



Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo, troponinas y otras variables ecocardiográficas como predictores de daño miocárdico subclínico en pacientes hospitalizados con COVID-19

Left ventricle global longitudinal strain, troponins and other echocardiographic variables as predictors of subclinical myocardial injury in hospitalized patients with COVID-19

Francisco Sánchez Lezama,* Diana Laura Salazar Horner,‡
Alfonso García Luna,§ Luis Gerardo Domínguez Carrillo¶

Citar como: Sánchez LF, Salazar HDL, García LA, Domínguez CLG. *Strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo, troponinas y otras variables ecocardiográficas como predictores de daño miocárdico subclínico en pacientes hospitalizados con COVID-19. Acta Med GA. 2024; 22 (2): 110-115. <https://dx.doi.org/10.35366/115283>

Resumen

Introducción: el daño miocárdico subclínico por COVID-19 es frecuente. La troponina ultrasensible (hs-cTnI), el *strain* longitudinal global (GLS, por sus siglas en inglés) y otras variables ecocardiográficas (VE) son útiles para identificarlo tempranamente. **Objetivo:** correlacionar nivel de hs-cTnI, GLS y VE con pronóstico adverso en pacientes hospitalizados con COVID-19. **Material y métodos:** se estudiaron 36 pacientes hospitalizados con edad promedio de 57.47 años. Se realizaron mediciones ecocardiográficas habituales, de GLS y niveles de hs-cTnI. La muestra fue dividida en pacientes críticos y no críticos. **Análisis estadístico:** la comparación se efectuó con prueba t de Student y test exacto de Fisher. **Resultados:** los valores de GLS y dilatación de la aurícula izquierda (AI) no mostraron significancia estadística como predictores de pronóstico desfavorable, mientras que el incremento de la presión pulmonar mostró significancia con $p = 0.03$, elevación de troponinas $p = 0.05$, e' con $p = 0.03$ y relación E/e' con $p = 0.005$. **Conclusiones:** la estancia hospitalaria prolongada y la mortalidad se ven incrementadas en los pacientes con COVID-19 que presentan incremento de presión pulmonar y elevación de troponinas, al igual que con marcadores de

Abstract

Introduction: subclinical myocardial injury by COVID-19 is frequent. hs-cTnI, global longitudinal *strain* (GLS), and other echocardiographic variables (EV) are helpful for early detection. **Objective:** to correlate UT, GLS, and EV with adverse prognosis in hospitalized patients with COVID-19. **Material and methods:** 36 hospitalized patients with an average age of 57.47 years were studied. Usual echocardiographic measurements of SLG and hs-cTnI were performed. The sample was divided into critical and non-critical patients. **Statistical analysis:** the comparison was made with the Student's t-test and Fisher's exact test. **Results:** GLS values and LA dilation were not statistically significant on prognosis; the increase in pulmonary pressure showed significance with $p = 0.03$; hs-cTnI increase $p = 0.05$; e' with $p = 0.03$ and E/e' ratio with $p = 0.005$. **Conclusions:** prolonged hospital stance and mortality are increased in patients with COVID-19 who present increased pulmonary pressure and elevation of troponins, as well as with markers of left ventricle diastolic dysfunction e' and E/e' . GLS did not show statistical significance.

* Cardiólogo. Jefe de Ecocardiografía del Hospital Angeles León. León, Guanajuato, México.

‡ Médico general. Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. León, Guanajuato, México.

§ Intensivista. Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Angeles León. León, Guanajuato, México.

¶ Especialista en Medicina de Rehabilitación. Catedrático de la Facultad de Medicina de León, Universidad de Guanajuato. León, Guanajuato, México.

Correspondencia:

Dr. Francisco Sánchez Lezama
Correo electrónico: sanchezlezamafco72@gmail.com

Aceptado: 21-06-2023.

www.medigraphic.com/actamedica



disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, e' y E/e' . El GLS no mostró significancia estadística.

Palabras clave: *strain* longitudinal global, SARS-CoV-2 con daño miocárdico, pronóstico.

Keywords: global longitudinal strain, SARS-CoV-2 myocarditis, prognosis.

Abreviaturas:

AI = aurícula izquierda.

E/e' = relación de la velocidad E del flujo transmitral y la onda e' tisular del anillo mitral.

e' = onda e' tisular del anillo mitral.

ETT = ecocardiografía transtorácica.

FEVI = fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

GLS = *strain* longitudinal global (por sus siglas en inglés).

hs-cTnI = *high sensitivity cardiac troponin I* (por su nomenclatura internacional aceptada).

