

COVID-19 y enfermedad cardiovascular

Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca

José Rozado^{a,♦}, Ana Ayesta^{a,♦}, César Morís^{a,b,c} y Pablo Avanzas^{a,b,c,*}^aÁrea del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España^bInstituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, Asturias, España^cDepartamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

Palabras clave:
 COVID-19
 Daño miocárdico
 Inflamación
 Trombosis
 Isquemia
 Citocinas

RESUMEN

Las complicaciones cardiovasculares tienen una alta prevalencia en los pacientes con COVID-19 y son motivo frecuente de hospitalización, mortalidad y secuelas. En esta revisión se describen los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de estas complicaciones. Tras la viremia inicial, se produce una infiltración y reproducción en los pulmones, con activación del sistema inmunitario, liberación de citocinas y generación de un estado proinflamatorio con sepsis y fallo multiorgánico. El daño miocárdico puede deberse a una afección viral directa con respuesta inflamatoria local, o indirectamente a una inflamación sistémica inapropiada con marcada liberación de citocinas. Además, se genera un estado protrombótico que, junto con la afección viral vascular, pueden desencadenar eventos trombóticos e isquémicos secundarios a daño microvascular o inestabilización de placas de ateroma previas. Son necesarios nuevos estudios para esclarecer la fisiopatología tras estos eventos cardiovasculares y contribuir al desarrollo de nuevos tratamientos efectivos.

Physiopathology of cardiovascular disease in patients with COVID-19. Ischemia, thrombosis and heart failure

ABSTRACT

Cardiovascular complications are highly prevalent in patients with COVID-19 and frequently lead to hospitalization, death and long-term morbidity. This article describes the principle pathophysiological mechanisms involved in the development of these complications. After the initial viremia, viral invasion and replication occurs in the lungs, accompanied by immune system activation, cytokine release and the induction of a proinflammatory state, with sepsis and multiorgan failure. Myocardial injury could be due to the direct effect of viral invasion and a local inflammatory response or to the indirect effect of inappropriate systemic inflammation involving a cytokine storm. Furthermore, the development of a prothrombotic state, together with vascular disease due to the virus, could trigger ischemic and thrombotic events secondary to microvascular damage or to the destabilization of pre-existing atheromatous plaque. New research is needed to reveal the pathophysiological mechanisms underlying these cardiovascular events and to support the development of effective new treatments.

Keywords:
 COVID-19
 Myocardial injury
 Inflammation
 Thrombosis
 Ischemia
 Cytokines

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones cardiovasculares tienen gran prevalencia en los pacientes con COVID-19 (el 30% de los hospitalizados)¹, son motivo frecuente de hospitalizaciones, reingresos y morbimortalidad y pueden originar secuelas que requerirán seguimiento a largo plazo¹⁻⁵.

CORONAVIRUS DEL SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE DE TIPO 2 (SARS-CoV-2)

Los coronavirus son un grupo amplio de virus envueltos de material genético como el ácido ribonucleico (ARN), de entre 26 y 32 kb de longitud, dentro de la familia *Coronaviridae*. Hay 4 géneros en la subfamilia *Orthocoronavirinae*, los alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. De estos, los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan a los mamíferos, mientras que los gammacoronavirus y deltacoronavirus infectan a las aves⁶. Hay 7 coronavirus que infectan a los seres humanos: los alfacoronavirus HCoV-NL63 y 229E, que tienden a causar una enfermedad leve en los adultos; el virus del síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV) y el virus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) de los betacoronavirus, que causan una enfermedad respiratoria grave, y el OC43 y

*Autor para correspondencia:

Área del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, Av. Roma s/n, 33011 Oviedo, Asturias, España.

Correos electrónicos: avanzas@secardiologia.es, pabloavanzas@uniiovi.es (P. Avanzas).

*Estos autores han contribuido de manera similar a la elaboración del artículo como primeros autores.

Abreviaturas

CID: coagulación intravascular diseminada
 ECA2: enzima de conversión de la angiotensina 2
 IAM: infarto agudo de miocardio
 IL: interleucina
 SARS: síndrome respiratorio agudo grave
 SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave

el HKU1, que están asociados con una enfermedad leve. La COVID-19 tiene origen en un nuevo betacoronavirus⁷, denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 tiene un genoma que coincide en un 96% con el de un coronavirus de murciélago similar al SARS, lo que indica un origen zoonótico de la infección⁸. Una descripción de los principales tipos de coronavirus que infectan a la especie humana se expone en la figura 1⁹.

La transmisión de esta enfermedad se basa principalmente en la exposición de una persona sana a objetos contaminados o a personas infectadas, que incluso pueden encontrarse asintomáticas¹⁰. El periodo de incubación del SARS-CoV-2 es de 5 días, pero puede extenderse hasta 14 días¹¹.

El virus entra al organismo a través de las mucosas (oral, nasal o conjuntiva). La proteína viral S es capaz de mediar la unión con el receptor y fusionarse con la membrana celular de las células epiteliales del pulmón. Análisis comparativos entre las proteínas S del SARS-CoV y el SARS-CoV-2 muestran que el genoma de estas proteínas coincide en un 80%, lo que indica que utilizan el mismo receptor para entrar en la célula y poder reproducirse⁷: la enzima de conversión de la angiotensina 2 (ECA-2)¹². Una vez que ocurre la unión entre la superficie del virus y la membrana celular de la célula huésped, comienza un proceso de fusión entre la membrana vírica y la plasmática. Posteriormente, el ARN del virus comienza a transcribirse y reproducirse, procesos que ocurren principalmente dentro de las células epiteliales del tracto respiratorio superior e inferior¹³. SARS-CoV-2 causa un daño directo en los epitelios pulmonares que puede conducir a una neumonía grave y al síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA).

La progresión de la enfermedad a lo largo del tiempo se divide en 3 fases patológicas (figura 2): la fase de infección temprana, una fase pulmonar y una fase de hiperinflamación grave. La fase de infección temprana se caracteriza por la infiltración y duplicación viral. La linfocitopenia es un hallazgo de laboratorio clave en esta fase. La enfermedad progresa hasta la fase pulmonar, caracterizada por afección respiratoria y alteración de las pruebas de imagen torácica. La última fase de hiperinflamación se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada, impulsada por la inmunidad del huésped, que puede conducir a fallo multiorgánico y coagulación intravascular diseminada (CID) en ciertos pacientes¹⁴. Además, la hipoxia observada en pacientes con neumonía grave y SDRA también pueden conducir a un mayor daño secundario de los órganos y la muerte de los pacientes en estado crítico.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: INFLAMACIÓN Y DAÑO MIOCÁRDICO, ESTADO PROTROMBÓTICO E ISQUEMIA

A continuación se describen los distintos mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares de la COVID-19. Se trata de hipótesis basadas en los datos clínicos y la evidencia previa acerca de la respuesta del sistema inmunitario a las infecciones por otros coronavirus. No se trata de mecanismos excluyentes, y puede que sus sinergias e interacciones sean la causa de las complicaciones observadas (figura 3).

Inflamación y daño miocárdico

El daño miocárdico en los pacientes con COVID-19 tiene una elevada prevalencia y se ha relacionado con la gravedad de esta enfermedad^{12,4}. Entre un 7 y un 28% de los pacientes tienen elevación de troponina^{3,4,15-17} y valores aumentados al ingreso que se mantienen durante la hospitalización se han asociado con riesgo de eventos adversos hospitalarios (necesidad de ventilación mecánica, aparición de arritmias y muerte)¹⁸. También se ha objetivado una importante proporción de pacientes con péptidos natriuréticos aumentados, y la combinación de ambos marcadores es pronóstica de necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica y muerte¹⁹. Se ha documentado daño miocárdico en cualquiera de las 3

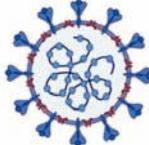
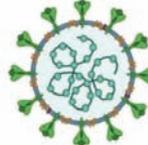
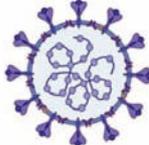
Enfermedad	Gripe	COVID-19	SARS	MERS
Patógeno causante de la enfermedad	 Virus Influenza	 SARS-CoV-2	 SARS-CoV	 MERS-CoV
Número básico reproductivo R_0	1,3	2,0 - 2,5*	3	0,3 - 0,8
Tasa de mortalidad	0,05 - 0,1%	~3,4%*	9,6 - 11%	34,4
periodo de incubación	1 - 4 días	4 - 14 días*	2 - 7 días	6 días
Tasa de hospitalización	2%	~19%*	La mayoría	La mayoría
Tasa de ataque a la comunidad	10 - 20%	30 - 40%*	10 - 60%	4 - 13%

