμώξεων, 42% στην ομάδα ελέγχου και 89% στην ομάδα ΠΚΜ, που συμφωνούν με πρόσφατες αναφορές. Οι Buetti και συν., ανέφεραν πολύ αυξημένο ημερήσιο κίνδυνο (HR 4.5) για εμφάνιση λοιμώξεων του αίματος (της αιματικής ροής-BSI) στη ΜΕΘ με Covid-19 σε σύγκριση με ασθενείς που δεν είχαν Covid-19. Οι λοιμώξεις BSI εμφανίστηκαν συνήθως μετά την 7η ημέρα στη ΜΕΘ [17]. Παρομοίως, οι Rouze και συν., ανέφεραν ότι οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα ήταν συχνότερες σε ασθενείς με Covid-19 ARDS (50,5%) σε σύγκριση με ασθενείς με γρίπη (30,3%), και ασθενείς ΜΕΘ με μη ιογενείς λοιμώξεις (25,3%). Και σε αυτούς τους ασθενείς οι λοιμώξεις εκδηλώθηκαν μετά την 7η ημέρα στη ΜΕΘ [18]. Τα κορτικοστεροειδή, το Tocilizumab και το Anakinra, που χρησιμοποιούνται στο COVID-19 ARDS, ενδέχεται να είναι εν μέρει υπεύθυνα για την αυξημένη επίπτωση των λοιμώξεων στους ασθενείς αυτούς [17,18,44]. Στη μελέτη μας, η ΠΚΜ εμφανίστηκε την ημέρα  $8,5 \pm 2,1$  στη ΜΕΘ, που συμπίπτει με το πρώτο σηπτικό επεισόδιο BSI / VAP. Υποθέτουμε ότι η σήψη, λόγω ενδογενών αυξημένων επιπέδων κατεχολαμινών και της εξωγενούς χορήγησης αγγειοσυσπαστικών (λόγω σηπτικού σοκ), αποτελεί παράγοντα για την πρόκληση ΚΜ σε έναν ασθενή με προσβεβλημένο, από SARS-CoV-2, μυοκάρδιο [2,16]. Είναι ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς μας και στις δύο ομάδες ήταν ίδιας περίπου ηλικίας και δεν παρουσίαζαν παράγοντες που

συνδέονται με εμφανείς καρδιαγγειακές νόσους, που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΚΜ [11]. Τα επίπεδα τροπονίνης αυξήθηκαν σημαντικά την ημέρα της ΚΜ σε σύγκριση με την εισαγωγή, υποστηρίζοντας ουσιαστικά περαιτέρω τη συσχέτιση της ΠΚΜ με δευτερογενή σήψη. Η αύξηση της τροπονίνης έχει αναφερθεί επανειλημμένα σε βακτηριακή σήψη, αντανακλώντας διαταραγμένη διαπερατότητα των καρδιακών κυττάρων ή και κάποιο βαθμό νέκρωσης, και συχνά σχετίζεται με κάποιο βαθμό καρδιακής δυσλειτουργίας [45,46]. Φαίνεται, ότι η δυσλειτουργία του μυοκαρδίου λόγω σήψης είναι πολύ συχνή, και οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα κατεχολαμινών και κυταροκινών στην κυκλοφορία, που συναντώνται σε σοβαρή σήψη και σηπτικό σοκ [47,48]. Ωστόσο, οι μειωμένες περιφερικές συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις-λόγω της σήψης-μπορούν να καλύψουν τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου. Θεωρούμε, ότι η επαγόμενη από τη σηψαιμία αγγειοπαράλυση είναι υπεύθυνη για το φαινομενικά διατηρημένο κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς μας όταν εμφανίστηκε η ΠΚΜ.

Ο έλεγχος του ρυθμού έχει βρεθεί πιο ευεργετικός από τον έλεγχο της συχνότητας σε ασθενείς ΜΕΘ [42]. Οι περισσότεροι ασθενείς στη μελέτη μας επέστρεψαν σε φλεβοκομβικό ρυθμό με φαρμακολογική καρδιοανάταξη (αμιοδαρόνη). Η ΚΜ δεν επανήλθε σε φλεβοκομβικό ρυθμό σε ασθενείς που η σήψη δεν αντιμετωπίστηκε επαρκώς ή και επανεμφανίστηκε σε αυτούς με υποτροπιάζοντα σηπτικά επεισόδια.

Η μελέτη μας έχει περιορισμούς. Διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο που εξυπηρετεί έναν σχετικά μικρό πληθυσμό, επομένως ο αριθμός των ασθενών ήταν σχετικά περιορισμένος. Ωστόσο, τα ευρήματά μας μπορεί να έχουν ιδιαίτερη σημασία στη Νότια Ευρώπη και σε άλλες χώρες με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης νοσοκομειακών λοιμώξεων από PDR / XDR, όπως στη μελέτη μας [49]. Επιπλέον, θεωρούμε ως πλεονέκτημα ότι ο πληθυσμός της μελέτης μας ήταν ομοιογενής: περιέλαβε

διασωληνωμένους ασθενείς με σοβαρό Covid-19, χωρίς εμφανή προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο, προκειμένου να εξαλείψουμε γνωστούς παράγοντες που προκαλούν ΚΜ. Αν και στους ασθενείς μας δεν πραγματοποιήθηκε μαγνητική τομογραφία ή βιοψία μυοκαρδίου (αν και δεν προτείνεται λόγω χαμηλής συχνότητας εμφάνισης μυοκαρδίτιδας στο Covid-19) [12]), πραγματοποιήθηκε πλήρης ηχοκαρδιογραφική εξέταση και ελήφθησαν επίπεδα τροπονίνης που ο συνδυασμός τους φαίνεται ικανοποιητικός για την αποκάλυψη καρδιακής βλάβης στο Covid-19.