RT-PCR = reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real.

SDRA = síndrome de distrés respiratorio agudo.

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

VAI = volumen de aurícula izquierda.

VE = variables ecocardiográficas.

VI = ventrículo izquierdo.

VMI = ventilación mecánica invasiva.

INTRODUCCIÓN

En la enfermedad por coronavirus (COVID-19), la presentación clínica generalmente involucra signos de infección del tracto respiratorio; las manifestaciones cardiovasculares incluyen: miocarditis, síndrome coronario agudo, arritmias, falla cardíaca, choque cardiogénico y tromboembolismo venoso. El compromiso cardíaco se asocia a incremento de mortalidad.^{1,2}

La lesión cardíaca aguda es una complicación comúnmente descrita en pacientes hospitalizados por COVID-19, englobando a todas las condiciones que provocan muerte de los cardiomiocitos, definida por elevación de las troponinas cardíacas con valor por encima del límite superior de referencia del percentil 99. Los mecanismos propuestos involucran a: 1) lesión hipóxica; 2) cardiomiopatía por estrés, 3) lesión isquémica por disfunción microvascular, 4) vasculitis cardíaca de pequeños vasos, 5) endotelitis o enfermedad coronaria, 6) distensión de cavidades derechas, 7) miocarditis y 8) tormenta de citocinas que pueden resultar en alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI).³⁻⁶

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es de primera línea para la valoración cardíaca, pues, antes del desarrollo de síntomas, puede proveer marcadores pronósticos adicionales para los pacientes infectados con COVID-19.^{7,8}

El índice de deformación longitudinal global (GLS, por sus siglas en inglés) es una medida directa de deformidad

ventricular durante sístole; es una herramienta para la detección de disfunción miocárdica, ya que las miofibrillas del subendocardio son las principales en contribuir a la deformación longitudinal, siendo más sensibles a la lesión miocárdica.^{7,8}

El SARS-CoV-2 es un virus cardiotóxico directo que causa estrés oxidativo de cardiomiocitos, reflejado en el GLS, que identifica de manera temprana la disfunción ventricular izquierda subclínica, independientemente de la gravedad de la infección.^{9,10}

Objetivo: correlacionar el nivel de troponina ultrasensible (hs-cTnI), el *strain* longitudinal global (GLS) y variables ecocardiográficas con el pronóstico clínico durante la hospitalización por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo, efectuado en el Hospital Angeles León entre junio de 2020 y septiembre de 2022. Los pacientes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: a) mayores de 18 años, b) con COVID-19 confirmado usando reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) y c) indicación de hospitalización.

En cada caso se realizó historial clínico, estudios de laboratorio y un ecocardiograma transtorácico (ETT).

Las variables de laboratorio fueron: troponina cardíaca I ultrasensible (hs-cTnI); se eligió el valor más alto obtenido correlacionado con la severidad de la enfermedad.

Se utilizó el score de riesgo de COVID-GRAM para determinar el riesgo de desarrollo de enfermedad crítica, definido como: admisión a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ventilación mecánica o muerte. Un puntaje < 1.7% predice riesgo bajo; 1.7% a 40.4% riesgo medio y $\geq 40.4\%$ alto riesgo.¹¹

La severidad de la enfermedad fue determinada de acuerdo con los lineamientos de las guías del *National Institutes of Health* (NIH); los pacientes fueron divididos en dos grupos: 1) pacientes críticos (que incluye complicaciones) y 2) pacientes no críticos. Fue definida como enfermedad crítica al desarrollo de falla respiratoria que ameritó ventilación mecánica invasiva (VMI) e ingresó a la UCI.¹² Se definió como complicación al desarrollo de síndrome de: distrés respiratorio agudo (SDRA), de acuerdo

con los criterios de Berlín; lesión cardiaca aguda, definida por elevación de hs-cTnI arriba del percentil 99 del límite superior de referencia; lesión renal aguda, conforme a los criterios diagnósticos de AKIN; coagulopatía y muerte.

Ecocardiografía y strain. El ecocardiograma y el análisis del *strain* se realizó por un sólo operador certificado en ecocardiografía. Los estudios se efectuaron de acuerdo con las recomendaciones actuales de la Sociedad Americana de Ecocardiografía con un ecocardiógrafo Philips modelo EPIQ 7C o Philips CX50 con un transductor multifrecuencia de 1-3 MHz.

