



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Cartas científicas

COVID-19 persistente y angina microvascular



Long COVID-19 and microvascular disease-related angina

Sr. Editor:

Se ha descrito en detalle la afección cardíaca durante la fase aguda de la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Sin embargo, muchos pacientes presentan síntomas persistentes después de la recuperación, una afección conocida como síndrome de enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) persistente o prolongado. En algunas series se ha descrito dolor torácico en un ~20% de los pacientes con síndrome por COVID-19 prolongado¹, pero los mecanismos de estos síntomas no se han estudiado adecuadamente. Algunos de estos pacientes presentan dolor torácico semejante a la angina. La imagen de perfusión mediante resonancia magnética cardíaca (RMC) de estrés con adenosina es un medio diagnóstico no invasivo y útil para analizar la perfusión miocárdica y distinguir la alteración epicárdica de la microvascular según los patrones de perfusión². La RMC podría desempeñar un papel en la evaluación de este síndrome³.

Actualmente está en marcha un estudio observacional prospectivo de pacientes con dolor torácico persistente semejante a la angina después de una infección por COVID-19, evaluados en una unidad clínica multidisciplinaria de consulta externa para derivación a una unidad de COVID-19 persistente. Después de una primera evaluación, se hace una tomografía computarizada (TC) torácica para descartar tromboembolia pulmonar. Luego se deriva al paciente al cardiólogo de la unidad de COVID-19 persistente y se toman imágenes de perfusión mediante RMC de estrés con adenosina y TC coronaria si los síntomas apuntan a angina y no hay contraindicaciones clínicas.

Este estudio (ANGI-Covid) se lleva a cabo de acuerdo con la declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité ético local del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona, España). Todos los participantes firman el consentimiento informado al inscribirse.

De una cohorte total de 186 pacientes evaluados inicialmente en la unidad de COVID-19 persistente, 51 (27%) presentaban dolor torácico persistente. Tras la evaluación clínica inicial, si los pacientes presentaban dolor torácico con la movilización y se descartaban otros diagnósticos, se los derivaba a la unidad de cardio-COVID-19.

Por su relevancia clínica, se muestran los resultados de los primeros 10 pacientes consecutivos a quienes se tomaron imágenes de perfusión mediante RMC de estrés con adenosina. Estos pacientes eran principalmente mujeres de mediana edad ($44,6 \pm 8,0$ años) (80%) con una forma entre leve y moderada de COVID-19 y sin afecciones cardiovasculares previas o dolor torácico antes de la COVID-19 (tabla 1). El tiempo desde la infección aguda hasta la presentación de síntomas fue una mediana de 23 [intervalo intercuartílico, 3–45] días y el tiempo desde la infección hasta la imagen de perfusión mediante RMC de estrés, 8,2 [3,2–11,4] meses. La imagen de perfusión mediante RMC de estrés mostró un volumen y una función biventriculares normales en todos los pacientes. No se detectó edema miocárdico, con valores de cartografía miocárdica en T₁ y T₂ normales. No se observó derrame pericárdico en ninguno de

los pacientes. Dos pacientes mostraron realce tardío de gadolinio semejante a miocarditis. No hubo hallazgos de patrón isquémico ni realce pericárdico. La imagen de perfusión de primer paso mediante RMC de estrés mostró un defecto de perfusión subendocárdico circunferencial considerable, muy indicativo de disfunción microvascular (figura 1), en 5 pacientes (50%). En todos los pacientes se descartó arteriopatía epicárdica mediante angio-TC coronaria.