### **Συμπέρασμα**

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η λειτουργία του μυοκαρδίου επηρεάζεται σε ασθενείς με Covid-19, μειώνοντας πιθανώς το κατώφλι για αρρυθμιογένεση. Οι δευτερογενείς λοιμώξεις φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση ΠΚΜ σε ασθενείς ΜΕΘ με Covid-19 ARDS. Σε περίπτωση καθυστερημένης εμφάνισης ΠΚΜ σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να υποψιαζόμαστε τη σήψη λόγω δευτερογενών λοιμώξεων.

### **Υπότιτλοι σε Εικόνες και Πίνακες**

#### **Εικόνα 1**

Διάγραμμα ροής της μελέτης

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, Covid-19: Coronavirus Disease -19,

ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης, ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής

Θεραπείας, OEM: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

#### **Εικόνα 2**

Χρονική πορεία της δόσης των αγγειοσυσπαστικών κατά την περίοδο της εμφάνισης της Πρωτοεμφανιζόμενης ΚΜ (ΠΚΜ).

Η δόση νοραδρεναλίνης αυξήθηκε από  $0,08 \pm 0,06$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  τρεις ημέρες πριν από τη ΠΚΜ σε  $0,44 \pm 0,22$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  ακριβώς πριν από την εμφάνιση ΚΜ ( $p = 0,01$ ), φτάνοντας στην υψηλότερη τιμή ( $0,52 \pm 0,06$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) μετά την εμφάνιση της ΠΚΜ ( $p = 0,033$ , σε σύγκριση με την έναρξη της ΠΚΜ).

Οι συγκρίσεις έγιναν με την Ημέρα-3 (τρεις ημέρες πριν την εμφάνιση της ΚΜ-τιμή αναφοράς) και, επίσης, μεταξύ κάθε ημέρας γύρω από την ΠΚΜ.

\*:  $p = 0,01$  αναφέρεται στη διαφορά μεταξύ της δόσης νοραδρεναλίνης την ημέρα που εμφανίστηκε η ΚΜ (λίγο πριν από την εμφάνιση της ΚΜ) και της δόσης που έλαβαν οι ασθενείς την Ημέρα -3 (ημέρα αναφοράς).

### **Πίνακας 1**

Δημογραφικά στοιχεία και βασικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς χωρίς Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) (ομάδα ελέγχου-μαρτύρων) και ασθενείς με Πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ (ΠΚΜ) κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ.

