

Artículo de Opinión

Los editoriales representan la opinión de el/los autor/es, no necesariamente las del Comité Editorial de la Revista FAC.

Daño residual cardiovascular post-COVID

Post-COVID residual cardiovascular injury

Julio Oscar Emilio Bono¹, Raúl Barcudi²

1. Sanatorio Allende. 2. Clínica Universitaria Reina Fabiola. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Córdoba. Córdoba, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 08 de Octubre de 2020

Aceptado después de revisión

el 27 de Octubre de 2020

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

COVID 19. Arritmia.

Dolor de pecho. Falla cardíaca.

Tromboembolismo venoso.

Keywords:

COVID 19. Arrhythmia.

Chest pain. Heart failure.

Venous thromboembolism.

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID 19) se manifiesta por un amplio espectro en su presentación clínica, que va de la enfermedad asintomática hasta la insuficiencia respiratoria grave, lesión miocárdica y muerte. Debido a que es un patógeno nuevo no hay datos a largo plazo sobre las secuelas cardiovasculares que puedan ocurrir en la fase de convalecencia, dependiendo del grado de lesión residual, inflamación y/o fibrosis. A medida que más pacientes se recuperan de la etapa aguda, las manifestaciones clínicas posteriores a la misma, tales como dolor de pecho, falla cardíaca, arritmias y mayor incidencia de tromboembolismo venoso, podrían ser considerados como manifestaciones o secuelas y deberían evaluarse adecuadamente a través de registros y ensayos. Su detección e intervención temprana podrían mejorar los resultados a largo plazo.

Post-COVID residual cardiovascular injury.**ABSTRACT**

Coronavirus disease 2019 (COVID 19) manifests by a wide spectrum of presentation, ranging from asymptomatic disease to severe respiratory failure, myocardial injury and death. Because it is a new pathogen and depending on the degree of residual injury, inflammation and/or fibrosis, there are no long-term data on the cardiovascular sequelae that can occur in the convalescent phase. As more patients recover from the acute stage, clinical manifestations such as chest pain, heart failure, arrhythmias, and a higher incidence of venous thromboembolism could be referred to as sequelae and adequately evaluated through records and tests. Early detection and intervention may improve results in the long run.

INTRODUCCION

En Argentina una de cada cuatro mujeres muere por eLa pandemia provocada por la enfermedad por coronavirus COVID-19 ha demostrado un amplio espectro de presentaciones clínicas que van desde la enfermedad asintomática hasta la insuficiencia respiratoria grave, lesión miocárdica, compromiso multiorgánico y muerte. Hasta un 20 a 30 % de los pacientes hospitalizados tienen evidencia de compromiso miocárdico manifestado por Tn-AS (troponina de alta sensibilidad) elevada¹, cambios electrocardiográficos y ecocardiográficos², existiendo múltiples vías y formas de afectación miocárdica, manifestada clínicamente por síndromes coronarios agudos en forma de Infarto Agudo de Miocardio (IAM) tipo I y/o II, miocarditis, miopericarditis, vasculitis y otros mecanismos inflamatorios, trombosis microvascular y miocardiopatía por estrés, los cuáles pueden producir insuficiencia cardíaca en sus diferentes grados de severidad, arritmias y muerte.

Este proceso de inflamación y/o fibrosis residual, dependiendo de su extensión y distribución, podría ser responsable de las anomalías electrofisiológicas que predisponen a fibrilación auricular y arritmias ventriculares potencialmente fatales, por lo que su identificación e intervención temprana podría mejorar los resultados a largo plazo, justificando la intervención terapéutica de drogas con propiedades cardioprotectoras como antagonistas de mineralocorticoides, beta bloqueantes y estatinas³.

El objetivo de esta revisión intenta enfatizar las posibles complicaciones cardiovasculares que enfrentan los pacientes recuperados de la infección por SARS-Cov 2, en los que el daño residual miocárdico está presente en el periodo de convalecencia por lo que los enfermos deberían ser estudiados a fin de establecer pautas seguras, antes de reincorporarse a sus actividades habituales, sobre todo en sujetos que realizan prácticas deportivas profesionales.

