

SARS-CoV-2 Como Factor de Riesgo Vascular

Editorial

Luis Manuel Murillo-Bonilla

Neurologo Vascular y editor en Jefe de Revista de Medicina Clínica

Fecha de recepción del manuscrito: 29/05/2020

Fecha de aceptación del manuscrito: 30/05/2020

Fecha de publicación: 31/05/2020

DOI: 10.5281/zenodo.3872363

Nos ha tocado vivir una época compleja llena de cambios culturales y económicos, pero sin duda, los cambios en salud han sido aún más impactantes para el desarrollo y la calidad de vida del ser humano, esto último, puesto en evidencia por la pandemia de la enfermedad llamada COVID-19, producida por el coronavirus SARS-CoV-2, pandemia que iniciando en diciembre de 2019, nos tiene ahora en el pico máximo de contagio buscando como detenerla, sin lograr encontrar aún la solución. Estos grandes retos en la salud pública expresan imparativos un nuevo paradigma a resolver, que sin duda, cambiará nuestra forma de ver la vida.

Al día de hoy, viernes 29 de mayo de 2020, se han detectado más de 5 millones 704 mil casos confirmados, con más de 357 mil muertes a nivel mundial. En México, en la misma fecha, los casos confirmados son 84 mil 627, y se han producido 9 mil 415 defunciones, haciendo de ésta, una de las peores pandemias que ha vivido la humanidad.¹

Conforme avanzan los grandes descubrimientos en salud, se fortalecen los sistemas de salud a nivel mundial por un mayor crecimiento económico, y se consolidan las líneas de investigación y protocolos de salud pública, la esperanza de vida del ser humano ha crecido a niveles por arriba de los 82 años en algunos países con economías consolidadas, y solo pocos eventos a nivel mundial han desplomado esta esperanza de vida como las guerras mundiales y algunas pandemias (figura 1). Si esta pandemia producida por SARS-CoV-2 ocasionará una disminución en la esperanza de vida a nivel mundial aun no lo sabemos, pero los números actuales y la duración de la misma, aunado a una terrible depresión económica, hacen pensar que así sucederá.

¿Qué es SARS-CoV-2?

SARS-CoV-2 es un virus que pertenece al grupo de los coronavirus. Estos son virus del orden de los Nidoviridae, familia Coronaviridae. Son virus pequeños de 26 a 32 Kbs, formados por ARN de cadena sencilla, y que estructuralmente están formados por 4 proteínas llamadas S (superficie), N (nuclear), M (membrana) y E (envoltura). Los Coronavirus poseen una gran capacidad de mutación y recombinación, y son capaces de producir infecciones respiratorias y gastrointestinales comunes. A diferencia del resto de la familia de los coronavirus, SARS-CoV-2 ha sido relacionada además de infecciones respiratorias y gastrointestinales, con enfermedades cardio y cerebrovasculares.^{3,4}

Los Coronavirus están divididos en 4 grupos (α , β , γ y δ), siendo los grupos α y β los responsables del 15% al 30% de los resfriados comunes. Dentro de los grupos α y β que producen infecciones en el ser humano, son los grupos beta los que han producido las enfermedades asociadas a síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (SARS de sus siglas en inglés) como las producidas por el virus SARS-CoV, MERS-CoV y ahora el SARS-CoV-2.⁴

Los coronavirus son virus transmitidos de animales salvajes al ser humano, animales como murciélagos o aves, que a su vez transmiten el virus a animales domésticos o de granjas, que al ser ingeridos o estar en contacto con el ser humano, transmiten la enfermedad. En el caso de los virus SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2, los animales portadores han sido identificados como camellos, murciélagos y algunos roedores.

