



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.

de la TC y revisó el manuscrito. I. Gómez-Salvador realizó el análisis estadístico y revisó la versión inicial del manuscrito. C. Baladrón y A. San Román participaron en el diseño del estudio, la interpretación de los resultados y la revisión final del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen ninguna relación relevante que declarar respecto al contenido de este artículo.

Teresa Sevilla^{a,b,*}, Álvaro Aparisi-Sanz^a,
Cristhian Aristizábal-Duque^a, Itziar Gómez-Salvador^{a,b},
Carlos Baladrón^{a,b} y Alberto San Román^{a,b}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: tereseru@gmail.com (T. Sevilla).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.005>

0300-8932/ © 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int/>. Consultado 5 Jun 2021.
2. Tartof SY, Qian L, Hong V, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With COVID-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med*. 2020;173:773-781.
3. Petersen A, Bressan K, Albrecht J, et al. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metabolism*. 2020;110:154317.
4. Kim IC, Han S. Epicardial adipose tissue: fuel for COVID-19-induced cardiac injury? *Eur Heart J*. 2020;41:2334-2335.
5. Malavazos AE, Goldberger JJ, Iacobellis G. Does epicardial fat contribute to COVID-19 myocardial inflammation? *Eur Heart J*. 2020;41:2333.
6. Hu H, Chung SA, Nayak KS, Jackson HA, Gilsanz V. Differential computed tomographic attenuation of metabolically active and inactive adipose tissues. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35:65-71.

Eventos cardiovasculares tras la hospitalización por COVID-19: seguimiento a largo plazo



Cardiovascular events after COVID-19 hospitalization: long-term follow-up

Sr. Editor:

Se han descrito múltiples efectos cardiovasculares deletéreos que la infección de la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) produce en el organismo, con afección tanto cardíaca como del endotelio vascular sistémico^{1,2}. Reflejo de ello son las frecuentes y variadas manifestaciones cardiovasculares descritas en el contexto de la fase aguda de la enfermedad^{3,4}. Sin embargo, son escasos los datos acerca de sus manifestaciones a medio y largo plazo.

En el presente trabajo se pretende analizar la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares mayores (MACE) durante el primer año tras una hospitalización por COVID-19. Se realizó un análisis prospectivo de todos los pacientes con alta de hospitalización por COVID-19 de un centro de referencia entre el 10 de marzo y el 4 de mayo de 2020 y se realizó un seguimiento hasta el 18 de abril de 2021. Se consideraron de COVID-19 los casos con un cuadro clínico compatible y positividad en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa para el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2).

Se definió MACE como síndrome coronario agudo, accidente cerebrovascular, enfermedad tromboembólica venosa (ETE), hospitalización por insuficiencia cardíaca o mortalidad por causa cardiovascular. Se realizó un análisis de supervivencia con el modelo de Kaplan-Meier y después se incluyeron en un análisis de regresión de Cox las variables de distribución heterogénea entre los grupos con y sin eventos para analizar los factores asociados con eventos. El estudio fue aprobado por un comité de ética de investigación, que desestimó la necesidad de recoger el consentimiento informado, dadas las condiciones epidemiológicas.

Se incluyó en el análisis a 673 pacientes (el 53,9% varones; media de edad, 66,7 ± 15,8 años). La prevalencia de factores de riesgo vascular fue elevada, con un 17,9% de fumadores, un 30,3%

de diabéticos y un 20,8% de obesos. Entre las diferentes comorbilidades analizadas, las más prevalentes fueron las cardiológicas (23,1%).

Las características basales de la población y las principales características de la hospitalización por COVID-19 se reflejan en la [tabla 1](#).

La mayoría de los pacientes presentaban una evolución sintomática de menos de 1 semana antes del ingreso (56,2%), y el patrón radiológico más frecuente fue el de consolidación bilateral (72,6%). Durante el ingreso, la mayoría de los pacientes presentaron algún grado de disnea aguda, aunque únicamente el 2,4% requirió ventilación mecánica invasiva. Todos los pacientes recibieron algún tratamiento contra la infección, con mayor frecuencia hidroxiquina (93,3%). La duración media de la hospitalización fue de 9,3 ± 6,2 días.

Tras un seguimiento de 352,2 ± 70,4 días, el evento combinado tuvo lugar en 40 pacientes (5,9%). Un tercio de los eventos ocurrieron en los primeros 30 días tras el alta hospitalaria, con una mediana hasta el primer evento de 74,0 (intervalo, 26-274) días.

De manera independiente, el evento cardiovascular más frecuente en el seguimiento fue la hospitalización por insuficiencia cardíaca (3,3%), mientras que el 0,7% presentó un síndrome coronario agudo.

Aunque la mayoría de los eventos fueron tardíos (más de 1 mes tras la hospitalización), el 75% de los casos de ETEV se produjeron en los primeros 30 días, con una mediana hasta el evento de 18,5 (5-100) días. Llama la atención que el 62,5% de los casos de ETEV fueron tromboembolias pulmonares, todas ellas precozmente tras la hospitalización, con una mediana de 7,0 (3-29) días hasta el evento.

Fallecieron 36 pacientes (5,3%) durante el seguimiento, aunque la mortalidad por causa cardiovascular fue escasa (0,7%). Los eventos registrados durante el seguimiento se muestran en la [figura 1](#).

El antecedente de demencia (*hazard ratio* = 3,06; intervalo de confianza del 95%, 1,16-8,08; *p* = 0,024) y el antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (*hazard ratio* = 4,11; intervalo de confianza del 95%, 1,64-10,30; *p* = 0,003) se asociaron de manera independiente con la ocurrencia del evento combinado.

Tabla 1
Características de la población

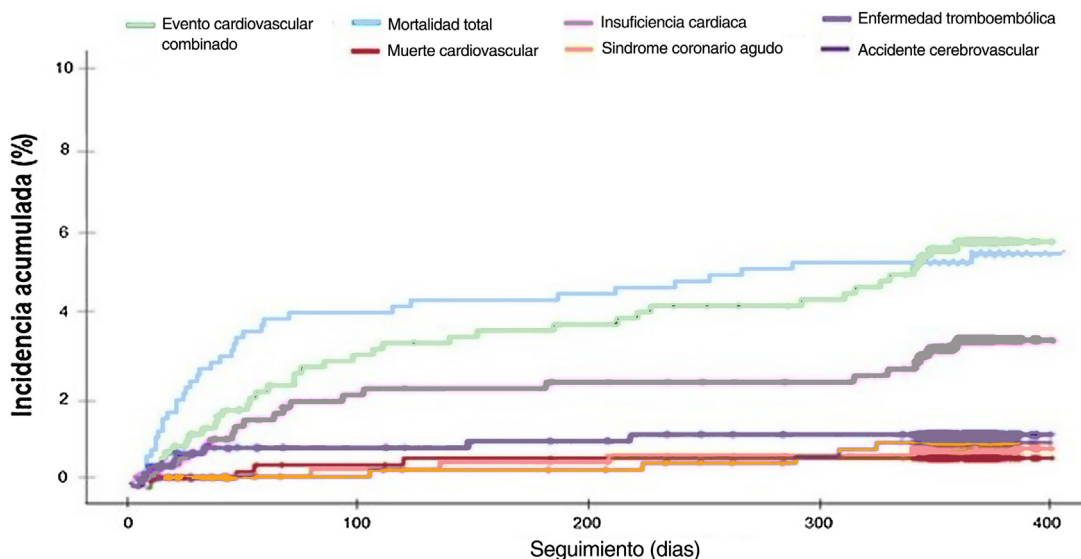
	Población total (n = 673)	Pacientes sin el evento combinado (n = 633)	Pacientes con el evento combinado (n = 40)	p
Características basales				
Edad (años)	66,7 ± 15,8	66,2 ± 15,7	75,5 ± 15,0	< 0,001
Varones	363 (53,9)	343 (54,2)	20 (50,0)	0,606
Hipertensión arterial	363 (53,9)	338 (53,4)	25 (62,5)	0,263
Diabetes mellitus	125 (18,6)	117 (18,5)	8 (20,0)	0,815
Dislipemia	238 (35,4)	221 (34,9)	22 (42,1)	0,330
Tabaquismo	94 (14,0)	88 (13,9)	6 (15,0)	0,846
Obesidad	99 (14,7)	94 (14,9)	5 (12,5)	0,681
Cardiopatía isquémica	52 (7,7)	45 (7,1)	7 (17,5)	0,017
Insuficiencia cardíaca	50 (7,4)	41 (6,5)	9 (22,5)	< 0,001
Fibrilación auricular	54 (8,0)	46 (7,3)	8 (20,0)	0,004
Enfermedad cerebrovascular	46 (6,5)	39 (6,2)	12 (17,5)	0,022
Demencia	43 (6,4)	35 (5,5)	8 (20,0)	< 0,001
Hepatopatía	16 (2,4)	14 (2,2)	2 (5,0)	0,264
Enfermedad renal crónica	54 (8,0)	47 (7,4)	7 (17,5)	0,023
Terapia de sustitución renal	7 (1,1)	6 (1,0)	1 (2,5)	0,451
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	39 (5,8)	31 (4,9)	8 (20,0)	< 0,001
Asma	30 (4,5)	28 (4,4)	2 (4,8)	0,864
SAHOS	42 (6,3)	41 (6,5)	1 (2,4)	0,312
Antecedente oncológico	55 (8,1)	49 (7,8)	6 (14,0)	0,266
Institucionalización previa	107 (15,9)	93 (14,7)	24 (35,0)	0,001
Variables relativas al ingreso por COVID-19				
Tiempo de evolución clínica				0,090
< 7 días	378 (56,2)	349 (66,5)	29 (71,8)	
> 7 días	280 (41,6)	269 (43,5)	11 (28,2)	
Desconocido	15 (2,2)	15 (2,5)	0	
Escala CURB-65	0,98 ± 0,9	0,88 ± 0,9	1,57 ± 0,8	0,003
Patrón radiológico				0,356
Sin infiltrados	9 (1,3)	9 (1,4)	0	
Infiltrado unilateral	167 (24,8)	154 (25,6)	13 (35,1)	
Infiltrado bilateral	462 (68,6)	438 (72,8)	24 (64,9)	
Otros	26 (3,8)	22 (2,2)	4 (11,7)	
SDRA durante el ingreso				0,024
No	316 (47,4)	300 (49,1)	16 (29,1)	
Leve	21 (38,2)	157 (25,7)	21 (38,2)	
Moderado	17 (30,9)	133 (21,8)	17 (30,9)	
Grave	22 (3,3)	21 (3,4)	1 (1,8)	
Necesidad de VMI	16 (2,4)	14 (2,3)	2 (3,7)	0,522
Insuficiencia renal aguda durante el ingreso	77 (11,5)	64 (10,4)	13 (23,6)	0,003
Estancia hospitalaria (días)	9,3 ± 6,2	9,2 ± 6,1	11,1 ± 6,7	0,060

CURB-65: escala que valora la presencia de confusión, la urea plasmática, la frecuencia respiratoria, la presión arterial y la edad > 65 años; SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; VMI: ventilación mecánica invasiva. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

El principal hallazgo fue la elevada incidencia de eventos cardiovasculares tras el ingreso: 1 de cada 16 pacientes hospitalizados sufrió algún MACE en el primer año tras la hospitalización por COVID-19 y un tercio de estos, durante los primeros 30 días. El ingreso por insuficiencia cardíaca fue el evento más frecuente tras el ingreso por COVID-19, mientras que la ETEV fue el más precoz, especialmente en forma de tromboembolia pulmonar.

Estos datos contribuyen a enfatizar la asociación de la COVID-19 con la enfermedad cardiovascular. Aunque son necesarios nuevos estudios para profundizar en las bases fisiopatológicas de esta asociación, algunos estudios han revelado una elevada

prevalencia de daño miocárdico estructural en los primeros meses después de sufrir la infección⁵. Por otro lado, el corto lapso hasta la aparición de ETEV concuerda con la evidencia disponible, que describe una elevada asociación de eventos venosos en estos pacientes⁶. Estos datos otorgan plausibilidad a la hipótesis de que el SARS-CoV-2 actúe como un factor modificador de la enfermedad cardiovascular, de manera análoga a como interactúan otros agentes más estudiados como el virus Influenza. No obstante, se requieren estudios que profundicen en el impacto cardiovascular del virus a largo plazo y que permitan caracterizar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.



	Incidencia acumulada (%)	Eventos precoces* (%)	Tiempo hasta el evento (días)
Evento combinado (Muerte cardiovascular, SCA, ACV, ETEVo insuficiencia cardíaca)	40 (5,9)	12 (30,0)	74,0 (26–274)
Muerte cardiovascular	5 (0,7)	1 (20,0)	52,0 (21–92)
SCA	5 (0,7)	1 (20,0)	135,0 (40–275)
ACV	6 (0,9)	1 (16,7)	257,5 (80–314)
ETEV	8 (1,2)	6 (75,0)	18,5 (5–100)
- Trombosis venosa pro funda	3 (0,5)	1 (33,3)	146,0 (18–182)
- Tromboembolismo pulmonar	5 (0,7)	5 (100,0)	7,0 (3–29)
Insuficiencia cardíaca	22 (3,3)	6 (27,3)	64,0 (30–318)

Figura 1. Incidencia acumulada de eventos durante el seguimiento. ACV: accidente cerebrovascular; ETEV: enfermedad tromboembólica venosa; SCA: síndrome coronario agudo. * En los primeros 30 días tras la hospitalización.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación externa para el presente trabajo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores han realizado una contribución significativa a la elaboración del presente manuscrito, tanto en su redacción (M. Negreira-Caamaño; J. Piqueras-Flores) como en su diseño (M. Negreira-Caamaño; J. Martínez-Del Río; D. Águila-Gordo; C. Mateo-Gómez), ejecución (M. Negreira-Caamaño; J. Martínez-Del Río; D. Águila-Gordo; C. Mateo-Gómez; M. Soto-Pérez; J. Piqueras-Flores), recogida de datos (M. Negreira-Caamaño; J. Martínez-Del Río; D. Águila-Gordo; C. Mateo-Gómez; M. Soto-Pérez; J. Piqueras-Flores) o análisis de estos (M. Negreira-Caamaño; J. Martínez-Del Río; D. Águila-Gordo; C. Mateo-Gómez; D. Águila-Gordo).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del presente estudio declaran la ausencia de conflictos de intereses relacionados con el presente trabajo de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

- Babapoor-Farrokhran S, Gill D, Walker J, Rasekhi RT, Bozorgnia B, Amanullah A. Myocardial injury and COVID-19: Possible mechanisms. *Life Sci.* 2020;253:117723.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:811–818.
- Shafi AMA, Shaikh SA, Shirke MM, Iddawela S, Harky A. Cardiac manifestations in COVID-19 patients—A systematic review. *J Card Surg.* 2020;35:1988–2008.
- Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41:1798–1800.
- 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.
- Suh YJ, Hong H, Ohana M, et al. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2021;298:E70–E80.