Las variables ecocardiográficas estudiadas incluyeron el GLS; el análisis bidimensional de deformación se realizó mediante el método de *speckle-tracking* en las tres proyecciones apicales (cuatro y dos cámaras y eje largo apical). Un gráfico polar de estos segmentos (ojo de buey) proporcionó las representaciones visuales y cuantitativas de la función regional del VI mediante el trazo de valores codificado por colores de la tensión sistólica máxima. En este estudio, el valor del GLS se expresa en valores negativos y se determinó el punto de corte en -16.0%; entre más negativo sea el valor, demuestra mejor función cardiaca.

La fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) se consideró como normal > 50%. Se cuantificó el volumen de la aurícula izquierda (VAI), la relación de la velocidad E del flujo transmitral y la onda e' tisular del anillo (E/e'). El VAI se calculó mediante el método biplano de Simpson. El VAI se añadió al área de superficie corporal y se expresa como índice de VAI (mL/m² SC). Se consideró dilatación de la AI cuando el volumen fue ≥ 34 mL/m² SC.

Se midió la onda E, considerando el punto de corte en 50 cm/s. El promedio de las velocidades diastólica lateral y septal temprana (e') se midió mediante Doppler tisular de la vista apical de cuatro cámaras. El valor normal de e' se determinó en > 10 cm/s. El punto de corte para la relación E/e' fue de 13; los valores superiores se consideraron anormales. Por último, se estudió la presión pulmonar, se estableció hipertensión pulmonar cuando la presión sistólica pulmonar fue igual o superior a 37 mmHg.

Pronóstico clínico. Los resultados del pronóstico clínico fueron: duración de hospitalización, definido como los días de hospitalización desde la admisión hasta el día de egreso o el día de fallecimiento y el desarrollo de complicaciones.

Análisis estadístico. La comparación entre los dos grupos (críticos y no críticos) de pacientes se hizo mediante las pruebas de t de Student y el test de Fisher.

RESULTADOS

Un total de 36 pacientes cumplieron los criterios de selección; 28 pacientes (77.77%) correspondieron al sexo masculino con edad media de 59.85 ± 15.51 años (variación

20 a 88) y ocho al femenino (22.22%) con edad media de 49.12 ± 18.55 años (variación 23 a 71). Las características demográficas y clínicas se muestran en la [Tabla 1](#).

La duración media de hospitalización fue de 26.25 ± 24.54 días; 23 (63.88%) pacientes desarrollaron enfermedad crítica. La diferencia entre los dos grupos mostró p = 0.006.

El score de COVID-GRAM para predecir enfermedad crítica fue de alto riesgo en 27 pacientes (75%) con una media 174 ± 23.07 (p = 0.0005). Los pacientes críticamente enfermos presentaron mayor edad que los no críticos (59 vs 53 años).

Los parámetros ecocardiográficos y los índices de GLS en pacientes con enfermedad crítica y no crítica se muestran en la [Tabla 2](#). Llama la atención que tanto el GLS como la dilatación de AI no resultaron estadísticamente significativos para pronóstico; a diferencia del incremento de la presión pulmonar con valores de p = 0.03 con significancia estadística, correlacionando con el grupo de pacientes críticos, días de hospitalización y mortalidad. El diagrama representativo del GLS en ojo de buey se muestra en la [Figura 1](#).

El volumen de la AI indexada fue de 30.63 ± 7.62, con variación de 14 a 46 mL/m² SC. Once pacientes (30.55%) presentaron dilatación de la AI; nueve fueron del grupo crítico. En pacientes críticos el promedio del volumen de la aurícula izquierda fue de 31.65 mL/m² SC; en pacientes no críticos fue de 28.8 mL/m² SC (p = 0.13).

En 100% de la muestra la FEVI fue normal. El GLS estuvo reducido (< -16.0%) en 15 pacientes (41.6%) con un promedio de -15.93 ± 2.60%. En pacientes críticos la media fue de -15.91 ± 3.06% y en pacientes no críticos de -15.96 ± 2.03%. No obstante, al comparar grupos el GLS no fue estadísticamente significativo (p = 0.3). De los pacientes con *strain* reducido, 86.66% sobrevivió.

El promedio de la velocidad de onda E en pacientes críticos fue de 81.17 ± 18.11 vs 79.08 ± 13.16 en el grupo de no críticos; sin diferencia en ambos grupos (p = 0.3). La velocidad de e' en el grupo de críticos fue de 8.90 ± 2.21 y en los no críticos de 10.44 ± 2.3 (p = 0.03); los pacientes críticos presentaron con mayor frecuencia valores anormales (< 10 cm/s). La relación E/e' presentó diferencia entre los dos grupos con p = 0.005.

