

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Elevada carga de trombo en pacientes con COVID-19 que presentan un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST



Fizzah A. Choudry, PhD,^{a,b} Stephen M. Hamshere, MD,^{a,b} Krishnaraj S. Rathod, PhD,^{a,b} Mohammed M. Akhtar, MD,^{a,b} R. Andrew Archbold, MD,^a Oliver P. Guttman, MD,^{a,b} Simon Woldman, MD,^{a,b} Ajay K. Jain, MD,^{a,b} Charles J. Knight, MD,^{a,b} Andreas Baumbach, MD,^{a,b} Anthony Mathur, PhD,^{a,b} Daniel A. Jones, PhD^{a,b}

RESUMEN

ANTECEDENTES Se cree que la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) predispone a los pacientes a la enfermedad trombótica. Hasta la fecha ha habido pocos estudios sobre infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) de tipo 1 en pacientes con COVID-19.

OBJETIVOS El objetivo de este estudio fue describir las características demográficas, angiográficas y de la intervención, así como los resultados clínicos en casos consecutivos de pacientes con un IAMCEST positivos para la COVID-19 en comparación con los pacientes negativos para la COVID-19.

MÉTODOS Se presenta un estudio de observación realizado en un solo centro, en 115 pacientes consecutivos ingresados por un IAMCEST confirmado y tratados con una intervención coronaria percutánea primaria en el *Barts Heart Centre* entre el 1 de marzo de 2020 y el 20 de mayo de 2020.

RESULTADOS Los pacientes con un IAMCEST que presentaban al mismo tiempo una infección de COVID-19 tuvieron unas concentraciones de troponina T superiores y un recuento de linfocitos inferior, pero con una elevación del dímero D y de la proteína C reactiva. Se observaron unas tasas significativamente superiores de trombosis de múltiples vasos, trombosis de *stent*, un grado de trombo modificado superior tras el primer dispositivo con el consiguiente mayor uso de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa y de aspiración del trombo. El grado de opacificación (*blush*) del miocardio y la función ventricular izquierda fueron significativamente inferiores en los pacientes con COVID-19 y un IAMCEST. Se observó también el empleo de dosis superiores de heparina para alcanzar los tiempos de coagulación activados terapéuticos. Es importante señalar que los pacientes con un IAMCEST que presentaban también una infección de COVID-19 tuvieron un ingreso hospitalario más prolongado y una tasa más alta de ingresos en cuidados intensivos.

CONCLUSIONES En los pacientes que presentan un IAMCEST y al mismo tiempo una infección de COVID-19, hay indicios claros de una mayor carga de trombo y una peor evolución clínica. Esto respalda la necesidad de establecer la presencia o no de la COVID-19 en todos los casos de IAMCEST. Serán necesarios nuevos estudios para comprender el mecanismo que conduce al aumento de la trombosis y el posible beneficio aportado por un tratamiento antitrombótico agresivo en casos seleccionados. (J Am Coll Cardiol 2020;76:1168-76) © 2020 American College of Cardiology Foundation.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

^aDepartment of Cardiology, Barts Heart Centre, St. Bartholomew's Hospital, Londres, Reino Unido; y ^bCentre for Cardiovascular Medicine and Devices, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, Londres, Reino Unido. El Dr. Jones cuenta con financiación de The Barts Charity. Todos los demás autores han indicado no tener relaciones relevantes que declarar en relación con el contenido de este artículo.

Se ha observado que la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2) da lugar a anomalías de la coagulación y predispone a los pacientes a sufrir una enfermedad trombótica, tanto en la circulación venosa como en la arterial (1). Se cree que esto es secundario a la inflamación, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis (2). A pesar de este riesgo exagerado, durante la pandemia se ha observado una reducción de los casos de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y otros trastornos trombóticos como los accidentes cerebrovasculares, debido principalmente al aislamiento social y los cambios de comportamiento de los pacientes. Además, el cateterismo cardiaco de urgencia ha mostrado diversas alteraciones en los pacientes con COVID-19, con una elevación del segmento ST, incluido el infarto de miocardio de tipo 1 clásico (enfermedad coronaria obstructiva), unas arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales y/o una disfunción ventricular debida a miocarditis o miocardiopatía inducida por estrés (3-5). Algunas instituciones y líderes de opinión han sugerido el empleo del tratamiento trombolítico como modo inicial preferible de reperfusión para proteger a los profesionales de la salud (6), si bien los organismos clínicos han recomendado continuar con la intervención coronaria percutánea (ICP) primaria como estrategia a utilizar de manera habitual (7,8). Los datos publicados sobre el tratamiento de los pacientes positivos para COVID-19 que presentan un infarto de miocardio de tipo I conducente a un IAMCEST a los que se ha aplicado una ICP primaria son limitados y ello se pone de manifiesto en el hecho de que en estudios recientes tan solo 10 de 18 pacientes con un IAMCEST en el electrocardiograma presentaron una enfermedad obstructiva (4).

El conocimiento de la evolución natural y las respuestas al tratamiento en los pacientes con COVID-19 que presentan un IAMCEST es una información esencial para la toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes y para la protección de los profesionales de la salud. El *Barts Heart Centre* es el mayor centro de intervención coronaria del Reino Unido y se encuentra en una situación idónea para presentar un análisis actual de los casos de IAMCEST durante el período de la COVID-19. Describimos aquí las características demográficas, angiográficas y de la intervención, así como los resultados clínicos en casos consecutivos de pacientes con IAMCEST positivos para la COVID-19 y los comparamos con los de pacientes negativos para la COVID-19.

MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN DE PACIENTES.

Se presenta un estudio de observación realizado en un solo centro, en 115 pacientes consecutivos ingresados por un IAMCEST confirmado en el *Barts Heart Centre* entre el 1 de marzo de 2020 y el 20 de mayo de 2020. Este estudio se diseñó para evaluar la incidencia de la COVID-19 en los pacientes ingresados por un IAMCEST y comparar sus características iniciales y sus resultados angiográficos, clínicos y de la intervención con los de los pacientes con un IAMCEST que fueron negativos para la COVID-19. Se incluyó en el estudio a pacientes que fueron ingresados en el *Barts Heart Centre* a través del Servicio de Ambulancias de Londres procedentes directamente de su domicilio o a través de los hospitales de distrito asociados, debido a un dolor torácico cardiaco y un IAMCEST (elevación del segmento ST $\geq 0,2$ mV en 2 o más derivaciones contiguas) en el electrocardiograma (ECG) y a pacientes ingresados tras haber sufrido una parada cardiaca extrahospitalaria que tenían un ECG que cumplía los criterios diagnósticos de un IAMCEST tras el retorno de la circulación espontánea. Se llevó a cabo una confirmación de la enfermedad coronaria oclusiva mediante coronariografía en todos los casos. Se excluyó del estudio a los pacientes con una parada cardiaca extrahospitalaria en los que no se logró un retorno de la circulación espontánea, así como a los pacientes con un IAMCEST.

