



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.



Revisión

Corazón y SARS-CoV-2

David González-Calle, Rocío Eiros y Pedro L. Sánchez*



Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), CIBERCV, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de mayo de 2022

Aceptado el 11 de julio de 2022

On-line el 20 de julio de 2022

Palabras clave:

SARS-CoV-2

COVID-19

COVID persistente

Vacunación COVID-19

Afectación cardiovascular

R E S U M E N

El SARS-CoV-2 está causando actualmente una pandemia sostenida de COVID-19, con el riesgo de causar secuelas cardíacas a largo plazo en la población. El temor de que el SARS-CoV-2 cause un daño miocárdico mayor que otros virus convencionales se basa en su mecanismo de infección de células humanas a través del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 y las defensas antivirales innatas, hasta ahora reducidas contra un nuevo virus. El conocimiento de la aparición durante la infección aguda de otras afectaciones cardíacas, además de las clásicas miocarditis y pericarditis, las manifestaciones cardíacas observadas a largo plazo (COVID-19 persistente) y la incidencia incrementada de miocarditis y pericarditis tras la vacunación resulta de especial interés a fin de ofrecer a nuestros pacientes la mejor atención posible basada en la evidencia científica actual.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The heart and SARS-CoV-2

A B S T R A C T

SARS-CoV-2 is currently causing a persistent COVID-19 pandemic, which poses a risk of causing long-term cardiovascular sequels in the population. The viral mechanism of cell infection through the angiotensin 2 convert enzyme receptor and the limited antiviral innate immune response are the suspected causes for a more frequent cardiovascular damage in SARS-CoV-2 infection. Knowledge of the appearance during acute infection of other cardiac conditions beyond the classical myocarditis and pericarditis, the long-term cardiac manifestations (persistent COVID-19), and the increased incidence of myocarditis and pericarditis after vaccination is of special interest in order to offer our patients best practices based on current scientific evidence.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

SARS-CoV-2

COVID-19

Persistent COVID

COVID-19 vaccine

Cardiovascular manifestations

Introducción

En 1990, Fiedler describió por primera vez con la expresión «miocarditis intersticial aguda»: 4 casos de insuficiencia cardíaca fulminante en ausencia de enfermedad coronaria, valvular o pericárdica, en los que, y de forma aislada, el miocardio presentaba una característica inflamación debida a microorganismos invisibles que años más tarde fueron identificados como partículas virales¹. A comienzos del siglo XVI, Benivieni describió por primera vez, a partir de autopsias minuciosas, la pericarditis aguda fibrinosa *cor*

villosum. Fue Rondelet, en el siglo XVII, quien describió el síndrome de fiebre y dolor torácico característico de la pericarditis².

Las miocarditis y pericarditis son las 2 manifestaciones cardíacas más frecuentes observadas después de una infección viral y derivan fundamentalmente de una respuesta inmunitaria inadecuada, producida por mecanismos en los que intervienen los linfocitos T y B³.

El nuevo síndrome respiratorio agudo severo por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) está causando en la actualidad una pandemia mantenida de COVID-19, con el riesgo de provocar secuelas cardíacas a largo plazo en la población. El temor de que el SARS-CoV-2 cause un daño miocárdico mayor que otros virus convencionales se basa en su mecanismo de infección de células humanas tras la unión de la proteína espiga (proteína S) del SARS-CoV-2 al receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) transmembrana de alvéolos, tejido miocárdico y vasos sanguíneos; en que las

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedrolsanchez@secardiologia.es (P.L. Sánchez).URL: [@pedroluisSF](https://orcid.org/0000-0001-9828-4428) (P.L. Sánchez).

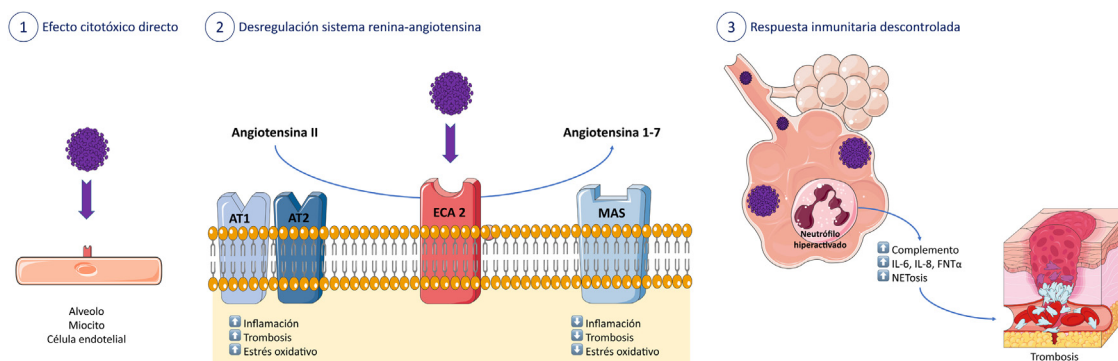


Figura 1. Mecanismos patogénicos implicados en la afectación cardíaca tras la infección por SARS-CoV-2. 1) Efecto citotóxico directo del SARS-CoV-2 sobre alveolo, miocito, y célula endotelial. 2) Desregulación del sistema renina-angiotensina con una menor inactivación de la angiotensina 2 y menor generación de angiotensina (1-7). 3) Inmunotrombosis.

defensas antivirales innatas están probablemente reducidas contra un nuevo virus; en la aparición en pacientes con la COVID-19 de otras afectaciones cardíacas además de las clásicas miocarditis y pericarditis y en la aparición de complicaciones cardíacas tras la vacunación contra la COVID-19, siempre menores que las observadas con la propia infección.

En este artículo revisamos la enfermedad del corazón y el SARS-CoV-2 en 4 apartados diferenciales: a) mecanismos patogénicos en el establecimiento de los cuadros clínicos; b) las enfermedades cardíacas observadas durante la infección aguda por SARS-CoV-2, sobre todo, en la época prevacunación; c) las manifestaciones cardíacas observadas a largo plazo, la COVID-19 persistente y d) la incidencia incrementada de miocarditis y pericarditis observada tras la vacunación contra la COVID-19.

Mecanismos patogénicos implicados en el establecimiento de las enfermedades cardíacas tras la infección por SARS-CoV-2

El sistema cardiovascular se ve significativamente afectado en la COVID-19. Desde el punto de vista patogénico se han implicado diferentes mecanismos, entre los que cabe citar 3 (fig. 1). Por una parte, se ha involucrado a la lesión celular directa ocasionada por el SARS-CoV-2. En segunda instancia, se señalan los daños mediados por sus antígenos o por sus componentes estructurales. Por último, se apunta a la existencia de lesiones miocárdicas inespecíficas condicionadas por la reacción inflamatoria de base y por la respuesta inmunitaria excesiva mediada por citocinas y otros mensajeros celulares.

El tipo de daño celular ocasionado se produce por la infección primaria de los miocitos por el SARS-CoV-2, pero también por la lesión directa de células del endotelio vascular; todas ellas expresan ECA2. Hasta ahora, los virus convencionales ejercían daño celular primariamente sobre los miocitos (por ejemplo, Coxsackie B) o sobre las células del endotelio vascular (por ejemplo, herpes)³; el SARS-CoV-2 tendría ambas modalidades de daño celular.

Además, la interacción entre ECA2 y la proteína S del SARS-CoV-2 induce una pérdida sustancial de la actividad del receptor ECA2 en la parte externa de la membrana celular⁴. Este fenómeno conduce a una menor inactivación de la angiotensina 2 y a una menor generación de angiotensina (1-7)⁵. Este desequilibrio provocaría un exceso de angiotensina 2 en pacientes con COVID-19, lo que desencadena inflamación, trombosis y otras reacciones adversas cardiovasculares graves. El grado de expresión de ECA2 varía entre individuos. Factores como la edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes o las enfermedades cardiovasculares previas comparten un grado variable de deficiencia de ECA2 y se han relacionado con formas más graves de COVID-19. Por tanto, es muy probable que no

sea el exceso sino la deficiencia de la actividad del receptor ECA2 lo que complica el cuadro clínico de la COVID-19⁶. Por otro lado, la expresión de ECA2 puede aumentar en pacientes que toman inhibidores de la ECA o bloqueadores de angiotensina 1, lo que plantea la preocupación de facilitar la entrada de SARS-CoV-2 en pacientes de más riesgo. Sin embargo, el ensayo clínico BRACE CORONA ha proporcionado datos clínicos que muestran que no hay beneficio clínico en la suspensión rutinaria de estos agentes en pacientes hospitalizados por COVID-19 con infección leve o moderada⁷.

La respuesta inmunitaria sistémica es probablemente el factor de riesgo principal relacionado con las complicaciones cardiovasculares documentadas en la COVID-19. La inmunidad innata desempeña un papel fundamental como mecanismo de defensa temprano contra la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, la respuesta inmunitaria innata descontrolada provocada por neutrófilos hiperactivados promoverá diferentes vías coagulopáticas a través de la activación excesiva del complemento, tormenta de citocinas y producción excesiva de trampas extracelulares de neutrófilos⁸, cada una de las cuales puede causar trombosis por varios mecanismos, lesión tisular y otras afectaciones cardiovasculares⁵.

Manifestaciones cardíacas durante la infección por SARS-CoV-2

Entre los pacientes hospitalizados con la COVID-19, la evidencia de afectación cardíaca es frecuente⁹. Dentro del espectro se ha observado un número mayor de manifestaciones clínicas y afectaciones que el habitualmente observado tras una infección vírica. Así, se ha descrito el desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda, incluyendo el *shock* cardiogénico^{10,11}, de isquemia o infarto de miocardio¹², de disfunción ventricular tanto de ventrículo izquierdo como de ventrículo derecho o biventricular^{13,14}, miocarditis^{15,16}, miocardiopatía de estrés¹⁷, arritmias¹⁸, tromboembolia venosa^{19,20}, trombosis arterial²⁰ y pericarditis¹⁶. El desarrollo de estas complicaciones, así como su mayor mortalidad, se asocia con la presencia de enfermedad cardiovascular preexistente, como la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o valvulopatías, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades, como son la insuficiencia renal o el antecedente de cáncer²¹.

Existen datos limitados sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca en la COVID-19. Se ha reportado que entre el 3% y el 50% de los pacientes pueden desarrollarla durante la infección aguda^{10,11,22}. El tratamiento utilizado durante la COVID-19 (glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios) puede conllevar una descompensación de insuficiencia cardíaca en aquellos pacientes con fracción de eyección preservada. Además, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida puede deberse a la exacerbación de alguna car-

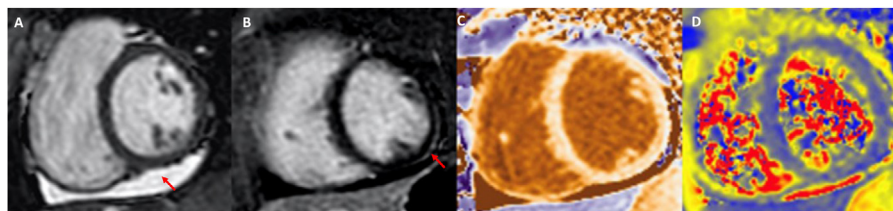


Figura 2. Ejemplo de resonancia magnética cardiaca en paciente con miocarditis por COVID-19. Se objetiva derrame pericárdico (A, flecha) en las secuencias de CINE SSFP, realce tardío subepicárdico en segmento inferolateral medio (B, flecha) y aumento de los valores de T1 en *mapping* nativo (C) y T2 en *mapping* (D).

diopatía subyacente o no diagnosticada, o bien ser secundaria a una lesión miocárdica aguda, como infarto de miocardio, miocarditis, estrés miocárdico, etc. En ocasiones, aunque con baja incidencia, puede derivar en *shock* cardiogénico, que habitualmente suele ser mixto, junto con *shock* séptico, en el cual el diagnóstico precoz es fundamental para su pronóstico²³. Se ha demostrado que el ventrículo derecho tiene un papel fundamental en el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 por su relación fisiológica con la circulación pulmonar. La disfunción y dilatación del ventrículo derecho pueden contribuir al rápido deterioro hemodinámico, al desarrollo de arritmias y muerte súbita. Así, la presencia de disfunción ventricular derecha duplica el riesgo de mortalidad²⁴.

La lesión miocárdica observada durante la infección por SARS-CoV-2 puede deberse a un infarto de miocardio por rotura de placa (infarto de miocardio tipo 1), a un aumento de la demanda miocárdica (infarto de miocardio tipo 2) o a miocardiopatía de estrés o miocarditis, todo lo cual conlleva un aumento en los niveles de troponina, comúnmente observado en la COVID-19²⁵⁻²⁷. El diagnóstico diferencial entre infarto de miocardio, miocarditis o miocardiopatía de estrés requerirá hacer pruebas complementarias clásicas, entre las que tendrá gran importancia el electrocardiograma, la ecocardiografía y la resonancia magnética cardiaca (RMC) o la angiografía. Es importante reseñar que los niveles de troponina se afectan por múltiples factores, como la propia infección, la hipoxia y el deterioro de la función renal, por lo que se debe considerar la posibilidad de que se produzcan falsos positivos de lesión miocárdica en pacientes con COVID-19²⁵.

La verdadera incidencia de miocarditis es difícil de evaluar debido a las definiciones ambiguas, la evaluación de poblaciones no representativas y la falta de recopilación sistemática de datos. Estudios de pacientes hospitalizados, datos de autopsias y de RMC señalan que la incidencia general es significativa²⁸. Afortunadamente, la miocarditis fulminante parece ser bastante rara²⁹. Como reseñábamos, la primera aproximación diagnóstica una vez establecida la sospecha debe ser la realización de una RMC, ya que es el método más sensible para descartar isquemia o miocardiopatías preexistentes y, al mismo tiempo, detectar las alteraciones cardiacas como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2, incluida la inflamación del miocardio, la cicatriz epicárdica no isquémica y el derrame o realce pericárdico (fig. 2). La biopsia endomiocárdica se reserva para aquellos casos con deterioro clínico refractario a tratamiento y con mala progresión, en particular si hay alteraciones de la conducción o arritmias ventriculares, en los que sea excluida enfermedad coronaria obstructiva previamente. El tratamiento de la miocarditis en pacientes estables es similar al de los pacientes sin COVID-19. Se recomienda el uso de betabloqueantes a dosis bajas junto con un inhibidor de la ECA. Si el paciente presenta compromiso hemodinámico, cabe considerar el uso de glucocorticoides intravenosos (ya utilizados en el tratamiento de la COVID-19).

El desarrollo de pericarditis tras la infección aguda por SARS-CoV-2 es menor que la afectación miocárdica; no obstante, se asocia hasta en un tercio de los casos con derrame pericárdico¹⁶. La sintomatología y el tratamiento es similar a la de la pericarditis producida por otros virus, en la que AINE como el ibuprofeno durante

varias semanas y colchicina durante al menos 3 meses constituyen la base³⁰. Se han reportados casos excepcionales de desarrollo de pericarditis constrictiva, lo cual realza la importancia de un tratamiento adecuado según las guías de práctica clínica y en una fase precoz, sobre todo en los casos con derrame pericárdico asociado.

Manifestaciones cardiacas a largo plazo: COVID persistente

Tras la infección aguda por SARS-CoV-2 se han reportado una serie de manifestaciones cardiacas a largo plazo que se engloban en la llamada COVID persistente (*long COVID*)³¹. La gravedad y complicaciones observadas en la fase aguda de la infección han condicionado que el esfuerzo asistencial e investigador se centrara en esta afectación inicial. Sin embargo, es probable que nos situemos ante la punta de un verdadero iceberg y, debajo de cada una de las olas sufridas, nos encontremos con miles de casos inicialmente leves, incluso asintomáticos, con manifestaciones persistentes, diversas e inespecíficas, pero limitantes respecto a la vida habitual previa del paciente. La COVID persistente, sus secuelas presentes y futuras, constituye a nuestro juicio el mayor reto asistencial y científico actual de esta pandemia.

Se entiende por COVID persistente aquella sintomatología derivada de la infección por SARS-CoV-2 que perdura más allá de las 12 semanas tras la infección^{32,33}. Es importante, pero no sencillo, diferenciar el término de otros, como pueden ser las secuelas o convalecencia, consecuencia ambos de la afectación orgánica grave de la infección inicial (por ejemplo, en nuestro ámbito, una disfunción ventricular grave tras una miocarditis aguda constituye una secuela poscovid que puede ser causa de disnea persistente). Aunque puedan parecer conceptos similares, se trata de pacientes y perfiles muy diferentes. Las secuelas aparecen en enfermos graves, con hospitalizaciones prolongadas, todos ellos con pruebas diagnósticas confirmatorias (PCR), comorbilidades, edad avanzada o predominio del sexo masculino. Por el contrario, la COVID persistente destaca entre una población de edad media (40-50 años) y sexo femenino^{34,35}, y se presenta con independencia de la gravedad del cuadro inicial, habiéndose encontrado muchos de los pacientes incluso asintomáticos durante la fase aguda. A diferencia de las secuelas de la infección inicial, en la COVID persistente existe una gran dificultad para identificar un daño orgánico que justifique la clínica, lo que supone un gran reto diagnóstico y terapéutico. Dados el limitado conocimiento y la escasa evidencia con relación a esta nueva entidad, resulta fundamental que seamos estrictos, técnicos y metódicos con la categorización de estos pacientes. Esto se pone de manifiesto en la reciente publicación CIE-11, en la que ya se encuentra codificada una entidad propia con relación a la COVID persistente (RA-02), necesaria para reportar de manera homogénea nuestros hallazgos o estudios³⁶.

La prevalencia de síntomas persistentes derivados de la infección por el SARS-CoV-2 es de alrededor del 10%³⁷. Con más de 500 millones de casos positivos en todo el mundo, se entiende la importancia que puede cobrar la COVID persistente en nuestra sociedad y sistema sanitario. En el área cardiovascular, el mayor estudio publicado hasta el momento, centrado en síntomas postagudos (sin

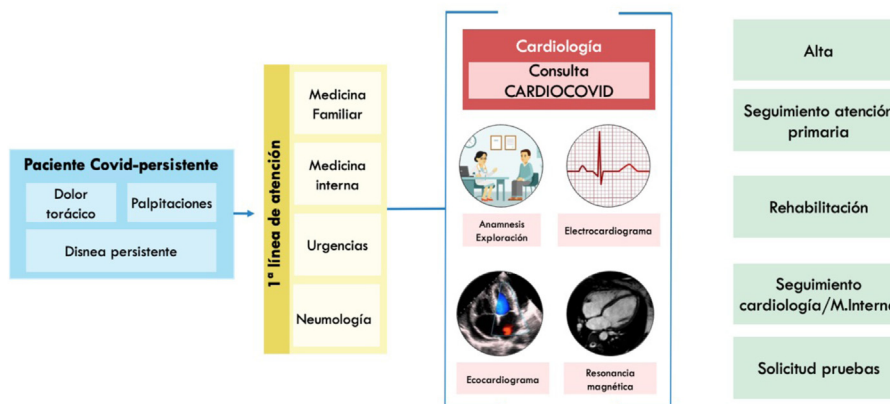


Figura 3. Protocolo de actuación ante el paciente con COVID persistente con sintomatología cardiovascular. Consulta de alta resolución presencial, donde la anamnesis detallada, exploración física, electrocardiograma y ecocardiografía desempeñan un papel fundamental. Pruebas más específicas, como la resonancia cardíaca, la monitorización 24 h o la ergoespirometría, serán indicadas en una minoría de los enfermos tras su evaluación.

diferenciar secuelas de síntomas persistentes), ha sido realizado a partir de la base de datos sanitarios del departamento de *Veterans Affairs* norteamericano, con más de 150.000 pacientes con COVID-19 y 5 millones de controles históricos y contemporáneos³⁸. El estudio objetivó una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares 30 días tras la infección por SARS-CoV-2 (exceso de eventos cardiovasculares adversos de 19 casos por 1.000 personas-año, HR = 1,63; 1,59-1,68), incluyendo enfermedades cerebrovasculares, arritmias, miocarditis y pericarditis, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o enfermedad tromboembólica. Esta mayor incidencia fue independiente de la edad, sexo o presencia de otros factores de riesgo cardiovascular. En este estudio, el análisis de subgrupos sí mostró una clara correlación entre la gravedad de la infección durante la fase aguda y la incidencia de complicaciones cardiovasculares, la mayoría de las cuales fueron más frecuentes en pacientes con ingreso hospitalario y, especialmente, con ingreso en unidades de cuidados intensivos. Parece claro, por tanto, que la mayor parte de los eventos registrados en este estudio constituyen secuelas poscovid y no COVID persistente.

Diferentes estudios realizados con pruebas diagnósticas complementarias (fundamentalmente RMC y ergoespirometría) han investigado la prevalencia de alteraciones cardiovasculares tras la infección, con resultados dispares. Estudios a corto y medio plazo muestran una mayor frecuencia de hallazgos patológicos en la RMC en pacientes que habían superado la infección (mediana 32-70 días), incluyendo realce o edema, aunque en porcentajes muy variables (30-60%)²⁸. Sin embargo, los estudios de RMC a 6 meses muestran hallazgos contradictorios. Así, en un estudio en atletas sanos³⁹, un 19% de las RMC fueron anormales. Por el contrario, en un estudio en personal sanitario no se encontraron diferencias significativas en los hallazgos de la RMC respecto al grupo control⁴⁰. El reconocimiento de que la COVID-19 puede tener consecuencias a largo plazo está motivando que las diferentes sociedades científicas establezcan recomendaciones en el diagnóstico y manejo de estas secuelas⁴¹.

Bajo nuestro prisma, la COVID persistente cardiovascular gira en torno a 3 síntomas muy frecuentes y recurrentes en nuestras consultas: disnea, dolor torácico y palpitaciones. El perfil del paciente es de mediana edad, sexo femenino y antecedente de infección hace más de 12 semanas o, incluso, en muchos casos, indefinida, debido a que se trató de casos leves o asintomáticos como presentación inicial. La sintomatología variada, intermitente e inespecífica limita y empeora enormemente la calidad de vida, en especial, al realizar la comparativa con el estado de salud previo a la enfermedad y, por ello, consultan repetidamente a diferentes especialistas (medicina familiar, internistas, servicios de urgencias, neumología...). Nuestra

experiencia demuestra que la gran mayoría de los enfermos, a la hora de ser derivados, ya presentan una correcta historia clínica, en la que la infección inicial, sintomatología aguda, tratamientos recibidos y duración cobran especial interés. Resulta esencial una adecuada anamnesis y exploración física por aparatos, buscando evidenciar la afectación orgánica que explique la sintomatología de los enfermos. En la mayoría de los pacientes es necesario recurrir a pruebas complementarias básicas como analítica, electrocardiograma en reposo o radiografía de tórax como parte del estudio inicial. A pesar de todo ello, en un amplio porcentaje de pacientes con COVID persistente, estos estudios son negativos y no encontramos la causa que justifica la abigarrada clínica del enfermo. Por ello, es necesario homogeneizar criterios y aunar casuística y, para ello, la creación de unidades o consultas monográficas puede ser una buena opción. En la figura 3 se resume la protocolización inicial de nuestra práctica.

Disnea

En la aproximación al estudio de la disnea, la sensación de falta de aire aparece como uno de los síntomas más frecuentes en los pacientes con enfermedad persistente. Cerca del 75% describen esta afectación durante el seguimiento^{37,42}. Lo inespecífico de los síntomas (cansancio, fatiga, junto con la deshabitación o desadaptación física) hacen de este cuadro clínico un reto a la hora de evaluar a estos pacientes. Una correcta anamnesis por aparatos y una detallada exploración física serán el inicio de nuestro estudio. La utilización de escalas simples, como la de Borg o mMRC, nos llevará un tiempo mínimo y ayudará a cuantificar la situación^{43,44}. Por norma, las pruebas complementarias habituales realizadas en estos enfermos suelen ser normales y no evidencian afectación orgánica: radiografías y TC pulmonares, ecocardiografía, e incluso niveles de NT-ProBNP, no suelen aportar hallazgos patológicos en el enfermo persistente. Estudios más específicos, como la ergoespirometría, sí revelan una desadaptación al ejercicio, con una disminución del consumo pico de oxígeno ($VO_{2m\acute{a}x}$) o primeros umbrales (umbral VT_1) también en los límites inferiores. Por el contrario, los parámetros que evalúan la función ventilatoria (reserva respiratoria, espirometría basal o saturación de oxígeno) son de nuevo rigurosamente normales, al igual que aquellos que se centran de forma exclusiva en la función de bomba cardíaca, como podrían ser la pendiente de la eficiencia del consumo de oxígeno (OUES) y el pulso de O_2 . Con ello se concluye que existe una afectación más allá de la alteración cardíaca o pulmonar aisladas, donde el sistema vascular, nervioso y muscular desempeñarán un papel fundamental^{9,10}. De ahí la importancia que la rehabilitación física

adaptada y supervisada pueda tener en el tratamiento y mejoría de estos enfermos⁴⁵.

Dolor torácico

El segundo síntoma cardiovascular más habitual en la COVID persistente es el dolor torácico, con una prevalencia cercana al 70% en numerosas series de pacientes con enfermedad persistente⁴⁶. Descrito en algunos documentos o comunicaciones recientes como «dolor retroesternal», «quemadura pulmonar» o «quemazón», recuerda a la afectación pleuropericárdica. Dolor urente sin relación directa con los esfuerzos, sin características coronarias, sin irradiación ni cortejo vegetativo, pero sí con claro empeoramiento tras la práctica de actividad física. Los enfermos lo describen como intermitente, a días, y limitante. Es aconsejable un ecocardiograma a la hora de descartar afectación estructural y como aproximación inicial al estudio del pericardio, estructura muy inervada y que se encuentra afectada con frecuencia en infecciones respiratorias víricas.

La pericarditis asociada al virus SARS-CoV-2 es una entidad que considerar siempre, dado el tropismo del virus por las estructuras cardíacas. Su afectación explicaría muchos de los casos de dolor torácico (incluso persistente), malestar, empeoramiento tras la práctica de ejercicio y recurrencias en el tiempo.

Además, la marcada afectación endotelial secundaria a la infección por el virus puede acarrear disfunción vascular mantenida en el tiempo, con clínica y mecanismo fisiopatológico muy similares al de la angina microvascular descrita en otros cuadros clínicos. Estudios recientes y técnicas diagnósticas avanzadas como la RMC de estrés evidencian esta afectación en nuestro medio³⁵.

Palpitaciones

Por último, las palpitaciones, aunque se han descrito todo tipo de eventos arrítmicos asociados al virus SARS-CoV-2, desde bradicardia hasta muerte súbita por eventos arrítmicos ventriculares⁹. En el momento actual la afectación más relacionada con los pacientes con COVID persistente es la taquicardización excesiva e inapropiada con mínimos esfuerzos o cambios posturales, muy similar al conocido como síndrome de taquicardia postural (*postural tachy-cardia syndrome*, POTS, por sus siglas en inglés)^{47,48}. La taquicardización inapropiada, mayor a 30 latidos por minuto con la bipedestación, sin ortostatismo acompañante, según sus criterios diagnósticos clásicos, sería la explicación a esta sintomatología tan habitual en nuestras consultas.

La afectación del sistema nervioso autónomo, ya descrita en otras entidades, se encuentra claramente relacionada con esta alteración, lo que pone una vez más de manifiesto la estrecha interacción entre el sistema nervioso y vascular en la enfermedad provocada por el virus. Los estudios neurofisiológicos pueden ser de utilidad para objetivar dicha alteración, si bien hacer simples maniobras de bipedestación en consulta suele ser suficiente para una primera aproximación diagnóstica.

En cuanto al pronóstico y tratamiento del POTS, habitualmente se utilizaron los betabloqueantes, ivabradina y medidas higiénico dietéticas (como el consumo de sal), con más o menos éxito.

Aunque todavía desconocemos los mecanismos patogénicos implicados en las manifestaciones cardíacas de la COVID persistente⁴⁹, una respuesta inmunitaria sostenida en el tiempo podría conducir a cambios fibróticos y al desplazamiento de proteínas desmosómicas que podrían explicar estas diferentes manifestaciones cardiovasculares.

Manifestaciones cardíacas observadas tras la vacunación para la COVID-19

La rápida introducción de las vacunas contra la COVID-19, sus diferentes tipos (vacunas de ARNm como Pfizer-BioNTech o Moderna y vacunas de vector, como AstraZeneca o Janssen de Johnson & Johnson) y la magnitud global de la pandemia están promoviendo una rigurosa revisión de su seguridad, calidad y eficacia.

Hasta la pandemia de COVID-19, la incidencia de aparición de miocarditis o pericarditis posvacunación contra agentes virales no había sido bien estudiada⁵⁰. Los datos más representativos provienen de la vacunación contra la viruela (considerada erradicada por la OMS en 1980 y, por tanto, con ausencia de defensas antivirales innatas en los individuos vacunados, como en muchos casos de la vacunación COVID-19), con tasas de miocarditis y pericarditis entre 8 y 55 casos por cada 100.000 vacunaciones^{51,52}. En la población general, la tasa de miocarditis oscila entre 10 y 20 casos por cada 100.000 individuos/año⁵³.

La evidente relación temporal entre miocarditis y pericarditis tras la vacunación contra la COVID-19 ha llevado a pensar que la vacuna puede actuar como desencadenante de estas complicaciones cardiológicas⁵⁴. Hasta el momento, en la mayoría de los casos reportados los pacientes recibieron vacunas COVID-19 ARNm (Pfizer-BioNTech o Moderna); la mayoría fueron varones jóvenes; la media temporal en el inicio de los síntomas después de la administración de la vacuna fue de $3,8 \pm 4,5$ días; 3 de cada 4 pacientes presentaron los síntomas tras la segunda dosis, con el dolor torácico (89%) y la fiebre (33%) como los síntomas de presentación más comunes. La elevación de troponina, alteraciones electrocardiográficas con elevación difusa del ST y alteraciones compatibles con miocarditis en la resonancia magnética cardíaca fueron hallazgos constantes de las técnicas diagnósticas empleadas⁵⁵.

Según el Centro para Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos, se estima una tasa de miocarditis y pericarditis de 12,6 casos por millón de vacunados con la segunda dosis de la vacuna COVID-19 RNAm entre personas de 12 a 39 años⁵⁴. Los datos de la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* británica son todavía más explícitos y muestran una baja incidencia de miocarditis y pericarditis tras la vacunación. Es más elevada con vacunas de ARNm que con vacunas de vector⁵⁶. La tasa global de miocarditis observada tras la vacunación (primera, segunda dosis, etc.) con Pfizer-BioNTech es de 10 casos por millón de dosis administradas y la tasa de pericarditis de 7 casos por millón de dosis. Para la vacuna Moderna es de 18 casos de miocarditis por millón de dosis y de 10 casos de pericarditis por millón de dosis. Para AstraZeneca, la tasa es inferior respecto a las vacunas anteriores de RNAm, con 5 casos de miocarditis por millón de dosis y 5 casos de pericarditis por millón de dosis administradas. Estos datos son similares a los de un gran estudio epidemiológico europeo que ha estimado el riesgo de miocarditis después de la vacunación con las vacunas Pfizer-BioNTech y Moderna en una cohorte de 23,1 millones de ciudadanos nórdicos. En dicha cohorte, los varones jóvenes presentaban un exceso de miocarditis entre 40 y 70 casos por cada millón de vacunados después de la segunda dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech y entre 90 y 280 casos de la vacuna Moderna⁵⁷.

Aunque los mecanismos para el desarrollo de la miocarditis/pericarditis no están claros, el mimetismo molecular entre la proteína S del SARS-CoV-2 y los autoantígenos desencadena vías inmunitarias desreguladas preexistentes en ciertos individuos. Se ha evidenciado aumento de autoanticuerpos contra ciertos autoantígenos y aumento en la frecuencia de células *natural killer*. Se desconocen las razones del predominio masculino en los casos de miocarditis, pero las posibles explicaciones se relacionan con las diferencias de hormonas sexuales en la respuesta inmune y la miocarditis, y también con el infradiagnóstico de enfermedad cardíaca en mujeres.

El desarrollo de miocarditis o pericarditis después de una dosis de una vacuna contra la COVID-19 desaconseja una dosis posterior hasta que haya datos de seguridad adicionales. Según el riesgo del individuo, se podría plantear administrar más dosis de vacunas no ARNm (Astra Zeneca o Janssen)⁵⁶.

A pesar de los raros casos de miocarditis y pericarditis, la evaluación de riesgo/beneficio de la vacunación contra la COVID-19 muestra un balance favorable, con un mayor número de casos de miocarditis/pericarditis tras la infección por SARS-CoV-2 que tras la vacunación, para todos los grupos de edad y sexo; por lo tanto, se recomienda la vacunación contra la COVID-19 para todos los mayores de 12 años^{29,58,59}.

Financiación

El Servicio de Cardiología del Hospital Universitario de Salamanca es del grupo CIBERCV (CB16/11/00374) y recibe anualmente ayudas destinadas a financiar su estructura de investigación.

David González-Calle está contratado en Río Hortega del Instituto de Salud Carlos III en el Hospital Universitario de Salamanca.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no presentar conflictos de interés relacionados con el tema.

Bibliografía

- Zanatta A, Carturan E, Rizzo S, Basso C, Thiene G. Story telling of myocarditis. *Int J Cardiol.* 2019;294:61–4.
- Spodick DH. Medical history of the pericardium. The hairy hearts of hoary heroes. *Am J Cardiol.* 1970;26:447–54.
- Eiros Bouza JM, Martínez P, Rodríguez Torres A. [Heart pathology of the extra-cardiac origin. X. Heart diseases of viral etiology] [artículo en español]. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51:582–90.
- Angeli F, Zappa M, Reboldi G, Trapasso M, Cavallini C, Spanevello A, et al. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection: One year later. *Eur J Intern Med.* 2021;93:28–34.
- Ali MA, Spinler SA. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. *Trends Cardiovasc Med.* 2021;31:143–60.
- Ramos SG, Rattis BA, Ottaviani G, Celes MR, Dias EP. ACE2 down-regulation may act as a transient molecular disease causing RAAS dysregulation and tissue damage in the microcirculatory environment among COVID-19 patients. *Am J Pathol.* 2021;191:1154–64.
- Lopes RD, Macedo AV, de Barros E, Silva PG, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, et al. Effect of discontinuing vs. continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:254–64.
- Camicia G, de Larrañaga G. [Neutrophil extracellular traps: A 2-faced host defense mechanism] [artículo en español]. *Med Clin (Barc).* 2013;140:70–5.
- Giustino G, Pinney SP, Lala A, Reddy VY, Johnston-Cox HA, Mechanick JJ, et al. Coronavirus and cardiovascular disease, myocardial injury, and arrhythmia: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2011–23.
- Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart.* 2020;106:1132–41.
- 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.
- Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ.* 2020;369:m1996.
- Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2020;21:949–58.
- Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. The spectrum of cardiac manifestations in coronavirus disease 2019 (COVID-19) - a systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020.
- Ojha V, Verma M, Pandey NN, Mani A, Malhi AS, Kumar S, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of cardiac magnetic resonance imaging findings in 199 patients. *J Thorac Imaging.* 2021;36:73–83.
- Eiros R, Barreiro-Pérez M, Martín-García A, Almeida J, Villacorta E, Pérez-Pons A, et al. Pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection: A

cross-sectional descriptive study in healthcare workers. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021.

- Abrams MP, Wan EY, Waase MP, Morrow JP, Dizon JM, Yarmohammadi H, et al. Clinical and cardiac characteristics of COVID-19 mortalities in a diverse New York City cohort. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020;31:3086–96.
- Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, Hyman MC, Oh E, Tierney A, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020;17:1439–44.
- Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study. *Ann Intern Med.* 2020.
- Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, Arbous MS, Gommers DA, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145–7.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2352–71.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–62.
- Chau VQ, Giustino G, Mahmood K, Oliveros E, Neibart E, Oloomi M, et al. Cardiogenic shock and hyperinflammatory syndrome in young males with COVID-19. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e007485.
- Kim J, Volodarskiy A, Sultana R, Pollie MP, Yum B, Nambiar L, et al. Prognostic utility of right ventricular remodeling over conventional risk stratification in patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020:1965–77.
- Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, Kumar K, Vimalasvaran K, Thornton G, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021.
- Weckbach LT, Curta A, Bieber S, Kraechan A, Brado J, Hellmuth JC, et al. Myocardial inflammation and dysfunction in COVID-19-associated myocardial injury. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021;14:e012220.
- Guglin M, Ballut K, Ilonze O, Jones M, Rao R. Clinical variants of myocardial involvement in COVID-19-positive patients: A cumulative experience of 2020. *Heart Fail Rev.* 2021.
- Shafiqabadi Hassani N, Talakoob H, Karim H, Mozafari Bazargany MH, Rastad H. Cardiac magnetic resonance imaging findings in 2954 COVID-19 adult survivors: A comprehensive systematic review. *J Magn Reson Imaging.* 2022;55:866–80.
- Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, Claudia M, Gianatti A, Delialis D, et al. COVID-19 and myocarditis: A systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev.* 2022;27:251–61.
- Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015;36:2921–64.
- Ausín-García C, Cervilla-Muñoz E, Millán-Núñez-Cortés J. Long-term consequences of SARS-CoV2 infection: Long-COVID patterns and possible public health implications. *Med Clin (Engl Ed).* 2021;157:e293–4.
- Fernández-de-las-Peñas C. Long COVID: Current definition. *Infection.* 2022;50:285–6.
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. Condition WCCDWGoP-C. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:e102–7.
- Margalit I, Yelin D, Sagi M, Rahat MM, Sheena L, Mizrahi N, et al. Risk factors and multidimensional assessment of long COVID fatigue: A nested case-control study. *Clin Infect Dis.* 2022.
- Vallejo Camazón N, Teis A, Martínez Membrive MJ, Llibre C, Bayés-Genís A, Mateu L. Long COVID-19 and microvascular disease-related angina. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2021.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuaipio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11:16144.
- Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun.* 2022;13:1957.
- Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28:583–90.
- Małek Ł, Marczak M, Miłosz-Wieczorek B, Konopka M, Braksator W, Drygas W, et al. Cardiac involvement in consecutive elite athletes recovered from COVID-19: A magnetic resonance study. *J Magn Reson Imaging.* 2021;53:1723–9.
- Joy G, Artico J, Kurdi H, Seraphim A, Lau C, Thornton GD, et al. Prospective case-control study of cardiovascular abnormalities 6 months following mild COVID-19 in healthcare workers. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:2155–66.
- Gluckman TJ, Bhavne NM, Allen LA, Chung EH, Spatz ES, Ammirati E, 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;79:1717–56.
- Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, Á Steig B, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A longitudinal study among nonhospitalized patients. *Clin Infect Dis.* 2021;73:e4058–63.
- Kumar Khurana A, Hussain A, Goyal A, Karna ST, Saigal S, Krishnan Soman R, et al. Six-week hospital-based pulmonary rehabilitation in Covid pneumonia ICU

- survivors: Experience from a tertiary care center in central India. *Turk Thorac J.* 2022;23:89–96.
44. Pang W, Yang F, Zhao Y, Dai E, Feng J, Huang Y, et al. Qingjin Yiqi granules for post-COVID-19 condition: A randomized clinical trial. *J Evid Based Med.* 2022;15:30–8.
 45. Cui W, Ouyang T, Qiu Y, Cui D. Literature review of the implications of exercise rehabilitation strategies for SARS patients on the recovery of COVID-19 patients. *Healthcare (Basel).* 2021:9.
 46. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101019.
 47. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: A case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021;69:205–11.
 48. Chadda KR, Blakey EE, Huang CL, Jeevaratnam K. Long COVID-19 and postural orthostatic tachycardia syndrome- is dysautonomia to be blamed? *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:860198.
 49. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648.
 50. Su JR, McNeil MM, Welsh KJ, Marquez PL, Ng C, Yan M, et al. Myopericarditis after vaccination, vaccine adverse event reporting system (VAERS), 1990-2018. *Vaccine.* 2021;39:839–45.
 51. Grabenstein JD, Winkenwerder W. US military smallpox vaccination program experience. *JAMA.* 2003;289:3278–82.
 52. Centers for Disease Control and Prevention. Update: Cardiac and other adverse events following civilian smallpox vaccination—United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003;52:639–42.
 53. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, Caforio ALP, Cooper LT, Felix SB, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol.* 2021;18:169–93.
 54. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation.* 2021;144:471–84.
 55. Fatima M, Ahmad Cheema H, Ahmed Khan MH, Shahid H, Saad Ali M, Hassan U, et al. Development of myocarditis and pericarditis after COVID-19 vaccination in adult population: A systematic review. *Ann Med Surg (Lond).* 2022:103486.
 56. Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency. Coronavirus vaccine. Summary of yellow card reporting [consultado 21 mayo 2022]. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1076750/Coronavirus.vaccine.-.summary.of.Yellow.Card.reporting.11.05.2022.pdf. Acceso 21 de May de 2022.
 57. Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, Härkänen T, Selmer RM, Pihlström N, et al. SARS-CoV-2 vaccination and myocarditis in a Nordic cohort study of 23 million residents. *JAMA Cardiol.* 2022.
 58. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *N Engl J Med.* 2021;385:1078–90.
 59. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:819–24.