

Artículo original

Afección pericárdica y miocárdica tras infección por SARS-CoV-2: estudio descriptivo transversal en trabajadores sanitarios



Rocío Eiros^{a,b,c}, Manuel Barreiro-Pérez^{a,b,c}, Ana Martín-García^{a,b,c,d}, Julia Almeida^{c,d,e,f,g}, Eduardo Villacorta^{a,b,c,d}, Alba Pérez-Pons^{c,e,f,g}, Soraya Merchán^{a,b,c}, Alba Torres-Valle^{c,e,f,g}, Clara Sánchez-Pablo^{a,b,c}, David González-Calle^{a,b,c}, Oihane Pérez-Escorza^{c,e,f,g}, Inés Toranzo^{a,c}, Elena Díaz-Peláez^{a,b,c}, Blanca Fuentes-Herrero^{c,e,f,g}, Laura Macías-Álvarez^{a,b,c}, Guillermo Oliva-Ariza^{c,e,f,g}, Quentin Lecrevisse^{c,e,f,g}, Rafael Fluxa^{c,d,e,f,g}, José L. Bravo-Grande^{c,h}, Alberto Orfao^{c,d,e,f,g} y Pedro L. Sánchez^{a,b,c,d,*}, en representación de los investigadores CCC (cardiac COVID-19 healthcare workers)

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

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

^cInstituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, España

^dFacultad de Medicina, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^eCentro de Investigación del Cáncer, Universidad de Salamanca-CSIC, Salamanca, España

^fServicio de Citometría, Nucleus - Universidad de Salamanca, Salamanca, España

^gCentro de Investigación Biomédica en Red Cáncer (CIBERONC), Madrid, España

^hServicio de Prevención de Riesgos Laborales, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

Historia del artículo:

Recibido el 28 de mayo de 2021

Aceptado el 22 de octubre de 2021

On-line el 13 de enero de 2022

Palabras clave:

SARS-CoV-2

COVID-19

Trabajador sanitario

Daño cardíaco

Pericarditis

Miocarditis

Resonancia magnética cardíaca

Respuesta inmune

Células inmunes

Serología

RESUMEN

Introducción y objetivos: Las secuelas cardíacas tras la infección por SARS-CoV-2 todavía están poco documentadas. Se realizó un estudio transversal en trabajadores sanitarios para estudiar la prevalencia de afección pericárdica y miocárdica tras la infección por SARS-CoV-2.

Métodos: Se estudió a 139 trabajadores sanitarios con infección previa confirmada por SARS-CoV-2. Los participantes se sometieron a evaluación clínica, electrocardiograma, laboratorio, incluido el perfil de células inmunitarias, y resonancia magnética cardíaca (RMC). El diagnóstico clínico de pericarditis se realizó ante la presencia de los criterios clásicos y el diagnóstico clínico de miocarditis ante la presencia de al menos 2 criterios de RMC.

Resultados: La mediana de edad fue de 52 (41-57) años, el 71,9% eran mujeres, y el 16,5% había sido hospitalizado previamente por neumonía por COVID-19. En la evaluación (10,4 [9,3-11,0] semanas después de los síntomas de infección), todos los participantes presentaban estabilidad hemodinámica. El 41,7% presentaba dolor torácico, disnea o palpitaciones; el 49,6%, alteraciones electrocardiográficas; el 7,9%, elevación de NT-proBNP; el 0,7%, elevación de troponina; y el 60,4%, alteraciones en la RMC. Un total de 30,9% de participantes cumplieron los criterios clínicos establecidos de pericarditis o miocarditis: pericarditis aislada en el 5,8%, miopericarditis en el 7,9% y miocarditis aislada en el 17,3%. La mayoría de los participantes (73,2%) mostraron recuentos de células inmunitarias alterados en sangre; en particular disminución de eosinófilos (27,3%; $p < 0,001$) y aumento del número de células T citotóxicas (17,3%; $p < 0,001$). La sospecha clínica de pericarditis se asoció ($p < 0,005$) particularmente con un elevado número de células T citotóxicas y recuento de eosinófilos disminuidos; mientras que los participantes con sospecha clínica de miopericarditis o miocarditis tenían recuentos de neutrófilos, células *natural killer* y células plasmáticas más bajos ($p < 0,05$).

Conclusiones: La afección pericárdica y miocárdica con estabilidad hemodinámica es frecuente después de la infección por SARS-CoV-2 y se asocia con perfiles de células inmunitarias específicas.

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

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de Salamanca, Paseo. de San Vicente 58, 37007 Salamanca, España.

Correo electrónico: pedrolsanchez@secardiologia.es (P.L. Sánchez).

◇ La lista de investigadores se muestra en el [material adicional](#).

Pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in healthcare workers

ABSTRACT

Keywords:

SARS-CoV-2
 COVID-19
 Healthcare worker
 Cardiac injury
 Pericarditis
 Myocarditis
 Cardiac magnetic resonance
 Immune response
 Immune cells
 Serology

Introduction and objectives: The cardiac sequelae of SARS-CoV-2 infection are still poorly documented. We conducted a cross-sectional study in healthcare workers to report evidence of pericardial and myocardial involvement after SARS-CoV-2 infection.

Methods: We studied 139 healthcare workers with confirmed past SARS-CoV-2 infection. Participants underwent clinical assessment, electrocardiography, and laboratory tests, including immune cell profiling and cardiac magnetic resonance (CMR). Clinically suspected pericarditis was diagnosed when classic criteria were present and clinically suspected myocarditis was based on the combination of at least 2 CMR criteria.

Results: Median age was 52 (41–57) years, 71.9% were women, and 16.5% were previously hospitalized for COVID-19 pneumonia. On examination (10.4 [9.3–11.0] weeks after infection-like symptoms), participants showed hemodynamic stability. Chest pain, dyspnea or palpitations were present in 41.7% participants, electrocardiographic abnormalities in 49.6%, NT-proBNP elevation in 7.9%, troponin in 0.7%, and CMR abnormalities in 60.4%. A total of 30.9% participants met criteria for either pericarditis and/or myocarditis: isolated pericarditis was diagnosed in 5.8%, myopericarditis in 7.9%, and isolated myocarditis in 17.3%. Most participants (73.2%) showed altered immune cell counts in blood, particularly decreased eosinophil (27.3%; $P < .001$) and increased cytotoxic T cell numbers (17.3%; $P < .001$). Clinically suspected pericarditis was associated ($P < .005$) with particularly elevated cytotoxic T cells and decreased eosinophil counts, while participants diagnosed with clinically suspected myopericarditis or myocarditis had lower ($P < .05$) neutrophil counts, natural killer-cells, and plasma cells.

Conclusions: Pericardial and myocardial involvement with clinical stability are frequent after SARS-CoV-2 infection and are associated with specific immune cell profiles.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

RMC: resonancia magnética cardiaca
 RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
 SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave

INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) está causando una persistente pandemia de COVID-19 y conlleva un riesgo de secuelas cardíacas a largo plazo en la población infectada¹. El temor a que el SARS-CoV-2 cause un daño miocárdico superior al producido por otros virus convencionales se basa en su mecanismo de infección de las células humanas al unirse a la enzima de conversión de la angiotensina 2 transmembranaria (que se expresa principalmente en las células de los alveolos y el tejido miocárdico), el aumento de las concentraciones de troponina observado en los pacientes con COVID-19 hospitalizados con neumonía y su asociación con un aumento de la mortalidad, y la probable reducción de las defensas antivirales innatas contra un nuevo virus².

Tanto la pericarditis como la miocarditis que se producen después de las infecciones víricas convencionales derivan de una respuesta inmunitaria inadecuada o excesiva, producida por mecanismos en los que intervienen los linfocitos T y B^{3,4}. Si se produce una respuesta inadecuada, la persistencia de la multiplicación del virus en el perimicardio prolonga la inflamación al atraer linfocitos T *natural killer* («asesinos naturales»), así como la producción concomitante de quimiocinas y citocinas. En cambio, el mimetismo molecular puede dar lugar a la producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas cardíacas, que dan lugar a una respuesta autoinmunitaria específica del corazón, que causa inflamación sostenida, derrame o remodelado cardíaco. Sin

embargo, no se conocen todavía los perfiles inmunitarios específicos que se producen tras una infección por SARS-CoV-2, en especial en los pacientes que presentan secuelas cardíacas⁵.

El presente estudio se diseñó para buscar signos de afección del pericardio y el miocardio después de una infección por SARS-CoV-2 mediante un estudio exhaustivo con evaluación clínica, análisis de laboratorio, electrocardiografía y resonancia magnética cardiaca (RMC). Además, se realizó una caracterización detallada de los compartimentos de células inmunitarias en la sangre y de la respuesta inmunitaria humoral específica al virus en los participantes. Dado que los trabajadores sanitarios son el grupo más afectado por el SARS-CoV-2 en España, pero también con más exámenes realizados que el resto de la población, se decidió llevar a cabo el estudio en esta cohorte singular.