Para contestar estos interrogantes se revisó la literatura en PubMed, Medline, seleccionando sólo artículos que hacen referencia a secuelas o complicaciones cardiovasculares y consecuencias a largo plazo, en pacientes que tuvieron COVID-19 en sus diferentes grados de severidad, desde asintomáticos no internados a aquellos con curso clínico más grave que requirieron ser hospitalizados.

Secuelas cardiovasculares a largo plazo.

Los primeros reportes de la enfermedad COVID-19 fueron de enfermos hospitalizados, destacando el porcentaje de estos pacientes que tenían un curso grave de la enfermedad, y quienes eran más proclives a tener un cuadro clínico aún más severo conforme la experiencia referida en diferentes países^{4,5,6}.

También se advirtió que los pacientes con mayor edad tenían peor pronóstico, estaban más graves y tenían mayor número de complicaciones cardíacas de acuerdo a un metaanálisis de más de 600.000 pacientes con COVID-19 de diferentes países, resaltando los autores la mayor mortalidad en mayores de 50 años, especialmente en los que superaban los 60 años⁷, y por último, que los biomarcadores tales como la troponina, dímero D, ferritina y BNP se asociaban a mala evolución y que cada uno de ellos reflejaba un mecanismo fisiopatológico.

Estudios previos de Huang C y Wang D⁸, pusieron en evidencia que del 12% al 15% de los pacientes con COVID-19 tenían (TnI-AS) durante el período hospitalario, lo que indicaba lesión miocárdica, y que la afectación cardíaca grave estuvo presente hasta en el 31% de estos casos. Sin embargo, se desconoce si persiste de manera sostenida esta afectación cardíaca en los pacientes después de su recuperación, en el periodo de convalecencia, especialmente en aquellos pacientes que no tuvieron un curso inicialmente grave de su enfermedad.

La Miocarditis, incluyendo la fibrosis miocárdica, el edema como así también la pericarditis⁹ se asocian con eventos adversos y un pobre pronóstico; por lo tanto, es importante identificar el compromiso miocárdico en un estadio precoz para un tratamiento apropiado ya que la presencia de Miocarditis es causa de muerte súbita tanto en individuos que retornan a su actividad normal, como también en personas muy activas inclusive en atletas competitivos aún con función ventricular normal¹⁰. La Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) podría ser el "gold standard" ¹¹ en estos pacientes, para evaluar la estructura y técnicas de mapeo con la RMC incluyendo T1, T2 y el volumen extracelular como herramientas para evaluar cuantitativamente tanto la fibrosis y el edema miocárdico difuso¹², y aunque la TnI-AS es altamente específica para injuria miocárdica la RMC ha sido un método de mayor sensibilidad para la detección de compromiso cardíaco oculto, como sugieren y recomiendan las guías de miocarditis, establecidas para atletas por el *American College of Cardiology / American Heart Association (Circulation 2015)*.

No existe una definición consensuada de "COVID-19 post agudo", según el *COVID Symtoms Study*, se ha establecido como la presencia de síntomas más allá de la tercera semana posterior al inicio y COVID-19 crónico al que se extiende más allá de la 12 semana¹³.

Las manifestaciones clínicas del COVID-19, más frecuentemente reportadas, son fatiga, disnea, artralgias y dolor de pecho como lo evidenció un estudio italiano¹⁴ que evaluó la persistencia de síntomas de COVID-19 en 13 pacientes dados de alta, de los que solo el 12,6% estaban asintomáticos después de una media de seguimiento de 60 días posterior al inicio de los síntomas. El síndrome de COVID-19 post agudo como, se advierte en este estudio, no solo se manifestó en pacientes con enfermedad grave y hospitalizados.

En una encuesta telefónica realizada en adultos con resultados positivos de COVID-19, el 35% de los 274 encuestados sintomáticos informaron no haber regresado a su estado de salud a 2 o más semanas después de la prueba positiva para COVID-19. La edad mayor de 50 años y la presencia de 3 o más comorbilidades se asociaron con la persistencia de síntomas y la demora en recuperar el estado de salud habitual los próximos 14 a 21 días¹⁵.

Lu Huang et al¹⁶, fue uno de los primeros investigadores en describir los hallazgos iniciales en un estudio retrospectivo, observacional, que se realizó en un solo centro. Eran 26 pacientes, de los cuáles, a 22 (85%) se le diagnosticó neumonía tipo COVID-19 moderada, y a 4 (15%) neumonía tipo severa de acuerdo al *Diagnosis and Treatment Protocol of Novel Coronavirus de la National Health Commission of the People's Republic of China*¹⁷. La edad promedio fue 38 años, y 38% (n=10) fueron hombres. Sólo dos (8%) tenían antecedentes de hipertensión antes del COVID-19. Luego de un periodo de aislamiento de 14 días, se les realizó RMC en los próximos 36 a 58 días, desde el comienzo de síntomas (dolor precordial en 3 (12%), palpitaciones en 23 (88%) y distress torácico en 6 pacientes (23%).

La TnI-AS fue valorada en la admisión en 50% de los pacientes, normal en todos los recuperados en el momento de la RMC. Este reporte es uno de los primeros y representa una de las series de casos más importante, que muestra que la RMC detectó hallazgos anormales en pacientes recuperados de COVID-19, consistente en edema, fibrosis y alteración contráctil del ventrículo derecho, sin compromiso del ventrículo izquierdo y sin evidencia de compromiso cardíaco durante el tratamiento inicial. Este estudio tiene importantes implicancias clínicas y nos permite decir que la inflamación y el edema pueden extenderse a la fase subaguda, pudiendo manifestarse por síntomas como los mencionados, lo que significa que estos pacientes deberían ser estrechamente monitorizados con RMC en combinación con pruebas de laboratorio para identificar precozmente compromiso cardíaco y también poder realizar diagnóstico diferencial con un síndrome coronario agudo o miocarditis.

Puntmann VO et al, estudiaron a 100 enfermos no seleccionados recientemente recuperados de COVID-19 del Hospital Universitario de Frankfurt, en el período abril-ju-

nio del 2020, con biomarcadores cardíacos y RMC (*JAMA Cardiol* 2020). De ellos, 53 eran hombres (53%), edad promedio 49 años (45-53). El intervalo de tiempo entre el diagnóstico de la infección por COVID-19 y la RMC fue de 71 días (64-92). El 67 % se recuperaron en su domicilio, mientras que 33% requirió hospitalización. En el momento de la RMC, se determinó TnT-AS, detectable (3 pg/ml o mayor) en 71 pacientes y significativamente elevada (13,9 pg/ml o mayor) en 5% de los pacientes. Cuando se comparó con un grupo control de pacientes sanos y comparables ("matcheados") por factores de riesgo cardiovasculares, los pacientes recientemente recuperados de COVID-19 tenían menor fracción de eyección, aumento de los volúmenes y masa de ventrículo izquierdo, hallazgos presentes en 78% de los pacientes y 60% tenían miocarditis en curso. La presencia de comorbilidades crónicas, la duración, gravedad y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico no se correlacionaron con estos hallazgos. La biopsia endomiocárdica en pacientes con severos hallazgos reveló inflamación linfocítica activa. Este trabajo resalta nuevamente la importancia de RMC en pacientes que se han recuperado del COVID-19 independientemente del curso de la enfermedad aguda, del intervalo de tiempo del diagnóstico original y de las condiciones preexistentes lo que indica la importancia de investigar a estos pacientes luego de haberse recuperado de la infección, en la búsqueda de compromiso cardiovascular por el COVID-19 en el periodo de convalecencia.