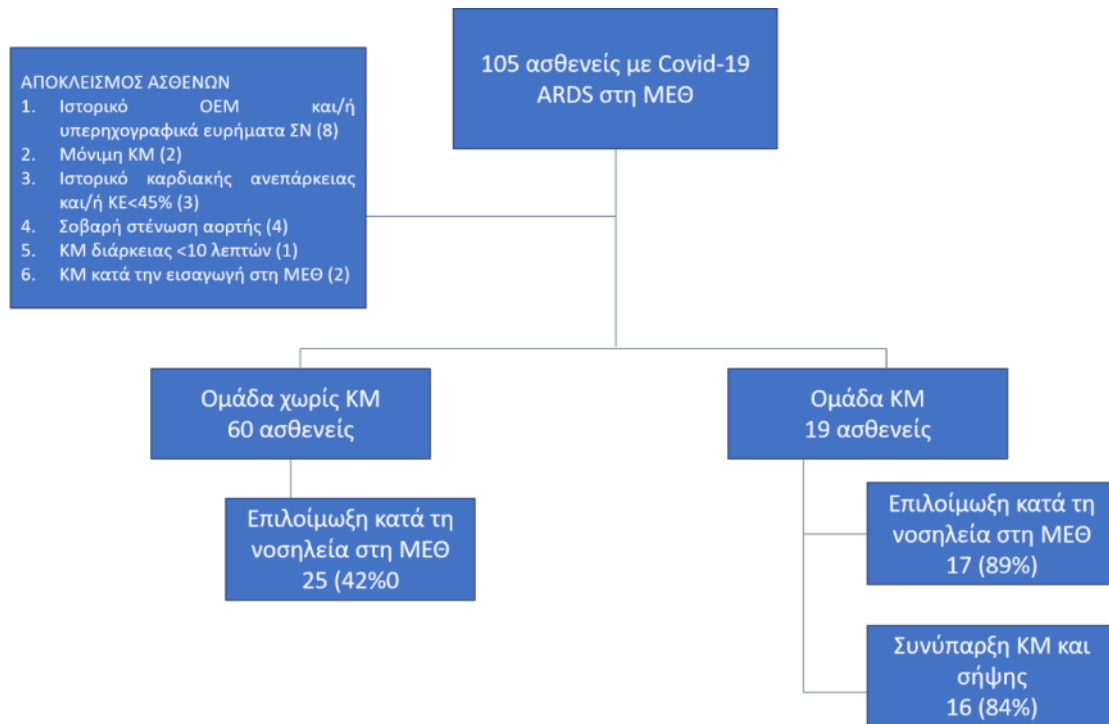
### **Πίνακας 2**

Ομάδα με Πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ (ΠΚΜ): Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα την ημέρα της ΚΜ σε σύγκριση με τα δεδομένα τρεις ημέρες πριν από την εμφάνιση της ΚΜ.

### **Πίνακας 3**

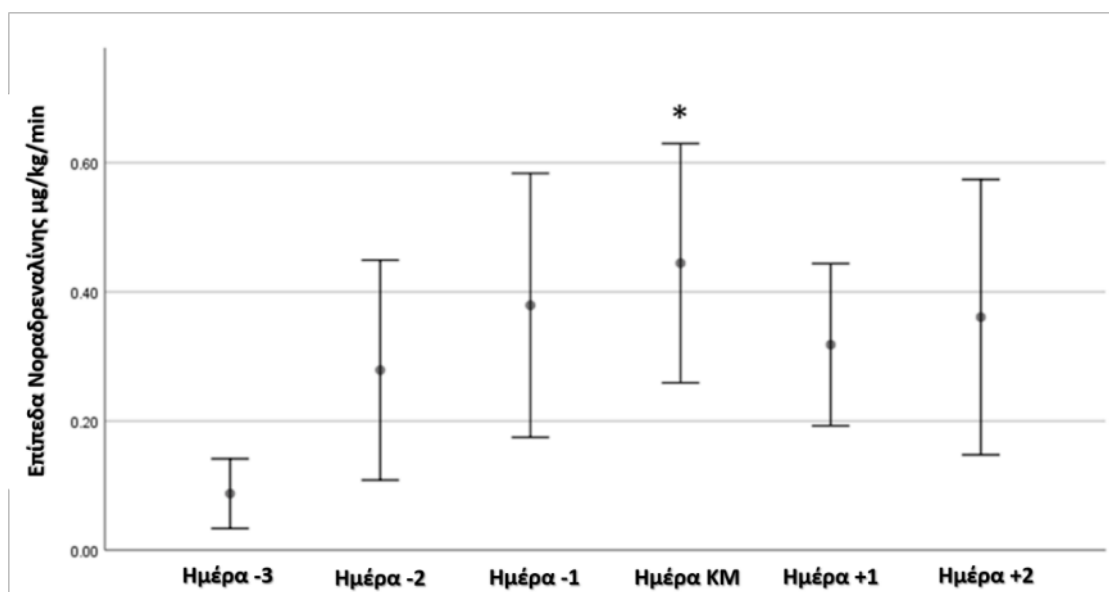
Σύγκριση των ηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας με Πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ (ΠΚΜ) κατά την εισαγωγή, και μεταξύ της εισαγωγής και της ημέρας της ΠΚΜ, στην ομάδα ΠΚΜ.

**Εικόνα 1**



ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome, Covid-19: Coronavirus Disease -19, ΚΕ: Κλάσμα Εξώθησης, ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, OEM: Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου

**Εικόνα 2**



**ΚΜ: Κολπική Μαρμαρυγή**



**Πίνακας 1: Δημογραφικά στοιχεία και βασικά χαρακτηριστικά σε ασθενείς χωρίς Κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) (ομάδα ελέγχου-Μάρτυρες) και ασθενείς με ΠΚΜ κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ.**

	<b>Μάρτυρες (n=60)</b>	<b>ΠΚΜ (n=19)</b>	<b>p</b>
<b>Δημογραφικά</b>			
<b>Ηλικία</b>	68.2 ± 3.1	69.7 ± 3.1	0.64
<b>Άρρενες N (%)</b>	46 (76%)	14 (74%)	0.88
<b>Δείκτης νοσηρότητας Charlson</b>	3.2 ± 0.4	3.8 ± 0.88	0.11
<b>Υπέρταση</b>	46 (76.6%)	10 (52.6%)	0.05
<b>Κορτικοστεροειδή (N) (%)</b>	54 (84%)	14 (74%)	0.075
<b>Κλινικά δεδομένα</b>			
<b>APACHE II</b>	16.9 ± 1.8	14.4 ± 2.8	0.12
<b>SOFA</b>	8 ± 1.3	7.4 ± 1	0.63
<b>ΡαΟ<sub>2</sub>/FιΟ<sub>2</sub>, mmHg</b>	111.2 ± 45.7	124.6 ± 42.2	0.35
<b>C<sub>RS</sub></b>	36.7 ± 2.5	37.1 ± 8.9	0.89
<b>Νοραδρεναλίνη (μg/kg/min)</b>	0.39 ± 0.18	0.24 ± 0.13	0.27
<b>Εργαστηριακά ευρήματα</b>			
<b>D-Dimers (ng/mL) (&lt;300)</b>	819 ± 398.5	895 ± 353.6	0.52
<b>Φερίτινη, (ng/ml), (&lt; 330)</b>	1,205.7 ± 952.8	1,380 ± 801.5	0.28
<b>WBC, 10<sup>3</sup>/L (&lt;10x 10<sup>3</sup>/L)</b>	9,273.2 ± 6498	9,543.8 ± 2108	0.08
<b>CRP (mg/dL), (&lt;0.5)</b>	8.4 ± 0.4	10.9 ± 4.2	0.13
<b>Τροπονίνη, ng/ml (&lt;0.04)</b>	0.15 ± 0.34	0.16 ± 0.31	1.0

