

## COMENTARIO EDITORIAL

# Valoración cardiológica tras la infección por SARS-CoV-2

## Un documento de consenso para el retorno a la normalidad



Juan Caro-Codón

Juan Caro-Codón, MD; Juan R Rey, MD, PhD

La enfermedad cardiovascular se ha vinculado íntimamente con la infección por SARS-CoV-2 desde el inicio de la pandemia, cuando se identificó la proteína convertidora de angiotensina como un elemento necesario para que el virus accediera a las células del huésped y pudiera replicarse para continuar así el cuadro infeccioso<sup>1</sup>. En ese momento, algunos pacientes abandonaron el tratamiento con fármacos inhibidores de dicha enzima, lo que puede asociarse a importantes repercusiones en el pronóstico de enfermedades tan prevalentes como la hipertensión arterial o la insuficiencia cardiaca. Varias sociedades científicas se vieron obligadas a emitir comunicados reafirmando la seguridad de dichos fármacos y la necesidad de disponer de una evidencia suficientemente sólida antes de tomar decisiones que pudieran influir negativamente en la salud cardiovascular<sup>2</sup>. Desde entonces y ya en la primera ola se identificaron múltiples complicaciones cardiacas de la COVID-19 vinculadas a diferentes procesos fisiopatológicos observados durante el curso de la enfermedad, como cierto estado protrombótico<sup>3,4</sup>, o alteraciones relacionadas con la inmunidad y la inflamación<sup>5</sup>. Todos estos hallazgos dieron lugar al desarrollo de múltiples grupos de trabajo y numerosas líneas de investigación que han contribuido a caracterizar mejor las implicaciones cardiovasculares de la COVID-19 y mejorar el pronóstico de los pacientes. Por otro lado, una vez superada la infección aguda por SARS-CoV-2, se ha observado que los pacientes pueden desarrollar una afectación multisistémica en la que, nuevamente, cobra especial relevancia el sistema cardiovascular<sup>6,7</sup>. Los mecanismos por los que dicha situación se produce no son completamente conocidos pero su importancia resulta innegable y supone un motivo de consulta no infrecuente en la práctica clínica.

En un reciente artículo<sup>8</sup>, Gluckman y cols. presentan un documento de consenso con el objetivo de aunar la evidencia disponible sobre las implicaciones cardiovas-

culares a largo plazo en aquellos pacientes que han padecido una infección por SARS-CoV-2, complementando todo lo reflejado en las guías de práctica clínica<sup>9,10</sup> y ayudando a los médicos a plantearse cuál es la manera óptima de atender los problemas que sufren los pacientes que valoran en su día a día. Se estructura en tres ámbitos claramente diferenciados: miocarditis y daño miocárdico, secuelas subagudas de la infección y vuelta a la actividad deportiva.

### MIOCARDITIS Y DAÑO MIOCÁRDICO

Aunque las primeras descripciones de daño miocárdico en pacientes COVID-19 hacen referencia a cuadros compatibles fenotípicamente con episodios de miocarditis grave<sup>11</sup>, pronto se identificó que la prevalencia de daño miocárdico (entendiendo como tal la elevación de marcadores como la troponina I o la troponina T ultrasensibles) era elevada, y que su presencia implicaba un peor pronóstico durante la evolución inicial del enfermo<sup>5,12-13</sup>. No obstante, durante el cuadro agudo existen múltiples situaciones diferentes que pueden dar lugar a la aparición de daño miocárdico, como los síndromes coronarios agudos clásicos o aquellos relacionados con un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno miocárdico (infarto de miocardio tipo 2), los síndromes inflamatorios multisistémicos en niños y adultos, la miocardiopatía catecolaminérgica, los eventos tromboembólicos o las descompensaciones de cardiopatías como la insuficiencia cardiaca<sup>14-16</sup>. Inicialmente se especuló con la posibilidad de que el virus ejerciera un efecto citotóxico directo como el mecanismo principal por el que pudiera desarrollarse el daño miocárdico, habiéndose identificado partículas virales en una proporción significativa de pacientes en las necropsias realizadas. No obstante, generalmente la localización de dichas partículas estaba en relación con la región subendotelial y no en las células miocárdicas<sup>17,18</sup>. La modalidad diagnóstica más