Figura 1. Comparación epidemiológica de las infecciones respiratorias virales, con datos disponibles en marzo de 2020. Modificada con permiso de BioRender⁹. R_0 o número reproductivo básico es un parámetro teórico que proporciona cierta información acerca de la velocidad con que una enfermedad puede propagarse en una población determinada. MERS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio del Oriente Medio; SARS-CoV: coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave.

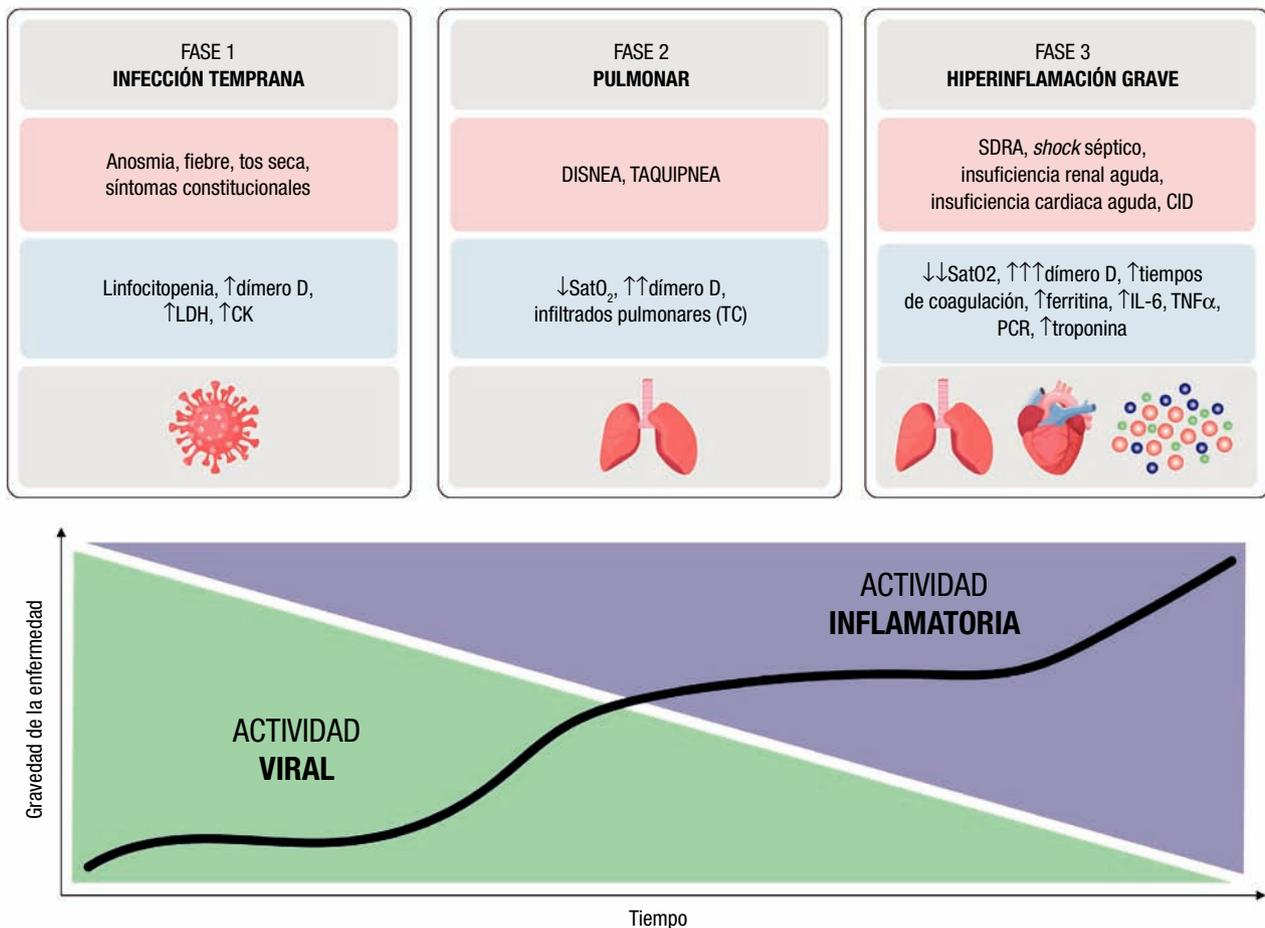


Figura 2. Fases de la COVID-19. Se muestran las 3 fases de la infección con sus síntomas y los marcadores de laboratorio y de imagen característicos de cada etapa. En la gráfica se pone de manifiesto la relación entre estas fases y la actividad viral e inflamatoria. Figura de elaboración propia. CID: ; CK: creatinina; IL: interleucina; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; SatO₂: saturación arterial de oxígeno; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria del adulto; T: tiempos; TC: tomografía computarizada; TNF: factor de necrosis tumoral.

fases de la enfermedad y su fisiopatología es diversa e incierta. Los mecanismos por los que el SARS-CoV-2 podría ocasionar daño miocárdico son:

Daño miocárdico directo por la infección viral

La miocarditis aguda es una complicación de las infecciones virales bien conocida. La comunicación de diversos casos indica que la miocarditis fulminante es uno de los potenciales eventos adversos de la COVID-19^{5,20}. Sin embargo, este mecanismo no está claramente establecido y podría ser multifactorial.

El daño miocárdico directo del SARS-CoV-2 en los cardiomiocitos no es un mecanismo claramente demostrado. En China las autopsias no han identificado partículas virales en las biopsias miocárdicas²¹, mientras que estudios previos de autopsias de pacientes fallecidos por SARS en 2002 sí objetivaron ARN viral hasta en un 35% de las muestras²². Este