MÉTODOS

Diseño del estudio y trabajadores sanitarios participantes

Para este estudio transversal se reclutó de forma consecutiva a 142 trabajadores sanitarios con una infección por SARS-CoV-2 con confirmación analítica en el Hospital Universitario de Salamanca, que participaron en el estudio voluntariamente. De ellos, 106 presentaron un resultado positivo de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de una muestra obtenida con escobillón nasofaríngeo entre el 13 de marzo y el 25 de abril de 2020 y 36 fueron diagnosticados tras un resultado positivo para anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) anti-SARS-CoV-2 mediante ELISA entre el 10 de abril y el 22 de mayo de 2020, en el marco de una importante campaña hospitalaria. El objetivo de este segundo grupo fue disponer también de datos de participantes con una infección por SARS-CoV-2 anterior, que tienen una mayor probabilidad de haber sufrido síntomas leves de infección viral, y también porque hay estudios poblacionales de seroprevalencia del SARS-CoV-2 cada vez mejor establecidos^{6,7}. La inclusión en el estudio se inició el 25 de mayo y finalizó el 12 de junio de 2020.

Se obtuvo del Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario de Salamanca la aprobación del centro (2020/05/490) para el estudio, y todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio está registrado en ClinicalTrials.gov NCT04413071. La responsabilidad del diseño del estudio, la obtención de los datos y la interpretación de estos corresponde exclusivamente a los investigadores del estudio. Un comité de supervisión y validación interno examinó todos los resultados de exploraciones cardíacas y validó («adjudicó») los resultados correspondientes a los criterios de valoración. Los autores tuvieron pleno acceso a todos los datos y elaboraron todos los materiales para presentarlos para publicación.

Proceso y procedimientos de la investigación

Se realizó a todos los participantes una evaluación clínica y exámenes de electrocardiografía, análisis de laboratorio y exploraciones mediante RMC en la misma visita. Tras la obtención del consentimiento informado por escrito, entrevistadores específicamente formados aplicaron un cuestionario estructurado para obtener los datos basales mediante entrevistas personales presenciales. En otra sala, en la que se realizó un electrocardiograma y se obtuvieron muestras de sangre inmediatamente después de la RMC, un cardiólogo se encargó de obtener los antecedentes completos, realizó la exploración física y verificó que el cuestionario estuviera completo. Los electrocardiogramas fueron interpretados mediante consenso por 2 evaluadores experimentados, a los que se ocultó la identificación, la historia clínica, los síntomas, la exploración física y otras características de los participantes.

La RMC se realizó con un escáner de resonancia magnética corporal total de 1,5 T en el laboratorio de diagnóstico por la imagen cardíaco del Hospital Universitario de Salamanca⁸. El protocolo de obtención de las imágenes se describe detalladamente en el apartado «Métodos» del [material adicional](#). Se analizaron con un programa informático dedicado las imágenes de RMC generales y regionales, mediante el consenso de 2 evaluadores experimentados cegados a los datos de los participantes de modo similar que en el protocolo del electrocardiograma. Se analizaron marcadores en T₂ y T₁ de la inflamación miocárdica en cada uno de los 16 segmentos del modelo de 17 segmentos de la *American Heart Association* (se excluyó el vértice cardíaco real), en el que solo se tuvieron en cuenta las concordancias de segmentos positivas de marcadores en T₂ y T₁ diferentes. Dado que la miocarditis se diagnosticó mediante estos marcadores de la RMC en T₂ y T₁ y es fundamental una elección adecuada de los valores de referencia normales, se utilizaron imágenes de RMC de control poblacionales procedentes de 50 individuos igualados en cuanto a edad y sexo que no presentaban afecciones cardíacas⁹. La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, tabaquismo actual) en la cohorte de control fue similar a la existente en la población del estudio.

Se realizó un análisis inmunofenotípico de poblaciones de células inmunitarias en muestras de sangre periférica (> 250) obtenidas en ácido K3-etilendiaminotetraacético (EDTA), 10 ml/muestra, y tinción con el tubo de criba linfocitaria EuroFlow y los tubos de monitorización inmunitaria de linfocitos T del *cluster* de diferenciación 4 (TCD4), linfocitos *natural killer* (NK)/TCD8, hidrolizados de betalactoglobulina (BIgH) y células dendríticas derivadas de monocitos (MoDC) mediante citometría de flujo (FACSCANTO II y LSR-Fortessa, respectivamente; Becton/Dickinson Biosciences, Estados Unidos), utilizando un análisis de plataforma dual que se ha descrito detalladamente con anterioridad¹⁰. Los valores de referencia para cada uno de los subgrupos de células inmunitarias estudiados en sangre mediante citometría de flujo se definieron con un grupo poblacional de control formado por 463 adultos emparejados por edad (mediana de edad, 52 [intervalo intercuartílico, 47-61] años)

estudiados antes de la pandemia de SARS-CoV-2. Se determinaron en paralelo las concentraciones de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgM (AnshLabs, Estados Unidos), IgG e IgA (Mikrogen Diagnostik, Alemania) en el plasma de las mismas muestras de sangre mediante kits de ELISA (semicuantitativo) aprobados como producto sanitario comercializado para diagnóstico *in vitro*, siguiendo estrictamente las instrucciones de uso de los fabricantes.

VARIABLES DE VALORACIÓN DEL ESTUDIO Y DEFINICIONES

Los criterios de valoración del estudio fueron la prevalencia de la pericarditis y la miocarditis clínicas con caracterización de los grupos de células inmunitarias en sangre y la respuesta inmunitaria humoral específica para el virus. La sospecha clínica de pericarditis se estableció si se daban como mínimo 2 de los siguientes criterios, siguiendo lo establecido en las guías vigentes³: dolor torácico pericardítico, roce pericárdico a la auscultación, elevación amplia del segmento ST o depresión del segmento PR en el electrocardiograma y signos de derrame pericárdico en la RMC. La elevación de los marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, y los signos de inflamación pericárdica en la RMC se utilizaron como datos de apoyo adicionales. El diagnóstico de la sospecha clínica de miocarditis se basó en los criterios de RMC¹¹; se consideraron como criterios principales de RMC los marcadores en T₂ sensibles al edema positivos (imágenes con ponderación T₂ o mapeo T₂) o los marcadores de caracterización tisular en T₁ positivos (anomalías en el tiempo de relajación T₁ o volumen extracelular o realce tardío de gadolinio), y como criterios de RMC de apoyo, el derrame pericárdico o los signos de inflamación pericárdica en la RMC o las anomalías del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo en la sístole. Teniendo en cuenta que se examinó a los participantes tras la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2, en este estudio la sospecha clínica de miocarditis se definió como la presencia de una combinación de al menos 2 criterios principales de RMC en T₂ o T₁ o una combinación de solo 1 criterio principal en T₂ o T₁ junto con 1 criterio de apoyo de RMC adicional.

Sabiendo que la pericarditis y la miocarditis se dan juntas en la práctica clínica, se definió como sospecha clínica de miopericarditis los casos de pericarditis con una miocarditis asociada en la RMC, pero sin anomalías del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo, y como sospecha clínica de perimicarditis los casos en los que sí había anomalías del movimiento de la pared del ventrículo izquierdo¹².

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para resumir los datos. Los resultados se presentan en forma de proporción (%) de casos válidos para las variables discretas y en forma de mediana [intervalo intercuartílico] para las variables continuas. Las diferencias entre los grupos se analizaron con la prueba exacta de Fisher para las variables discretas y con las pruebas de Kruskal-Wallis y de Mann-Whitney no paramétricas para los datos continuos. Las comparaciones entre recuentos de células inmunitarias en la sangre de los pacientes y los sujetos de control se ajustaron por edad y sexo (covariables) mediante ANCOVA (análisis de covarianza) de 1 vía y una prueba de modelización lineal general univariante (programa informático estadístico SPSS v25.0, IBM, Estados Unidos). Se compararon las características de los participantes y los resultados de las exploraciones, en todas las tablas, según el diagnóstico clínico final (manifestaciones no pericárdicas y miocárdicas frente a pericarditis frente a miopericarditis frente a miocarditis). Para la visualización bidimensional de los datos de citometría de flujo, se utilizó un análisis canónico multivariante con reducción multidimensional de los datos a

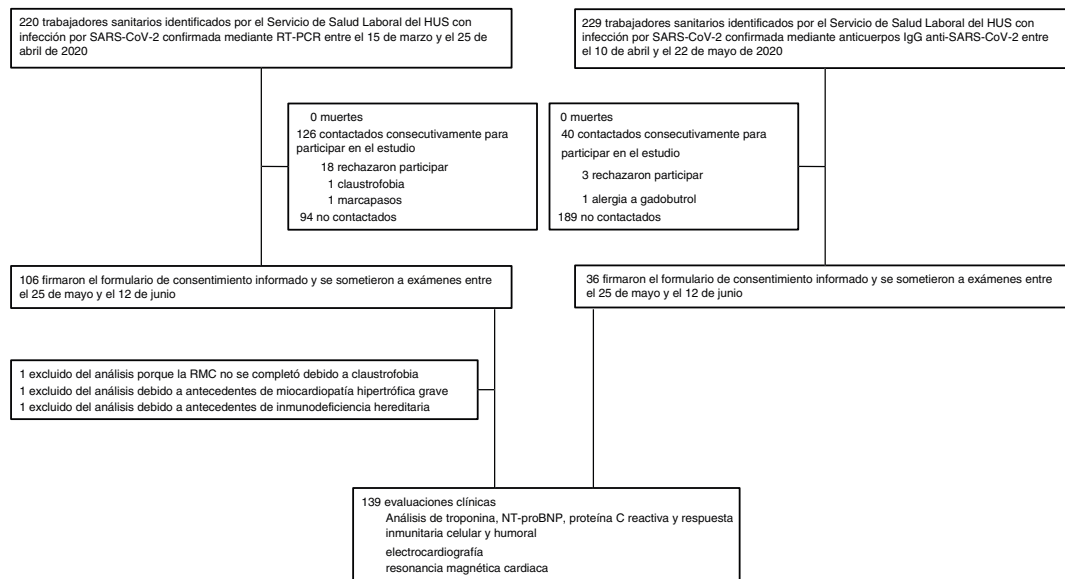


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio de entre los trabajadores sanitarios. HUS: Hospital Universitario de Salamanca; IgG: inmunoglobulina G; RMC: resonancia magnética cardiaca; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

través de un análisis discriminante lineal y las herramientas de visualización de algoritmo de aprendizaje automático con inclusión de valores vecinos estocástica con la distribución de t (Infimicyt software, Cytognos, Universidad de Salamanca)¹³.