El promedio de la presión arterial pulmonar en el total de la muestra se calculó en 33.33 ± 12.67 mmHg (rango de 20 a 75 mmHg), siendo más alta en pacientes críticos. En 11 (30.55%) casos se detectó hipertensión pulmonar; de los cuales, 10 (43.47%) eran críticos, correlacionado de manera directa con mayor cantidad de días de hospitalización y mortalidad (p = 0.03).

La hs-cTnI mostró cifras más elevadas en el grupo de pacientes críticos con una media de 4.57 ± 9.5 y rango de 0.03-32 ng/L en comparación con el grupo de pacientes

Tabla 1: Características demográficas y clínicas de 36 pacientes con COVID 19.

Parámetro	Total N = 36 n (%)	Críticos N = 23 n (%)	No críticos N = 13 n (%)
Sexo			
Masculino	28 (77.77)	17 (73.91)	11 (84.61)
Femenino	8 (22.22)	6 (26.08)	2 (15.38)
Edad (años), media ± DE [variación]	57.47 ± 16.58	59.95 ± 16.05	53.07 ± 17.22
Masculino	59.85 ± 15.51 [20-88]	63.05 ± 14.45	54.90 ± 17.77
Femenino	49.12 ± 18.55 [23-71]	51.16 ± 20.72	43 ± 12.72
IMC (kg/m ²), media ± DE	29.33 ± 5.55	29.9 ± 6.41	28.3 ± 3.61
Tabaquismo	6 (13.8)	3 (13.04)	3 (23.07)
DM 1	1 (2.77)	1 (4.34)	–
DM 2	11 (30.55)	8 (34.7)	3 (23.07)
HAS	10 (27.77)	9 (39.13)	1 (7.69)
EPOC	1 (2.77)	1 (4.34)	0
Enfermedad renal crónica	1 (2.77)	1 (4.34)	0
Cáncer	5 (13.88)	5 (21.73)	0
Cardiopatía	4 (11.11)	4 (17.39)	0
Días de hospitalización, media ± DE	26.25 ± 24.54	35.56 ± 26.25	9.76 ± 5.74
Severidad de enfermedad (score GRAM), media ± DE	157.41 ± 36.58	171.34 ± 33.57	132.76 ± 28.41

DE = desviación estándar. IMC = índice de masa corporal. DM = diabetes mellitus. HAS = hipertensión arterial sistémica. EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

no críticos 0.06 ± 0.08 con variabilidad de 0.03-0.23 ng/L ($p = 0.05$) (Tabla 1).

Veintitrés pacientes (63.88%) requirieron manejo en terapia intensiva con ventilación mecánica invasiva. En este grupo, el valor del GLS presentó valores más reducidos ($< -16\%$) en comparación de los enfermos que no fueron intubados. En cuanto a la mortalidad, 10 (27.77%) pacientes desarrollaron enfermedad crítica y fallecieron. Los sujetos que no sobrevivieron mostraron mayor edad.

En relación con las complicaciones, 31 (86.11%) desarrollaron síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). La presencia de SDRA fue más común en enfermos críticos (100 vs 61.53%). Se registró lesión cardíaca aguda en seis casos (16.66%), infarto agudo al miocardio en dos (5.55%), falla cardíaca en nueve (25%), fibrilación auricular en uno (2.77%), lesión renal aguda en cinco (13.88%) y coagulopatía en uno (2.77%).

DISCUSIÓN

La determinación del GLS por ecocardiografía funciona como predictor sensible en etapas tempranas de disfunción sistólica del VI, ya que puede detectar riesgo de fibrosis.¹³

Los valores normales de GLS presentan importante heterogeneidad en la literatura, influenciado por la posición de medición en el miocardio, software utilizado, edad, género, índice de masa corporal y presión arterial. De acuerdo con las guías de la Sociedad Americana de Ecocardiografía, se considera normal un valor de GLS de $-20\% \pm 2$. Esta problemática fue estudiada en el trabajo de Farsalinos y colaboradores,¹⁴ en el que se concluyó que los valores absolutos van desde -18.0 a -21.5% con diferencia absoluta entre diferentes proveedores de hasta 3.7% ($p < 0.001$).

A pesar de que el GLS no mostró significancia estadística al comparar los grupos, es de resaltar que más de 40% de los enfermos hospitalizados presentaron alteración en la medición, lo cual indica daño al miocardio subclínico. Estos pacientes deben ser manejados con precaución durante su hospitalización y ameritan valoraciones cardiológicas consecutivas posteriores.