TÉCNICAS DE INTERVENCIÓN. Todos los profesionales de la salud que participaron en cada una de las intervenciones llevaron un equipo de protección individual completo; esta fue la política hospitalaria para todos los casos de IAMCEST durante el período del estudio. La estrategia de la intervención se dejó al criterio del operador, incluido el uso de un implante directo de *stents*, pre/posdilatación, trombectomía por aspiración y tratamiento de otras estenosis presentes que no afectaran a la arteria relacionada con el infarto. Todos los pacientes recibieron una dosis de carga de 300 mg de ácido acetilsalicílico y o bien 600 mg de clopidogrel o bien 180 mg de ticagrelor antes de la intervención. A continuación se utilizó en todos los pacientes un tratamiento de mantenimiento con 75 mg de ácido acetilsalicílico al día junto con o bien 75 mg de clopidogrel al día o bien 90 mg de ticagrelor dos veces al día. Durante la ICP primaria, se administró

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

COVID-19 = enfermedad por coronavirus-2019
ECG = electrocardiograma
GP = glucoproteína
IAMCEST = infarto de miocardio con elevación del segmento ST
ICP = intervención coronaria percutánea
SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (de tipo) 2
TCA = tiempo de coagulación activado
TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en la página de instrucciones para autores de JACC.

Original recibido el 29 de junio de 2020; original revisado recibido el 6 de julio de 2020, aceptado el 7 de julio de 2020.

heparina no fraccionada en una dosis de carga de 70 a 100 U/kg manteniendo un tiempo de coagulación activado (TCA) > 250 s. Se registraron los valores del TCA a intervalos de 10 a 15 minutos tras la dosis inicial de heparina. Se utilizaron inhibidores de glucoproteína (GP) IIb/IIIa a criterio del operador y según las guías de práctica clínica locales.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS. En todos los pacientes con IAMCEST se obtuvieron muestras para serología en la situación inicial, antes del cateterismo cardíaco, para la determinación del hemograma completo, pruebas de la función renal y hepática, proteína C reactiva, dímero D, fibrinógeno, coagulación, ferritina, lactato deshidrogenasa, creatinquinasa y troponina T de alta sensibilidad. Después del cateterismo, se tomaron en todos los pacientes muestras mediante hisopo nasal/faríngeo, de forma sistemática, para la detección del virus SARS-CoV-2 con el empleo de una reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) en tiempo real, con independencia de la presencia de síntomas.

En los pacientes con COVID-19 se confirmó el diagnóstico mediante la identificación del SARS-CoV-2 en muestras nasales/faríngeas o la existencia de síntomas de COVID-19 precedentes junto con signos diagnósticos en la radiografía de tórax. Todos estos pacientes fueron tratados como casos positivos para la COVID-19 según la política del centro.

OBTENCIÓN DE LOS DATOS. Se obtuvieron datos relativos a los siguientes parámetros como parte de la práctica ordinaria de nuestro centro para las presentaciones a la auditoria de la *British Cardiovascular Intervention Society*: edad del paciente, sexo, origen étnico, altura, peso, factores de riesgo cardiovascular, hora de inicio de los síntomas y hora de llegada al hospital en el que se practica la ICP primaria. Además, se obtuvieron prospectivamente los siguientes datos relativos a la intervención: vaso diana; número de vasos afectados; uso de dispositivos diagnósticos como ecografía intravascular, tomografía de coherencia óptica o guía de presión; uso de trombectomía por aspiración; posdilatación; y uso de inhibidores de GP IIb/IIIa. Los datos relativos al uso de anticoagulantes durante la intervención y los valores del TCA se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes y se ocultó la información sobre positividad o no para la COVID-19 a las personas encargadas de la obtención de esos datos.

CRITERIOS DE VALORACIÓN. El criterio de valoración principal fue la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa. Los objetivos secundarios fueron la carga de trombo, el flujo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI), el grado de opacificación (*blush*) del miocardio, la duración de la hospitalización y la necesidad de ingre-

so en la unidad de cuidados intensivos. Un panel de 3 cardiólogos intervencionistas, a los que se ocultó la información sobre la presencia o no de COVID-19 en los pacientes, examinó de forma retrospectiva las imágenes de cineangiografía de todos los pacientes y asignó la puntuación de flujo TIMI previa y posterior a la ICP en la arteria relacionada con el infarto, la carga de trombo antes y después de la ICP (grado de trombo modificado para el trombo de grado 5 tras el hinchado inicial del balón (9) y el grado de opacificación (*blush*) del miocardio (10).

Se anonimizaron los datos de todos los pacientes antes del análisis. El comité de ética local indicó que no era necesaria una aprobación ética formal.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis de estadística descriptiva se realizaron con el programa SPSS Statistics, versión 25.0 (IBM, Armonk, Nueva York, Estados Unidos). La significación estadística se definió por un valor de p bilateral < 0,05. Las variables se expresan en forma de número (porcentaje), media \pm DE y mediana (rango intercuartílico) según proceda. Se utilizó un análisis de X^2 o una prueba exacta de Fisher para comparar los grupos en cuanto a los datos de variables cualitativas. Se utilizó la prueba de t de Student para muestras independientes o la prueba de análisis de la varianza para comparar los grupos en cuanto a los datos de variables continuas de distribución normal, y se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney para comparar los grupos en cuanto a los datos de variables continuas con una distribución asimétrica. Las pruebas de correlación se llevaron a cabo con el empleo de un análisis de correlación de Pearson o con un análisis de correlación de Spearman en el caso de variables de distribución no normal.

RESULTADOS

La población en estudio la formaron 115 pacientes consecutivos con un IAMCEST confirmado que fueron ingresados durante un período de 12 semanas. La mediana de edad fue de 62 años; un 78% fueron varones y un 48,7% fueron de un origen étnico negro, asiático o de minorías. De los 115 pacientes, en 39 (33,9%) se diagnosticó la presencia simultánea de una infección de COVID-19, y en 76 (66,1%) pacientes no hubo signos clínicos de infección de COVID-19 (grupo sin COVID-19).