RESULTADOS

Población del estudio

En la [figura 1](#) se muestra el diagrama de flujo de los trabajadores sanitarios incluidos. De los 142 trabajadores sanitarios reclutados que firmaron el consentimiento informado, no se completó 1 RMC a causa de claustrofobia. Se excluyó a otros 2 participantes debido a antecedentes de miocardiopatía hipertrófica grave en un caso y déficit inmunitario hereditario en el otro. Así pues, se completaron la evaluación clínica, el electrocardiograma, los análisis de laboratorio y la RMC de un total de 139 participantes. De ellos, 103 (74,1%) habían sido diagnosticados mediante RT-PCR y 36 (25,9%) mediante serología. Ninguno de los participantes tenía diagnóstico clínico de una afección cardiaca tras COVID-19 en el momento del diagnóstico de infección, tampoco los hospitalizados previamente.

En la [tabla 1](#) se presentan las características de todos los participantes. Por categorías profesionales, hubo 49 (35,3%) enfermeras, 35 (25,2%) médicos y 55 (39,6%) de diferentes perfiles, como auxiliares de enfermería y otro personal del hospital. Un total de 67 (48,2%) trabajadores sanitarios se infectaron durante la atención directa prestada en salas de hospitalización de COVID-19.

Entre la población estudiada, 106 participantes (76,3%) tenían como mínimo 1 comorbilidad y 8 (5,8%), antecedentes de ECV: 1 con cardiopatía isquémica crónica tratada mediante revascularización con *stent*, 3 con fibrilación auricular paroxística, 2 con taquicardias supraventriculares intranodulares tratadas con ablación y 2 con un episodio de pericarditis aguda años antes.

La mayoría de los trabajadores sanitarios (137 [98,6%]) presentaron un pródromo vírico durante la infección por SARS-CoV-2 y 86 (61,9%) refirieron síntomas cardiacos de dificultad respiratoria, dolor torácico, palpitaciones o mareo. A 27 trabajadores sanitarios (19,4%) se les había diagnosticado una neumonía por COVID-19 y 23 (16,5%) requirieron hospitalización (a ninguno de ellos se le diagnosticó una pericarditis o miocarditis durante esa hospitalización índice).

El tratamiento farmacológico crónico y el tratamiento durante la infección por SARS-CoV-2 se muestran en la [tabla 1 del material adicional](#). En términos generales, el tratamiento farmacológico destinado a mitigar la enfermedad fue heterogéneo: se administró hidroxicloroquina a 33 (23,7%), lopinavir-ritonavir a 17 (12,2%), glucocorticoides orales a 9 (6,5%), un bolo intravenoso de dosis altas de metilprednisolona a 15 (10,8%) e inhibidores de interleucinas a 18 (12,9%).

Perfil sintomático, electrocardiográfico, bioquímico y de resonancia magnética cardiaca

Las pruebas del estudio ([tabla 2](#)) se realizaron 10,4 (9,3-11,0) semanas después del inicio de los síntomas de infección. Todos los participantes mostraron estabilidad hemodinámica en las constantes vitales y la exploración física. Un total de 91 trabajadores sanitarios (65,5%) presentaban síntomas persistentes, que eran de tipo cardiaco en 58 (41,7%).

De los 139 electrocardiogramas evaluados, en 69 (49,6%) se observaron anomalías electrocardiográficas ([tabla 2 del material adicional](#)). Un total de 33 (23,7%) electrocardiogramas presentaron criterios de pericarditis ([figura 1 del material adicional](#)). Dado que el Servicio de Salud Laboral del hospital realiza a los trabajadores sanitarios una evaluación médica previa a su incorporación laboral, se pudo recuperar y examinar 53 electrocardiogramas previos (76,8%) de los 69 pacientes que presentaron alteraciones electrocardiográficas en el estudio. En estas 53 comparaciones electrocardiográficas, el 67,9% de las alteraciones del electrocardiograma observadas en el estudio no estaban presentes anteriormente y consistieron sobre todo en alteraciones de tipo pericárdico y depresión del segmento ST o inversión de la onda T ([tabla 3 del material adicional](#)).

Los biomarcadores cardiacos e inflamatorios estuvieron dentro del intervalo de referencia en la mayoría de los participantes ([tabla 2](#)). Se observaron anomalías en la RMC de 84 (60,4%) participantes ([tabla 3, figura 2 y tablas 4 y 5 del material adicional](#)); 2 participantes (1,4%) mostraron un aumento del tiempo de relajación en T₂ miocárdico; 5 (3,6%), edema en las imágenes con ponderación en T₂; 40 (28,8%), un aumento del tiempo de relajación del miocardio nativo en T₁; 27 (19,4%), un aumento del volumen extracelular en T₁; 10 (7,2%), un realce tardío de gadolinio en T₁; 42 (30,2%), derrame pericárdico; 1 (0,7%), un

Tabla 1
Características basales de la cohorte de estudio

	Todos los participantes		Manifestaciones pericárdicas y miocárdicas			p
	(n = 139)	No (n = 96)	Pericarditis (n = 8)	Miopericarditis (n = 11)	Miocarditis (n = 24)	
Edad (años)	52 [41-57]	52 [39-58]	50 [34-56]	50 [44-61]	53 [49-58]	0,704
Mujeres	100 (71,9)	64 (66,7)	7 (87,5)	8 (72,7)	21 (87,5)	0,164
Trastornos coexistentes						
Obesidad ^a	17 (12,2)	14 (14,6)	1 (12,5)	0	2 (8,3)	0,620
Hipertensión	17 (12,2)	12 (12,5)	1 (12,5)	1 (9,1)	3 (12,5)	1,000
Diabetes	2 (1,4)	2 (2,1)	0	0	0	1,000
Dislipemia	27 (19,4)	20 (20,8)	1 (12,5)	2 (18,2)	4 (16,7)	0,977
Tabaquismo actual	6 (4,3)	5 (5,2)	0	1 (9,1)	0	0,534
Tabaquismo previo	70 (50,4)	52 (54,2)	2 (25,0)	4 (36,4)	12 (50,0)	0,337
Consumo de alcohol ^b	23 (16,5)	12 (12,5)	2 (25,0)	2 (18,2)	7 (29,2)	0,140
Enfermedad cardiovascular	8 (5,8)	5 (5,2)	0	2 (18,2)	1 (4,2)	0,297
Enfermedad pulmonar ^c	8 (5,8)	6 (6,3)	0	0	2 (8,3)	0,898
Síndrome de apneas-hipopneas	8 (5,8)	6 (6,3)	1 (12,5)	1 (9,1)	0	0,326
Enfermedad renal crónica	5 (3,6)	2 (2,1)	0	0	3 (12,5)	0,118
Cáncer	4 (2,9)	3 (3,1)	0	0	1 (4,2)	1,000
Al menos 1 de los anteriores	106 (76,3)	75 (78,1)	5 (62,5)	7 (63,6)	19 (79,2)	0,493
Diagnóstico de infección por SARS-CoV-2						0,395
RT-PCR	103 (74,1)	67 (69,8)	7 (87,5)	10 (90,9)	19 (79,2)	
Anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2	36 (25,9)	29 (30,2)	1 (12,5)	1 (9,1)	5 (20,8)	
Síntomas durante la infección por SARS-CoV-2						
<i>General</i>						
Fatiga	117 (84,2)	79 (82,3)	6 (75,0)	11 (100)	21 (87,5)	0,404
Fiebre	94 (67,6)	65 (67,7)	7 (87,5)	9 (81,8)	13 (54,2)	0,260
Tos	91 (65,5)	64 (66,7)	6 (75,0)	7 (63,6)	14 (58,3)	0,849
Cefalea	90 (64,7)	60 (62,5)	4 (50,0)	9 (81,8)	17 (70,8)	0,449
Mialgia	83 (59,7)	55 (57,3)	6 (75,0)	7 (63,6)	15 (62,5)	0,810
Anosmia	73 (52,5)	48 (50,0)	6 (75,0)	6 (54,5)	13 (54,2)	0,617
Ageusia	66 (47,5)	40 (41,7)	5 (62,5)	5 (45,5)	16 (66,7)	0,133
Dolor abdominal o diarrea	64 (46,0)	44 (45,8)	1 (12,5)	7 (63,6)	12 (50,0)	0,161
Escalofríos	60 (43,2)	40 (41,7)	3 (37,5)	6 (54,5)	11 (45,8)	0,846
Faringitis	55 (39,6)	37 (38,5)	3 (37,5)	4 (36,4)	11 (45,8)	0,940
Náuseas o vómitos	30 (21,6)	17 (17,7)	2 (25,0)	5 (45,5)	6 (25,0)	0,154
Torpeza	20 (14,4)	15 (15,6)	1 (12,5)	2 (18,2)	2 (8,3)	0,856
Pérdida de memoria	19 (13,7)	13 (13,5)	0	2 (18,2)	4 (16,7)	0,733
Lesiones cutáneas	5 (3,6)	4 (4,2)	0	0	1 (4,2)	1,000
<i>Cardiacos</i>						
Dificultad respiratoria	68 (48,9)	42 (43,8)	5 (62,5)	9 (81,8)	12 (50,0)	0,090
Palpitaciones	44 (31,7)	25 (26,0)	5 (62,5)	7 (63,6)	7 (29,2)	0,017
Dolor torácico	40 (28,8)	24 (25,0)	3 (37,5)	4 (36,4)	9 (37,5)	0,455
Mareo	4 (2,9)	0	1 (12,5)	2 (18,2)	1 (4,2)	0,003
Al menos 1 síntoma cardíaco	86 (61,9)	54 (56,3)	6 (75,0)	10 (90,9)	16 (66,7)	0,114