Estudios recientes han mostrado una elevada incidencia de lesiones cardíacas detectadas por RMC en pacientes que se recuperaron de formas graves de COVID-19 y tenían una alta incidencia de enfermedad cardiovascular previa o factores de riesgo⁴. Sin embargo, el síndrome por COVID-19 prolongado afecta predominantemente a mujeres de mediana edad sin factores de riesgo cardiovascular y antecedente de formas leves de COVID-19^{1,4}. En nuestro estudio, el 27% de los pacientes evaluados en una unidad de COVID-19 persistente presentaban dolor torácico, en algunos de ellos indicativo de angina tras evaluación cuidadosa y exclusión de otras afecciones. El mecanismo patológico que causa esta enfermedad aún se desconoce. Una explicación podría ser la disfunción microvascular. La mitad de los pacientes iniciales mostraron un patrón de disfunción microvascular en la imagen de perfusión mediante RMC de estrés con adenosina. Los mecanismos de la afección microvascular en la COVID-19 incluyen lesión endotelial a través de la enzima de conversión de la angiotensina II, con disfunción endotelial e inflamación y trombosis microvascular^{5,6}.

Estos primeros casos consecutivos de este estudio observacional apuntan sin matices a que la isquemia microvascular coronaria es el mecanismo del dolor torácico persistente semejante a la angina en pacientes que se han recuperado de COVID-19. Como se señaló, los pacientes que se han notificado en este caso forman parte de un estudio más amplio (ANGI-Covid), en el cual también se estudian y se evalúan en estos pacientes secuencias especiales de RMC para la cuantificación no invasiva de perfusión miocárdica y reserva de flujo coronario. Los trabajos posteriores deberán aclarar la incidencia y la prevalencia y comparar estos datos con los de los controles. Sin embargo, en este punto, creemos que los resultados presentados tienen importancia clínica.

Deben probarse estrategias terapéuticas destinadas a prevenir o tratar la disfunción endotelial en esta situación.

FINANCIACIÓN

A. Bayés-Genís contó con el apoyo de subvenciones del Ministerio de Economía y Competitividad de España-MICINN (SAF2017-84324-C2-1-R; PID2019-110137RB-I00), Instituto de Salud Carlos III (PI17/01487, PIC18/00014, ICI19/00039, PI18/00256, PI18/01227, ICI20/00135), Red de Terapia Celular-TerCel (RD16/00111/0006), proyectos CIBER Cardiovascular (CB16/11/00403) como parte del Plan Nacional de I+D+I, y fue cofinanciado por ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), AGAUR (2017-SGR-483, 2019PROD00122), Fundació Bancària La Caixa (HR17-00627, CI20-00230), Sociedad Española de Cardiología, Societat Catalana de Cardiologia e Institut Català de la Salut (ICS). L. Mateu contó con el apoyo de la campaña de micromecenazgo YoMeCorono (www.yomecorono.com).

Tabla 1

Características de los pacientes y resultados de la imagen de perfusión mediante RMC de estrés