sensible para caracterizar el daño miocárdico es la resonancia magnética cardíaca, que se ha empleado en estudios de pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos y en el ámbito ambulatorio y hospitalario. La prevalencia de realce tardío en estudios realizados en cohortes no seleccionadas de pacientes se sitúa en torno al 20%, siendo más frecuentes aún las alteraciones en los tiempos de relajación T1 y T2 realizados como parte del estudio de caracterización tisular<sup>19</sup>. En una cohorte de gran tamaño de deportistas, un estudio que empleó la RMC como prueba de cribado identificó una prevalencia de entre el 0,6 y el 3% de sujetos que cumplían criterios modificados de Lake-Louise para el diagnóstico de miocarditis<sup>20</sup>. Probablemente las diferentes prevalencias observadas estén en relación con las poblaciones a estudio y las definiciones empleadas. Los autores proponen centrar la valoración diagnóstica y pronóstica en aquellos pacientes que presenten síntomas además de signos analíticos de daño miocárdico, lo que resulta coherente con la evidencia disponible<sup>8</sup>. El tratamiento debe seguir las recomendaciones habituales de las guías de práctica clínica, utilizando fármacos inhibidores de la respuesta neurohormonal cuando sea preciso si existe disfunción sistólica y remitiendo a aquellos pacientes más graves de forma precoz a centros con experiencia en soporte circulatorio mecánico y con disponibilidad para utilizar terapias avanzadas. Se realiza además una revisión correctamente enfocada sobre la miocarditis en el contexto de la utilización de vacunas frente al SARS-CoV-2. El mecanismo de dicha reacción no está claro pero probablemente esté relacionado con la analogía molecular y la disregulación del sistema inmune. A pesar de ello, los ensayos clínicos realizados antes de su aprobación y los estudios en fase IV tras el inicio de las campañas de vacunación han demostrado un beneficio clínico manifiesto y una incidencia de efectos adversos cardiovasculares graves muy reducida. Se estima que por cada millón de dosis administradas en varones jóvenes aparecerán entre 39 y 47 casos de miocarditis, pero se evitarán 560 hospitalizaciones, 138 ingresos en unidades de críticos y 6 muertes<sup>21</sup>.

## SECUELAS POST-INFECCIÓN

Las secuelas tras la infección son un conjunto de trastornos (sin una explicación etiológica alternativa) que se desarrollan a partir de las cuatro semanas posteriores a la enfermedad y generalmente con una duración prolongada, entre los que destacan por su prevalencia el cansancio y la disnea, las palpitaciones y el dolor torácico<sup>7</sup>. En el texto del documento se proporciona un abordaje sistemático para la valoración clínica, siendo recomendable recabar toda la información disponible sobre el estado de salud del paciente y el cuadro de COVID-19<sup>8</sup>. Los autores inciden en la importancia de identificar cuándo

estos síntomas se asocian a cardiopatías establecidas y cuándo se producen sin una alteración funcional o estructural claramente identificable. Además, recomiendan un itinerario desde Atención Primaria a consultas de referencia en las que se desarrolle una estrategia que contemple una batería de pruebas complementarias: análisis de sangre (con biomarcadores como troponina y proteína C reactiva), un ECG de 12 derivaciones, un ecocardiograma, un Holter de ECG, pruebas de imagen (radiografía de tórax o TC) y pruebas de función respiratoria. Es necesaria una evaluación cardiológica en aquellos pacientes con resultados anormales, cuando existan síntomas de nueva aparición en pacientes con cardiopatía previa, complicaciones cardiovasculares documentadas durante la COVID-19 o síntomas persistentes no explicados.