IgG: inmunoglobulina G; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Se consideró que había obesidad si el índice de masa corporal era de 30 o superior.

^b Se consideró que había consumo de alcohol si había un promedio de al menos 1 bebida alcohólica al día.

^c Todos los participantes con una enfermedad pulmonar previa refirieron asma. Valor de p para la comparación entre los 4 grupos de participantes.

grosor del pericardio de 3 mm y 7 (5,0%), anomalías globales o regionales de la contractilidad del ventrículo izquierdo.

Prevalencia de la sospecha clínica de pericarditis y miocarditis

En total, 43 participantes (30,9%) cumplían los criterios de sospecha clínica de pericarditis o miocarditis. Se realizó el diagnóstico de sospecha clínica de pericarditis aislada en 8

(5,8%); miocarditis aislada en 24 (17,3%) y miopericarditis en 11 (7,9%). No hubo ningún caso de perimicarditis. En la [figura 3](#) se presenta la descripción de las combinaciones de criterios y en la [tabla 1](#) y [tabla 2](#) se detallan las características basales y de las exploraciones en cada grupo diagnóstico.

Hubo mayor proporción de participantes con sospecha clínica de pericarditis, miopericarditis o miocarditis que presentaron síntomas cardíacos durante la infección por SARS-CoV-2 (32 [74,4%] frente a 54 [56,3%]; p = 0,058) y en las pruebas del

Tabla 2
Parámetros clínicos, electrocardiográficos y analíticos en el examen

	Todos los participantes		Manifestaciones pericárdicas y miocárdicas			p
	(n = 139)	No (n = 96)	Pericarditis (n = 8)	Miopericarditis (n = 11)	Miocarditis (n = 24)	
Tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el examen (semanas)	10,4 [9,3-11,0] ^a	10,4 [9,0-11,1]	10,5 [8,5-10,9]	10,1 [9,7-10,6]	10,2 [9,3-10,7]	0,603
Tiempo desde el análisis de SARS-CoV-2 hasta el examen (semanas)						
RT-PCR	9,4 [8,1-10,0]	9,4 [7,9-10,0]	9,1 [7,0-10,4]	9,6 [9,0-10,1]	9,7 [8,9-10,1]	0,780
Anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 ^b	4,4 [3,6-5,0]	4,6 [3,5-5,0]	4,3	2,3	4,7 [3,7-4,8]	0,522
Constantes vitales en el examen						
<i>Presión arterial (mmHg)</i>						
Sistólica	124 [113-139]	125 [114-141]	127 [111-142]	121 [114-139]	114 [104-135]	0,157
Diastólica	76 [70-83]	76 [70-85]	78 [73-83]	77 [69-82]	72 [63-77]	0,097
Frecuencia cardíaca (lpm)	70 [63-80]	71 [63-82]	69 [59-76]	70 [66-72]	71 [61-77]	0,723
Saturación de oxígeno <95%	10 (7,2)	9 (9,4)	1 (12,5)	0	0	0,294
Exploración física						
Roce pericárdico	0	0	0	0	0	1,000
Soplo cardíaco	3 (2,2)	3 (3,1)	0	0	0	1,000
Tercer y cuarto ruidos cardíacos	0	0	0	0	0	1,000
Crepitantes respiratorios	5 (3,6)	4 (4,2)	0	1 (9,1)	0	0,458
Síntomas en el examen						
Ausencia de síntomas	48 (34,5)	39 (40,6)	2 (25,0)	1 (9,1)	6 (25,0)	0,118
<i>Generales</i>						
Fatiga	37 (26,6)	25 (26,0)	2 (25,0)	3 (27,3)	7 (29,2)	0,982
Anosmia	12 (8,6)	5 (6,3)	1 (12,5)	1 (9,1)	4 (16,7)	0,241
Ageusia	7 (5,0)	4 (4,2)	1 (12,5)	0	2 (8,3)	0,375
Cefalea	7 (5,0)	4 (4,2)	1 (12,5)	1 (9,1)	1 (4,2)	0,332
Faringitis	7 (5,0)	3 (3,1)	0	1 (9,1)	3 (12,5)	0,154
Dolor abdominal	6 (4,3)	3 (3,1)	0	1 (9,1)	2 (8,3)	0,333
Pérdida de memoria	4 (2,9)	2 (2,1)	0	0	2 (8,3)	0,441
Dolor articular	3 (2,2)	1 (1,0)	2 (25,0)	0	0	0,027
Piloerección	2 (1,4)	1 (1,0)	1 (12,5)	0	0	0,174
<i>Cardíacos</i>						
Disnea o dificultad respiratoria	36 (25,9)	21 (21,9)	3 (37,5)	6 (54,5)	6 (25,0)	0,100
Dolor torácico	27 (19,4)	9 (9,4)	5 (62,5)	9 (81,8)	4 (16,7)	<0,001
De tipo pericarditis	18 (12,9)	4 (4,2)	5 (62,5)	9 (81,8)	0	<0,001
Palpitaciones	20 (14,4)	12 (12,5)	2 (25,0)	3 (27,3)	3 (12,5)	0,345
Mareo	8 (5,8)	3 (3,1)	1 (12,5)	2 (18,2)	2 (8,3)	0,066
Al menos 1 síntoma cardíaco	58 (41,7)	32 (33,3)	8 (100)	9 (81,8)	11 (45,8)	0,003
Alteraciones electrocardiográficas similares a la pericarditis						
Elevación amplia del segmento ST	13 (9,4)	8 (8,3)	2 (25,0)	3 (27,3)	0	0,018
Depresión del segmento PR	33 (23,7)	19 (19,8)	5 (62,5)	5 (45,5)	4 (16,7)	0,014
Parámetros analíticos						
Filtrado glomerular <60 ml/min/1,73 m ²	2 (1,4)	1 (1,0)	1 (12,5)	0	0	0,174
Troponina T de alta sensibilidad > 14 pg/ml ^c	1 (0,7)	0	0	0	1 (4,2)	0,309
NT-proBNP ≥ 125 pg/ml	11 (7,9)	6 (6,3)	0	2 (18,2)	3 (12,5)	0,289
Proteína C reactiva > 3 mg/dl	10 (7,2)	6 (6,3)	1 (12,5)	0	3 (12,5)	0,439

IgG: inmunoglobulina G; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

^a No se pudo calcular el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el examen de 2 pacientes totalmente asintomáticos.

^b Solo 1 caso de pericarditis y otro de miopericarditis entre los participantes diagnosticados por serología de una infección por SARS-CoV-2 anterior.

^c El percentil 99 de los valores de troponina en nuestro laboratorio es de 14 pg/ml. Valor de p para la comparación entre los 4 grupos de participantes.

estudio (26 [60,5%] frente a 32 [33,3%]; p = 0,005) en comparación con lo observado en los participantes sin esas manifestaciones. El tratamiento farmacológico crónico con estatinas fue más frecuente en los participantes sin manifestaciones pericárdicas o miocárdicas que en aquellos con sospecha clínica de pericarditis, miopericarditis o miocarditis (16 [16,7%] frente a 1 [2,3%]; p = 0,022).

Participantes con infección confirmada mediante detección de IgG anti-SARS-CoV-2

De los 36 participantes a los que se diagnosticó una infección previa mediante la detección de IgG anti-SARS-CoV-2 (la comparación de los datos de este grupo y de los participantes

Tabla 3
Parámetros de resonancia magnética cardiaca

	Controles poblacionales (n = 50)	Todos los participantes (n = 139)	p	Manifestaciones pericárdicas y miocárdicas				p
				No (n=96)	Pericarditis (n=8)	Miopericarditis (n=11)	Miocarditis (n=24)	
<i>Edad (años)</i>	51 [42-56]	53 [42-58]	0,335	52 [39-58]	51 [34-56]	50 [44-61]	53 [49-58]	0,704
<i>Mujeres</i>	35 (70,0)	100 (71,9)	0,856	64 (66,7)	7 (87,5)	8 (72,7)	21 (87,5)	0,164
<i>Estatura (cm)</i>	166 [160-172]	165 [160-173]	0,844	166 [161-174]	164 [162-169]	167 [162-169]	162 [158-170]	0,300
<i>Peso (kg)</i>	65 [59-75]	69 [58-80]	0,506	72 [60-83]	58 [54-75]	60 [56-71]	59 [53-74]	0,003
<i>Área de superficie corporal (m²)</i>	1,7 [1,6-1,9]	1,8 [1,6-1,9]	0,555	1,8 [1,7-2,0]	1,6 [1,6-1,9]	1,6 [1,6-1,8]	1,6 [1,6-1,9]	0,004
<i>Hematocrito (%)</i>	42 [40-43]	39 [37-41]	< 0,001	40 [38-42]	39 [36-41]	41 [36-41]	37 [35-39]	0,002
<i>Ventrículo izquierdo</i>								
Volumen telediastólico indexado (ml/m ²)	74 [58-82]	72 [67-83]	0,483	72 [65-84]	73 [60-89]	77 [71-96]	72 [69-79]	0,322
Volumen telesistólico indexado (ml/m ²)	23 [20-31]	26 [23-31]	0,079	27 [22-31]	27 [20-34]	26 [25-40]	26 [23-30]	0,802
Masa del ventrículo izquierdo indexada (g/m ²)	48 [43-60]	51 [46-60]	0,071	53 [46-62]	49 [41-58]	50 [43-59]	50 [47-55]	0,488
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%)	66 [61-70]	64 [60-67]	0,019	63 [59-67]	64 [60-67]	65 [61-66]	65 [61-67]	0,782
Anomalías regionales del movimiento de la pared	0	7 [5,0]	0,193	4 [4,2]	0	0	3 [12,5]	0,291
Tiempo de relajación T ₂ miocárdico global (ms)	52 [48-54]	50 [48-51]	< 0,001	50 [48-51]	49 [45-51]	50 [48-53]	50 [50-52]	0,086
Tiempo de relajación T ₁ miocárdico nativo global (ms)	1.024 [991-1.040]	1.021 [1.005-1.040]	0,615	1.020 [1.002-1.039]	1.028 [997-1.046]	1.027 [1.024-1.045]	1.030 [1.008-1.052]	0,411
Volumen extracelular T ₁ global (%)	25 [22-30]	26 [24-28]	0,355	25 [23-27]	27 [26-27]	28 [25-30]	28 [26-30]	< 0,001
Strain longitudinal global del ventrículo izquierdo	-23 [-26 a -21]	-22 [-24 a -20]	0,004	-21 [-24 a -20]	-24 [-25 a -18]	-22 [-24 a -21]	-22 [-25 a -20]	0,880
Strain circunferencial global del ventrículo izquierdo	-33 [-36 a -28]	-28 [-32 a -26]	< 0,001	-28 [-32 a -25]	-29 [-31 a -24]	-31 [-32 a -25]	-29 [-32 a -26]	0,952
Strain radial global del ventrículo izquierdo	73 [60-88]	59 [45-70]	< 0,001	58 [44-68]	60 [43-70]	60 [51-71]	60 [49-76]	0,676
<i>Ventrículo derecho</i>								
Volumen telediastólico indexado (ml/m ²)	71 [61-80]	74 [67-85]	0,094	74 [66-86]	78 [62-92]	78 [69-90]	76 [69-80]	0,449
Volumen telesistólico indexado (ml/m ²)	26 [18-30]	27 [22-34]	0,032	27 [22-33]	30 [18-40]	27 [23-36]	29 [22-34]	0,909
Fracción de eyección del ventrículo derecho (%)	66 [60-69]	63 [59-68]	0,095	63 [58-67]	61 [56-72]	66 [60-69]	63 [60-66]	0,839
Strain longitudinal global de la pared libre del ventrículo derecho	-28 [-32 a -24]	-25 [-27 a -21]	< 0,001	-25 [-27 a -21]	-20 [-25 a -19]	-25 [-26 a -20]	-26 [-28 a -22]	0,214
<i>Aurícula</i>								
Área indexada de la aurícula izquierda (cm/m ²)	11 [10-13]	11 [10-13]	0,947	11 [10-12]	13 [11-13]	13 [12-14]	12 [10-14]	0,067
Fracción de eyección de la aurícula izquierda (%)	58 [53-66]	60 [54-66]	0,540	61 [56-66]	60 [37-68]	58 [52-69]	60 [54-66]	0,859
Strain longitudinal global de la aurícula izquierda	41 [34-50]	41 [35-52]	0,522	41 [35-53]	43 [28-55]	40 [33-56]	43 [34-51]	0,983
Área indexada de la aurícula derecha (cm/m ²)	10 [10-12]	10 [9-12]	0,497	10 [9-11]	11 [9-14]	11 [10-13]	10 [9-12]	0,087
<i>Criterios principales de RMC de Lake-Louise para la miocarditis</i>								
Aumento del tiempo de relajación T ₂ miocárdico	0	2 (1,4)	0,540	0	0	0	2 (8,3)	0,094
Hiperintensidad con ponderación T ₂	0	5 (3,6)	0,211	0	0	1 (9,1)	4 (16,7)	0,002
Aumento del tiempo de relajación T ₁ miocárdico nativo	0	40 (28,8)	< 0,001	19 (19,8)	0	5 (45,5)	16 (66,7)	< 0,001
Aumento del volumen extracelular en T ₁	0	27 (19,4)	< 0,001	8 (8,3)	0	6 (54,5)	13 (54,2)	< 0,001
Realce tardío de gadolinio en T ₁ ^a	0	10 (7,2)	0,042	2 (2,1)	0	4 (36,4)	4 (16,7)	< 0,001
Al menos 1 criterio principal	0	63 (45,3)	< 0,001	28 (29,2)	0	11 (100)	24 (100)	< 0,001
<i>Criterios complementarios de RMC de Lake-Louise para la miocarditis</i>								
Derrame pericárdico ^b	0	42 (30,2)	< 0,001	11 (11,5)	7 (87,5)	11 (100)	13 (54,2)	< 0,001
Engrosamiento del pericardio ^c	0	1 (0,7)	0,735	0	0	1 (9,1)	0	0,137

Tabla 3 (Continuación)
Parámetros de resonancia magnética cardíaca

	Controles poblacionales (n = 50)		Todos los participantes (n = 139)		Manifestaciones pericárdicas y miocárdicas				p
		p		p	No (n=96)	Pericarditis (n = 8)	Miopericarditis (n = 11)	Miocarditis (n = 24)	
Anomalías de la contractilidad del ventrículo izquierdo ^d	0		7 (5,0)	0,112	4 (4,2)	0	0	3 (12,5)	0,291
Al menos 1 criterio complementario	0		48 (34,5)	< 0,001	14 (14,6)	7 (87,5)	11 (100)	16 (66,7)	< 0,001

RMC: resonancia magnética cardíaca.

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

^a El patrón de realce tardío de gadolinio en T₁ fue de carácter no transmural y no isquémico en los 10 pacientes identificados, y se identificó en la pared ventricular izquierda inferolateral (7 pacientes), la pared ventricular izquierda inferior (1 paciente), la pared ventricular izquierda inferoseptal (1 paciente) y las paredes ventricular derecha inferior y ventricular izquierda inferoseptal (1 paciente).

^b Derrame pericárdico > 3 mm.

^c Grosor del pericardio de 3 mm en la RMC de *spin-echo* con ponderación de T₁.

^d Las anomalías de la contractilidad del ventrículo izquierdo consistieron en hipocinesia global (4 pacientes) y regional (3 participantes, 2 casos apicolaterales y 1 medioinferoseptal). A la izquierda, valor de p para las comparaciones entre los controles poblacionales y el conjunto de participantes. A la derecha, valor de p para la comparación entre los 4 grupos participantes.

diagnosticados mediante RT-PCR se muestran en la [tabla 6 del material adicional](#)), 34 (94,4%) presentaron al menos 1 de los 18 síntomas de COVID-19 evaluados (es decir, fiebre, tos persistente o anosmia, cuya presencia, según las guías actuales, requeriría aislamiento y análisis de 27 [75,0%] de estos 36 participantes); 28 (77,8%) habían presentado anteriormente un resultado negativo de la RT-PCR tras mostrar síntomas de SARS-CoV-2 y en 8 (22,2%) no se realizó ninguna RT-PCR.

Hubo un porcentaje menor de participantes diagnosticados mediante una serología positiva con síntomas persistentes al realizar el examen, en comparación con lo observado en los participantes con RT-PCR (18 [50,0%] frente a 73 [70,9%]; p = 0,027); no obstante, la prevalencia de la sospecha clínica de pericarditis, miopericarditis o miocarditis fue alta en ambos grupos ([figura 4](#)).