La infectividad de los coronavirus se explica por la afinidad de la proteína S (superficie) también llamada Spike a diferentes proteínas del ser humano. En especial las formas

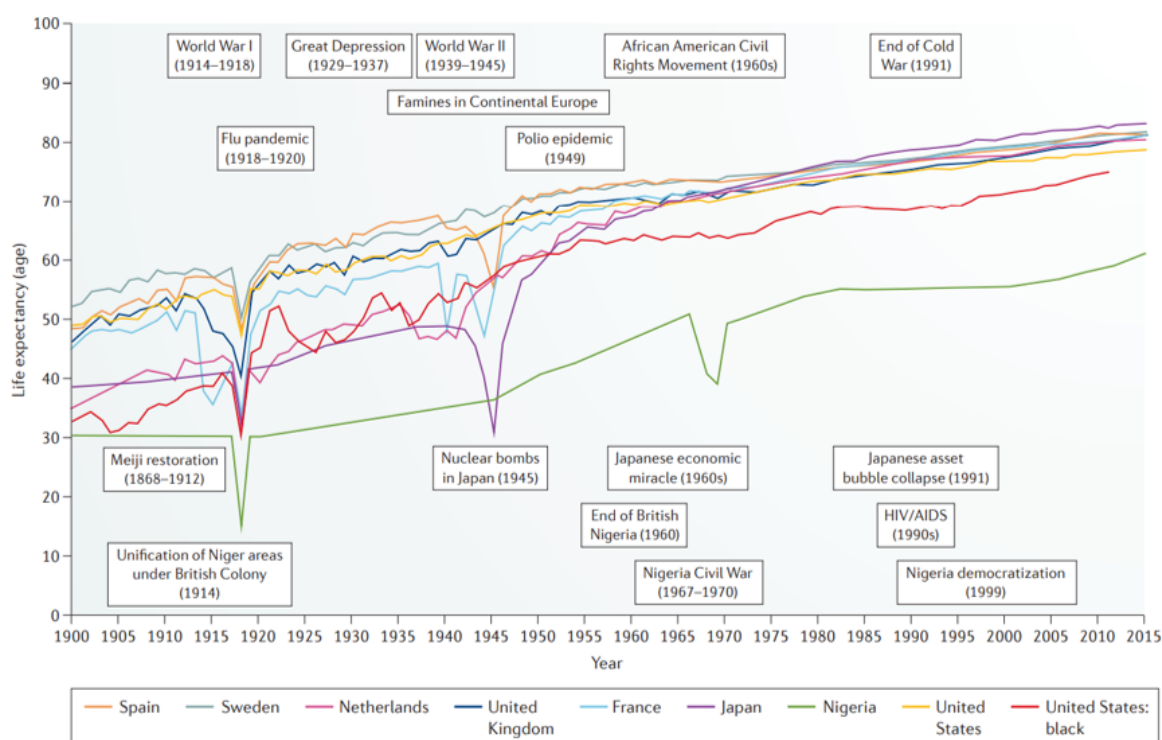


Fig. 1: Modificación en la esperanza de vida a través de los años. Tomado de Wu YT, et al.²

graves que producen dificultad respiratoria, han sido asociadas a la unión de la proteína S con receptores de proteínas involucradas en la fisiopatología de la diabetes mellitus (MERS-CoV con el receptor de la DPP4 (Dipeptidil Peptidasa 4), y en la fisiopatología de la hipertensión arterial (SARS-CoV y SARS-CoV-2 con el receptor ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2)). De ahí que las infecciones por estos virus (SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2) pudieran estar relacionadas con la alta frecuencia de eventos vasculares en pacientes con estas enfermedades.

El virus SARS-CoV fue responsable de la epidemia de síndrome de dificultad respiratoria producida en noviembre de 2002 e iniciada en Guangdong, China. Esta epidemia fue atribuida a los murciélagos de venta en los mercados, y produjo más de 8 mil infectados a nivel mundial. El virus MERS-CoV que produjo la enfermedad de dificultad respiratoria del medio oriente en junio de 2012, inició en Arabia Saudita, y fue atribuida al contagio por medio de dromedarios, esta epidemia produjo más de 2 mil 400 contagios. La última gran pandemia producida por coronavirus es la actual, esta última enfermedad recibió el nombre de COVID-19 (Coronavirus Disease 19, de sus siglas en inglés), y a diferencia de las otras 2 epidemias, esta se ha convertido en pandemia al ser responsable de más de 5 millones de contagios a nivel mundial. La infección por COVID-19 inició en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, China y ha sido atribuida al contagio de especies animales en los mercados de esa ciudad.⁴

¿Qué es la Enfermedad COVID-19?

La enfermedad por Coronavirus 19 (COVID-19, de sus siglas en inglés), es una enfermedad respiratoria severa caracterizada por la triada de tos, fiebre y disnea, que tiene una

gran capacidad de estar asociada con un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) severo y complicaciones cardíacas y cerebrovasculares. COVID-19 afecta todas las edades con una media alrededor de los 48 años, y afectando discretamente más hombres (58%) que mujeres.

El periodo promedio de incubación es de 4 días (1 a 14 días), y se demuestra daño pulmonar por tomografía computada en el 56.4% de los casos. Los datos de mal pronóstico se han identificado en pacientes que presentan comorbilidades vasculares como hipertensión arterial (14.9%), diabetes mellitus (7.4%) y antecedente de enfermedad cardiovascular (2.5%), y en aquellos pacientes que llegan al hospital con linfopenia, trombocitopenia y/o leucopenia.⁴

COVID-19 produce una enfermedad grave en el 15% de los casos, requiriendo ingreso a Unidades de Terapias Intensivas en el 5% e intubación en el 2.3%. Las complicaciones son principalmente pulmonares, pero se han descrito complicaciones asociadas al SRIS y a complicaciones vasculares.

La mortalidad varía de acuerdo al grupo de edad, siendo máxima en personas mayores de 84 años (10-27%). La mortalidad entre los 65 a 84 años es del 3 al 11%; entre los 55 a 64 años del 1 al 3%; entre los 20 a 54 años menor al 1%, y prácticamente nula en menores de 20 años, pero si reportada.

COVID-19 tiene 3 fases conocidas (Figura 2), la primera llamada de infección temprana se caracteriza por la respuesta del organismo a la infección viral; la segunda llamada fase pulmonar es caracterizada por el daño pulmonar severo; y la tercera o fase de estado hiperinflamatorio se caracteriza por la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica el cual se asocia con falla orgánica múltiple.⁵

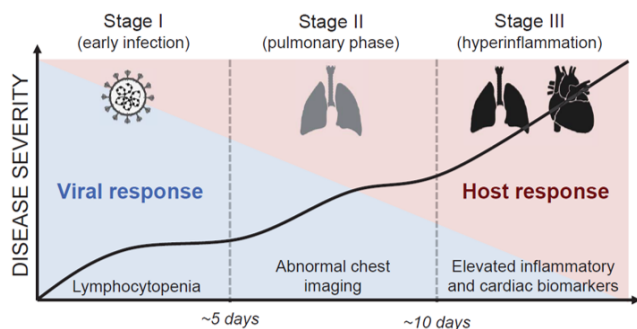


Fig. 2: Fases de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19). Tomado de Akhmerov A, et al.⁵

Asociación entre COVID-19 y Enfermedades Vasculares

La asociación entre COVID-19 y eventos vasculares se hizo patente desde el inicio de la pandemia en China, cuando estos grupos reportaron la presencia de enfermedades cardiovasculares en el 4.2% de los casos hospitalizados, y el antecedente de hipertensión arterial en el 13% de los casos. También desde el inicio de los estudios se encontró una asociación directa entre la mortalidad y el antecedente de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y obesidad.⁶

La unión de SARS-CoV-2 a las células se da por la unión de la proteína S al receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), enzima de amplia distribución en corazón, pulmón, intestino, endotelio, riñón y cerebro. Es una enzima ampliamente conocida en el daño endotelial asociado a hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y aterosclerosis, motivo por el cual se ha asociado COVID-19 a estas enfermedades cardio y cerebrovasculares, entre otras patologías vasculares como tromboembolia pulmonar y trombosis venosa profunda.⁷

La unión de la proteína S por SARS-CoV-2 a las células por medio del receptor para ECA2, es el paso inicial que dispara la respuesta inflamatoria sistémica, el daño orgánico directo (endotelio y corazón, cerebro entre otros), o la producción de hipoxemia por el daño pulmonar primario. Estos 3 mecanismos están directamente involucrados en el daño arterial y venoso del paciente. Esto ocurre debido a que la ECA2 es un regulador negativo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA), limitando de forma natural el daño endotelial producido por una sobreexpresión del SRAA.

