



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.



Original breve

## Infección por SARS-CoV-2: un factor predisponente para síndrome coronario agudo



Cristina de Cortina Camarero<sup>a,\*</sup>, Eloy Gómez Mariscal<sup>a</sup>, Victoria Espejo Bares<sup>b</sup>, Alberto Núñez García<sup>b</sup>, Roberto Muñoz Aguilera<sup>a</sup> y Javier Botas Rodríguez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 8 de noviembre de 2020

Aceptado el 19 de enero de 2021

On-line el 28 de enero de 2021

#### Palabras clave:

Síndrome coronario agudo

Coronavirus

Isquemia miocárdica

Trombosis

### R E S U M E N

**Introducción:** Se han reportado series de casos de SCA en pacientes COVID 19. Nuestro objetivo fue describir su incidencia, características, y pronóstico a 3 meses. Para contextualizar esta incidencia se comparó con la incidencia de SCA intrahospitalarios durante el mismo periodo del 2019.

**Métodos:** Estudio observacional de cohortes multicéntrico, de 3.108 pacientes COVID-19 ingresados en dos hospitales madrileños, entre el 1 de marzo y 15 de mayo de 2020. Diez pacientes sufrieron un SCA durante la fase hospitalaria realizándose un seguimiento clínico de 3 meses. Se estudiaron asimismo los pacientes con SCA intrahospitalarios durante el mismo periodo del 2019.

**Resultados:** La incidencia de SCA en COVID-19 fue 3,31‰, significativamente superior a la del periodo 2019, de 1,01‰ (p=0,013). Los pacientes COVID-19 con SCA, tenían una infección grave, mayoritariamente SCACEST (80%) y enfermedad multivaso (67%). La tasa de mortalidad (30%) y reingresos hospitalarios a 3 meses (20%) fueron muy elevadas.

**Conclusiones:** El SCA es una complicación más frecuente de lo habitual en COVID-19 grave pero poco común y con mal pronóstico inmediato y a 3 meses.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### SARS-CoV-2 infection: A predisposing factor for acute coronary syndrome

#### A B S T R A C T

#### Keywords:

Acute coronary syndrome

Coronavirus

Myocardial ischemia

Thrombosis

**Introduction:** Several case series of ACS have been reported in COVID 19 patients. We aim to study its incidence, characteristics, and three-month prognosis. To put this incidence in perspective we compared it with the incidence of in-hospital ACS during the same period of 2019.

**Methods:** Observational multicenter cohort study of 3,108 COVID-19 patients admitted to two hospitals in Madrid between March 1st and May 15th, 2020. Ten patients suffered an ACS while being hospitalized for COVID 19 and were followed for three months. The ACS incidence in hospitalized patients during the same period of 2019 was also studied.

**Results:** The incidence of ACS in COVID-19 patients was 3.31 ‰, significantly higher than in the 2019 period, 1.01 ‰ (p = 0.013). COVID-19 patients that suffered and ACS frequently had a severe infection, presented with STEMI (80%), and had multivessel disease (67%). Mortality rate (30%) and hospital readmissions at three months (20%) were very high.

**Conclusions:** Severe COVID-19 patients develop ACS more frequently than expected. Although the overall incidence was low, it carried a poor immediate and three-month prognosis.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ccortinac@gmail.com (C. de Cortina Camarero).

## Introducción

La infección producida por el nuevo coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) ha causado una pandemia mundial iniciada a finales del 2019. Habitualmente, la infección cursa de manera leve o asintomática, pero en el espectro más grave se produce un cuadro respiratorio que puede causar un distrés<sup>1</sup>. En este contexto se puede desencadenar una liberación exagerada de citoquinas, con una respuesta hiperinflamatoria sistémica y afectación de múltiples órganos<sup>2</sup>.

La afectación del sistema cardiovascular es frecuente con diferentes manifestaciones clínicas como el SCA<sup>3</sup>. Sin embargo, hay poca información acerca de la incidencia de síndrome coronario agudo (SCA) en los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), su tratamiento y su pronóstico, especialmente después de la hospitalización inicial.

Nuestro objetivo principal fue describir la incidencia, características, hallazgos angiográficos y pronóstico inmediato y a 3 meses de los pacientes diagnosticados de SCA en una amplia cohorte de pacientes con COVID-19 ingresados en 2 hospitales del sur de la Comunidad de Madrid. Secundariamente, se comparó con la incidencia, características y manejo terapéutico de los SCA intrahospitalarios en el mismo periodo de tiempo de 2019 en una población de pacientes ingresados en ambos hospitales por causa no cardiológica.

## Métodos

Entre el 1 de marzo y el 15 de mayo de 2020 ingresaron 3.108 pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón y en el Hospital Universitario Infanta Leonor, en Madrid, con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR<sub>rt</sub>) positiva para SARS-CoV-2 o cuadro clínico altamente sugestivo con PCR<sub>rt</sub> negativa. No se excluyó a ningún paciente. Todos los pacientes que sufrieron un SCA durante el transcurso de la infección en el periodo de ingreso hospitalario (grupo SCA-COVID) se registraron en una base de datos específica, asignándoles un código numérico. Se obtuvieron sus datos clínicos mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas. Se definió COVID-19 grave o crítica según los criterios publicados previamente<sup>4</sup>. A aquellos pacientes con SCA y COVID-19 dados de alta se les contactó telefónica o presencialmente a los 3 meses de seguimiento.

Se revisaron los SCA intrahospitalarios en el mismo intervalo del 2019 (grupo SCA-2019) en pacientes hospitalizados por causa no cardiológica, y se comparó la incidencia de SCA, características basales, manejo y pronóstico entre ambas poblaciones.

## Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o como mediana y rango intercuartílico (RIC) y las variables categóricas como recuentos y frecuencia mediante porcentaje. Para la comparación de medias se empleó la prueba «t» de Student para variables independientes, para la comparación de medianas la prueba U de Mann-Whitney y para la comparación de variables categóricas la prueba exacta de Fisher. Los datos se analizaron con SPSS statistics (versión 15.0, IBM, NY, EE. UU.).

El estudio fue aprobado por el comité ético de ambas instituciones, dispensando el consentimiento informado escrito a todos los pacientes.

## Resultados

En la cohorte de 3.108 pacientes COVID-19, durante el periodo de estudio, 10 pacientes se diagnosticaron de SCA en su evolución hospitalaria, lo que supone una incidencia de 3,31 %. Predominantemente eran varones, con edad mediana de 68 años (RIC 57-77) y mayoritariamente hipertensos (70%) (tabla 1).

En el mismo periodo de 2019 ingresaron 6.952 pacientes en ambos centros, diagnosticándose 7 SCA durante su ingreso, lo que supone una incidencia del 1,01%. La diferencia de incidencias entre ambas poblaciones resultó estadísticamente significativa ( $p=0,013$ ), destacando mayor incidencia de SCA entre los pacientes COVID-19. Los pacientes del grupo SCA 2019 tenían mayor edad, con perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable y más antecedentes de enfermedad coronaria previa.

Destacó una mayor proporción de SCASEST en los pacientes SCA-2019, con similares tasas de realización de coronariografía, pero menor porcentaje enfermedad multivaso (fig. 1).

Se analizaron los marcadores analíticos de daño miocárdico y de inflamación con una tendencia a mayor elevación en SCA-COVID, sobre todo el D-dímero (3709, RIC 816-38297  $\mu\text{g/l}$ ). En el ingreso hubo mayor número de complicaciones y de muertes en la población SCA-COVID, frente a SCA-2019 (tabla 1).

En el grupo SCA COVID hubo un predominio de clínica respiratoria, con neumonía en casi todos los pacientes y criterios de infección grave o crítica en 6 pacientes. El tiempo medio desde el inicio de COVID-19 hasta SCA fue 9,7 días. La mayoría fueron tratados con hidroxocloroquina y heparina de bajo peso molecular (tabla 2).

## Evolución en el seguimiento

El tiempo medio de seguimiento en el grupo SCA-COVID fue  $113 \pm 14$  días, con 2 reingresos y un fallecimiento por insuficiencia cardíaca aguda. Por tanto, la mortalidad a 3 meses del grupo SCA-COVID fue del 30%, con una tasa de reingresos del 20% (tabla 1).

## Discusión

Los hallazgos de este estudio muestran que en una amplia población de 3.108 pacientes con COVID-19, la incidencia de SCA fue 3,31%, significativamente más elevada que la incidencia de SCA intrahospitalario en el mismo periodo de 2019, 1,01%. Los pacientes SCA-COVID presentaron predominantemente una COVID-19 grave o crítica, con alta proporción de SCACEST y elevación de los parámetros inflamatorios. Destaca una mayor tasa de manejo conservador, con hallazgo frecuente de enfermedad coronaria multivaso. En el pronóstico inmediato y a los 3 meses son una población de muy alto riesgo, con una elevada tasa de mortalidad, del 20% y 30% respectivamente, y de reingresos a los 3 meses (20%).

Hay poca información sobre la incidencia, manejo y pronóstico de los SCA en pacientes con COVID-19. La incidencia del 3,31% en nuestro estudio resultó más elevada que la referida en otra serie española del 1,9%<sup>5</sup>, pero idéntica a la publicada en un registro danés<sup>6</sup>.

El intervalo de tiempo medio entre el comienzo de síntomas por la COVID-19 y el SCA fue aproximadamente 10 días, subrayando que este tipo de complicaciones trombóticas arteriales suele producirse en la fase tardía de la enfermedad, con activación exagerada de los mecanismos inflamatorios<sup>7</sup>. En este sentido, el 60% de los pacientes de nuestra serie tuvieron una infección por COVID-19 grave o crítica. Análíticamente, los niveles de D-dímero estaban muy elevados en relación con cierto grado de coagulopatía, conocida como «coagulopatía asociada al COVID-19»<sup>8</sup>, responsable de este tipo de complicaciones trombóticas arteriales y/o venosas.

**Tabla 1**  
Características basales y evolutivas de los grupos SCA COVID y SCA 2019

	SCA 2019 (n = 7)	SCA COVID (n = 10)	P
<b>Sexo-n.º (%)</b>			0,593
Varón	4 (57)	8 (80)	
Mujer	3 (43)	2 (20)	
<b>Edad (mediana, RIC)</b>	74 (61-79)	68 (57-77)	0,31
<b>Factores de riesgo cardiovascular—n.º (%)</b>			
HTA	6 (86)	7 (70)	0,603
DMT2	2 (29)	1 (10)	0,537
DL	5 (71)	5 (50)	0,622
Tabaquismo			0,741
No fumador	1 (14)	3 (30)	
Fumador activo	4 (57)	5 (50)	
Exfumador	2 (29)	2 (20)	
<b>Obesidad (IMC &gt; 30 kg/m<sup>2</sup>)-n.º (%)</b>	3 (43)	2 (20)	0,608
<b>Cardiopatía isquémica previa-n.º (%)</b>	4 (57)	1 (10)	0,101
<b>Tratamiento previo-n.º (%)</b>			
Antiagregantes	5 (71)	2 (20)	0,058
Anticoagulación	1 (14)	0	0,412
IECA/ARAI	3 (43)	6 (60)	0,637
Estatinas	6 (86)	4 (40)	0,134
<b>Intervalo de tiempo medio desde el inicio de síntomas a SCA días-(DE)</b>	5,5 ± 6,3	9,7 ± 6,3	0,229
<b>FEVI (%)-(media, DE)</b>	53 ± 8	51 ± 9	0,503
<b>Alteraciones de la contracción segmentaria-n.º (%)</b>	4 (57)	9 (90)	0,192
<b>Parámetros analíticos-(mediana, RIC)</b>			
CPK (U/l)	328 (95-554)	404 (261-960)	0,562
Pico TnI <sup>a</sup>			
Pico TnI convencional (ng/ml)	14 (3-38) (n = 6)	15 (11-31) (n = 6)	0,996
Pico TnI US (ng/l)	ND	1204 (195-13496) (n = 4)	
Proteína C reactiva (mg/l)	54 (15-81)	33 (12-127)	1
LDH (U/l)	375 (277-495)	436 (320-1852)	0,503
Ferritina (ng/ml)	192 (61-303)	769 (518-1892)	0,006
D-Dímero (μg/l) <sup>b</sup>	ND	3.709 (816-38.297)	
<b>Tipo SCA-n.º (%)</b>			0,002
SCA-CEST	0	8 (80)	
SCA-EST	7 (100)	2 (20)	
<b>Coronariografía-n.º/total población (%)</b>	5 (71)	6 (60)	0,134
<b>Hallazgos en la coronariografía-n.º/total coronariografía (%)</b>			
Lesiones > 70%	4 (80)	5 (83)	1
Enf. multivaso	2 (40)	4 (67)	0,567
<b>Revascularización-n.º/total población (%)</b>	3 (43)	4 (40)	1
<b>Complicaciones graves-n.º (%)</b>	0	2 (20)	0,228
		Edema agudo de pulmón	
		Shock cardiogénico	
<b>Exitus durante la hospitalización-n.º (%)</b>	0	2 (20)	0,485
		Rotura cardiaca	
		Insuficiencia respiratoria	
<b>Seguimiento a 3 meses-n.º (%)</b>			
Exitus 3 meses	0 (0)	3 (30)	0,228
Reingreso 3 meses	1 (14)	2 (20)	1