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES. No hubo diferencias significativas en la edad, sexo, origen étnico o índice de masa corporal entre los 2 grupos (**tabla 1**). En los pacientes con una infección simultánea de COVID-19 fue más probable que en los pacientes sin COVID-19 la

presencia de diabetes (46% frente a 26%, $p = 0,038$), hipertensión (72% frente a 42%, $p = 0,003$) e hiperlipidemia (62% frente a 37%, $p = 0,038$), y fue más probable la existencia de antecedentes de una ICP previa (23% frente a 7%, $p = 0,016$). El tiempo transcurrido desde los síntomas hasta la reperusión, los signos iniciales en el ECG, las tasas de *shock* cardiogénico, y la necesidad de intubación antes de la llegada al hospital fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, hubo una incidencia superior de paradas cardíacas en los pacientes positivos para la COVID-19 en comparación con los del grupo sin COVID-19 (28% frente a 9%, $p = 0,0013$).

Los pacientes con una infección de COVID-19 simultánea presentaron concentraciones superiores de troponina de alta sensibilidad (1221 ng/l frente a 369 ng/l, $p = 0,0028$), dímero D (1,86 mg/l frente a 0,52 mg/l, $p = 0,0012$) y proteína C reactiva (12 mg/l frente a 50 mg/l, $p = 0,01$) pero un recuento de linfocitos inferior ($1,3 \cdot 10^9/l$ frente a $1,7 \cdot 10^9/l$, $p = 0,0002$) en comparación con los pacientes sin COVID-19. Se observaron unas concentraciones de lactato deshidrogenasa, fibrinógeno y ferritina similares en los 2 grupos, si bien hubo una tendencia a unos valores superiores en el grupo de COVID-19 para los 3 parámetros ($p = 0,14$, $p = 0,08$ y $p = 0,09$, respectivamente).

CARACTERÍSTICAS DE LA INTERVENCIÓN. Se practicó una intervención de ICP primaria en todos los pacientes de ambos grupos (tabla 2). La mediana de tiempo puertaballón fue de 60 minutos, con valores similares en los dos grupos. Se observaron signos de una mayor trombogenicidad en el grupo de COVID-19, con tasas significativamente superiores de trombosis de vasos múltiples ($p = 0,0003$) y de trombosis de *stents* ($p = 0,04$). A pesar de los niveles similares de grado de flujo TIMI 0/1 y de grado de trombo 4/5 en la situación inicial, el grado de trombo modificado tras el primer dispositivo en los casos con un grado de trombo 5 fue significativamente superior en el grupo de COVID-19 (grado de trombo modificado 4/5 en el 75% frente al 31% de los casos, $p = 0,0006$). De manera coherente con ello, hubo un uso significativamente superior de inhibidores de GP IIb/IIIa ($p < 0,0001$) y de trombectomía por aspiración ($p = 0,0021$) en los pacientes con COVID-19. Aunque el flujo TIMI de grado 3 se alcanzó en porcentajes similares de pacientes en los dos grupos, el grado de *blush* del miocardio fue significativamente inferior en el grupo con COVID-19 (grado de *blush* del miocardio de 2 a 3 en un 54% frente a un 93% de los pacientes, $p < 0,0001$), la mediana de la concentración plasmática máxima de troponina de alta sensibilidad fue mayor y la fracción de eyección ventricular izquierda fue significativamente inferior en el grupo con COVID-19 en comparación con el grupo sin COVID-19 (42,5% frente a 45%, $p = 0,019$).

TABLA 1 Características basales de los pacientes

	Sin COVID-19 (n = 76)	Con COVID-19 (n = 39)	Valor de p
Edad, años	61,7 ± 12,6	61,7 ± 11,0	0,633
Varones	57 (75,0)	33 (84,6)	0,340
Negros, asiáticos, origen étnico minoritario	34 (44,7)	22 (56,4)	0,246
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,87 (22,6-29,4)	26,7 (24,8-30,7)	0,363
Antecedentes patológicos			
Hipertensión	32 (42,1)	28 (71,8)	0,003*
Hipercolesterolemia	28 (36,8)	24 (61,6)	0,017†
Diabetes mellitus	20 (26,3)	18 (46,2)	0,038†
Antecedentes de tabaquismo	35 (46,1)	24 (61,6)	0,167
Infarto de miocardio previo	3 (3,9)	6 (15,4)	0,060
ICP previa	5 (6,6)	9 (23,1)	0,016†
Forma de presentación del IAMCEST			
Tiempo entre dolor torácico y reperusión, h	4 (2-7)	4 (2-6)	0,845
Forma de presentación en ECG			
Cara anterior/BRIH	43 (56,7)	24 (61,6)	-
Cara inferior	27 (35,5)	11 (28,2)	-
Cara lateral	3 (3,9)	3 (7,7)	-
Cara posterior	3 (3,9)	1 (2,6)	-
Paro cardíaco	7 (9,2)	11 (28,2)	0,0133†
<i>Shock</i> cardiogénico	8 (10,5)	6 (15,4)	0,549
Intubado	5 (6,6)	5 (12,8)	0,303
Valores analíticos			
Troponina T, ng/l	369 (78,5-1109)	1221 (179-4143)	0,0028*
Recuento leucocitario, 10 ⁹ /l	12,2 (9,7-14,9)	12,9 (10,6-16,4)	0,596
Recuento de linfocitos, 10 ⁹ /l	1,7 (1,3-2,2)	1,3 (0,7-2,0)	0,0002‡
Lactato deshidrogenasa, unidades/l	374,5 (268-707)	553 (340-935)	0,1489
Dímero D, mg/l	0,52 (0,40-1,0)	1,86 (0,98-6,6)	0,0012*
Fibrinógeno, g/l	3,88 (3,2-4,6)	4,26 (3,2-7,3)	0,0842
Ferritina, µg/l	194 (121-308)	323 (174-859)	0,0976
Creatinina, µmol/l	81 (72-98)	80 (71-118)	0,827
Creatinquinasa, µl	641,5 (163,5-1376)	493 (165-1613)	0,822
Proteína C reactiva, mg/l	12 (5-50)	50 (8-185)	0,010†

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). * $p < 0,01$, † $p < 0,05$, ‡ $p < 0,001$.
COVID = enfermedad por coronavirus; ECG = electrocardiograma; BRIH = bloqueo de rama izquierda del haz; ICP = intervención coronaria percutánea; IAMCEST = infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Se observó que las concentraciones de dímero D en sangre estaban correlacionadas con el grado de trombo modificado ($r = 0,299$, $p = 0,068$), el grado de *blush* del miocardio ($r = 0,501$, $p = 0,0003$) (figura 1) y el nivel de heparinización requerido para mantener un TCA > 250 s durante la ICP primaria ($r = 0,488$, $p = 0,0029$) (figura 2).