mecanismo podría ser compartido por el SARS-CoV-2, pues ambos virus tienen un genoma parecido^{18,23}. Si se ha visto necrosis de cardiomiocitos e infiltrado mononuclear en varias autopsias de pacientes fallecidos por la COVID-19²¹. La infección por el SARS-CoV-2 podría ser directa de cardiomiocitos mediada por los receptores de la ECA-2, con lisis celular y activación de la respuesta inmunitaria innata con liberación de citocinas proinflamatorias. Las proteínas liberadas por la lisis celular mostrarían epítopos similares a los antígenos virales y activarían la inmunidad adquirida mediada por anticuerpos y linfocitos T. Los linfocitos, a su vez, estimularían la cascada inflamatoria y la citólisis. Además, se produciría una migración

de macrófagos, causa de la inflamación crónica con disfunción ventricular²⁴. La invasión del virus a través de los receptores de la ECA-2 no daría al virus solo la entrada en la célula, sino también una disminución de la expresión de estos receptores con disminución de la conversión de la angiotensina II en angiotensina 1-7 y disminución de los efectos protectores cardiovasculares derivados²⁵.

Daño miocárdico secundario a hipoxemia por insuficiencia respiratoria

En la etapa temprana de la enfermedad, el virus infiltra el parénquima pulmonar y comienza a proliferar. En esos momentos la enfermedad cursa con síntomas constitucionales leves, dados por la activación de la inmunidad innata, fundamentalmente monocitos y macrófagos. Esto lleva a un daño tisular y procesos inflamatorios secundarios con vasodilatación, permeabilidad endotelial y reclutamiento leucocitario, todo ello seguido de mayor daño pulmonar, hipoxemia y estrés cardiovascular^{26,27}, que pueden ser causa de elevación de marcadores de daño miocárdico como traducción de un daño miocárdico subyacente. En un subconjunto de pacientes, esta respuesta inmunitaria continúa amplificándose, lo que resulta en una inflamación sistémica^{26,27}.