El bloqueo del receptor ECA2 por el virus SARS-CoV-2 produce que la angiotensina II no se pueda degradar a angiotensina, y que tenga mayor afinidad por su receptor celular de angiotensina, favoreciendo que se desarrolle un estado proinflamatorio en la célula, mediado por interleucinas y factor de necrosis tumoral alfa.

Otros daños producidos por la sobreexpresión de la angiotensina II por el bloqueo del receptor de la ECA2 es una

disminución en la sensibilidad de los tejidos a la insulina, produciendo resistencia a la insulina; inflamación mediada por radicales libres; remodelación vascular y disfunción endotelial; activación de la microglia y neuroinflamación; mieloidosis en el hueso; y a nivel cardíaco, inflamación miocárdica e hipertrofia.

Entonces, la infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) no solo es un proceso inflamatorio a nivel pulmonar que produce un síndrome de dificultad respiratorio del adulto, además, es una enfermedad que está asociada a una respuesta inflamatoria sistémica severa y agresiva, cuyo órgano de choque principal es el endotelio, corazón y cerebro, haciendo que esta enfermedad pandémica se comporte más como un síndrome de disfunción endotelial inflamatorio ó vasculitis sistémica, con una muy alta mortalidad, capaz de afectar a ambos sexos, y personas de cualquier edad, produciendo mayor mortalidad en paciente con daño endotelial previo, como pacientes con obesidad, hipertensión y diabetes mellitus.

Esto queda de manifiesto debido a que un porcentaje alto de los pacientes con COVID-19 que requieren de hospitalización, pueden desarrollar inestabilidad hemodinámica, síndrome coronario agudo, evento vascular cerebral, tromboembolia pulmonar o trombosis venosa profunda, en un porcentaje mayor que otros síndromes de dificultad respiratoria producido por otros virus.

Además de los factores de riesgo de tipo vascular que influyen en la gravedad del cuadro clínico de COVID-19, se ha postulado que la carga viral también es un factor de riesgo de mal pronóstico. Pacientes con cargas virales al día 5 o 6 de la enfermedad de 10^4 - 10^7 copias por ml, son los pacientes con peor pronóstico.⁸ Otros factores asociados con mal pronóstico son: edad (65-74 HR 3.4; mas de 74 años HR 7.9), presencia de insuficiencia cardíaca (HR 4.3) y antecedente de enfermedad cardio o cerebrovascular (HR 3.1).⁹

Sin duda, aún nos queda mucho que aprender sobre esta enfermedad, y lo único que nos toca hacer ahora es quedarnos en casa para bajar la curva de contagio y no desbordar los sistemas de salud, pero también es muy importante que recuerden que las enfermedades graves se deben de atender en hospital, porque de lo contrario, aunado a la gran mortalidad de COVID-19, la mortalidad estará incrementada por la falta de tratamiento de enfermedades graves como cardiopatía isquémica y Enfermedad Vasculocerebral.

En los 5 meses desde el inicio de la pandemia, se han publicado miles de artículos de gran contenido científico y útil para el tratamiento pacientes con COVID-19. Hace unas semanas se publicó una escala pronóstica que predice la mortalidad de pacientes COVID-19 a 14 días, 21 días y 28 días, y que considero útil por su facilidad de uso (Figura 3).

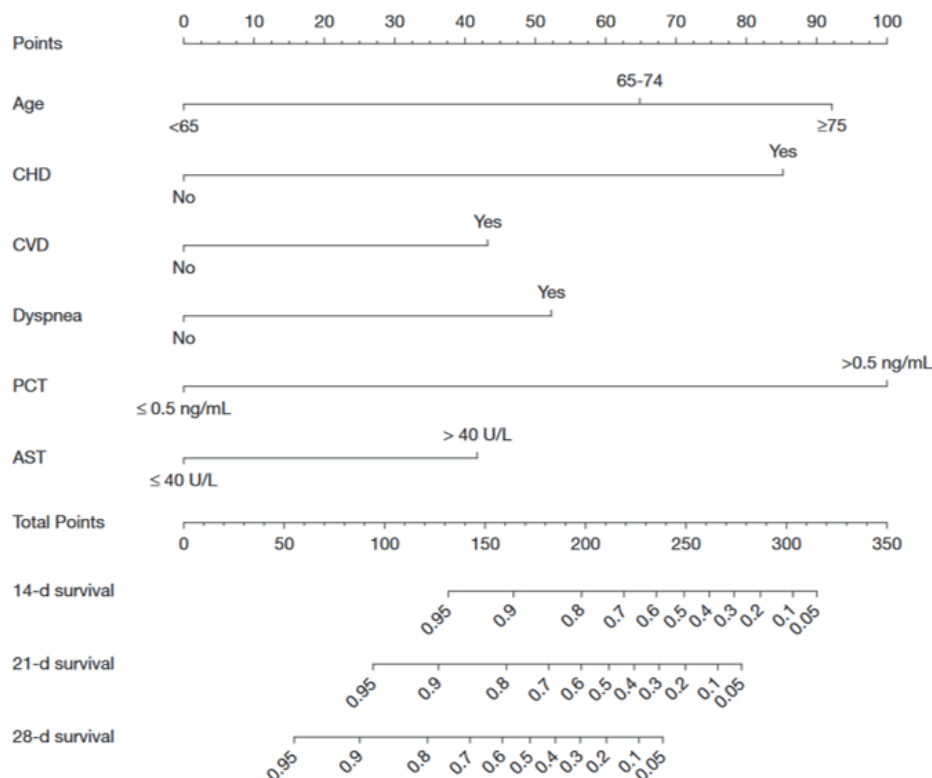


Fig. 3: Escala pronóstica de mortalidad temprana asociada a COVID-19. Tomada de Chen R, et al.⁹

Esta escala utiliza la edad, insuficiencia cardiaca, antecedente de enfermedad cardio y cerebrovascular, disnea, elevación en de la procalcitonina y AST como marcadores de mal pronóstico. De acuerdo al total de puntos, se estima la mortalidad temprana de COVID-19.⁹

En el caso de la neurología vascular, recordarles que el infarto cerebral (ataque cerebral o ictus) no se debe de quedar en casa, y ante la sospecha de esta terrible enfermedad, es necesario acudir a los hospitales para ser atendidos en tiempo y forma. Si tu tienes de forma aguda o súbita alguno de los síntomas CAMALEON (CAra colgada, MANo caída o LEnguaje alterado) ponte ON y marca 911 para recibir ayuda.

REFERENCIAS

- [1] World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) pandemic. publicado en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019>, accesado el 29 de mayo de 2020.
- [2] Wu YT, Beiser AS, Breteler MB, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, Honda H, Ikram MA, Langa KM, Lobo A, Matthews FE, Ohara T, Peres K, Qiu Ch, Seshadri S, Sjölund BM, Skoog U, Brayne C. The changin prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol* 2017;13(6):327-339. doi: 10.1038/nrneurol.2017.63
- [3] Shereen MA, Khan S, Kazim A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses. *Adv Res* 2020;16:24:91-98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- [4] Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD. Potential Effects of Coronaviruses on Cardiovascular System. *JAMA Cardiol.* Published online March 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
- [5] Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circulation Res* 2020;126:1443-1455. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
- [6] Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020;publisher online first, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
- [7] Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong J-C, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circulation Res* 2020;126:1456-1474. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
- [8] Ji H-L, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiological Rev* 2020;100(3):1065-1075. doi: 10.1152/physrev.00013.2020.
- [9] Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, Tang C, Sang L, Liu J, Ni Z, Hu T, Liu L, Shan H, Lei C, Peng Y, Wei L, Liu Y, Hy Y, Peng P, Wang W, Liu J, Chen Z, Li G, Zheng Z, Qiu S, Luo J, Ye C, Zhu S, Liu X, Cheng L, Ye F, Zheng J, Zhang N, Li Y, He J, Li S, Zhong N, on behalf of the Medical treatment Expert Group for COVID-19. *Chest* 2020 published Online first april 10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>