Gravedad de la COVID-19*	Edad y sexo	Antecedentes médicos	Antecedentes médicos recientes, infección por COVID-19, dolor torácico	Tiempo hasta la RMC (meses)	Resultados de la imagen de perfusión mediante RMC de estrés
Leve	43 M	Exfumadora	COVID-19 leve (fiebre, mialgias y anosmia). El 4.º día, inicio de dolor torácico diurno, que empeora con el esfuerzo, muy indicativo de angina persistente en la visita mensual	2,5	- Volúmenes y función normales - Sin edema - Sin RTG - Importante defecto de perfusión subendocárdico circunferencial desde la base hasta el vértice - Angina clínica reproducible durante el estrés
	58 M	DLP, HTA, fumadora	COVID-19 leve (tos, seudogripe). A los 7 días de una PCR positiva, aparición de dolor torácico indicativo de angina (de esfuerzo)	3,1	- Volúmenes y función normales - Sin edema - Sin RTG - Importante defecto de perfusión subendocárdico circunferencial desde la base hasta el vértice - Angina clínica reproducible durante el estrés
	43 M	Exfumadora	COVID-19 leve (fiebre, seudogripe). Síntomas cíclicos de COVID-19 persistente que incluyen dolor torácico	3,2	- Volúmenes y función normales - Sin edema - RTG: realce inferoseptal intramiocárdico localizado (semejante a miocarditis) - Defecto de perfusión subendocárdico circunferencial desde la mitad hasta el vértice - Dolor torácico clínico reproducible durante el estrés
	42 M	Ninguna	COVID-19 leve (seudogripe). 1 mes después, el dolor torácico persistente cíclico empeora con el esfuerzo	11,4	- Volúmenes y función normales - Sin edema - Sin RTG - Importante defecto de perfusión subendocárdico circunferencial desde la base hasta el vértice - Dolor torácico clínico reproducible durante el estrés
	46 M	HTA, DLP	COVID-19 leve (seudogripe). COVID-19 persistente neurocognitiva y dolor torácico episódico esporádico	11,4	- Volúmenes y función normales - Sin edema - Sin RTG - Defecto de perfusión subendocárdico lateral localizado - Sin síntomas durante el estrés
	27 M	Ninguna	Infección por COVID-19 leve. Síntomas persistentes que incluyen taquicardia sinusal y dolor torácico persistente con la movilización que comenzó 5 días después de la infección	11,8	- Volúmenes y función normales - Sin edema - RTG: sin mejoría - Sin defectos de perfusión inducibles - Sin síntomas durante el estrés
Moderada	41 M	Ninguna	Neumonía por COVID-19 (ingreso hospitalario; no UCI). Dolor torácico semejante a pericarditis que no mejora con AINE o corticoides. Síntomas continuos que empeoran con el esfuerzo	4,7	- Volúmenes y función normales - Sin derrame pericárdico - Sin edema - Sin RTG - Importante defecto de perfusión subendocárdico circunferencial desde la base hasta el vértice - Dolor torácico clínico reproducible durante el estrés
	53 V	Exfumador	Neumonía por COVID-19 (ingreso en el hospital; no UCI). Dolor en el pecho 2 meses después de la infección por COVID-19 con TEP en la TC. Dolor torácico persistente sin TEP en la TC 4 meses después de la COVID-19	10,9	- Volúmenes y función normales - Sin edema - RTG: realce subepicárdico basal inferior y lateral (semejante a miocarditis) - Sin defectos de perfusión inducibles - Sin síntomas durante el estrés
	40 V	HTA, DLP, obesidad, fibrilación auricular	Neumonía por COVID-19 (ingreso en el hospital; no UCI). Dolor torácico opresivo con el esfuerzo que indica angina 2 meses después	11,2	- Volúmenes y función normales - Sin edema - RTG: sin mejoría - Sin defectos de perfusión inducibles - Sin síntomas durante el estrés
	52 M	Ninguna	Neumonía por COVID-19 (ingreso en el hospital; no UCI). Síntomas de COVID-19 persistente que incluyen dolor torácico persistente y continuo	12,2	- Volúmenes y función normales - Sin edema - RTG: sin mejoría - Sin defectos de perfusión inducibles - Sin síntomas durante el estrés

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DLP: dislipemia; HTA: hipertensión arterial; M: mujer; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio; TC: tomografía computarizada; TEP: tromboembolia pulmonar; UCI: unidad de cuidados intensivos; V: varón.

* Definiciones de gravedad de la OMS (tratamiento clínico de la COVID-19: guía de vida, 25 de enero de 2021).