ARAI: antagonista de los receptores de angiotensina II, COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; CPK: creatinfosfocinasa; DE: desviación estándar; DL: dislipidemia; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Hb: hemoglobina; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IMC: índice de masa corporal; LDH: lactato deshidrogenasa; ND: no disponible; RIC: rango intercuartílico; SCA: síndrome coronario agudo, SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del ST; SCASEST: síndrome coronario agudo sin elevación del ST; TnI: troponina I, US: ultrasensible.

<sup>a</sup> El punto de corte de la TnI convencional era < 0,07 ng/ml. El punto de corte para la Tn US era < 57 ng/l para varones y < 37 ng/l para mujeres.

<sup>b</sup> La variable D-dímero no se pudo comparar entre grupos SCA-COVID y SCA-2019 por presentar demasiados valores perdidos en el grupo SCA-2019.

Respecto al manejo terapéutico, la tasa de realización de coronariografía fue del 60%, debido a la grave situación de los pacientes, similar a la de otras series, como la de Bangalore<sup>9</sup>, del 50%.

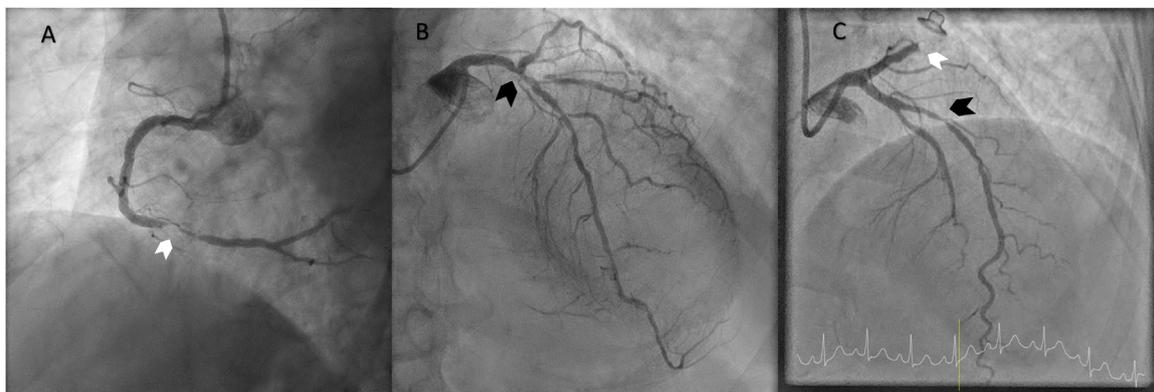
En el seguimiento nuestra tasa de mortalidad fue del 30% y de reingresos del 20%, lo que implica que el SCA en pacientes con COVID-19 supone un marcador de mal pronóstico intrahospitalario y corto plazo. Si esto se confirmara en otros estudios, este grupo de pacientes deberían someterse a vigilancia estrecha tras el SCA.