APACHE II, Δείκτης αξιολόγησης πολυοργανικής ανεπάρκειας; CRP, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; C<sub>RS</sub>, Ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος; ΠΚΜ, Πρωτοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή; ΡαΟ<sub>2</sub> / FιΟ<sub>2</sub>, Μερική πίεση οξυγόνου / κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου; SOFA, Δείκτης αξιολόγησης πολυοργανικής ανεπάρκειας; WBC, λευκά αιμοσφαίρια

**Πίνακας 2: Ομάδα με ΠΚΜ: Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα την ημέρα της ΚΜ σε σύγκριση με τα δεδομένα τρεις ημέρες πριν από την εμφάνιση της ΚΜ.**

	Ημέρα -3 της ΚΜ	Ημέρα της ΚΜ	<i>p</i>
<b>Κλινικά δεδομένα</b>			
<b>ΡαΟ<sub>2</sub>/FιΟ<sub>2</sub>, mmHg</b>	162.3 ± 24.3	199.05 ± 35.5	0.056
<b>Καρδιακή συχνότητα</b>	65.9 ± 14.6	100 ± 6.8	0.002
<b>Νοραδρεναλίνη (μg/kg/min)</b>	0.08 ± 0.06	0.44 ± 0.22	0.01
<b>Γαλακτικό, mmol/l</b>	1.1 ± 0.4	2.3 ± 0.5	<0.001
<b>ScVO<sub>2</sub>, %<sup>a</sup></b>	69.6 ± 3.6	75.8 ± 3	<0.001
<b>Εργαστηριακά ευρήματα</b>			
<b>WBC, 10<sup>3</sup>/L (&lt;10x 10<sup>3</sup>/L)</b>	8,680 ± 2,679	10,627 ± 1,972	0.71
<b>CRP (mg/dl) (&lt;0.5)</b>	7.41 ± 4.3	12.33 ± 4.1	0.01
<b>Φεριτίνη (ng/ml) (&lt;330)</b>	1,188 ± 453	999 ± 787	0.46
<b>Na (mmol/l)</b>	143.6 ± 4.7	145.6 ± 3.8	0.57
<b>K (mmol/l)</b>	4.3 ± 0.3	4.4 ± 0.3	0.62
<b>Τροπονίνη, ng/ml I<sup>a</sup> (&lt;0.02)</b>	0.16 ± 0.31	0.64 ± 1.04	0.017
<b>Αποτελέσματα καλλιέργειών</b>			
<b>Θετικές καλλιέργειες αίματος, n(%)<sup>b</sup></b>	0	13 (81%)	-
<b>Θετικές ETA, N(%)</b>	0	5 (26%)	-

<sup>a</sup>Για την τροπονίνη και το ScVO<sub>2</sub>, η τιμή στην πρώτη στήλη αναφέρεται σε δεδομένα εισαγωγής

<sup>b</sup>Έντεκα ασθενείς παρουσίασαν πρωτοπαθή βακτηριαμία την ημέρα που εμφανίστηκε η ΠΚΜ. Δύο ακόμη ασθενείς που διαγνώστηκαν με VAP την ημέρα ΠΚΜ, παρουσίασαν θετικές καλλιέργειες αίματος, με την ίδια απομόνωση με εκείνη που ευθύνεται για το VAP (βακτηριακό VAP)

KM, Κολπική μαρμαρυγή; CRP, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη; ETA, Ενδοτραχειακές εκκρίσεις αναρρόφησης; ΠΚΜ, Πρωτοεμφανιζόμενη κολπική μαρμαρυγή; ΡαΟ<sub>2</sub> / FιΟ<sub>2</sub>, Μερική πίεση οξυγόνου / κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου; ScVO<sub>2</sub>, κορεσμός φλεβικού οξυγόνου; WBC, λευκά αιμοσφαίρια

**Πίνακας 3: Σύγκριση των ηχοκαρδιογραφικών ευρημάτων μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ομάδας με Πρωτοεμφανιζόμενη ΚΜ (ΠΚΜ) κατά την εισαγωγή, και μεταξύ της εισαγωγής και της ημέρας της ΠΚΜ, στην ομάδα ΠΚΜ.**

