

Complicaciones cardiovasculares en pacientes con COVID-19: Consecuencias de las toxicidades virales y la respuesta inmune del huésped

Complicaciones cardiovasculares en pacientes con COVID-19: Consecuencias de las toxicidades virales y la respuesta inmune del huésped.

Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. Han Zhu^{1,2,3} & June-Wha Rhee^{1,2,3} & Paul Cheng^{1,2,3} & Sarah Walianny¹ & Amy Chang^{1,4} & Ronald M. Witteles^{1,3} & Holden Maecker^{5,6} & Mark M. Davis^{5,6,7} & Patricia K. Nguyen^{1,2,3} & Sean M. Wu^{1,2,3}

Current Cardiology Reports (2020) 22:32 <https://doi.org/10.1007/s11886-020-0129>

ABSTRACT

Propósito de la revisión: La enfermedad del Coronavirus de 2019 (COVID-19) es una causa de morbilidad y mortalidad significativa en todo el mundo. Aunque se ha demostrado la existencia de lesiones cardíacas en pacientes COVID-19 gravemente enfermos, el mecanismo de la lesión sigue sin estar claro. Aquí, revisamos nuestro conocimiento actual de la biología del SARS-CoV-2 y los mecanismos potenciales de lesión miocárdica debido a las toxicidades virales y las respuestas inmunológicas del huésped.

Hallazgos recientes: Varios estudios han reportado una asociación epidemiológica entre la historia de la enfermedad cardíaca y el empeoramiento del resultado durante la infección de COVID. La aparición de una nueva lesión miocárdica durante la COVID-19 también aumenta la mortalidad. Aunque existen datos limitados, los posibles mecanismos de lesión cardíaca incluyen la entrada viral directa a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la toxicidad en las células huésped, la lesión de miocitos relacionada con la hipoxia y el síndrome de liberación de citoquinas mediada por el sistema inmunológico. También se discuten los posibles tratamientos para reducir la infección viral y las respuestas inmunológicas excesivas.

Resumen: Los pacientes con COVID-19 con antecedentes de enfermedades cardíacas o que adquieren nuevas lesiones cardíacas en el transcurso de esta enfermedad, corren un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria. Se necesitan más estudios para abordar el mecanismo de la cardiotoxicidad y los tratamientos que podrían reducir al mínimo los daños permanentes en el sistema cardiovascular.

PRINCIPALES CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El SARS-CoV-2, un miembro de la familia de los Coronaviridae (CoV) que, causa una enfermedad predominantemente respiratoria con una amplia gama de casos de distinta gravedad clínica, que van desde casos asintomáticos o ligeramente sintomáticos con fiebre, tos, disnea, mialgias, fatiga y diarrea y casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda severa (SDRA) y fallo multiorgánico fatal. Su tasa de letalidad oscila de <0,5% a más del 7% (promedio 3,8%). Altamente transmisible, y mucho más agresivo que la gripe, con importantes complicaciones cardiovasculares.

Parece existir una importante relación entre la respuesta inmune al virus y el sistema cardiovascular que conlleva un aumento de la mortalidad: por un lado aumenta la incidencia de lesiones cardíacas entre aquellos pacientes con síndromes de respuesta inflamatoria sistémica severa (SIRS) y shock en el contexto de la enfermedad; alta prevalencia de enfermedad cardiovascular preexistente entre quienes padecen COVID-19 grave y aumento de tras la resolución de COVID-19.

Se ha descrito una lesión miocárdica (miocarditis), con elevados niveles de troponina sérica (>percentil 99 del límite superior a la normalidad), en muchos pacientes infectados con COVID-19, y la mortalidad se ha asociado con el aumento de los niveles de troponina > 99 percentil del límite superior de normal y con alteraciones electrocardiográficas y ecocardiográficas, pudiendo ser en algunos casos fulminante. Sin embargo, el mecanismo exacto de esto no está claro. En la actualidad, existe un gran interés en obtener las muestras patológicas de los pacientes que presentan una troponina marcadamente elevada y una miocarditis fulminante para evaluar la lesión miocárdica inducida por los linfocitos en la infección por SARS-CoV-2.

Hay varias hipótesis sobre el mecanismo de lesión: incluyendo la lesión miocárdica directa por el virus a través de la entrada de ACE2, la lesión miocárdica inducida por la hipoxia con daño microvascular, endotelitis y daño mediado por citoquinas/inflamación. Además se ha especulado con un efecto isquémico, ya sea en forma de isquemia por la afectación pulmonar, o toxicidad directa por el virus a nivel macro o microvascular. Se ha sugerido que, debido a que el ACE2 se expresa en el endotelio, puede inducir disfunción endotelial contribuyendo al daño vascular, a la inflamación local y a la producción de factores procoagulantes que predisponen a la trombosis, de manera similar al aumento de los infartos de miocardio observados después de las infecciones por gripe.