Basados, probablemente en estos hallazgos, Saurabh Rajpal et al¹⁸, en Columbus, Ohio State University, estudiaron atletas que se recuperaron de COVID-19 con RMC con la finalidad de detectar miocarditis. Estudiaron a 26 atletas competitivos que tuvieron un test positivo para COVID-19 entre Junio y Agosto 2020, que no fueron hospitalizados ni recibieron tratamiento antiviral. La edad promedio fue 19 años. La RMC fue realizada después de una aislamiento de 11 a 53 días. El mismo día de control se obtuvo un electrocardiograma, un ecocardiograma transtorácico y se determinó troponina I, estudios todos normales como también resultaron los volúmenes y función ventricular por RMC. En 26 atletas competitivos, 4 (15%) tuvieron hallazgos sugestivos de miocarditis y 8 (30,8%) presentaban realce tardío con gadolinio, sin signos sugestivos de injuria miocárdica previa. Este hallazgo tiene gran trascendencia por las implicancias clínica que tiene la detección de miocarditis en atletas competitivos y personas muy activas para su posterior inserción en la actividad deportiva¹⁹.

En relación a las complicaciones post infarto de miocardio, en el periodo de convalecencia de la infección, se han reportado de manera aislada casos tales como la presencia de un trombo intraventricular a tan solo 4hs de sucedido el infarto de cara anterior no obstante ser reperfundido, o la ruptura de la pared libre como complicación de infarto anterolateral reperfundido tardíamente²⁰, y el desarrollo de un aneurisma ventricular al 5to día del infarto agudo de miocardio.

Roberts et al, mostraron que la tasa de tromboembolismo venoso, posterior al COVID, es baja posterior al alta de una infección por COVID por lo que es necesario determinar si es necesario o no continuar con trombopprofilaxis post alta del COVID, ya que la tasa es alrededor del 4,8/1000 pacientes de acuerdo a su propia casuística²¹.

Recomendaciones para el paciente recuperado:

Luego del periodo de recuperación, los pacientes deben tener especial cuidado en su estado de salud y tener un seguimiento estricto, desde el punto de vista respiratorio y de otros órganos como, riñones, corazón (como se describió), hígado, tracto gastrointestinal y ojos, ya que son los posibles sitios de complicaciones durante la infección, por la expresión de receptores ACE 2 presente en todos estos órganos²².

En relación a las complicaciones cardiovasculares en el periodo de recuperación se recomienda realizar electrocardiograma, ecocardiograma y monitorización cardíaca durante 2 a 6 meses luego de la recuperación, con el conocimiento de que estas pruebas puedan no detectar cambios sutiles, evaluando no sólo la FE (Fracción de eyección) del VI y del VD sino el "strain" longitudinal que puede alterarse precozmente antes que la FE. Por tal motivo, se debe poner en consideración imágenes más avanzadas con RMC o "strain" ecocardiográfico cuando las pruebas iniciales dejen dudas o estén justificadas desde el punto de vista clínico, y los exámenes de laboratorio con determinación de Tn-AS permitiría detectar compromiso miocárdico^{23,24}.

Las consecuencias a largo plazo del paciente recuperado de COVID-19 y los hallazgos miocárdicos por RMC no fueron concluyentes en cómo deberían estudiarse o llevarse a cabo el seguimiento de estos enfermos²⁵.

Un aspecto a no descuidar es el psicológico. Tanto los pacientes internados, como en los recuperados, la falta de contacto interpersonal aumenta la posibilidad de síntomas psicológicos, por lo que es importante brindar pautas y apoyo psicológico a estos pacientes, lo que ayudará a reducir el estrés psicológico no solo del paciente recuperado sino también del entorno social.

Estudios epidemiológicos, clínicos e inmunológicos del grupo de pacientes recuperados es particularmente importante para comprender aún más esta enfermedad y prepararse para posibles brotes futuros. Terminamos con una frase de Topol en su reciente update acerca del COVID-19 y compromiso cardíaco²⁶, "un virus recién surgido, que circula ampliamente en toda la población humana, con una panoplia de manifestaciones de enfermedades muy a menudo ocultas, ha hecho que esto sea especialmente desalentador de desentrañar".

No se dispone en la actualidad de estudios costo / beneficio, ni tampoco de registros a largo plazo con información apropiada para el seguimiento y monitorización de estos pacientes.

CONCLUSIONES.

El "cribado" óptimo de pacientes después de la recuperación de COVID-19 no está pautado de manera consensuada, sean asintomáticos o hayan requerido hospitalización.

Deberían los pacientes recuperados ser monitorizados de cerca en la búsqueda de síntomas y/o signos sutiles de compromiso cardíacos. Una aproximación sería definir la población de mayor riesgo, pacientes que en el periodo agudo elevan las Tn-AS y péptidos natriuréticos que se sabe ofrecen información pronóstica a corto plazo y deberían ser monitorizarse en el período de convalecencia, para con los datos obtenidos estar orientados a que pacientes estudiar con mayor precisión y cual método complementario seleccionar como el más apropiado. Hasta tanto, electrocardiograma, ecocardiograma y RMC se deben de realizar periódicamente.

La supervisión de los atletas competitivos, debería ser la norma, brindando una oportunidad de abordar áreas de incertidumbre y relevantes para los médicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat.Rev.Cardiol* **2020**; 17: 259-260.
- 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*. Published online July 27, **2020**. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.
- Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* **2018**; 72: 3158-76.
- Tao Guo, Yongzhen Fan, Ming Chen, et al Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online March 27, **2020**. doi:10.1001/jamacardio.2020.1017.
- Inciardi RM, Adamo M, Lupi I, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J* **2020**; 41: 1821-29. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa388.
- Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical Characteristics of COVID-19 in New York City, N England *J Med*. **2020**, 17 abril. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**; 6736: 1-10.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* **2020**; 323: 1601-609.
- Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J* **2007**; 28: 1797-804.
- Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al; American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee of Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in Young, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and American College of Cardiology. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* **2015**; 132 (22): e273-e280.
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* **2009**; 53: 1475-87.
- Kammerlander AA, Marzluft BA, Zotter-Tufaro C, et al. T1 mapping by CMR imaging: from histological validation to clinical implication. *J Am Coll Cardiol Img* **2016**; 9: 14-23.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* **2020**; 370: m3026. doi: 0.1136/bmj.m3026.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* **2020**; 324 (6) 603-605.
- Tenforde MW, Kim SS, Lindseil CJ, et al, NY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; NY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among out patients with COVID19 in a multistate health care. *Systems network: United States March-June 2020 Morb.Mort. Wkly.Rep* **2020**; 69 (30) 993-98.
- Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. *J Am Coll Cardiol Img* **2020**. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>.
- Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiology*. Published online September 11, **2020**.
- Harish S, Sudhakar G. Early left ventricular thrombus formation in a COVID-19 patient with ST-elevation myocardial infarction. *Hindawi Case Reports in Cardiology*. 20 Julio **2020**. <https://doi.org/10.1155/2020/8882463>
- Kimn J, Levine BD, Phelan D. Coronavirus disease and the athletic heart emerging perspectives an pathology, risk and return to play. *JAMA Cardiology* **2019**. doi :10.1001/jamacardio.2020.5890
- Albiero R, Seresini G. Subacute left ventricular free wall rupture after delayed STEMI presentation during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol Case Rep* **2020**; 2: 1603-609. <https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.06.040>.
- Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* **2020**; 136 (11): 1347-50.
- Ye H, Wysocki J, Willian J, et al. Glomerular localization an expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* **2006**; 17 (11) 3067-75.
- Balachandar V, Mahalaxmi I, Subramaniam M, et al Follow-up studies in COVID-19 recovered patients-is it mandatory ?. *Science of the Total Environment*. 729 (2020) <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139021>.
- Mitrani R, Nitika D, Goldberger J, COVID-19- Cardiac Injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* **2020**; 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>.
- Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long term Health Consequences of COVID-19. *JAMA* Published online October 5, **2020**.
- Topol EJ. COVID-19 can affect the heart. *Science* **2020**. 10.1126/science.abe2813.