	Ομάδα Ελέγχου (n=60)	Ομάδα ΠΚΜ (n=19)	
	Εισαγωγή στη ΜΕΘ	Εισαγωγή στη ΜΕΘ	Ημέρα ΚΜ
Επιφάνεια Αριστερού κόλπου, cm <sup>2</sup>	19.7±3.1	21.2±3.6	22.2±4.7
Τελοδιαστολική διάμετρος Αριστερής κοιλίας, cm	4.5±0.7	4.6±0.4	4.6±0.5
Κλάσμα Εξώθησης Αρ. Κοιλίας- EF (με μέθοδο Simpson) (%)	59.9±14.4	55.1±19.5	56.6±15
GLSLV, %	-12.3 ± 4.2	-14.7 ± 5.5	-11.9 ± 3.1
GLSLV <16.6%, n (%)	47 (78%)	12 (63%)	0.075
VTI <sub>LVTOT</sub> , cm	22.2 ± 5.4	21.6 ± 7.1	22.8 ± 5.3
E, cm/s	63 ± 21	74± 8	76 ± 16
A, cm/sec	67± 8	72 ± 15	
E', cm/s	8 ± 2	7 ± 1	8 ± 2
E/E'	7.4 ± 5.1	9.9± 2.3	10.1 ± 2.3
S', cm/s	10 ± 3	8 ± 1	8 ± 2
ΤΔΕΔΚ/ΤΔΕΑΚ	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.4	0.7 ± 0.3
ΔΚ ΚΒΕ, %	38.7 ± 13.3*	51 ± 21.4	36.3 ± 10
TAPSE, mm	22.1±5.1	25.4±5.9	21.1±5
ΔΚ s', cm/sec	15 ± 4*	19 ± 3#	13 ± 5
Περικαρδιακή συλλογή	26/60 (43%)	10/19 (52%)	11/19 (58%)

A: ταχύτητα διαστολικής κοιλιακής στη κοιλική συστολή; ΚΜ, κοιλική μαρμαρυγή; EF: Κλάσμα εξώθησης, E, ταχύτητα πρωτο-διαστολικής πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, E', ταχύτητα πρωτο-διαστολικού κύματος ιστικού Doppler; ΜΕΘ, Μονάδα Εντατικής Θεραπείας; GLSLV, strain της αριστερής κοιλίας (global longitudinal strain of the left ventricle); ΤΔΕΔΚ/ΤΔΕΑΚ, Τελοδιαστολική επιφάνεια δεξιάς κοιλίας/τελοδιαστολική επιφάνεια αριστερής κοιλίας; ΔΚ, Δεξιά κοιλία; ΔΚ ΚΒΕ, Κλασματική βράγχυση της επιφάνειας της δεξιάς κοιλίας από διαστολή σε συστολή; S', ταχύτητα συστολικού κύματος ιστικού Doppler; ΔΚ s', ταχύτητα συστολικού κύματος ιστικού Doppler ΔΚ στον τριγωνικό δακτύλιο, TAPSE: Μέγιστη απόσταση κίνησης τριγωνικού δακτυλίου στη συστολή; VTI<sub>LVTOT</sub>, Ολοκλήρωμα εξώθησης (ταχύτητας-χρόνου) της αριστερής κοιλίας στη συστολή;

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση ± τυπική απόκλιση.

\*: p <0,05 για συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας ελέγχου και της ΠΚΜF κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ

#: p <0,05 για συγκρίσεις μεταξύ ηχοκαρδιογραφικών δεδομένων κατά την είσοδο και την ημέρα ΠΚΜ, στην ομάδα ΠΚΜ

## Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim CM, Divatia JV, Shrestha BR, Arabi YM, Ng J, Gomersall CD, Nishimura M, Koh Y, Du B; Asian Critical Care Clinical Trials Group. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):506-517. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30161-2. Epub 2020 Apr 6. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020 May;8(5):e42. PMID: 32272080; PMCID: PMC7198848.
2. Gawalko M, Kapłon-Cieślicka A, Hohl M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020 Oct;30:100631. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100631. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32904969; PMCID: PMC7462635.
3. Wang Y, Shu H, Liu H, Li X, Zhou X, Zou X, Pan S, Xu J, Xu D, Zhao X, Yang X, Yu Y, Yuan Y, Qi H, Wang Q, Shang Y. The peak levels of highly sensitive troponin I predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients with cardiac injury: a retrospective study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020 Oct 28:zuaa019. doi: 10.1093/ehjacc/zuaa019. Epub ahead of print. PMID: 33620438; PMCID: PMC7665398.
4. Tsolaki V, Zakyntinos GE. Are Patients with COVID-19 Dying of or with Cardiac Injury? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 15;202(2):300-301. doi: 10.1164/rccm.202004-1083LE. PMID: 32432894; PMCID: PMC7365367.
5. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji MY, Cooper LT Jr, Chahal CAA. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart*

Rhythm. 2020 Sep;17(9):1463-1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001. Epub 2020 May 5. PMID: 32387246; PMCID: PMC7199677.

6. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, De Rosa FG, Adler Y, De Ferrari GM. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart*. 2020 Aug;106(15):1127-1131. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317186. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32499236.

7. D'Alto M, Marra AM, Severino S, Salzano A, Romeo E, De Rosa R, Stagnaro FM, Pagnano G, Verde R, Murino P, Farro A, Ciccarelli G, Vargas M, Fiorentino G, Servillo G, Gentile I, Corcione A, Cittadini A, Naeije R, Golino P. Right ventricular-arterial uncoupling independently predicts survival in COVID-19 ARDS. *Crit Care*. 2020 Nov 30;24(1):670. doi: 10.1186/s13054-020-03385-5. PMID: 33256813; PMCID: PMC7703719.

8. Bagate F, Masi P, d'Humières T, Al-Assaad L, Chakra LA, Razazi K, de Prost N, Carreaux G, Derumeaux G, Mekontso Dessap A. Advanced echocardiographic phenotyping of critically ill patients with coronavirus-19 sepsis: a prospective cohort study. *J Intensive Care*. 2021 Jan 20;9(1):12. doi: 10.1186/s40560-020-00516-6. PMID: 33472693; PMCID: PMC7816136.

9. Yarmohammadi H, Morrow JP, Dizon J, Biviano A, Ehlert F, Saluja D, Waase M, Elias P, Poterucha TJ, Berman J, Kushnir A, Abrams MP, Rubin GA, Jou S, Hennessey J, Uriel N, Wan EY, Garan H. Frequency of Atrial Arrhythmia in Hospitalized Patients With COVID-19. *Am J Cardiol*. 2021 Feb 20:S0002-9149(21)00150-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.01.039. Epub ahead of print. PMID: 33617812; PMCID: PMC7895683.

10. Angeli F, Spanevello A, De Ponti R, Visca D, Marazzato J, Palmiotto G, Feci D, Reboldi G, Fabbri LM, Verdecchia P. Electrocardiographic features of patients

with COVID-19 pneumonia. *Eur J Intern Med.* 2020 Aug;78:101-106. doi: 10.1016/j.ejim.2020.06.015. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32586646; PMCID: PMC7305928.

11. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, Moss J, Chahal AA, Anesi G, Denduluri S, Domenico CM, Arkles J, Abella BS, Bullinga JR, Callans DJ, Dixit S, Epstein AE, Frankel DS, Garcia FC, Kumareswaram R, Nazarian S, Riley MP, Santangeli P, Schaller RD, Supple GE, Lin D, Marchlinski F, Deo R. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020 Sep;17(9):1439-1444. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32585191; PMCID: PMC7307518.

12. Kawakami R, Sakamoto A, Kawai K, Gianatti A, Pellegrini D, Nasr A, Kutys B, Guo L, Cornelissen A, Mori M, Sato Y, Pescetelli I, Brivio M, Romero M, Guagliumi G, Virmani R, Finn AV. Pathological Evidence for SARS-CoV-2 as a Cause of Myocarditis: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021 Jan 26;77(3):314-325. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.031. PMID: 33478655; PMCID: PMC7816957.

13. Iacopino S, Placentino F, Colella J, Pesce F, Pardeo A, Filannino P, Artale P, Desiro D, Sorrenti P, Campagna G, Fabiano G, Peluso G, Giacomelli D, Petretta A. New-Onset Cardiac Arrhythmias During COVID-19 Hospitalization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020 Nov;13(11):e009040. doi: 10.1161/CIRCEP.120.009040. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33021400; PMCID: PMC7668341.

14. Colon CM, Barrios JG, Chiles JW, McElwee SK, Russell DW, Maddox WR, Kay GN. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC Clin Electrophysiol.* 2020 Sep;6(9):1189-1190. doi: 10.1016/j.jacep.2020.05.015. Epub 2020 May 28. PMID: 32972558; PMCID: PMC7253953.

15. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, Satlin MJ, Campion TR Jr, Nahid M, Ringel JB, Hoffman KL, Alshak MN, Li HA, Wehmeyer GT, Rajan M, Reshetnyak E, Hupert N, Horn EM, Martinez FJ, Gulick RM, Safford MM. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302078; PMCID: PMC7182018.
16. Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1424-1434. doi: 10.1016/j.chest.2018.03.040. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29627355; PMCID: PMC6335260.
17. Buetti N, Ruckly S, de Montmollin E, Reignier J, Terzi N, Cohen Y, Shiami S, Dupuis C, Timsit JF. COVID-19 increased the risk of ICU-acquired bloodstream infections: a case-cohort study from the multicentric OUTCOMEREA network. *Intensive Care Med*. 2021 Feb;47(2):180-187. doi: 10.1007/s00134-021-06346-w. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33506379; PMCID: PMC7839935.
18. Rouzé A, Martin-Loeches I, Pova P, Makris D, Artigas A, Bouchereau M, Lambiotte F, Metzeldard M, Cuchet P, Boule Geronimi C, Labruyere M, Tamion F, Nyunga M, Luyt CE, Labreuche J, Pouly O, Bardin J, Saade A, Asfar P, Baudel JL, Beurton A, Garot D, Ioannidou I, Kreitmann L, Llitjos JF, Magira E, Mégarbane B, Meguerditchian D, Moglia E, Mekontso-Dessap A, Reignier J, Turpin M, Pierre A, Plantefevre G, Vinsonneau C, Floch PE, Weiss N, Ceccato A, Torres A, Duhamel A, Nseir S; coVAPid study Group. Relationship between SARS-CoV-2 infection and the incidence of ventilator-associated lower respiratory tract infections: a European multicenter cohort study. *Intensive Care Med*. 2021 Feb;47(2):188-198. doi: 10.1007/s00134-020-06323-9. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33388794; PMCID: PMC7778569.

19. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [9/3/2021].
20. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, Skiest D, Aziz MS, Cooper N, Douglas IS, Savic S, Youngstein T, Del Sorbo L, Cubillo Gracian A, De La Zerda DJ, Ustianowski A, Bao M, Dimonaco S, Graham E, Matharu B, Spotswood H, Tsai L, Malhotra A. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Epub ahead of print. PMID: 33631066.
21. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, Arabi YM, Annane D, Beane A, van Bentum-Puijk W, Berry LR, Bhimani Z, Bonten MJM, Bradbury CA, Brunkhorst FM, Buzgau A, Cheng AC, Detry MA, Duffy EJ, Estcourt LJ, Fitzgerald M, Goossens H, Haniffa R, Higgins AM, Hills TE, Horvat CM, Lamontagne F, Lawler PR, Leavis HL, Linstrum KM, Litton E, Lorenzi E, Marshall JC, Mayr FB, McAuley DF, McGlothlin A, McGuinness SP, McVerry BJ, Montgomery SK, Morpeth SC, Murthy S, Orr K, Parke RL, Parker JC, Patanwala AE, Pettilä V, Rademaker E, Santos MS, Saunders CT, Seymour CW, Shankar-Hari M, Sligl WI, Turgeon AF, Turner AM, van de Veerdonk FL, Zarychanski R, Green C, Lewis RJ, Angus DC, McArthur CJ, Berry S, Webb SA, Derde LPG. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub ahead of print. PMID: 33631065.
22. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of



Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation*. 1997 Mar 18;95(6):1686-744. doi: 10.1161/01.cir.95.6.1686. PMID: 9118558.

23. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005. PMID: 16376782.

24. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287. PMID: 26903338; PMCID: PMC4968574.

25. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008 Jun;36(5):309-32. doi: 10.1016/j.ajic.2008.03.002. Erratum in: *Am J Infect Control*. 2008 Nov;36(9):655. PMID: 18538699.

26. Rothschild E, Baruch G, Szekeley Y, Lichter Y, Kaplan A, Taieb P, Laufer-Perl M, Beer G, Kapusta L, Topilsky Y. The Predictive Role of Left and Right Ventricular Speckle-Tracking Echocardiography in COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Nov;13(11):2471-2474. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.07.026. Epub 2020 Aug 18. PMID: 33011117; PMCID: PMC7434478.
27. Bursi F, Santangelo G, Sansalone D, Valli F, Vella AM, Toriello F, Barbieri A, Carugo S. Prognostic utility of quantitative offline 2D-echocardiography in hospitalized patients with COVID-19 disease. *Echocardiography*. 2020 Dec;37(12):2029-2039. doi: 10.1111/echo.14869. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32964483; PMCID: PMC7646664.
28. Baycan OF, Barman HA, Atici A, Tatlisu A, Bolen F, Ergen P, Icten S, Gungor B, Caliskan M. Evaluation of biventricular function in patients with COVID-19 using speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jan;37(1):135-144. doi: 10.1007/s10554-020-01968-5. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32803484; PMCID: PMC7429089.
29. Kim M, Nam JH, Son JW, Kim SO, Son NH, Ahn CM, Shim CY, Hong GR, Kim IC, Choi J, Kang SM, Choi YH, Yoon HK, Uhm JS, Jung IH. Cardiac Manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a Multicenter Cohort Study. *J Korean Med Sci*. 2020 Oct 19;35(40):e366. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e366. PMID: 33075857; PMCID: PMC7572233.
30. Bleakley C, Singh S, Garfield B, Morosin M, Surkova E, Mandalia MS, Dias B, Androulakis E, Price LC, McCabe C, Wort SJ, West C, Li W, Khattar R, Senior R, Patel BV, Price S. Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. *Int J Cardiol*. 2021 Mar 15;327:251-258. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.11.043. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242508; PMCID: PMC7681038.

31. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, Gal Oz A, Rothschild E, Baruch G, Peri Y, Arbel Y, Topilsky Y. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation*. 2020 Jul 28;142(4):342-353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971. Epub 2020 May 29. PMID: 32469253; PMCID: PMC7382541.
32. Tsolaki V, Zakynthinos GE. RV dysfunction in Covid-19 ARDS: Is there a difference in the impact of mechanical ventilation and ECMO? *Int J Cardiol*. 2021 May 1;330:273. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.01.041. Epub 2021 Jan 28. PMID: 33516843; PMCID: PMC7843134.
33. Tsolaki V, Siempos I, Magira E, Kokkoris S, Zakynthinos GE, Zakynthinos S. PEEP levels in COVID-19 pneumonia. *Crit Care*. 2020 Jun 6;24(1):303. doi: 10.1186/s13054-020-03049-4. PMID: 32505186; PMCID: PMC7275848.
34. Dimopoulou D, Spyridis N, Dasoula F, Krepis P, Eleftheriou E, Liaska M, Servos G, Maritsi D, Tsolia M. Pericarditis as the Main Clinical Manifestation of COVID-19 in Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 May 1;40(5):e197-e199. doi: 10.1097/INF.0000000000003096. PMID: 33847300.
35. Blagojevic NR, Bosnjakovic D, Vukomanovic V, Arsenovic S, Lazic JS, Tadic M. Acute pericarditis and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: Case report. *Int J Infect Dis*. 2020 Dec;101:180-182. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1440. Epub 2020 Sep 28. PMID: 33002620; PMCID: PMC7521428.
36. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, and the Northwell C-RC, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052-2059. doi: 10.1001/jama.2020.6775.

