

## Cartas científicas

## Complicaciones arteriales tromboticas en pacientes hospitalizados con COVID-19



## Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19

## Sr. Editor:

El foco principal de la pandemia producida por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) se ha desplazado de Asia a Europa y Estados Unidos. España, donde el primer caso se notificó el 31 de enero de 2020, es actualmente el segundo país en número de casos. Madrid es el área más afectada de España y nuestro hospital es el que ha atendido a un mayor número de pacientes con la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19) en esa región.

Aunque la insuficiencia respiratoria continúa siendo la característica distintiva y la principal causa de muerte en los casos de COVID-19 de gravedad moderada o alta, se han descrito varias complicaciones cardiovasculares y numerosos casos de enfermedad

tromboembólica<sup>1-3</sup>. A pesar de que se ha propuesto la existencia de un estado protrombótico subyacente, los datos relativos al riesgo de eventos tromboticos arteriales agudos son escasos. El objetivo de este estudio es describir las características y los resultados observados en todos los pacientes atendidos a causa de una trombosis arterial aguda en la circulación coronaria, cerebral o periférica durante un periodo de 1 mes en el pico de la actual pandemia de COVID-19.

Las variables cualitativas se presentan en forma de número y porcentajes, y sus comparaciones se realizaron con la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas se presentan en forma de media  $\pm$  desviación estándar (o mediana [intervalo intercuartílico] según proceda) y se compararon con la prueba de la t de Student o la prueba de Wilcoxon. Todos los datos se analizaron con el programa estadístico Stata versión 14.2 (StataCorp, Estados Unidos). En todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

Durante el mes de marzo de 2020, en el Hospital Universitario La Paz se diagnosticó a 87 pacientes una trombosis arterial aguda: 17 pacientes con síndrome coronario agudo, 18 con trombosis arterial periférica aguda y 52 con ictus isquémico. De ellos, 38

**Tabla 1**  
Características basales de los pacientes

Variable	Todos los pacientes (n = 87)	Con COVID-19 (n = 38)	Sin COVID-19 (n = 49)	p
<b>Características basales</b>				
Edad (años)	69,6 14,0	72,1 14,3	67,6 13,5	0,14
Varones	58 (66,7)	23 (60,5)	35 (71,4)	0,29
Hipertensión	54 (62,1)	25 (65,8)	29 (50,2)	0,53
Diabetes	32 (36,8)	12 (31,6)	20 (40,8)	0,38
Dislipemia	46 (52,9)	19 (50,0)	27 (55,1)	0,64
Tabaquismo	16 (18,4)	5 (13,2)	11 (22,5)	0,50
Número de factores de riesgo CV mayores				0,28
0	15 (17,2)	9 (23,7)	6 (12,2)	
1-2	51 (58,6)	22 (57,9)	29 (59,2)	
3-4	21 (24,2)	7 (18,4)	14 (28,6)	
Enfermedad arterial periférica	15 (17,2)	6 (15,8)	9 (18,4)	0,75
Ictus isquémico	7 (8,1)	2 (5,3)	5 (10,2)	0,46
Enfermedad coronaria	14 (16,1)	4 (10,5)	10 (20,4)	0,25
Fibrilación/flutter auricular	10 (11,5)	6 (15,8)	4 (8,2)	0,32
Anticoagulación terapéutica previa al ingreso	11 (12,6)	6 (15,8)	5 (10,2)	0,52
EPOC	14 (16,1)	10 (26,0)	4 (8,2)	0,04
Enfermedad renal crónica <sup>a</sup>	6 (6,9)	2 (5,3)	4 (8,2)	0,69
<b>Datos de ingreso, datos analíticos y tratamiento en el hospital</b>				
Signos/síntomas de COVID-19 antes del evento trombotico	ND	32 (84,2)	ND	ND
Fibrilación/flutter auricular durante el ingreso	18 (20,7)	12 (31,6)	6 (12,2)	0,04
Anticoagulación terapéutica durante el ingreso	18 (20,7)	12 (31,6)	6 (12,2)	0,04
Territorio arterial afectado				0,14
Coronario	17 (19,5)	4 (10,5)	13 (26,5)	
Cerebral	52 (59,8)	24 (63,2)	28 (57,1)	
Periférico	18 (20,7)	10 (26,3)	8 (16,3)	
Trombosis simultáneas en diferentes localizaciones	13 (14,9)	11 (28,9)	2 (4,1)	0,01
Neumonía	31 (35,6)	31 (81,6)	0	<0,01
Hemoglobina (g/dl)	12,3 2,3	12,1 2,0	12,5 2,5	0,55
Linfocitos ( $\times 10^6/l$ )	992,0 491,3	791,8 440,7	1.147,2 475,8	<0,01

**Tabla 1** (Continuación)

Características basales de los pacientes

Variable	Todos los pacientes (n = 87)	Con COVID-19 (n = 38)	Sin COVID-19 (n = 49)	p
Plaquetas ( $10^9/l$ )	306 157	328 159	290 156	0,27
Ferritina (ng/dl)	1.078,3 1.045,4	1.334,4 1.084,4	423,8 575,4	0,02
Dímero D (ng/ml)	7.929 12.133	9.032 11.867	6.206 12.729	0,47
TTPA (s)	26,8 4,3	26,8 4,6	26,8 4,1	0,99
Fibrinógeno (mg/dl)	671 309	780 304	589 289	< 0,01
Proteína C reactiva (mg/l)	80,2 100,1	124,7 99,5	44,7 86,6	< 0,01
LDH (UI/l)	467,5 337,6	524,8 357,6	403,4 308,3	0,19
IL-6 (pg/ml)	n. p.	359,5 434,5	ND	n. p.
FEVI (%)	55,2 12,1	54,5 15,8	55,5 10,8	0,71
Puntuación de CID de la ISTH	1 (1-3)	3 (1-4)	1 (1-1)	< 0,01
Coronariografía	16 (94,1)	4 (100)	12 (92,3)	1,00
Intervención coronaria percutánea <sup>b</sup>	14 (82,4%)	4 (100)	10 (76,9)	1,00
Cirugía vascular <sup>c</sup>	13 (72,2)	5 (50,0)	8 (100)	0,04
Tratamiento de reperfusión del ictus <sup>d</sup>	21 (40,4)	9 (37,5)	12 (42,9)	0,70
<b>Resultados clínicos</b>				
TVP/EP	5 (5,8)	4 (10,5)	1 (2,0)	0,16
Ingreso en cuidados críticos	5 (5,8)	5 (13,2)	0	0,01
Hemorragia <sup>e</sup>	9 (10,3)	9 (23,7)	0	< 0,01
Muerte	19 (21,8)	17 (44,7)	2 (4,1)	< 0,01

CID: coagulación intravascular diseminada; COVID-19: enfermedad coronavírica de 2019; CV: cardiovascular; EP: embolia pulmonar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ISTH: *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; ND: no disponible; TVP: trombosis venosa profunda.

Los valores expresan n (%) para las variables cualitativas o media  $\pm$  desviación estándar para las variables continuas.

<sup>a</sup> La enfermedad renal crónica se definió como un daño renal o una tasa de filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante 3 meses o más, con independencia de su causa.

<sup>b</sup> Indica la proporción de pacientes a los que se practicaron intervenciones coronarias percutáneas de entre aquellos con eventos trombóticos en el territorio coronario (n = 17).

<sup>c</sup> Indica la proporción de pacientes a los que se practicaron intervenciones quirúrgicas de *bypass*, embolectomía o amputación de entre los que presentaron eventos trombóticos en el territorio arterial periférico (n = 18).

<sup>d</sup> Indica la proporción de pacientes tratados con fibrinólisis o con una intervención percutánea de entre los pacientes que presentaron eventos trombóticos en el territorio cerebral (n = 52).

<sup>e</sup> Indica la hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante según la clasificación de la ISTH.