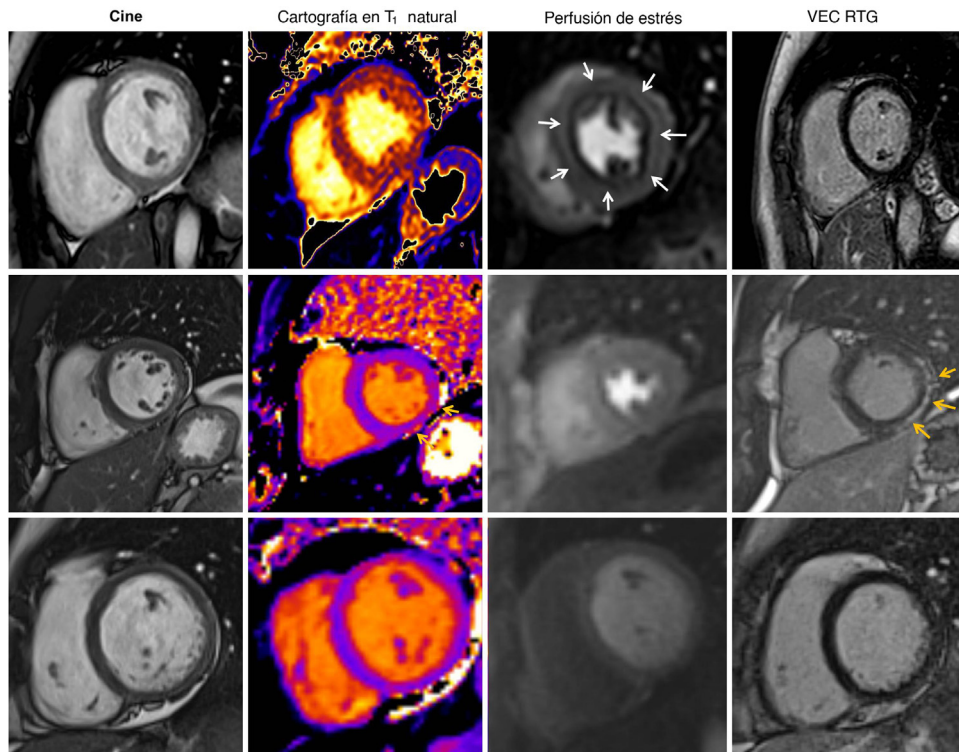


Figura 1. Resultados de la imagen de perfusión mediante RMC de estrés con adenosina en dolor torácico persistente por síndrome por COVID-19 persistente: resumen de los resultados de la RMC detectados en la imagen de perfusión mediante RMC de estrés con adenosina. Primera fila: paciente con volumen y función del VI normales, cartografía en T₁ normal, importante defecto de perfusión endocárdico circunferencial inducible en la perfusión de estrés (flechas blancas) sin realce tardío de gadolinio. Segunda fila: paciente con volumen y función del VI normales, cartografía en T₁ normal, sin defecto de perfusión inducible, pero con realce tardío de gadolinio semejante a miocarditis (flechas amarillas). Tercera fila: paciente con RMC normal. RMC: resonancia magnética cardíaca; RTG: realce tardío de gadolinio; VEC: vista de eje corto; VI: ventrículo izquierdo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han aportado una contribución importante al diseño del estudio, la adquisición y el análisis de los resultados y han revisado y aprobado el original. N. Vallej Camazón, L. Mateu, M.J. Martínez Membrive y C. Llibre llevaron a cabo evaluaciones clínicas e incluyeron a pacientes en el estudio y el análisis. A. Teis tomó y analizó imágenes de perfusión mediante RMC de estrés. L. Mateu y A. Bayés-Genís hicieron un aporte fundamental en la revisión y la redacción del original y contribuyeron por igual a este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este artículo.

Nuria Vallej Camazón^a, Albert Teis^{a,b},
María José Martínez Membrive^a, Cinta Llibre^a,
Antoni Bayés-Genís^{a,*,♦,◇} y Lourdes Mateu^{c,◇}

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^bCardiodiagnosis, Clínica Creu Blanca, Barcelona, España

^cUnitat Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayés-Genís).

◇ Ambos autores han contribuido por igual a este trabajo.

On-line el 03 de diciembre 2021

BIBLIOGRAFÍA

1. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;4:626–631.
2. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, Henein M. Clinical Medicine Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med.* 2020;9:2880.
3. Vallej N, Teis A, Mateu L, Bayés-Genís A. Persistent chest pain after recovery of COVID-19: microvascular disease-related angina? *Eur Heart J Case Rep.* 2021. <http://doi.org/10.1093/ehjcr/ytab105>.
4. Friedrich Jr MG. LTC. What we (don't) know about myocardial injury after COVID-19. *Eur Heart J.* 2021. <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab145>.
5. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417–1418.
6. Rozado J, Ayesta A, Moris C, Avanzas P. Physiopathology of cardiovascular disease in patients with COVID-19, Ischemia, thrombosis and heart failure. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2020;20(E):2–8.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.011>
0300-8932/

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.