Además de la inflamación y la disfunción endotelial, se ha observado una mayor incidencia de parámetros de coagulación anormales y de coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes con infección por SARS-CoV-2, lo que contribuye al riesgo de trombosis y de eventos isquémicos que podrían dañar el miocardio.

Aunque no existe evidencia de infiltración linfocítica directa del miocardio, la disregulación de las células T puede probablemente contribuir a la tormenta de citoquinas y al daño multiorgánico en el escenario de la infección por coronavirus. El mecanismo exacto por el cual las citoquinas/quimioquinas dañan el miocardio es

desconocido, pero la muerte de los cardiomiocitos y las células endoteliales en presencia de citoquinas inflamatorias como el TNF- α ha sido bien documentada en la literatura.

En otro orden de cosas y respecto a los fármacos que se están utilizando para el tratamiento de la enfermedad por COVID19, entre los agentes antimicrobianos que se dirigen a la fase temprana (presistémica) de la infección se encuentran el remdesivir, la hidroxiclороquina y la azitromicina. El remdesivir es un fármaco dirigido a la polimerasa del ARN, suprime la replicación viral y tiene fuertes pruebas in vitro de eficacia contra el SARS-CoV-2. El lopinavir-ritonavir es otro inhibidor de la polimerasa del ARN que se mostró inicialmente prometedor, pero un estudio recientemente publicado en Beijing no mostró ninguna diferencia significativa en el grupo de tratamiento frente al grupo de control, lo que sugiere que el efecto, de estar presente, era insuficiente para causar una respuesta clínica significativa. La cloroquina se ha utilizado tradicionalmente como medicamento contra la malaria, pero ha demostrado una eficacia razonable contra el SARS-CoV-2 in vitro. Un estudio de un solo brazo de 20 pacientes COVID-19 positivos tratados en Francia demostró cierta eficacia para la combinación de azitromicina e Hidroxiclороquina. Dado que tanto la cloroquina/hidroxiclороquina como la azitromicina dan lugar a una prolongación del QT (QTC) corregido, su uso, ya sea solo o en combinación, debe ser vigilado para detectar este posible efecto secundario cardiотóxico.

El segundo grupo de terapias es el de los inmunomoduladores, que se utilizan para atacar la hiperactividad inmunológica y la tormenta de citoquinas que se produce en las últimas etapas de la infección por COVID-19. Los inhibidores de la IL-6 tocilizumab y sarilumab han mostrado beneficios precoces y se están estudiando en ensayos aleatorios en curso.

Otras terapias, como el meplazumab (anti CD147), el eculizumab (complemento de los objetivos), el adalimumab (inhibidor del TNF- α) y la IGIV (saturación de los receptores Fc en los macrófagos, supresión de las quimiocinas/citocinas) también tienen por objeto reducir los efectos inmunológicos perjudiciales.

Hay datos contradictorios que apoyan el uso de glucocorticoides en el SDRA relacionado con el COVID-19 [85] y aumento de la mortalidad en el SARS-CoV2. Se están llevando a cabo ensayos aleatorios de glucocorticoides y de IGIV en casos graves de COVID-19.

COMENTARIO

La enfermedad por COVID-19 tiene una alta tasa de complicaciones. Entre ellas, unas de las más importantes son las complicaciones cardiovasculares.

A nivel cardiovascular el mecanismo de la lesión cardíaca no está claro, pero es probable que se trate de una combinación de daños: podría tratarse de una toxicidad directa del virus al penetrar dentro de los cardiomiocitos como células diana; podría tratarse de una lesión miocárdica inducida por la hipoxia que supondría una disfunción endotelial con inflamación local y producción de factores procoagulantes que predispondrían a la trombosis y también, podrían darse alteraciones de la coagulación e incluso, fenómenos de coagulación intravascular diseminada (CID). Sin embargo, el mecanismo exacto de

esto no está claro en la actualidad. Aunque no existe evidencia de infiltración linfocítica directa del miocardio, la desregulación de las células T puede probablemente contribuir a la tormenta de citoquinas y al daño multiorgánico. El mecanismo exacto por el cual las citoquinas/quimioquinas dañan el miocardio es desconocido, pero la muerte de los cardiomiocitos y las células endoteliales en presencia de citoquinas inflamatorias como el TNF- α ha sido bien documentada en la literatura.