(43,7%) presentaron resultados positivos para el SARS-CoV-2. Esto representa un 1,8% del total de 2.021 casos de COVID-19 atendidos en nuestro centro durante el mismo periodo de tiempo. En la [tabla 1](#) se resumen sus características basales. La media de edad fue  $69,6 \pm 14,0$  años y hubo un predominio de varones (66,7%). Tiene interés señalar que 13 pacientes sufrieron simultáneamente trombosis de diferentes vasos dentro del mismo territorio arterial. Un total de 19 pacientes (21,8%) fallecieron durante el ingreso índice que motivó su inclusión en el estudio.

Al comparar a los pacientes con COVID-19 con aquellos sin COVID-19, se observaron diferencias significativas solo en la proporción de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No obstante, aquellos con COVID-19 tendieron a tener un perfil de riesgo cardiovascular más bajo. En cambio, este grupo presentó unos valores de marcadores inflamatorios significativamente superiores que la cohorte de pacientes sin COVID-19, así como una mayor mortalidad durante la hospitalización.

Es de destacar que la trombosis simultánea en arterias diferentes fue significativamente más común en los pacientes con COVID-19. De los 38 pacientes con COVID-19, 11 sufrieron trombosis simultánea en localizaciones diferentes (7 tenían un ictus isquémico multiterritorio; 3, una isquemia arterial aguda de extremidades inferiores a causa de una oclusión de la aorta terminal y 1, un infarto con un trombo en 2 arterias coronarias diferentes). Es interesante que solo 1 de ellos tenía antecedentes de aterosclerosis (enfermedad coronaria) y que 3 de estos pacientes también tenían una enfermedad tromboembólica venosa (2, una embolia pulmonar y 1, una trombosis venosa profunda).

La media de tiempo transcurrido hasta la muerte fue  $10,3 \pm 6,5$  días. La principal causa de muerte de los pacientes con COVID-19 fue la

insuficiencia respiratoria debida a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (8 pacientes, 47,1%) seguida de las causas neurológicas (7 pacientes, 41,1%) y cardíacas (2 pacientes, 11,8%). Las 2 muertes que se produjeron en el grupo sin COVID-19 fueron de causa neurológica.

Se observó una proporción significativa de pacientes con COVID-19 hospitalizados que sufrieron complicaciones clínicamente relevantes de trombosis arterial. No se incluyó a los pacientes con una elevación de los biomarcadores cardíacos<sup>4</sup> que no requirieron un cambio del abordaje clínico ni realización de coronariografía. Además, es posible que la angina y los síntomas neurológicos se encuentren infrarrepresentados en los pacientes con insuficiencia respiratoria grave (que pueden tener un mayor riesgo de eventos trombóticos<sup>5</sup>). Así pues, es posible que el porcentaje real de pacientes con trombosis arterial sea incluso superior.

Por lo que respecta a la trombosis en territorios múltiples, no se realizó un estudio diagnóstico específico para descartar un estado protrombótico preexistente. No obstante, la infección de COVID-19 puede haber desencadenado esos episodios, dado que esta situación es significativamente más frecuente en los pacientes con COVID-19<sup>2,6</sup>.

Que la cohorte con COVID-19 no presentara un perfil de riesgo cardiovascular significativamente elevado en comparación con la cohorte sin COVID-19, junto con la llamativa observación de una frecuencia significativamente superior de trombosis simultáneas, respaldan la hipótesis de un estado protrombótico sistémico asociado con el SARS-CoV-2<sup>6</sup>. Anteriormente se ha descrito un mayor riesgo de trombosis arterial asociada con la bacteriemia y con otros virus respiratorios<sup>4</sup>, pero la fisiopatología específica de la COVID-19 continúa siendo un campo abierto a la investigación tanto básica como clínica.

En conclusión, los pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen un riesgo significativo de trombosis arterial aguda. Se observó en esos pacientes una mortalidad significativamente superior y una mayor frecuencia de trombosis simultánea en diferentes arterias en comparación con los pacientes sin COVID-19. Los clínicos que tratan a estos pacientes deben mantener un alto grado de sospecha y aplicar un umbral bajo para indicar las pruebas adecuadas cuando estén indicadas clínicamente.