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la dosis total de heparina administrada (grupo con COVID-19 11.125 U frente a grupo sin COVID-19 10.066 U, $p = 0,15$), y el promedio del TCA alcanzado fue similar durante las intervenciones ($p = 0,261$). Aunque hubo una correlación entre los primeros valores de TCA determinados y la dosis de heparina inicial administrada en el conjunto de la cohorte ($r = 0,401$, $p = 0,0002$), y en el grupo sin COVID-19 ($r = 0,461$, $p = 0,0004$), esta correlación no se observó en el grupo con COVID-19 ($r = 0,279$, $p = 0,144$), lo cual sugiere que fue necesaria más hepari-

TABLA 2 Características de la intervención

	Sin COVID-19 (n = 76)	Con COVID-19 (n = 39)	Valor de p
Intervención coronaria	74 (97,3)	38 (97,4)	1,000
Tiempo puerta-balón, min	50 (34,8-57,5)	52 (39-70)	0,248
Duración del caso, min	50 (39-70)	55 (44-90)	0,054
Vaso culpable			0,621
TPI	1 (1,4)	2 (5,1)	-
DAI	41 (55,4)	22 (56,4)	-
Cx	1 (1,4)	4 (10,3)	-
ACD	24 (32,4)	10 (25,6)	-
Trombosis multivaso	0 (0,0)	7 (17,9)	0,0003‡
Trombosis de <i>stent</i>	1 (1,2)	4 (10,3)	0,0445†
Grado 0-1 de flujo TIMI inicial	60 (80,0)	32 (82,1)	0,798
Grado de trombo inicial (4-5)	59 (77,3)	33 (84,6)	0,440
Grado de trombo modificado tras el primer dispositivo	51	28	0,005*
0	2 (3,9)	0 (0,0)	
1	9 (17,6)	0 (0,0)	
2	11 (21,6)	1 (3,6)	
3	13 (25,5)	7 (25,0)	
4	12 (23,5)	12 (42,9)	
5	4 (7,8)	8 (28,6)	
Grado de trombo modificado (4-5)	16 (31,4)	21 (75)	0,0006‡
Uso de inhibidor de GP IIb/IIIa	7 (9,2)	23 (59,0)	<0,0001‡
Uso de trombectomía por aspiración	1 (1,3)	7 (17,9)	0,0021*
Dosis total de heparina, U	10066 ± 3176	11125 ± 3875	0,151
Promedio del TCA	287,8 ± 66,9	270,6 ± 69,5	0,261
Dosis total de heparina por peso, U/kg	134,1 ± 35,9	146,2 ± 43,5	0,151
Dosis total de heparina por kg por min del caso, unidades/kg/min	2,6 ± 0,9	2,3 ± 0,8	0,144
ICP multivaso	5 (6,8)	8 (20,5)	0,033†
Éxito de la intervención			
Grado de flujo TIMI 3 después de la ICP	70 (93,3)	35 (89,7)	0,687
Grado de opacificación (<i>blush</i>) del miocardio (final) 2-3	70 (93,3)	21 (53,8)	<0,0001‡
Fracción de eyección VI, %	45 (40-55)	42,5 (30-50)	0,019†

Los valores corresponden a n (%), mediana (rango intercuartílico), media ± DE o n. * p < 0,01, † p < 0,05, ‡ p < 0,001.
TCA = tiempo de coagulación activado; Cx = circunfleja; GP = glucoproteína; DAI = descendente anterior izquierdo; TPI = tronco principal izquierdo; VI = ventrículo izquierdo; ACD = arteria coronaria derecha; TIMI = *Thrombolysis In Myocardial Infarction*. Otras abreviaturas como en la tabla 1.

na en el grupo de COVID-19 para alcanzar unos valores de TCA similares. Se observó una dosis de heparina por kg superior ($p = 0,15$) en el grupo con COVID-19; sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística y no se observó diferencia tras aplicar un ajuste respecto al tiempo de intervención ($p = 0,14$).

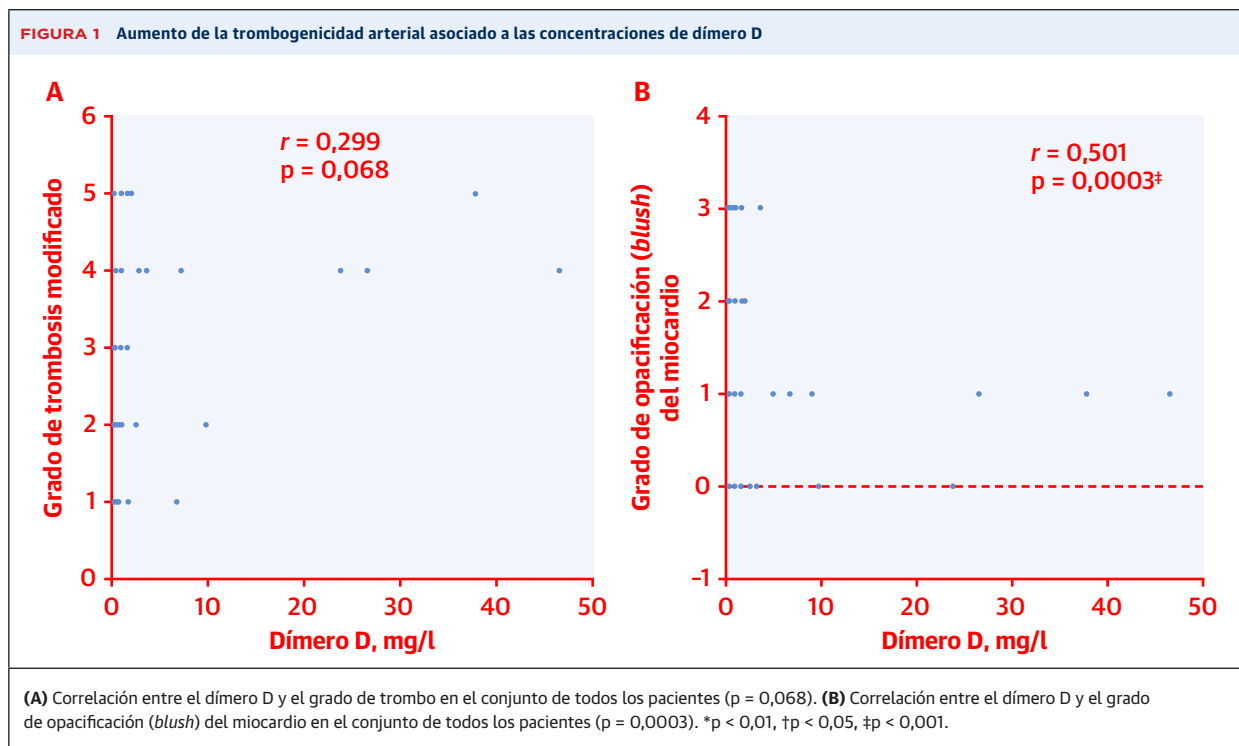
RESULTADOS INTRAHOSPITALARIOS. En el grupo con COVID-19 hubo un período de hospitalización significativamente más prolongado ($p = 0,0004$) y fue más probable la necesidad de ingreso en cuidados intensivos ($p = 0,003$), lo cual refleja un mayor grado de morbilidad en esta cohorte de pacientes con IAMCEST. Sin embargo, a pesar de las tasas numéricamente superiores de mortalidad intrahospitalaria en los pacientes con IAMCEST positivos para la COVID-19, esto no alcanzó signifi-

cación estadística (17,9% frente a 6,5%, $p = 0,10$) (figura 3).

DISCUSIÓN. Este estudio observacional es el primero que presenta datos comparativos para describir la repercusión de la infección de COVID-19 en los pacientes que son tratados por un IAMCEST en un centro de ICP primaria (ilustración central). Este análisis pone de manifiesto un signo claro de aumento de la carga de trombo en los pacientes con un IAMCEST que presentan una infección de COVID-19 en comparación con los pacientes con IAMCEST sin esa infección. Esto se pone de relieve en la mayor incidencia de múltiples lesiones culpables trombóticas, así como de trombosis de *stents*, el mayor grado de trombo, el menor grado de *blush* del miocardio resultante y el mayor uso asociado de inhibidores de GP IIb/IIIa y de tromboaspiración. De manera coherente con ello, la infección de COVID-19 se asoció a una mayor lesión del miocardio con una función sistólica ventricular izquierdo inferior y un aumento de las concentraciones de troponina, a pesar de una mediana de tiempo de isquemia similar en los 2 grupos. En ese grupo de pacientes se observaron también unas tasas más altas de parada cardiaca antes de la llegada al hospital y de ingreso en cuidados intensivos, una estancia más prolongada en el hospital y una tendencia a una mayor mortalidad intrahospitalaria.

Los pacientes con IAMCEST que eran positivos para la COVID-19 presentaron con más frecuencia diabetes, hipertensión y anomalías de parámetros sanguíneos indicativas de una respuesta inflamatoria sistémica (linfopenia, elevación de los dímeros D y de las concentraciones de proteína C reactiva) en comparación con lo observado en los pacientes negativos para la COVID-19. Estas características son las que se han descrito anteriormente como asociadas a una infección más agresiva y un peor resultado clínico en las cohortes de pacientes con COVID-19 sin IAMCEST (11-14). Tiene interés señalar que se observó una correlación de las concentraciones de dímero D con el grado de trombo, el grado de *blush* del miocardio y el nivel de necesidad de heparina necesaria durante la intervención de ICP primaria, lo cual sugería que fueron precisas dosis de heparina más altas para alcanzar los valores de TCA terapéuticos en esta cohorte. Considerados conjuntamente, estos datos respaldan el papel de la evaluación temprana respecto a la presencia o no de la COVID-19 en todos los pacientes con IAMCEST, ya que ello puede tener consecuencias importantes en el tratamiento de los pacientes.

La infección de COVID-19 se asocia a un estado protrombótico. La aparición de complicaciones tromboembólicas venosas, tanto clínicamente manifiestas como subclínicas, parece ser una manifestación importante de la enfermedad y está relacionada con la gravedad de esta

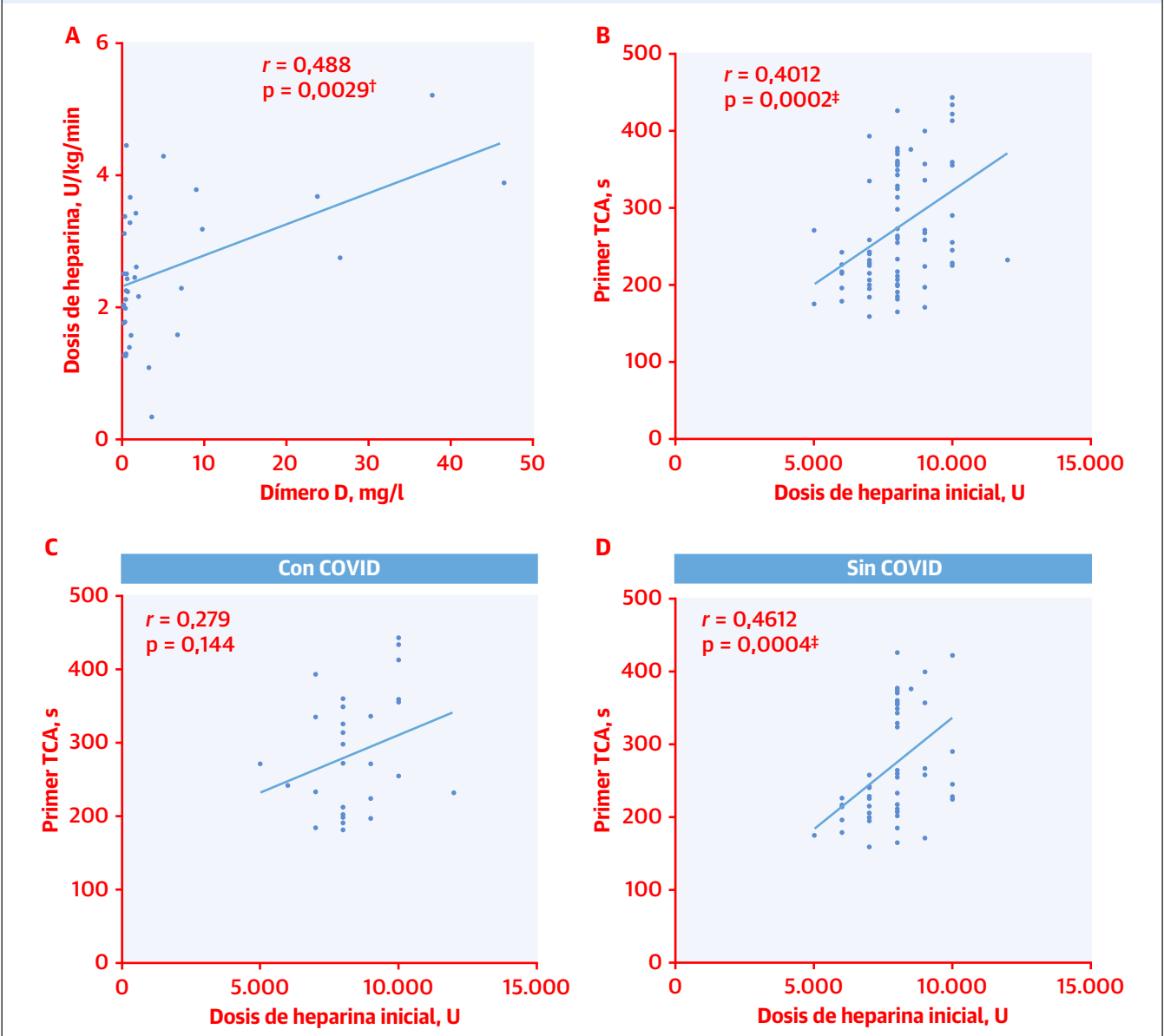


y con los resultados clínicos (1, 15-17). También se ha descrito un aumento de la trombogenicidad en el ictus isquémico agudo (18). Además, los datos que están apareciendo de cohortes grandes de pacientes con COVID-19 sin IAMCEST (19) sugieren que el uso de anticoagulación proporciona un beneficio en cuanto a la mortalidad en este grupo de pacientes. Sin embargo, hasta la fecha no se ha publicado ninguna descripción de un aumento de la carga de trombo arterial coronario, sino que el número de pacientes con IAMCEST se ha reducido, con un aumento de la incidencia de arterias coronarias sin obstrucción en las series de casos pequeñas de pacientes con IAMCEST (3,4). En nuestro estudio presentamos ciertas características apreciables en la evaluación angiográfica, como la trombosis de múltiples vasos, la trombosis de *stents* y la carga de trombo elevada, que deben hacer sospechar la presencia de una infección de COVID-19. El IAMCEST fue la primera manifestación de la enfermedad en esta cohorte, y nuestros datos sugieren que la aparición de un IAMCEST podría considerarse de por sí una complicación trombótica de la infección de COVID-19. Es de destacar que la mediana de duración de los síntomas hasta la reperusión fue de 4 h tanto en los pacientes positivos para la COVID-19 como en los pacientes negativos para la COVID-19. Así pues, una presentación tardía en pacientes positivos para la COVID-19 no permitiría explicar las diferencias observadas entre los grupos.

No se conocen todavía los mecanismos que desencadenan la aparición del IAMCEST y su mayor carga de

trombo arterial asociada en los pacientes con COVID-19. En comparación con lo que ocurre en el tromboembolismo venoso, la formación un trombo arterial es más probable que se deba a la activación plaquetaria y a la disfunción endotelial. Los datos previos a la COVID-19 relativos al virus de la gripe sugieren que los pacientes con infecciones respiratorias agudas presentan una elevación significativa del riesgo de presentar una ruptura de la placa aterosclerótica que conduzca a un infarto de miocardio como resultado de la profunda respuesta inflamatoria y las alteraciones hemodinámicas (20). La infección por el SARS-CoV-2 causa una respuesta inflamatoria sistémica que da lugar a una activación endotelial y hemostática, incluida la activación de las plaquetas y la cascada de la coagulación (21). En los pacientes de los grupos de riesgo coronario definidos por la presencia de diabetes e hipertensión se ha observado un aumento de la incidencia de COVID-19 y de la posterior letalidad de esta infección (11). En consonancia con ello, los datos presentados aquí muestran unas tasas de diabetes, hiperlipidemia e hipertensión significativamente superiores en el grupo de COVID-19, lo cual sugiere que estos trastornos pueden comportar también un aumento del riesgo de IAMCEST en los pacientes con infección de COVID-19. Los mecanismos a través de los cuales tiene lugar este proceso podrían incluir un aumento de la disfunción endotelial o de sus efectos sobre el sistema inmunitario (21-25).

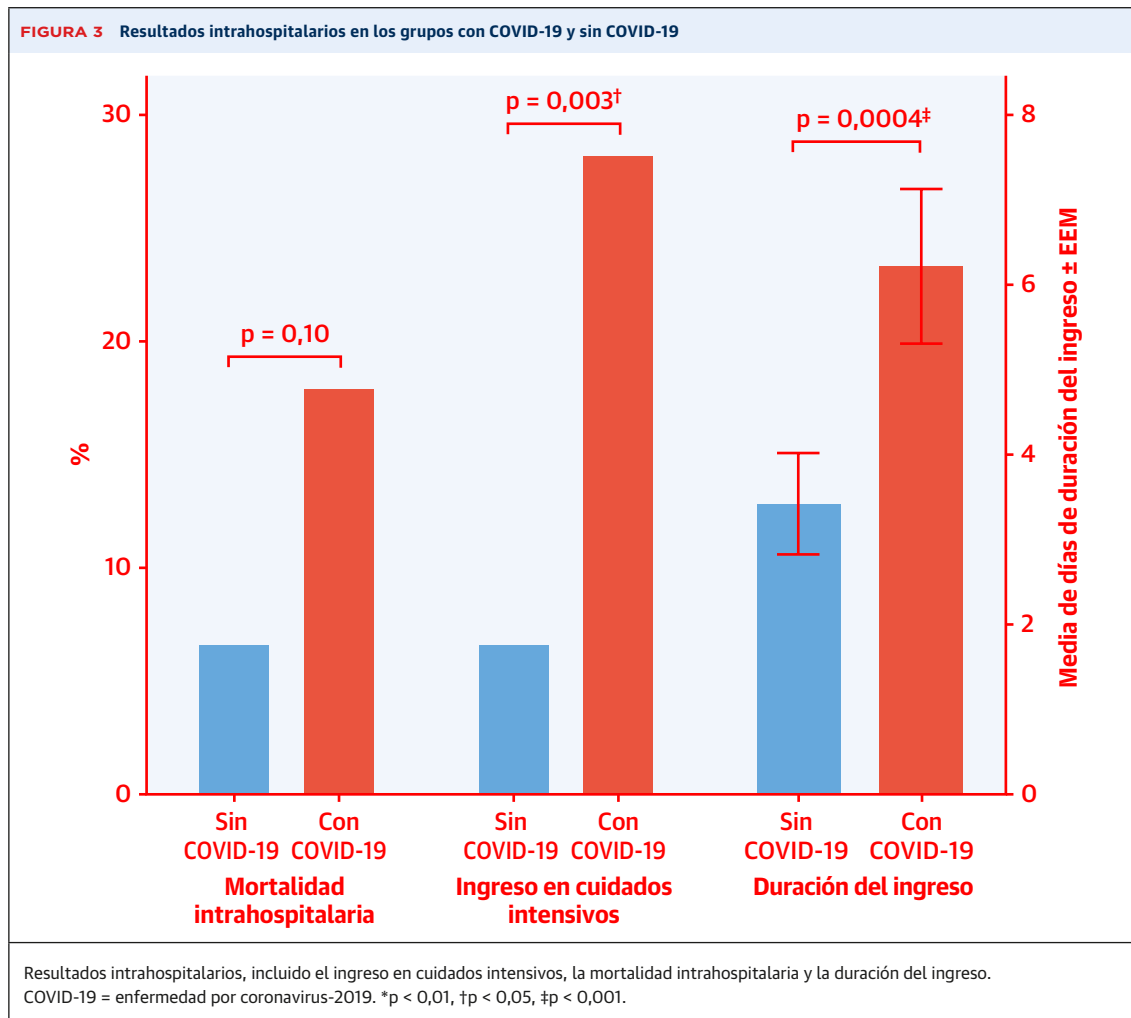
Aunque nuestros datos apuntan a una mayor morbilidad y mortalidad en el grupo de COVID-19 en compara-

FIGURA 2 Necesidad de heparina durante la ICP primaria

(A) Correlación entre el dímero D y la dosis total de heparina en U/kg/min necesaria para mantener un tiempo de coagulación activado (TCA) > 250 s durante la intervención coronaria percutánea primaria (ICP) en el conjunto de todos los pacientes ($p = 0,0029$). (B) Correlación entre la dosis de heparina inicial y el primer TCA medido después de un intervalo de 10 a 15 min en el conjunto de todos los pacientes ($p = 0,0002$). (C) Correlación entre la dosis de heparina inicial y el primer TCA medido después de un intervalo de 10 a 15 min en el grupo con enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) ($p = 0,144$). (D) Correlación entre la dosis de heparina inicial y el primer TCA medido después de un intervalo de 10 a 15 min en el grupo sin COVID-19 ($p = 0,0004$). * $p < 0,01$, $^\ddagger p < 0,05$, $^\ddagger p < 0,001$.

ción con el grupo sin COVID-19, la tasa de mortalidad intrahospitalaria fue inferior a la publicada anteriormente en una cohorte más pequeña de 18 pacientes positivos para la COVID-19 con un IAMCEST (4) (mortalidad intrahospitalaria del 18% en comparación con el 72%). Es probable que esto esté relacionado con la diferencia existente entre las cohortes estudiadas. Mientras que nuestro estudio se centró en pacientes que fueron aten-

didos a través de la vía de la ICP primaria y que presentaron un IAMCEST como primera manifestación de la COVID-19 y fueron tratados en todos los casos con una ICP, la serie anterior es una cohorte más heterogénea, en la que tan solo 6 pacientes fueron atendidos a través de esta vía y fueron objeto de una evaluación coronaria de urgencia, mientras que los demás pacientes presentaron alteraciones del ECG mientras estaban ingresados por

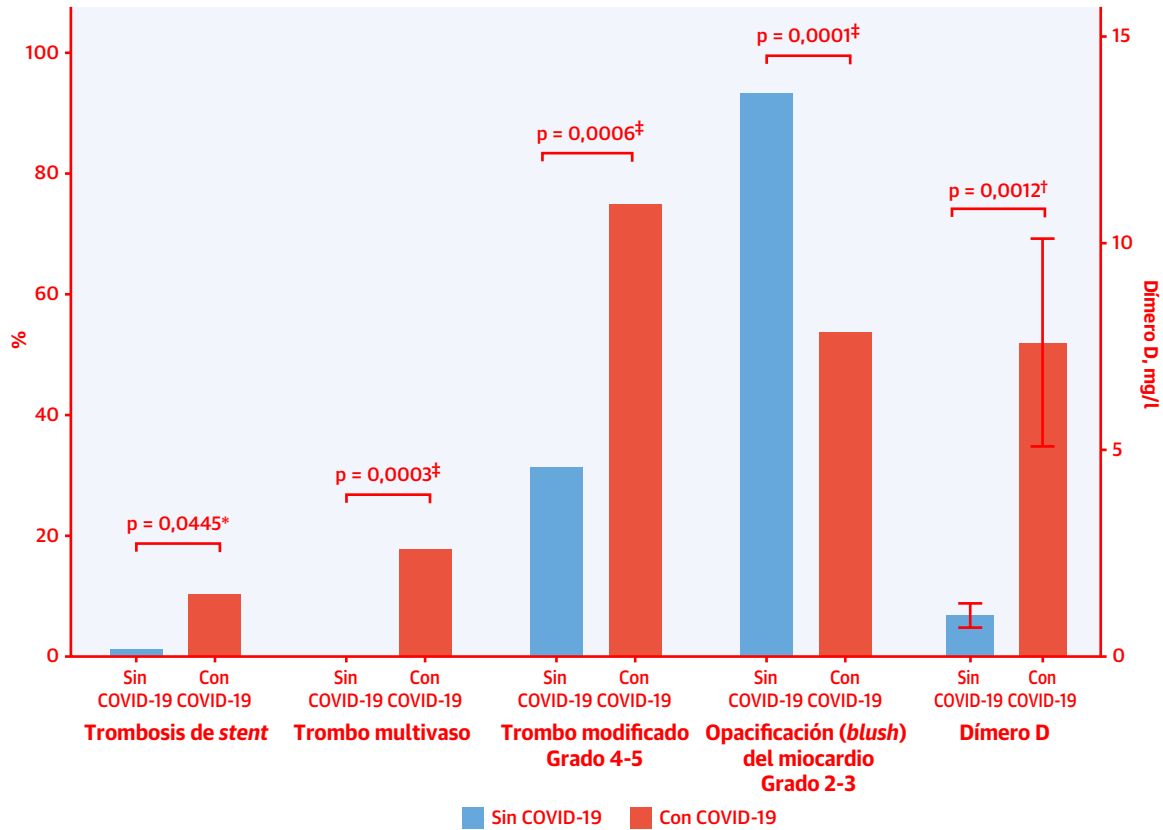


una infección de COVID-19 avanzada. Así pues, es probable que la gravedad de la infección de COVID-19 pueda haber sido inferior en la cohorte de nuestro estudio, en la que un 12,8% de los pacientes recibieron respiración asistida, en comparación con el 70% de los de la otra serie.