Alteración de los perfiles de inmunidad humoral y de células inmunitarias en la sangre

En la mayor parte de los participantes en el estudio (101 [73,2%]) se observó una alteración del hemograma en al menos 1 población mayor de células inmunitarias, tal como se observa en la [tabla 4](#) y la [figura 5](#) y se describe con más detalle en las [tablas 7 y 8 del material adicional](#). Las alteraciones más frecuentes consistieron en eosinopenia (38 [27,3%]; p < 0,001) y aumento de los linfocitos T (en especial los CD4⁺CD8^{-/lo} citotóxicos) (24 [17,3%]; p < 0,001) y, en menor grado, también el recuento de linfocitos B (16 casos [11,5%]; p < 0,001). Además, en comparación con los donantes sanos emparejados por edad y sexo, los participantes presentaron una mediana del recuento de basófilos en sangre superior (38 frente a 47 células/ μ l respectivamente; p = 0,007) y monocitos (317 frente a 405 células/ μ l; p < 0,001); en cambio, los participantes presentaron una disminución de la mediana del número de neutrófilos en sangre circulante (3.723 frente a 3.430 células/ μ l; p = 0,010), eosinófilos (157 frente a 74 células/ μ l; p < 0,001) y células plasmáticas (1,7 frente a 0,8 células/ μ l; p < 0,001).

En comparación con los donantes sanos, los participantes con sospecha clínica de pericarditis fueron los que mostraron un valor más alto en el recuento de linfocitos T CD4⁺CD8^{-/lo} (citotóxicos) en sangre (46 frente a 104 células/ μ l; p = 0,003) y presentaron especialmente una disminución del número de eosinófilos (157 frente a 48 células/ μ l; p = 0,049) y (de manera similar a lo observado en los participantes con sospecha clínica de miopericarditis y aquellos con miocarditis) del recuento de células plasmáticas en sangre circulante (1,7 frente a 0,8, 0,4 y 0,7 células/ μ l; p = 0,075, p = 0,018 y p = 0,004 respectivamente). A su vez, los pacientes con sospecha clínica de miocarditis presentaron con mayor frecuencia una disminución del recuento de neutrófilos en sangre (7 [29,2%]; p = 0,011), junto con una disminución del número de linfocitos NK (260 frente a 156 células/ μ l; p = 0,021). Por último, los participantes con sospecha clínica de miopericarditis mostraron perfiles inmunitarios diversos, que fueron más coincidentes con los de miocarditis (7 de los 11 casos; 63,6%) que con los de pericarditis (4 de los 11 casos; 36,4%) ([figura 5B](#)).

En términos generales, no se observaron diferencias importantes entre los participantes con o sin afección pericárdica y miocárdica en cuanto a la frecuencia y las concentraciones de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 IgM, IgG e IgA en plasma ([figura 5C](#)). Es importante señalar que se detectó un solapamiento de los perfiles inmunitarios entre los participantes diagnosticados mediante RT-PCR y los diagnosticados mediante serología.

DISCUSIÓN

En este estudio se examinó la prevalencia de la sospecha clínica de pericarditis y miocarditis en una cohorte de trabajadores

Tabla 4
Distribución de los subgrupos de células inmunitarias mieloides y linfoides en la sangre

	Donantes sanos (n = 463)	Todos los participantes (N = 139)	p	Manifestaciones pericárdicas y miocárdicas				p
				No (n=96)	Pericarditis (n = 8)	Miopericarditis (n = 11)	Miocarditis (n = 24)	
Neutrófilos	3.723 [2.969-4.613]	3.430 [2.633-4.225]	0,010	3.468 [2.647-4.223]	3.013 [2.385-3.699]	3.966 [3.157-4.255]	3.023 [1.966-4.208]	0,491
Casos < p5/> p95	-	18 (12,9)/5 (3,6)	< 0,001/0,001	10 (10,4)/4 (4,2)	1 (12,5)/0	0/0	7 (29,2)/1 (4,2)	0,051/0,844
Eosinófilos	157 [101-249]	74 [47-149]	< 0,001	82 [50-130]	48 [31-189]	59 [46-69]	102 [39-191]	0,463
Casos < p5/> p95	-	38 (27,3)/1 (0,7)	< 0,001/0,231	24 (25,0)/1 (1,0)	4 (50,0)/0	3 (27,3)/0	7 (29,2)/0	0,499/0,929
Basófilos	38 [21-52]	47 [35-62]	0,007	49 [37-62]	34 [23-55]	36 [29-56]	51 [38-65]	0,293
Casos < p5/> p95	-	4 (2,9)/5 (3,6)	< 0,001/< 0,001	2 (2,1)/3 (3,2)	1 (12,5)/1 (2,5)	1 (9,1)/1 (9,1)	0/1 (4,2)	0,169/0,719
Monocitos	317 [245-433]	405 [328-523]	< 0,001	418 [345-533]	369 [307-424]	404 [347-476]	358 [282-574]	0,724
Casos < p5/> p95	-	3 (2,2)/8 (5,8)	0,012/< 0,001	3 (3,1)/5 (5,2)	0/1 (12,5)	0/0	0/2 (8,3)	0,712/0,639
Células dendríticas	29 [20-35]	28 [20-35]	0,561	28 [20-35]	28 [20-33]	29 [18-42]	23 [19-35]	0,920
Casos < p5/> p95	-	14 (10,2)/5 (3,6)	< 0,001/< 0,001	11 (11,7)/5 (5,3)	0/0	1 (9,1)/0	2 (8,3)/0	0,755/0,508
Linfocitos	1.675 [1.332-2.223]	2.221 [1.717-2.563]	< 0,001	2.294 [1.854-2.760]	1.990 [1.555-2.422]	1.660 [1.379-2.089]	1.998 [1.619-2.439]	0,055
Casos < p5/> p95	-	3 (2)/8 (6)	0,012/< 0,001	1 (1,0)/6 (6,3)	1 (12,5)/1 (12,5)	1 (9,1)/0	0/1 (4,2)	0,054/0,683
Linfocitos T	1.246 [943-1.642]	1.652 [1.348-1.985]	< 0,001	1.747 [1.417-2.003]	1.417 [1.194-1.938]	1.350 [1.186-1.621]	1.635 [1.309-2.018]	0,102
Casos < p5/> p95	-	1 (1)/10 (7)	0,231/< 0,001	0/8 (8,3)	0/1 (12,5)	1 (9,1)/0	0/1 (4,2)	0,304/0,636
Linfocitos NK	260 [162-372]	213 [137-321]	0,427	237 [143-337]	233 [142-281]	120 [76-321]	156 [137-248]	0,230
Casos < p5/> p95	-	9 (6,5)/6 (4,3)	< 0,001/0,001	5 (5,2)/5 (5,2)	0/0	3 (27,3)/0	1 (4,2)/1 (4,2)	0,003/0,791
Linfocitos B	154 [108-228]	208 [158-297]	< 0,001	234 [175-327]	233 [119-443]	174 [153-188]	181 [136-230]	0,020
Casos < p5/> p95	-	2 (1,4)/16 (11,5)	0,053/< 0,001	1 (1,0)/10 (12,5)	1 (12,5)/2 (25,0)	0/0	0/2 (8,3)	0,525/0,362
Células plasmáticas	2 [0,8-3]	0,8 [0,3-2]	< 0,001	0,9 [0,5-2]	1 [0,2-1]	0,4 [0,3-0,8]	1 [0,3-2]	0,362
Casos < p5/> p95	-	11 (7,9)/1 (0,7)	< 0,001/0,231	7 (7,3)/1 (1,0)	0/0	2 (18,2)/0	2 (8,3)/0	0,506/0,929

NK: natural killer.

Los valores expresan mediana [intervalo intercuartílico] del número de células/ μ l en sangre o n (%) de casos inferiores al quinto percentil (< p5) y superiores 95 (> p95) para cada subgrupo celular en los donantes sanos emparejados por edad. Izquierda: valor de p para las comparaciones entre los donantes sanos y el conjunto de participantes. Derecha: valor de p para la comparación entre los 4 grupos participantes. En las comparaciones de los donantes sanos con el conjunto de todos los participantes, se aplica un ajuste por edad y sexo.