Juan R. Rey\*, Juan Caro-Codón, Dolores Poveda Pineda, José Luis Merino, Ángel M. Iniesta y José Luis López-Sendón; investigadores CARD-COVID

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [juanr.rey@salud.madrid.org](mailto:juanr.rey@salud.madrid.org) (J.R. Rey).

On-line el 19 de junio de 2020

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
2. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.
3. Sánchez-Recalde Á, Solano-López J, Miguelena-Hycka J, et al. COVID-19 and cardiogenic shock. Different cardiovascular presentations with high mortality. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:669–672.
4. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
5. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med*. 2018;378:345–353.
6. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2007575>.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.013>

0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Control electrocardiográfico del intervalo QT mediante dispositivo portátil en pacientes ingresados por COVID-19. Propuesta de protocolo



### Electrocardiographic/QT interval monitoring with a portable device in hospitalized patients with COVID-19: a protocol proposal

Sr. Editor:

La epidemia causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) está suponiendo un importante reto para la comunidad científica internacional y para los sistemas sanitarios de la mayoría de los países. La falta de tratamientos eficaces obliga al uso experimental o compasivo de combinaciones de fármacos, por lo que la mayoría de los protocolos incluyen combinaciones de inhibidores de la proteasa (lopinavir/ritonavir), antipalúdicos (cloroquina/hidroxiclороquina) y antibióticos e inmunomoduladores como la azitromicina<sup>1</sup>, entre otros. Numerosas sociedades ya han lanzado advertencias sobre la prolongación del intervalo QT y el aumento del riesgo de muerte súbita por arritmias ventriculares con el uso de estos fármacos<sup>2</sup>, agravados por la toma de antieméticos y antidiarreicos para alivio de síntomas digestivos. Mientras que no se disponga de herramientas terapéuticas eficaces contra el virus, se debe intentar optimizar la prescripción y la seguridad de los fármacos usados actualmente. Teniendo en cuenta que los pacientes se encuentran en aislamiento respiratorio y por gotas, lo que dificulta realizar electrocardiogramas (ECG) seriados, la *Food and Drug Administration* ha mencionado entre sus recomendaciones utilizar dispositivos de conexión a distancia como el KardiaMobile 6L (AliveCor Inc., Estados Unidos), aprobado previamente para la detección de la fibrilación auricular y el control del QT en este contexto<sup>3</sup>, y ya se menciona en protocolos como el propuesto por la clínica Mayo<sup>4</sup>. Aunque están disponibles actualmente otros dispositivos con similares prestaciones, como EKGraph (Sonohealth.org, Estados Unidos), WIWE (myWIWE Diagnostics Ltd., Hungría) o Wecardio (BORSAM Biomedical Instruments Co., China), nuestro centro ha elegido el de AliveCor para elaborar el protocolo de seguimiento electrocardiográfico. El gran volumen de pacientes y la falta de experiencia con los fármacos mencionados han llevado a adquirir este dispositivo para el control evolutivo del QT corregido (QTc), que presenta ventajas con respecto al ECG convencional: la

facilidad de uso, su precio asequible, su pequeño tamaño, la posibilidad de transmitir el registro a distancia, lo que minimiza los riesgos de contaminación del dispositivo receptor, y la sencillez para su desinfección (alcohol 70°). Este dispositivo es capaz de obtener registros de ECG rápidos (30 s), lo que permite realizar determinaciones a muchos pacientes en poco tiempo. Necesita un

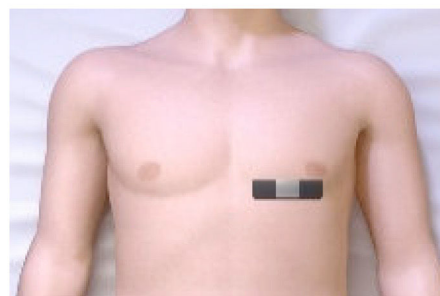


Figura 1. Registro obtenido con Kardia 6L de AliveCor. Imagen utilizada con autorización de AliveCor.