Para valorar si la incidencia de SCA en la población con COVID-19 era superior a otras enfermedades que actúan como *trigger* de un evento coronario, se planteó el objetivo secundario de comparar la incidencia de SCA con la observada en el periodo del año anterior de 2019 en la población total de pacientes ingresados por

causa no cardiológica<sup>10</sup>. Se consideraron todos los pacientes ingresados en ambos hospitales durante el mismo periodo de tiempo para evitar un sesgo de selección. Se constató que la incidencia de SCA fue mayor en el grupo SCA-COVID, donde hay una activación muy importante de los mecanismos inflamatorios, probablemente relacionada con la etiopatogenia de los eventos coronarios.

#### Limitaciones

El número de SCA es pequeño, por lo que la potencia para detectar diferencias entre ambas poblaciones es baja. Alguno de los infartos incluidos en la muestra podría ser tipo 2, o incluso miocarditis debido a que no se realizó coronariografía a todos los casos. Por



**Figura 1.** Coronariografías de los pacientes n.º 5 y n.º 8 del grupo SCA-COVID, en las que se evidenció enfermedad multivaso. A y B: Coronariografía del paciente n.º 5, con SCACEST inferior. Hallazgo de una lesión crítica en la coronaria derecha (CD) distal (A: cabeza de flecha blanca) como responsable del síndrome coronario agudo con elevación del ST (SCACEST). Además, en la coronaria izquierda presentaba enfermedad difusa, con lesión excéntrica distal en el tronco coronario izquierdo (TCl) (cabeza de flecha negra) con afectación moderada de la descendente anterior (DA) proximal y el resto del vaso con enfermedad difusa, así como enfermedad significativa en el primer ramo diagonal (B). C: Coronariografía del paciente n.º 8, con SCACEST inferolateral, con oclusión de la circunfleja proximal (cabeza de flecha blanca) y lesión significativa en DA media (cabeza de flecha negra).

**Tabla 2**

Características de la COVID-19 en pacientes SCA-COVID

	SCA-COVID (n = 10)
<i>Clínica COVID-19</i>	
Respiratoria	8
General	7
Digestiva	4
Neurológica	2
<i>Neumonía por COVID-19</i>	9
<i>Confirmación por PCR</i>	8
<i>Severidad COVID-19</i>	
Leve	4
Grave	3
Crítica	3
<i>Tratamiento durante el ingreso</i>	
Hidroxicloroquina	8
HBPM	8
Corticoides	5
Tocilizumab	2

COVID-19: enfermedad por coronavirus 2019; HBPM: heparina de bajo peso molecular; PCR: reacción en cadena de la polimerasa, del inglés *Polymerase Chain Reaction*; SCA: síndrome coronario agudo.

último, es posible que la incidencia de SCA fuera mayor en relación con la dificultad diagnóstica en este tipo de pacientes, con síntomas equívocos.

## Conclusiones

Los pacientes con COVID-19 tienen un mayor riesgo de SCA que los pacientes hospitalizados por otras enfermedades. A pesar de que la incidencia de SCA es baja, esta complicación conlleva un muy mal pronóstico tanto inmediato como a 3 meses.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response CifDCaP. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020;41:145–51, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
- Hendren NS, Drazner MH, Bozkurt B, Cooper LT. Description and proposed management of the acute COVID-19 cardiovascular syndrome. *Circulation*. 2020;141:1903–14, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047349>.
- China CDC. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19). *China CDC Weekly*. 2020;2:113–22, <http://dx.doi.org/10.46234/ccdcw2020.032>.
- Rey JR, Caro-Codón J, Poveda Pineda D, Merino JL, Iniesta Á, López-Sendón JL, et al. Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73:769–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.05.008>.
- Modin D, Claggett B, Sindet-Pedersen C, Lassen MCH, Skaarup KG, Jensen JUS, et al. Acute COVID-19 and the incidence of ischemic stroke and acute myocardial infarction. *Circulation*. 2020;142:2080–2, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050809>.
- Sierra-Hidalgo F, Muñoz-Rivas N, Torres Rubio P, Chao K, Villanova Martínez M, Arranz García P, et al. Large artery ischemic stroke in severe COVID-19. *J Neuro*. 2020;267:3441–3, <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-09967-1>.
- Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin TE, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24:360, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
- Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment elevation in patients with COVID-19 -A case series. *N Engl J Med*. 2020;382:2478–80, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2009020>.
- Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:83–92, [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(09\)70331-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(09)70331-7).