37. Babapoor-Farrokhran S, Rasekhi RT, Gill D, Babapoor S, Amanullah A. Arrhythmia in COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020 Aug 14;14:1-6. doi: 10.1007/s42399-020-00454-2. Epub ahead of print. PMID: 32838188; PMCID: PMC7426193.
38. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, Ma JP, Xiao W, Wang YN, Zhong MH, Li CH, Li GC, Liu HG. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020 May 5;133(9):1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744. PMID: 32044814; PMCID: PMC7147277.
39. Vahey GM, Marshall KE, McDonald E, Martin SW, Tate JE, Midgley CM, Killerby ME, Kawasaki B, Herlihy RK, Alden NB, Staples JE; Colorado Investigation Team2. Symptom Profiles and Progression in Hospitalized and Nonhospitalized Patients with Coronavirus Disease, Colorado, USA, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021 Feb;27(2):385-395. doi: 10.3201/eid2702.203729. PMID: 33496225.
40. Basso C, Leone O, Rizzo S, De Gaspari M, van der Wal AC, Aubry MC, Bois MC, Lin PT, Maleszewski JJ, Stone JR. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J*. 2020 Oct 14;41(39):3827-3835. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa664. PMID: 32968776; PMCID: PMC7543528.
41. Walkey AJ, Benjamin EJ, Lubitz SA. New-onset atrial fibrillation during hospitalization. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 9;64(22):2432-3. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.034. Epub 2014 Dec 1. PMID: 25465427; PMCID: PMC5102149.
42. Arrigo M, Ishihara S, Feliot E, Rudiger A, Deye N, Cariou A, Guidet B, Jaber S, Leone M, Resche-Rigon M, Vieillard Baron A, Legrand M, Gayat E, Mebazaa A.

New-onset atrial fibrillation in critically ill patients and its association with mortality: A report from the FROG-ICU study. *Int J Cardiol.* 2018 Sep 1;266:95-99. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.03.051. PMID: 29887481.

43. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, Leone M. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care.* 2011 Jul 26;15(4):R176. doi: 10.1186/cc10325. PMID: 21791065; PMCID: PMC3387619.

44. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, Avezum A, Lopes RD, Bueno FR, Silva MVAO, Baldassare FP, Costa ELV, Moura RAB, Honorato MO, Costa AN, Damiani LP, Lisboa T, Kawano-Dourado L, Zampieri FG, Olivato GB, Righy C, Amendola CP, Roepke RML, Freitas DHM, Forte DN, Freitas FGR, Fernandes CCF, Melro LMG, Junior GFS, Morais DC, Zung S, Machado FR, Azevedo LCP; COALITION COVID-19 Brazil III Investigators. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1307-1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021. PMID: 32876695; PMCID: PMC7489411.

45. Kim JS, Kim M, Kim YJ, Ryoo SM, Sohn CH, Ahn S, Kim WY. Troponin Testing for Assessing Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction in Patients with Septic Shock. *J Clin Med.* 2019 Feb 12;8(2):239. doi: 10.3390/jcm8020239. PMID: 30759844; PMCID: PMC6406324.

46. Wu AH. Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med.* 2001 Jun;27(6):959-61. doi: 10.1007/s001340100970. PMID: 11497152.

47. Jeong HS, Lee TH, Bang CH, Kim JH, Hong SJ. Risk factors and outcomes of sepsis-induced myocardial dysfunction and stress-induced cardiomyopathy in sepsis or septic shock: A comparative retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0263. doi: 10.1097/MD.00000000000010263. PMID: 29595686; PMCID: PMC5895365.
48. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1701-6. doi: 10.1097/CCM.0b013e318174db05. PMID: 18496368.
49. Tsolaki V, Mantzaris K, Mpakalis A, Malli E, Tsimpoukas F, Tsirogianni A, Papagiannitsis C, Zygoulis P, Papadonta ME, Petinaki E, Makris D, Zakynthinos E. Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Feb 21;64(3):e02320-19. doi: 10.1128/AAC.02320-19. PMID: 31818820; PMCID: PMC7038311.
50. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jan 21. pii: S0735-1097(19)30209-8. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.011. [Epub ahead of print] No abstract available.
51. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA*. 2011;306(20):2248-2254.
52. Bosch NA, Cimini J, Walkey AJ. Atrial Fibrillation in the ICU. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1424-1434. doi: 10.1016/j.chest.2018.03.040. Epub 2018 Apr 6.

53. Walkey AJ, McManus D. When rhythm changes cause the blues: new-onset atrial fibrillation during sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(2):152-154.