Dentro de este grupo de trastornos peor definidos resultan especialmente interesantes aquellos casos vinculados a la disautonomía, siendo la taquicardia postural ortostática uno de los más frecuentes. Así, un grupo español identificó una prevalencia del 17% de taquicardia sinusal inapropiada o POTS en una cohorte no seleccionada de 200 pacientes con síntomas post-COVID-19 y realizó un protocolo de estudio integral que incluyó una prueba de esfuerzo y test de calidad de vida, objetivando una disminución de la capacidad funcional y síntomas limitantes<sup>22</sup>. Otro estudio evidenció que en 27 pacientes sometidos a una batería rigurosa de tests para valorar la función simpática post-ganglionar, vagal y adrenérgica, un 81% de ellos presentaban síntomas tras una mesa basculante, con un 22% que cumplían criterios diagnósticos de POTS<sup>23</sup>. Dichos criterios incluyen el incremento sostenido de la frecuencia cardíaca de al menos 30 lpm o por encima de los 120 lpm en los diez primeros minutos del paso a bipedestación o durante una prueba de mesa basculante, la ausencia de hipotensión ortostática (caída sostenida de la presión arterial de al menos 20 mmHg), síntomas (mareo, palpitaciones, visión borrosa...), historia de intolerancia al ortostatismo de al menos seis meses de duración y ausencia de otras condiciones que desencadenen taquicardia sinusal (trastornos de ansiedad, anemia, fiebre...). En aquellos pacientes que cumplan criterios diagnósticos de POTS se puede plantear el uso de ivabradina. La ivabradina es un inhibidor selectivo de la corriente If del nodo sinusal, que disminuye la frecuencia de descarga de las células que actúan como "marcapasos natural" del corazón. Un ensayo clínico de pequeño tamaño incluyó 22 pacientes sin COVID-19 que cumplían criterios diagnósticos de POTS y que fueron aleatorizados a recibir de forma secuencial ivabradina o placebo<sup>24</sup>. La ivabradina demostró abolir el incremento en frecuencia cardíaca asociado con el ortostatismo, así como mejorar las escalas de calidad de vida y funcionamiento social. Algunas series de casos clínicos han demostrado también la utilidad del fármaco en pacientes con COVID-19<sup>25</sup>.

## RETORNO A LA ACTIVIDAD DEPORTIVA

Uno de los dilemas que se ha planteado de forma recurrente en pacientes que han superado la infección aguda por SARS-CoV-2 es el retorno a la práctica deportiva. La preocupación se deriva del hecho de que el deporte en pacientes con miocarditis activa es uno de los posibles desencadenantes de arritmias ventriculares y muerte súbita en varios registros internacionales. Las recomendaciones iniciales al respecto realizadas a lo largo de los últimos dos años se ven limitadas por varios motivos, incluida una prevalencia de miocarditis y daño miocárdico difícil de establecer (dada la variabilidad tanto de los criterios de inclusión en las series como de los medios diagnósticos empleados para el cribado) y la ausencia de evidencia a medio y largo plazo con respecto a los efectos adversos cardiovasculares de los pacientes afectados. La información proporcionada por registros multicéntricos prospectivos diseñados para responder específicamente a esta pregunta muestra que la prevalencia de miocarditis en atletas que pasaron la infección por SARS-CoV-2 (0.6-0.7%) es claramente inferior a lo descrito inicialmente<sup>20</sup>. Además, la validez de estos datos viene limitada porque la utilidad de la resonancia magnética cardiaca para el diagnóstico de miocarditis aguda está en relación con un grado de sospecha razonable para un cuadro de miocarditis (y, por tanto, un determinado nivel de probabilidad pre-test). Por otra parte, no existen datos normativos con respecto a determinadas alteraciones inespecíficas en esta población de pacientes (y, de hecho, se ha identificado el realce tardío como un hallazgo no infrecuente y no asociado a infección COVID-19 en estudios de pacientes deportistas). Los datos actuales sugieren que aquellos pacientes (deportistas o no) con síntomas ligeros no clara-

mente asociados a enfermedad cardiaca es improbable que presenten afectación miocárdica relevante.

Así, el documento recomienda que aquellos atletas que hayan pasado la infección de forma asintomática o con síntomas leves (fiebre, astenia, mialgias) no precisan una valoración cardiológica específica y pueden retomar el ejercicio físico<sup>8</sup>. En cambio, aquellos que hayan requerido hospitalización (y en los que se haya observado daño miocárdico) o que hayan tenido síntomas cardiorrespiratorios (dolor torácico, disnea, síncope) podrían beneficiarse de una valoración previa a reincorporarse al ejercicio de competición. Dicha valoración debería idealmente incluir un electrocardiograma de 12 derivaciones, una determinación de troponina ultrasensible y un ecocardiograma. La existencia de alteraciones o la persistencia de los síntomas hace recomendable completar el estudio con una resonancia magnética cardiaca. Los atletas que hayan desarrollado miocarditis aguda deberían abstenerse del deporte de competición durante 3-6 meses. No es preciso repetir las pruebas diagnósticas en el caso de pacientes asintomáticos. En aquellos atletas con síntomas persistentes y una resonancia magnética cardiaca normal (o con hallazgos no sugestivos de miocarditis) puede plantearse la utilidad de una prueba de esfuerzo o de una monitorización electrocardiográfica ambulatoria para completar el estudio.