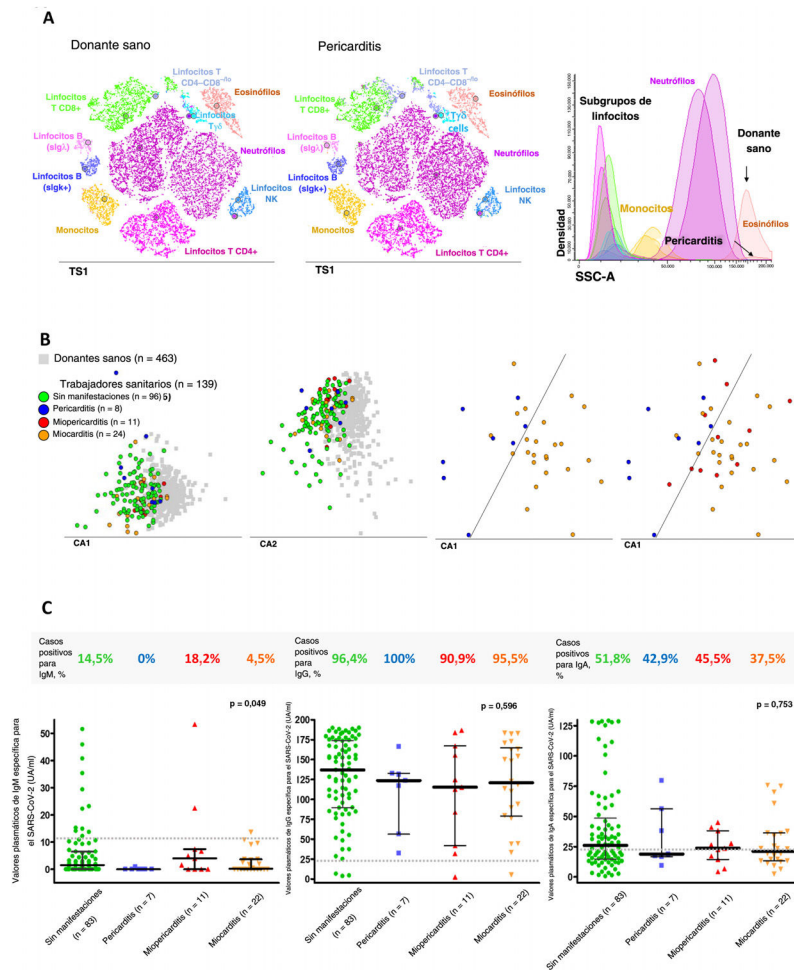


Figura 5. Perfiles alterados de células inmunitarias y concentración sérica de anticuerpos en trabajadores sanitarios según la presencia o ausencia de pericarditis, miopericarditis o miocarditis. A: representación gráfica en t-SNE de la distribución de las principales poblaciones de células inmunitarias en la sangre de un donante sano (izquierda) y un participante con diagnóstico de pericarditis (gráfico central) que muestra tanto el aumento de linfocitos Tab + CD4 CD8⁻¹⁰ como la disminución del recuento de eosinófilos en sangre. B: representación gráfica bidimensional de los gráficos del análisis canónico (discriminante lineal) multivariante, en la que se observan perfiles globales de células inmunitarias diferentes en la sangre de los participantes con infección por SARS-CoV-2 previa (n = 139; círculos de color) en comparación con los donantes sanos de la misma edad (n = 463; cuadrados grises) (2 gráficos de la izquierda); se observaron también perfiles de células inmunitarias claramente diferenciados en los participantes con diagnóstico de pericarditis (círculos azules) o miocarditis (círculos naranja); la mayoría de los casos de miopericarditis (círculos rojos) tenían en común una alteración del perfil de células inmunitarias en la sangre similar al observado en la miocarditis. C: frecuencia y cantidad de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 determinados en el plasma de 123/139 participantes. CA: análisis canónico (correlación); IgG: inmunoglobulina G; NK: natural killer; t-SNE: algoritmo de inclusión de valores vecinos estocástica con la distribución de t (abreviado en las representaciones gráficas como TS1); SCC: dispersión de luz hacia los lados (es decir, granularidad celular).

retrospectivo inicial realizado en 26 pacientes con neumonía por COVID-19 que presentaron síntomas cardiacos durante la hospitalización reveló edema miocárdico en un 54% de los pacientes y realce tardío con gadolinio en un 31%¹⁶. Observaciones similares en un estudio prospectivo de 100 pacientes que se recuperaron de neumonías por COVID-19 indicaron que había edema miocárdico en un 60% de los casos y realce tardío de gadolinio en un 32%¹⁷. Nuestras observaciones, principalmente en participantes no hospitalizados (83,5%) entre los que también había diagnosticados mediante serología (25,9%), mostraron unos porcentajes de lesión miocárdica en la RMC (en especial edema miocárdico) inferiores a las de los estudios antes mencionados, que concuerdan más con las tasas de lesión miocárdica observadas en la gripe (en la que se ha descrito aumento de las enzimas cardiacas y aparición de signos electrocardiográficos, ecocardiográficos e histológicos en aproximadamente una tercera parte de los casos¹⁹). En 2 recientes estudios anatomopatológicos *post mortem* de pacientes con neumonías por COVID-19, se ha observado miocarditis linfocítica en el 14,3 y el 26,7% de los casos, lo cual concuerda más con nuestras observaciones (el 17,3% con miocarditis aislada y el 25,2%

con cualquier grado de afección del miocardio en la RMC)^{20,21}. Además, la lesión del pericardio después de la COVID-19 tiene alta prevalencia; en un reciente estudio de 54 estudiantes deportistas consecutivos con un resultado positivo para el SARS-CoV-2 en la RT-PCR o en la serología, se ha observado inflamación del pericardio, con un derrame pericárdico asociado en el 39,5% de los casos, lo cual es similar al 30,2% de casos de derrame pericárdico observado en nuestro estudio. Es de destacar que los deportistas presentaron valores aumentados del tiempo de relajación en T₁ nativo en el 19,0% de los casos, pero los resultados de T₂ nativo fueron normales en todos los participantes²².

Es importante señalar que la evaluación clínica de nuestros participantes con sospecha de pericarditis y miocarditis mostró estabilidad clínica, y ningún participante sufrió un derrame pericárdico grave, insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda (solo 3 participantes con miocarditis mostraron anomalías de la contractilidad segmentaria). Sin embargo, serán necesarios estudios de seguimiento para determinar la evolución de las secuelas cardiacas observadas incluso en los participantes asintomáticos y paucisintomáticos después de la infección por

SARS-CoV-2. Los participantes a los que se diagnosticó una infección previa mediante serología, que era más probable que estuvieran asintomáticos o presentaran síntomas leves y podrían ser más representativos de los casos detectados en los estudios de seroprevalencia en toda la población^{6,7}, mostraron también una elevada prevalencia de manifestaciones pericárdicas y miocárdicas, si bien fue inferior a la observada en los participantes con una RT-PCR positiva (7 [19,4%] frente a 36 [35,0%]; $p = 0,097$).

Actualmente hay gran interés por las secuelas a largo plazo de la COVID-19. Resulta intrigante que hubiera una sospecha clínica de manifestaciones pericárdicas y miocárdicas mucho tiempo después de la infección por SARS-CoV-2 (más de 10 semanas después del pródromo vírico inicial de la infección), así como en algunos pacientes actualmente asintomáticos (9 casos; 1 de cada 5 casos finales de sospecha clínica de un diagnóstico de pericarditis, miopericarditis o miocarditis). Es posible que estas manifestaciones a largo plazo se deban a una respuesta inmunitaria innata y adaptativa inadecuada; los datos relativos a las consecuencias inmunitarias a más largo plazo de una infección por SARS-CoV-2 previa son muy escasos⁵, y ningún estudio se ha centrado específicamente en el contexto de la pericarditis y la sospecha clínica de miocarditis. En este estudio, una investigación detallada de la distribución de las poblaciones principales y secundarias de células inmunitarias en la sangre puso de manifiesto una alta frecuencia de perfiles inmunitarios con alteración generalizada.

Varias de las alteraciones de las células inmunitarias identificadas son parecidas a las anomalías descritas durante la infección activa en la población general con COVID-19, como la disminución del recuento de eosinófilos y linfocitos NK²³. El patrón general que surge en este estudio es un perfil inmunitario singular asociado al SARS-CoV-2. Por ejemplo, aunque la disminución del recuento de eosinófilos en sangre se ha descrito en los participantes infectados por la gripe²⁴, no se ha descrito todavía ninguna asociación con un aumento del recuento de linfocitos T citotóxicos (CD4⁺CD8^{-/lo}) y plasmablastos en sangre, como la que se ha identificado en participantes con infección por el VIH sin eosinopenia²⁵. Un análisis más detallado de los perfiles inmunitarios alterados en los diferentes grupos de participantes puso de relieve que, en los casos de sospecha clínica de miopericarditis o miocarditis, hubo un recuento de linfocitos más próximo al normal, pero con una reducción del número de eosinófilos y linfocitos NK en sangre circulante. Un perfil singular de este tipo se parece al que se ha descrito recientemente durante la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2, y ello apunta a una respuesta citotóxica continua, con aumento de la migración tisular o la muerte por apoptosis de subgrupos específicos de células citotóxicas. Estos resultados indican que puede producirse una respuesta humoral menos pronunciada (que podría ser insuficiente) o tardía en estos participantes, y ello puede conducir a una reducción local de la neutralización, opsonización o eliminación del virus en el perimicardio; la persistencia local del virus podría favorecer un aumento del alojamiento (*homing*) tisular (o una muerte temprana) de los eosinófilos y los monocitos inmunomoduladores e intermedios, además de las células citotóxicas (efectoras). Así pues, de manera similar a lo que ocurre con la gripe²⁶, aunque la neumonía por SARS-CoV-2 es la complicación más ampliamente identificada, el coronavirus podría desencadenar también una pericarditis o una miocarditis como parte de la respuesta inmunitaria del huésped, más que por una miocarditis causada por el virus en sí. En este sentido, están empezando a describirse casos de afección cardiaca después de la segunda dosis de la vacuna contra la COVID-19²⁷.

Limitaciones

La principal limitación de este estudio es que la sospecha clínica de miocarditis no se confirmó mediante una biopsia endomio-

cárdica. Los parámetros de T₁ y T₂ de la RMC, aun siendo significativos, mostraron diferencias pequeñas entre los participantes con infección por SARS-CoV-2 y el grupo de control. El análisis del estudio se limitó a trabajadores sanitarios y, por consiguiente, tiene una posibilidad limitada de generalización externa a otros contextos distintos de la asistencia sanitaria. Sin embargo, el punto fuerte de este estudio es la adición de participantes no hospitalizados, así como la inclusión de participantes no diagnosticados por serología de una infección anterior por SARS-CoV-2, que mostraron también gran prevalencia de afección pericárdica y miocárdica.

CONCLUSIONES

En este estudio se pone de manifiesto que la sospecha clínica de pericarditis y miocarditis es frecuente entre los trabajadores sanitarios después de una infección por SARS-CoV-2, así como en algunas personas actualmente asintomáticas. Además, se presenta evidencia que indica una alteración de la distribución de células inmunitarias en la sangre que afecta tanto a las células que participan en la respuesta inmunitaria innata (p. ej., eosinófilos, monocitos y linfocitos NK) como a las que intervienen en las respuestas de inmunidad adaptativa celular (como los linfocitos T citotóxicos) y humoral (como los linfocitos B y las células plasmáticas). Así pues, la afección pericárdica y miocárdica tras la infección por SARS-CoV-2 podría ser consecuencia indirecta de esta respuesta inmunitaria del huésped. Estas observaciones podrían indicar la aparición tardía de secuelas cardiacas después de una infección por SARS-CoV-2.

FINANCIACIÓN

Este estudio contó con el apoyo de CIBERCV (CB16/11/00374) y CIBERONC (CB16/12/00400) y la subvención COV20/00386 del Instituto de Salud Carlos III y FEDER, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid, España, y por GRS COVID 26/A/20 de la Gerencia Regional de Salud, Junta de Castilla y León, España.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

R. Eiros y M. Barreiro-Pérez contribuyeron por igual a este trabajo y comparten la primera autoría.

A. Orfao y P.L. Sánchez contribuyeron por igual a este trabajo y comparten la última autoría.

R. Eiros, M. Barreiro-Pérez, J. Almeida, J.L. Bravo-Grande, A. Orfao y P.L. Sánchez concibieron y diseñaron el estudio. R. Eiros, M. Barreiro-Pérez, A. Orfao, P.L. Sánchez participaron en la búsqueda bibliográfica; R. Eiros, S. Merchán, I. Toranzo participaron en la evaluación clínica de los participantes; S. Merchán, C. Sánchez-Pablo, I. Toranzo, E. Díaz-Peláez, L. Macías-Álvarez participaron en la obtención de los datos clínicos; M. Barreiro-Pérez, A. Martín-García participaron en el análisis de los datos (RMC); E. Villacorta, D. González-Calle participaron en el análisis de los datos (ECG); A. Pérez-Pons, A. Torres-Valle, O. Pérez-Escorza, B. Fuentes-Herrero realizaron los experimentos inmunofenotípicos y de serología y obtuvieron los datos; J. Almeida, B. Fuentes-Herrero, G. Oliva-Ariza, Q. Lecrevisse, R. Fluxa y A. Orfao participaron en el análisis y la interpretación de los datos (determinación de inmunofenotipo y serología); R. Eiros, M. Barreiro-Pérez, A. Martín-García, E. Villacorta, A. Orfao y P.L. Sánchez participaron en la interpretación de los datos; M. Barreiro-Pérez, J. Almeida, J.L. Bravo-Grande, A. Orfao y P.L. Sánchez participaron en la redacción del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Orfao y J. Almeida declaran ser dos de los inventores de la patente europea 119646NL00 propiedad de EuroFlow, registrada en noviembre de 2019 (*Means and methods for multiparameter flow cytometry based leukocyte subsetting*) y A. Orfao y J. Almeida son también autores de la patente WO 2010/140885A1 de PCT (*Methods, reagents and kits for flow cytometric immunophenotyping*). El programa informático Infinicyt se basa en la propiedad intelectual de la Universidad de Salamanca de España. Todos los derechos de propiedad intelectual y patentes relacionadas se han licenciado a Cytognos (Salamanca) y Becton/Dickinson Biosciences (San José, Estados Unidos), y estas empresas pagan derechos de autor al *EuroFlow Consortium*. Estos derechos de autor se usan exclusivamente para continuar la colaboración *EuroFlow* y la sostenibilidad del *EuroFlow Consortium*. No hay otros conflictos de intereses relacionados con este estudio.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Cada vez es mayor la evidencia de secuelas cardíacas después de la infección por SARS-CoV-2.
- Aunque la pericarditis y la miocarditis son 2 de las manifestaciones cardíacas más frecuentes tras una infección vírica, la bibliografía con revisión externa publicada se limita a presentaciones de casos aislados de pericarditis y pequeños estudios de observación de miocarditis, principalmente en pacientes hospitalizados con una RT-PCR positiva y neumonía por COVID-19, y ello es insuficiente para generalizar las conclusiones acerca de la prevalencia real de la afección pericárdica y miocárdica después de una infección por SARS-CoV-2.
- No hay ningún estudio en el que se hayan investigado las consecuencias inmunitarias de la infección por SARS-CoV-2 en el contexto de la pericarditis y la miocarditis.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La prevalencia de pericarditis y miocarditis con estabilidad clínica después de una infección por SARS-CoV-2 es elevada y se da en hasta un 31% de los casos y también en algunos de los participantes actualmente asintomáticos (1 de cada 5 casos diagnosticados), en relación con una notable alteración de los perfiles de células inmunitarias en la sangre.
- Las mujeres mostraron una mayor probabilidad de sufrir pericarditis o miocarditis.
- La pericarditis y la miocarditis clínicas se asocian con unos perfiles específicos de células inmunitarias, y ello abre el camino a un mejor conocimiento de los mecanismos inmunitarios involucrados. A este respecto, está empezando a describirse afección pericárdica y miocárdica después de la vacunación contra la COVID-19.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boukhris M, Hillani A, Moroni F, et al. Cardiovascular Implications of the COVID-19 Pandemic: A Global Perspective. *Can J Cardiol.* 2020;36:1068–1080.
2. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181:1036–1045e9.
3. Adler Y, Charron P, Imazio M, 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;36:2921–2964.
4. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. *Myocarditis Lancet.* 2012;379:738–747.
5. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020;52:910–941.
6. Stringhini S, Wisniak A, Piumatti G, et al. Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies in Geneva, Switzerland (SEROCoV-POP): a population-based study. *Lancet.* 2020;396:313–319.
7. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet.* 2020;396:535–544.
8. Barreiro-Pérez M, Tundidor-Sanz E, Martín-García A, et al. First Magnetic Resonance Managed by a Cardiology Department in the Spanish Public Healthcare System. Experience and Difficulties of an Innovative Model. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:365–372.
9. Melero-Alegria JI, Cascon M, Romero A, et al. SALMANTICOR study. Rationale and design of a population-based study to identify structural heart disease abnormalities: a spatial and machine learning analysis. *BMJ Open.* 2019;9:e024605.
10. Botafogo V, Pérez-Andrés M, Jara-Acevedo M, et al. Age Distribution of Multiple Functionally Relevant Subsets of CD4+ T Cells in Human Blood Using a Standardized and Validated 14-Color EuroFlow Immune Monitoring Tube. *Front Immunol.* 2020;11:166.
11. Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation: Expert Recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3158–3176.
12. Imazio M, Trinchero R. Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol.* 2008;127:17–26.
13. Flores-Montero J, Grigore G, Fluxá R, et al. EuroFlow Lymphoid Screening Tube (LST) data base for automated identification of blood lymphocyte subsets. *J Immunol Methods.* 2019;475:112662.
14. Shah Z, Mohammed M, Vuddanda V, Ansari MW, Masoomi R, Gupta K. National Trends, Gender Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Myocarditis. *Am J Cardiol.* 2019;124:131–136.
15. Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020;588:315–320.
16. Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in recovered COVID-19 patients identified by magnetic resonance imaging. *JACC: Cardiovasc Imaging.* 2020;13:2330–2339.
17. 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.
18. Kotecha T, Knight DS, Razvi Y, et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2021;42:1866–1878.
19. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11:372–393.
20. Basso C, Leone O, Rizzo S, et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study. *Eur Heart J.* 2020;41:3827–3835.
21. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, et al. COVID-19-associated Non-Occlusive Fibrin Microthrombi in the Heart. *Circulation.* 2021;143:230–243.
22. Brito D, Meester S, Yanamala N, et al. High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:541–555.
23. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan. *China Clin Infect Dis.* 2020;71:762–768.
24. Flick H, Drescher M, Prattes J, et al. Predictors of H1N1 influenza in the emergency department: proposition for a modified H1N1 case definition. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:O105–8.
25. Chou A, Serpa JA. Eosinophilia in patients infected with human immunodeficiency virus. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12:313–316.
26. Gopal R, Marinelli MA, Alcorn JF. Immune Mechanisms in Cardiovascular Diseases Associated With Viral Infection. *Front Immunol.* 2020;11:570681.
27. Bautista García J, Peña Ortega P, Bonilla Fernández JA, Cárdenes León A, Ramírez Burgos L, Caballero Dorta E. Acute myocarditis after administration of the BNT162b2 vaccine against COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:812–814.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.021>