En el período de la COVID-19 se han planteado numerosos retos a los servicios de intervención de urgencia, que han requerido una reestructuración para mantener la prestación de la asistencia sanitaria (26). En la situación inicial se desconoce invariablemente la presencia o ausencia de COVID-19. La mayor parte de las unidades de ICP primaria tratan a los pacientes con IAMCEST como si fueran positivos para la COVID-19, debido al riesgo de parada cardíaca periintervención y a la posibilidad de generación de aerosoles. Ha sido necesario introducir cambios en la gestión del acceso a la unidad, la designación de laboratorios de cateterismo para pacientes con COVID-19, el uso de los equipos de protección individual, la limpieza profunda del laboratorio tras el tratamiento

de los casos, la reorganización de las salas y los protocolos de pruebas de la COVID-19 en los pacientes. A pesar de estos retos, se aplicó la ICP primaria según lo establecido en las guías de práctica clínica existentes (mediana de tiempo puerta-balón de 50 min).

El punto fuerte de este estudio es que presenta datos consecutivos de la práctica clínica real procedentes de todos los pacientes con IAMCEST ingresados en un mismo centro durante el brote de COVID-19 en el Reino Unido, con o sin la infección. Los grupos comparados con COVID-19 y sin COVID-19 afrontaron las mismas limitaciones de asistencia sanitaria y fueron tratados por la misma vía y el mismo protocolo de ICP primaria modificados por la COVID-19. Además, en nuestro centro se adoptó de forma temprana el uso de pruebas de COVID-19 en todos los pacientes con IAMCEST. En todos los pacientes con IAMCEST se obtuvieron muestras con hisopo nasal/faríngeo y se realizó una exploración de diagnóstico por la imagen torácica y un análisis de laboratorio de marcadores de la infección de COVID-19 grave para faci-

ILUSTRACIÓN CENTRAL Características del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en la infección de COVID-19

Choudry, F.A. et al. J Am Coll Cardiol. 2020;76(10):1168-76.

El infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) en la infección de la enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19) se asocia a unas tasas significativamente superiores de trombosis de *stent* ($p = 0,0445$), trombo en múltiples vasos ($p = 0,0003$), grado de trombo modificado 4 o 5 ($p = 0,0006$); unas tasas inferiores de opacificación (*blush*) del miocardio de grado 2 o 3 ($p = 0,0001$) y una elevación de las concentraciones de dímero D ($p = 0,012$). * $p < 0,01$, † $p < 0,05$, ‡ $p < 0,001$.

litar el diagnóstico en el caso de que la muestra nasal/faríngea fuera negativa.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. A pesar de que esta es la serie más grande presentada hasta la fecha, se trata de un estudio observacional retrospectivo relativamente pequeño de un solo centro, por lo que tiene todas las limitaciones de este tipo de análisis, incluido el sesgo y la posible existencia de factores de confusión. Además, tal como se ha aceptado de manera universal, la sensibilidad de las pruebas diagnósticas del SARS-CoV-2 es modesta, de aproximadamente un 60% a 70% con las muestras nasales/faríngeas con hisopo (27).

CONCLUSIONES

Presentamos la serie de datos comparativa más grande hasta la fecha de pacientes con COVID-19 en comparación con pacientes sin COVID-19 que fueron atendidos a causa

de un IAMCEST. La infección simultánea de COVID-19 plantea nuevos retos para la intervención y se asocia a un peor resultado clínico. El indicio claro de una carga de trombo significativamente mayor constituye una observación novedosa que plantea la cuestión de la posible conveniencia de un tratamiento antitrombótico más agresivo en algunos casos de IAMCEST con presencia de la COVID-19 y proporciona una justificación para la determinación de la presencia o ausencia de COVID-19 en todos los casos de IAMCEST. Serán necesarios nuevos trabajos para desvelar el mecanismo subyacente en la trombosis coronaria en los pacientes con infección de COVID-19.

AGRADECIMIENTOS. Los autores dan las gracias al personal de la 3ª planta y del laboratorio de cateterismo del *Barts Heart Centre* por su duro trabajo y profesionalidad durante el brote de COVID-19, así como a los pacientes del NHS que han prestado su apoyo durante este tiempo difícil.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN LA ASISTENCIA DE LOS PACIENTES Y LAS CAPACIDADES DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS:

En los pacientes que presentan un IAMCEST y tienen una prueba de COVID-19 positiva hay una carga de trombo superior a la de los pacientes sin COVID-19.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Serán necesarios nuevos estudios para conocer los mecanismos

responsables del aumento de la carga de trombo de los pacientes con un IAMCEST y una infección de COVID-19 simultáneas y establecer el tratamiento antitrombótico óptimo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Daniel A. Jones, Barts Heart Centre, West Smithfield, London EC1A 7BE, Reino Unido. Correo electrónico: dan.jones8@nhs.net. Twitter: @bhcintervention.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;7:e438-40.
2. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-73.
3. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes. *Circulation* 2020;141:2113-6.
4. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 – a case series. *N Engl J Med* 2020;382:2478-80.
5. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Mar 27 [Epub ahead of print].
6. Jing ZC, Zhu HD, Yan XW, Chai WZ, Zhang S. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak. *Eur Heart J* 2020;41:1791-4.
7. Curzen N. An extended statement by the British Cardiovascular Intervention Society president regarding the COVID-19 pandemic. *Interv Cardiol Rev* 2020;15:e01.
8. Chieffo A, Stefanini GG, Price S, et al. EAPCI position statement on invasive management of acute coronary syndromes during the COVID-19 pandemic. *Eur Heart J* 2020;41:1839-51.
9. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2010;22:6B-14B.
10. Van't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorn'tje JCA, De Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial blush grade. *Circulation* 1998;97:2302-6.
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-62.
12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *J Am Med Assoc* 2020;323:1061-9.
13. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020;46:846-8.
14. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
15. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol* 2020;95:e131-4.
16. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
17. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
18. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L, et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020 Apr 30 [E-pub ahead of print].
19. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020 May 5 [E-pub ahead of print].
20. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378:345-53.
21. Masi P, Hekimian G, Lejeune M, et al. Systemic inflammatory response syndrome is a major contributor to COVID-19-associated coagulopathy: insights from a prospective single center cohort study. *Circulation* 2020;142:611-4.
22. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: 2129-38.
23. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2015;15:104-16.
24. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017;127:1-4.
25. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, et al. Association of lymphopenia with risk of mortality among adults in the US general population. *JAMA Netw Open* 2019;2:e1916526.
26. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75: 2352-71.
27. Wang W, Xu Y, Gao R, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *J Am Med Assoc* 2020;323: 1843-4.

PALABRAS CLAVE COVID-19, intervención coronaria percutánea primaria, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, trombosis