De los parámetros que se utilizaron, resultaron importantes la e' y la E/e' , indicando que la función diastólica del VI es propensa a deteriorarse en pacientes manejados en terapia intensiva, especialmente aquellos que requieren de ventilación mecánica invasiva (VMI). Stobe y asociados¹⁵ reportaron una relación E/e' mayor

Algunos estudios describen alteración en el GLS en pacientes con COVID-19 severo. Turan y su grupo¹⁷ reportan que COVID-19 causa disfunción miocárdica subclínica por alteración en el GLS del VI en pacientes con bajo riesgo cardiaco y asintomáticos. El estudio de Mahajan y colaboradores¹⁰ menciona que más de 30% de los pacientes en la fase de recuperación de COVID-19 tenían disfunción subclínica del VI, explicada por miocarditis y fibrosis miocárdica temprana persistente, presentándose en pacientes con COVID-19 asintomático y de bajo riesgo cardiaco.

La desventaja del presente estudio cae en el número de pacientes incluidos y la ausencia de seguimiento de los mismos.

Aún falta investigación sobre los efectos a largo plazo de COVID-19. Se ha encontrado que los pacientes post-COVID-19 recuperados de miocarditis viral tienen mayor riesgo de falla cardiaca, arritmias auriculares y ventriculares, muerte súbita y, en general, menor sobrevivencia. Está claro que hacen falta estudios adicionales para observar la mejoría o empeoramiento del GLS después de la recuperación.^{7,9}

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio demuestran que la disfunción miocárdica en pacientes hospitalizados por COVID-19 es común. La estancia hospitalaria prolongada y la mortalidad se ven incrementadas en los pacientes con COVID-19 que presentan incremento de la presión arterial pulmonar y de troponinas.

REFERENCIAS

- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of Cardiac Injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (7): 802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17 (9): 543-558. doi: 10.1038/s41569-020-0413-9.
- Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J.* 2020; 41 (22): 2070-2079. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa408.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72 (18): 2231-2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17 (5): 259-260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res.* 2020; 126 (10): 1443-1455. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
- Bhatti H, Cordova Sanchez A, Dhungana R, Carvounis C, Singh A. Left ventricular global longitudinal strain in patients with COVID-19 infection. *Cureus.* 2022; 14 (4): e23986. doi: 10.7759/cureus.23986.
- Sánchez Lezama F, Domínguez Carrillo LG, Rivas León SC, Flores Peña D. Correlación del strain longitudinal global con el grado de disfunción diastólica, factores de riesgo cardiovascular y variables del ecocardiograma 2D. *Acta Méd Grupo Ángeles.* 2021; 19 (4): 485-490.
- Lee WC. Subclinical myocardial dysfunction and reduced left ventricular global longitudinal strain in patients with COVID-19. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021; 37 (10): 2991-2992. doi: 10.1007/s10554-021-02386-x.
- Mahajan S, Kunal S, Shah B, Garg S, Palleda GM, Bansal A et al. Left ventricular global longitudinal strain in COVID-19 recovered patients. *Echocardiography.* 2021; 38 (10): 1722-1730. doi: 10.1111/echo.15199.
- Moreno-Pérez O, Andrés M, León-Ramírez JM, Sánchez-Payá J, Boix V, Gil J et al. The COVID-GRAM tool for patients hospitalized with COVID-19 in Europe. *JAMA Intern Med.* 2021; 181 (7): 1000-1001. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.0491.
- COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available in: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Abou R, van der Bijl P, Bax JJ, Delgado V. Global longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart.* 2020; 106 (18): 1438-1444. doi: 10.1136/heartjnl-2019-316215.
- Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE inter-vendor comparison study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28 (10): 1171-1181, e2. doi: 10.1016/j.echo.2015.06.011.
- Stöbe S, Richter S, Seige M, Stehr S, Laufs U, Hagedorff A. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109 (12): 1549-1566. doi: 10.1007/s00392-020-01727-5.
- García-Cruz E, Manzur-Sandoval D, Rascón-Sabido R, Gopar-Nieto R, Barajas-Campos RL, Jordán-Ríos A et al. Critical care ultrasonography during COVID-19 pandemic: The ORACLE protocol. *Echocardiography.* 2020; 37 (9): 1353-1361. doi: 10.1111/echo.14837.
- Turan T, Ozderya A, Sahin S, Konus AH, Kul S, Akyüz AR et al. Left ventricular global longitudinal strain in low cardiac risk outpatients who recently recovered from coronavirus disease 2019. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2021; 37 (10): 2979-2989. doi: 10.1007/s10554-021-02376-z.