En conclusión, la infección por SARS-CoV-2 se relaciona con todo un espectro de síntomas y patología del ámbito cardiovascular una vez superado el episodio agudo. Nuestro abordaje debe ser sistemático y basarse en la mejor evidencia disponible para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. En este sentido, Gluckman y cols.<sup>8</sup> realizan un esfuerzo encomiable por sintetizar las directrices principales para realizar un seguimiento clínico correcto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wan Y, Shang J, Graham R et al. Receptor recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94(7):1-9.
2. G. de Simone. Position statement of the ESC Council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers (2020), [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
3. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020:1-11.
4. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020;17(6):e438-40.
5. Caro-Codón J, Rey JR, Buño A et al. Characterization of myocardial injury in a cohort of patients with SARS-CoV-2 infection. *Med Clin (Barc)* 2021;157:274-80.
6. Richter D, Guasti L, Koehler F et al. Late phase of COVID-19 pandemic in General Cardiology. A position paper of the ESC Council for Cardiology Practice. *ESC Hear Fail* 2021;8:3483-3494.
7. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med Springer US*; 2021;27:601-615.
8. Gluckman TJ, Bhave NM, Allen LA et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:1717-1756.
9. Baient G, Windecker S, Andreini D et al. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Eur Heart J* 2022;43:1033-1058.
10. Baient G, Windecker S, Andreini D et al. ESC guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 2-care pathways, treatment, and follow-up. *Eur Heart J* 2022;43:1059-1103.
11. Kim IC, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J* 2020; 41:1859.
12. Lala A, Johnson KW, Januzzi JL et al. Prevalence and Impact of Myocardial Injury in Patients Hospitalized with COVID-19 Infection. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:533-546.
13. Shi S, Qin M, Shen B et al. Association of Cardiac Injury with Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802-810.
14. Sandoval Y, Januzzi J, Jaffe A. Cardiac Troponin for the Diagnosis and Risk-Stratification of Myocardial Injury in COVID-19: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1244-1258.

- 15.** Caro-Codón J, Rey JR, Buño A, Iniesta AM, Rosillo SO, Castrejon-Castrejon S et al. Characterization of NT-proBNP in a large cohort of COVID-19 patients. *Eur J Heart Fail* 2021;23:456-464.
- 16.** Alvarez-Garcia J, Jaladanki S, Rivas-Lasarte M, Cagliostro M, Gupta A, Joshi A, Ting P, Mitter SS, Bagiella E, Mancini D, Lala A. New Heart Failure Diagnoses Among Patients Hospitalized for COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2021;77:2260-2262.
- 17.** Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovascular Pathology*. 2021;1;50:107300.
- 18.** Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. Basso C, Leone o, Rizzo S et al. *Eur Heart J* 2020;41:3827-3835.
- 19.** Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1265-1273.
- 20.** Moulson N, Petek BJ, Drezner JA et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes. *Circulation*. 2021;144:256-266.
- 21.** Gargano JW, Wallace M, Hadler SC et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:977-982.
- 22.** Arano J, Bazan V, Lladós G et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-covid-19 Syndrome. *EP Europace*. 2021 May;23(Supplement\_3):euab116-114.
- 23.** Raj SR, Arnold AC, Barboi A et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clinical Autonomic Research*. 2021 Jun;31(3):365-8.
- 24.** Taub PR, Zadourian A, Lo HC, Ormiston CK, Golshan S, Hsu JC. Randomized trial of ivabradine in patients with hyperadrenergic postural orthostatic tachycardia syndrome. *JACC*. 2021 Feb 23;77(7):861-71
- 25.** Johansson M, Ståhlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B, Bruchfeld J, Fedorowski A. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience. *JACC Case Reports*. 2021 Apr 1;3(4):573-80.