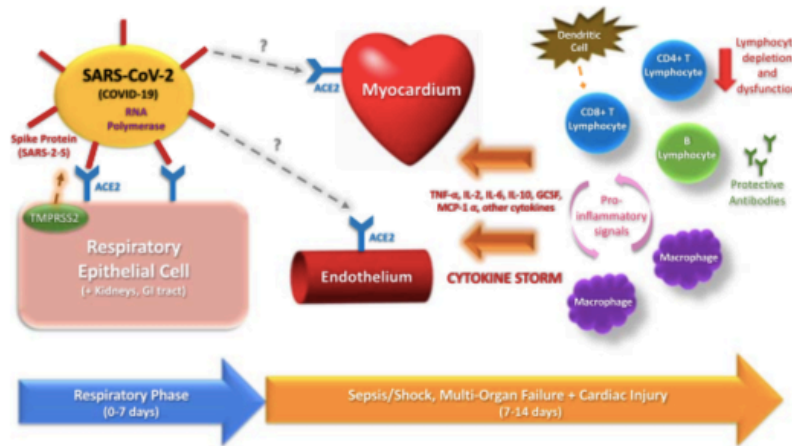


Fig. 1 Hypothesis of SARS-CoV-2 pathogenesis and immune response in cardiovascular injury. Spike protein (SARS-2-S) on the virus is activated by cellular serine protease TMPRSS2 highly expressed in lung, renal, and gastrointestinal cells and engages with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) that is highly expressed on respiratory epithelial cells for entry into the host cell. Early infection is

characterized by viral replication and direct damage by the virus to host cells, via ACE2/TMPRSS2-mediated cell entry. As infection progresses, pro-inflammatory signals upregulate inflammatory cytokine production by cells in the adaptive and innate immune system, leading to cytokine storm and multi-organ damage

EL aumento de la mortalidad de origen cardiovascular se caracteriza por un aumento de la incidencia de lesiones cardíacas entre aquellos pacientes con síndromes de respuesta inflamatoria sistémica severa (SIRS) y shock en el contexto de la enfermedad; también por una alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares preexistentes entre quienes padecen COVID-19 grave y por otro lado, pero no menos importante, un aumento de la frecuencia de eventos cardiovasculares adversos después de la resolución de COVID-19.

Las diferencias de edad y género en las tasas de infección por COVID-19 han aumentado el interés por las posibles diferencias en las respuestas inmunológicas dependientes de la edad y el género a la exposición viral por SARS-CoV-2.

En la literatura se han observado diferencias entre los sexos en cuanto a la respuesta inmunológica, aunque las razones no están claras.

El desarrollo de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 es muy importante tanto para proteger contra la replicación/expansión vírica en el huésped infectado como para proporcionar una fuente de plasma para tratar a los pacientes con graves trastornos, aunque los datos de apoyo a la eficacia son actualmente escasos. Esto se está probando en pacientes positivos para COVID-19 bajo un programa de la FDA.

Han surgido algunas terapias para tratar los diversos aspectos de la patogénesis viral y la consiguiente respuesta inmunológica, y el conocimiento de qué aspecto de la patogénesis de la enfermedad atacan puede ayudar al médico a saber cuándo utilizarlas. Los tratamientos que se centran en los primeros pasos del proceso de infección ("fase respiratoria") tienen por objeto suprimir la replicación viral y ayudar a la respuesta inmunológica del huésped para combatir la viremia. Varias terapias prometedoras están siendo probadas activamente en pacientes, incluyendo el recientemente anunciado ensayo multicéntrico y aleatorio de SOLIDARIDAD (remdesivir, hidroxiclороquina) promovido por la Organización Mundial de la Salud. Cuando la respuesta inmunológica se vuelve hiperactiva (fase "sepsis/shock") con la tormenta de citoquinas, los inmunomoduladores que se dirigen a varias citoquinas inflamatorias dañinas pueden ayudar a mitigar la toxicidad del órgano final. Los anticuerpos monoclonales han mostrado cierta promesa en los primeros estudios. También se están probando agentes estimulantes del sistema inmunológico destinados a mejorar los aspectos beneficiosos de la respuesta inmunológica, entre ellos el IFN- β 1a, los inhibidores de la PD-1 y el plasma de donantes convalecientes. Por el momento, no existen actualmente terapias aprobadas por la FDA para el SRAS-CoV-2, ni datos de ensayos aleatorios sustanciales que respalden ninguna terapia hasta la fecha.

A pesar de todo ello y a fecha de hoy, día 3 de mayo de 2020, el número de pacientes recuperados en el mundo según los datos de la Johns Hopkins Medicine University alcanzan la cifra de 1.097.858.

Accede al artículo completo [aquí](#)

Dra. Ana Moyá Amengual, en nombre del Grupo de Trabajo de Hipertensión y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN.