

Mecanismos del Ictus Hemorrágico en Adultos Mayores con COVID-19

Carta al Editor

Paulina Elizabeth Bombón-Albán¹

¹ Departamento de Neurología, Neuromedicenter, Quito, Ecuador

Fecha de recepción del manuscrito: 31/Julio/2021

Fecha de aceptación del manuscrito: 31/Agosto/2021

Fecha de publicación: 01/Septiembre/2021

DOI: 10.5281/zenodo.5368819

ESTIMADO EDITOR,

La evidencia fisiopatológica primaria de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) reveló complicaciones respiratorias y cardiovasculares, agudas y crónicas, en los pacientes infectados con el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Los informes emergentes reportaron que la infección por el SARS-CoV-2 desarrolla una variedad de complicaciones neurológicas.¹ Estas complicaciones son producidas por el contacto directo del SARS-CoV-2 con el sistema nervioso o por un impacto indirecto de la respuesta inmune durante o después de la infección.² Como estimación, se encontró que del total de casos de COVID-19 aproximadamente el 35.6% exhibían múltiples manifestaciones neurológicas. No obstante, las complicaciones neurológicas son evidentes en todos los grupos de edad, los adultos mayores con COVID-19 presentan un riesgo notablemente alto.¹ La disfunción neurológica de COVID-19 abarcan un espectro de síntomas leves como cefalea, anosmia, ageusia y complicaciones graves que incluyen el ictus, meningitis, encefalitis, estado epiléptico y síndrome de Guillain-Barre.³ El ictus es una complicación neurológica informada de COVID-19, particularmente en los adultos mayores.^{4,5} Li y cols., informaron un riesgo de ictus isquémico del 5% y de ictus hemorrágico del 0.5% en pacientes con COVID-19, con la mayor prevalencia en los adultos mayores con factores de riesgo vascular y trombótico subyacentes como hipertensión, diabetes y niveles de dímero D en plasma elevado.^{3,6} La letalidad entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 con ictus agudo también es extre-

madamente alta. Los estudios han observado tasas de letalidad del 31.5% al 34.4%, con mayor impacto en los adultos mayores.^{7,8} Los adultos mayores sobrevivientes de ictus poseen un mayor riesgo de infección grave y sufren una mayor letalidad, probablemente relacionada con sus comorbilidades subyacentes.⁹

El ictus hemorrágico puede resultar de una infección viral del sistema nervioso central que compromete la unidad neurovascular, la evidencia disponible sugiere que la infección por el SARS-CoV-2 puede aumentar en gran medida la incidencia de ictus hemorrágico, especialmente en casos de pacientes de riesgo. Los adultos mayores fueron el grupo de edad más afectado por COVID-19, lo que propone que el envejecimiento es un factor de riesgo importante. Por lo tanto, parece lógico que el riesgo de ictus hemorrágico en pacientes con COVID-19 aumentaría significativamente con la edad.¹⁰ Camacho y cols., informaron que la edad es un factor de riesgo importante de ictus hemorrágico, su estudio destaca varios procesos y patologías relacionados con la edad, que incluyen microembolismo cerebral, lesiones de la sustancia blanca, engrosamiento de la membrana basal vascular y aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, que determinan el daño endotelial, cambios en la elasticidad de los vasos y las consiguientes fluctuaciones en el flujo sanguíneo y la presión arterial (PA) que causan pérdida de la autorregulación y aumentan el riesgo de ictus como la hemorragia intracerebral (HIC).¹¹

La expresión de enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) en las neuronas plantea ser un factor significativo en los casos de COVID-19¹¹⁻¹³ asociados con ictus hemorrágico.¹⁰ La regulación a la baja de la expresión de ECA2 puede aumentar el riesgo de ictus hemorrágico de varias formas:

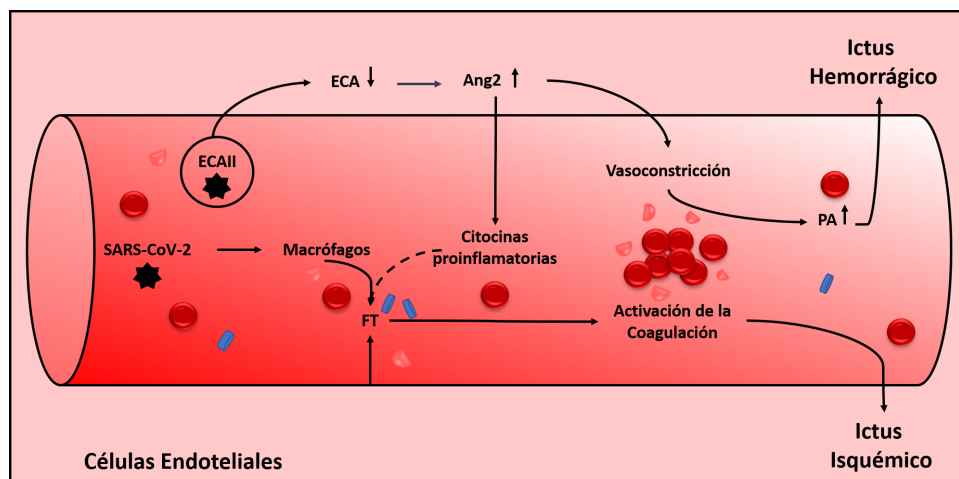


Fig. 1: Afectación del Sistema Vascular por el SARS-CoV-2. Cuando el virus del SARS-CoV-2 invade el cuerpo humano, los macrófagos derivados de monocitos activados pueden liberar cantidades masivas de citocinas proinflamatorias como IL y FNT para combatir la infección. Además, cuando los receptores ECA2 en la superficie celular están ocupados por el SARS-CoV-2, la expresión y función de ECA2 se reducen, aumenta la Ang2 en el suero, lo que también tiene un efecto proinflamatorio. Estas citocinas proinflamatorias pueden inducir la expresión de FT. El FT expresado por macrófagos derivados de monocitos activados y células endoteliales puede activar la vía de coagulación extrínseca, lo que conduce al depósito de fibrina y la coagulación de la sangre. Todos estos factores pueden aumentar el riesgo de ictus isquémico. Por otro lado, la tormenta de citocinas inducidas por la infección por el SARS-CoV-2 pueden provocar la ruptura de la barrera hematoencefálica, provocando así un ictus hemorrágico. Además, la unión del SARS-CoV-2 a los receptores ECA2 puede aumentar la síntesis de Ang2 y, por lo tanto, puede elevar la PA y aumentar el riesgo de ictus hemorrágico.

IL, interleucina; FNT, factor de necrosis tumoral; ECA2, enzima convertidora de angiotensina II; Ang 2, Angiotensina II; FT, factor tisular; PA, presión arterial. **Nota:** Adaptado de “COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management”, de Z Wang et al, 2020, *Frontiers in Neurology*, 11, p.4 (<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.571996>).¹⁷ CC-BY.

a) la deficiencia de ECA2 en el cerebro puede alterar la función endotelial de las arterias cerebrales, lo que aumenta 4 veces el riesgo de ictus, incluido el ictus hemorrágico,^{10,14} b) la regulación a la baja de la expresión de ECA2 puede aumentar los niveles de Angiotensina II, que actuando sobre los receptores Ang-II tipo I pueden elevar la PA y facilitar la hipertrofia y la fibrosis,¹⁰ c) la disminución de la expresión de ECA2 también conduciría a una generación reducida de Ang (1-7) y una depresión de la señalización de Ang (1-7) / MasR, evitando así sus acciones vasodilatadoras, inhibitorias del crecimiento y antifibróticas^{15,16} (Figura 1).¹⁷

Requiere especial atención el hecho de que COVID-19 puede exacerbar cualquier hipertensión subyacente y poner a los pacientes en mayor riesgo de ictus hemorrágico. Varios mecanismos pueden contribuir al ictus hemorrágico en pacientes hipertensos infectados con el SARS-CoV-2 estos incluyen la necrosis fibrinoide, promovida por el aumento de la presión vascular,¹⁸ y extensas alteraciones estructurales y funcionales en el endotelio y el músculo liso de las arterias intracerebrales, a menudo agravadas por la aterosclerosis, especialmente en los adultos mayores.¹⁹ Además, existe una estrecha relación entre la variabilidad de la PA sistólica (VPAS) y el mal pronóstico de ictus hemorrágico. Divani y cols., comunicaron que una VPAS elevada en las primeras 24 horas del ingreso se relacionó con un pronóstico intrahospitalario desfavorable en pacientes con HIC.²⁰ Dado que pueden producirse elevaciones de la PA resultantes de la regulación a la baja de la expresión de ECA2 después de la infección por el SARS-CoV-2, puede haber una VPAS más alta al ingreso en pacientes con ictus hemorrágico afectados por

COVID-19. Por lo tanto, el manejo de la PA puede requerir atención adicional durante el ictus hemorrágico en los adultos mayores con COVID-19, ya que tanto los niveles altos y fluctuaciones de la PA son los principales determinantes del pronóstico de HIC.¹¹ Asimismo, el ictus se manifestó en los adultos mayores con frecuencia por delirium y/o estado de alteración del despertar, y el territorio de la arteria cerebral media fue la región cerebral más frecuentemente afectada.

Finalmente, COVID-19 surgió como una nueva enfermedad infecciosa humana causada por el SARS-CoV-2, un nuevo coronavirus. Una proporción significativa de los casos de COVID-19, especialmente los adultos mayores, manifiestan síntomas neurológicos, en lugar de respiratorios al ingreso y pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ictus hemorrágico. Los mecanismos por los cuales COVID-19 puede promover el ictus hemorrágico en los adultos mayores aún no están claros, pero pueden implicar la regulación a la baja de la expresión de ECA2 secundaria a la unión del SARS-CoV-2 a los receptores de ECA2 neurovasculares.

REFERENCIAS

- [1] Kalra RS, Dhanjal JK, Meena AS, Kalel VC, Dahiya S, Singh B, et al. COVID-19, Neuropathology, and Aging: SARS-CoV-2 Neurological Infection, Mechanism, and Associated Complications. *Front. Aging Neurosci.* 2021;13:662786. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.662786>
- [2] Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767-83. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)

- [3] Mainali S, Darsie ME. Neurologic and Neuroscientific Evidence in Aged COVID-19 Patients. *Front Aging Neurosci.* 2021;23(13):648662. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.648662>
- [4] Berardelli A, Silani V, Barone P, Calabresi P, Girlanda P, Lopiano L, et al. Neurology and the COVID-19 emergency. *Neurol Sci.* 2020;41(6):1343-44. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04465-8>
- [5] Josephson SA, Kamel H. Neurology and COVID-19. *JAMA.* 2020;324(12):1139-40. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.14254>
- [6] Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020;5(3):279-84. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000431>
- [7] Fridman S, Bres Bullrich M, Jimenez-Ruiz A, Costantini P, Shah P, Just C, et al. Stroke risk, phenotypes, and death in COVID-19: Systematic review and newly reported cases. *Neurology.* 2020;95(24):e3373-85. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010851>
- [8] Nannoni S, De Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke.* 2021;16(2):137-49. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
- [9] Gaurav A, Giuseppe L, Brandon Michael. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020;15(4):385-89. <https://doi.org/10.1177/1747493020921664>
- [10] Wang H, Tang X, Fan H, Luo Y, Song Y, Xu Y, et al. Potential mechanisms of hemorrhagic stroke in elderly COVID-19 patients. *Aging.* 2020;12(11):10022-34. <https://doi.org/10.18632/aging.103335>
- [11] Camacho E, LoPresti MA, Bruce S, Lin D, Abraham M, Appelboom G, et al. The role of age in intracerebral hemorrhages. *J Clin Neurosci.* 2015;22(12):1867-70. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.04.020>
- [12] Xu J, Lazartigues E. Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus. *Cell Mol Neurobiol.* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00915-1>
- [13] Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem.* 2008;107(6):1482-94. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05723.x>
- [14] Peña Silva RA, Chu Y, Miller JD, Mitchell II, Penninger JM, Faraci FM, et al. Impact of ACE2 deficiency and oxidative stress on cerebrovascular function with aging. *Stroke.* 2012;43(12):3358-63. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.667063>
- [15] Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension.* 2014;64(6):1368-75. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743>
- [16] Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, De Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci.* 2003;100(14):8258-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1432869100>
- [17] Wang Z, Yang Y, Liang X, Gao B, Liu M, Li W, et al. COVID-19 Associated Ischemic Stroke and Hemorrhagic Stroke: Incidence, Potential Pathological Mechanism, and Management. *Front. Neurol.* 2020;11:571996. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.571996>
- [18] Lammie GA. Hypertensive cerebral small vessel disease and stroke. *Brain Pathol.* 2002;12(3):358-70. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2002.tb00450.x>
- [19] Johansson BB. Hypertension mechanisms causing stroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1999;26(7):563-5. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.1999.03081.x>
- [20] Divani A, Liu X, Di Napoli M, Lattanzi S, Ziai W, James M, et al. Blood Pressure Variability Predicts Poor In-Hospital Outcome in Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2019;50(8):2023-29. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025514>