Respuesta inmunitaria e inflamación secundaria a infección (tormenta de citocinas)

La invasión celular por el SARS-CoV-2 provoca una reacción inmunitaria ineficaz pero amplificada, con una liberación de citocinas

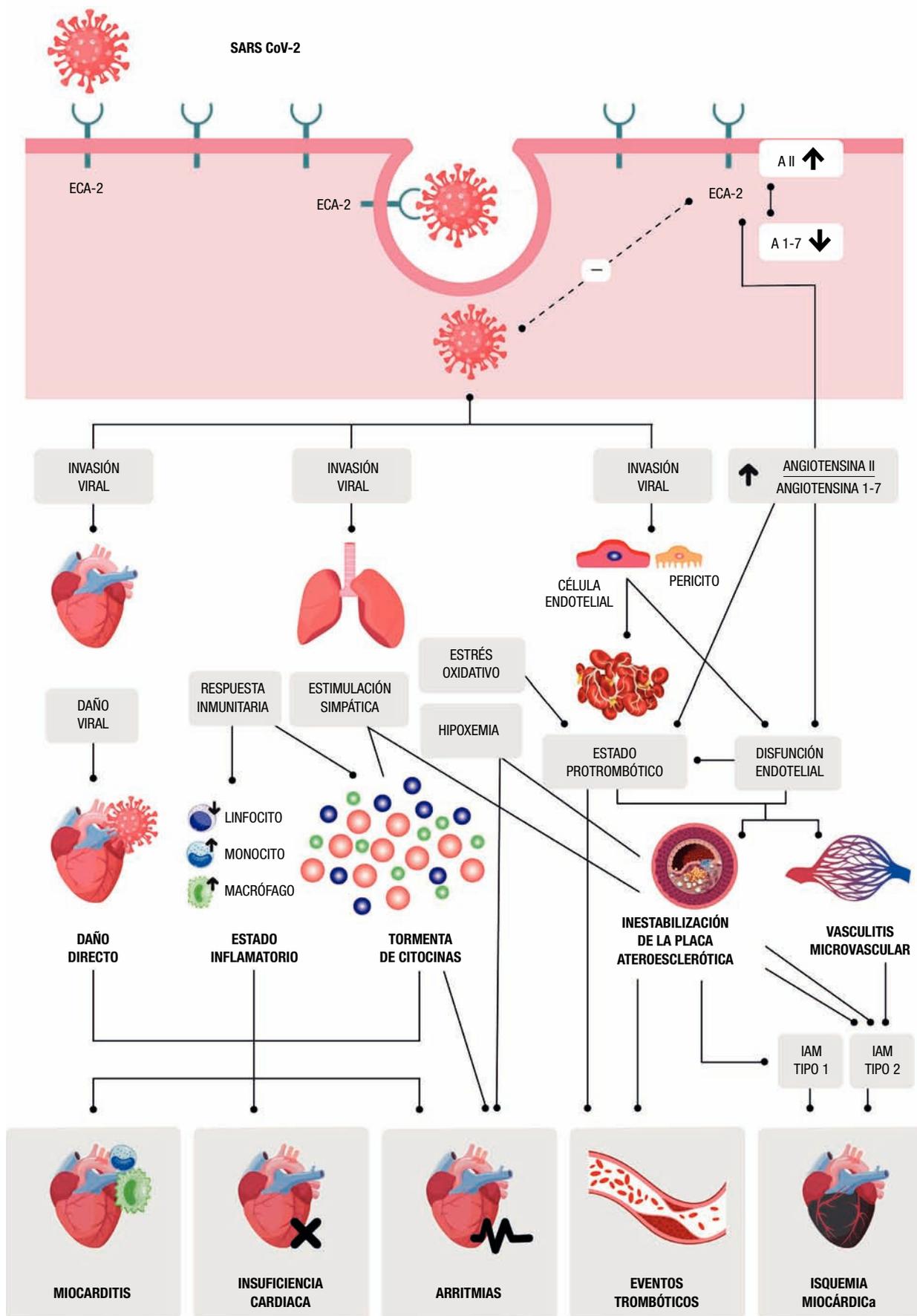


Figura 3. Mecanismos fisiopatológicos de las complicaciones cardiovasculares en la COVID-19. Figura de elaboración propia. A: angiotensina; ECA: enzima de conversión de la angiotensina; IAM: infarto agudo de miocardio; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave.

inflamatorias que puede resultar en reacción inflamatoria sistémica, sepsis y daño multiorgánico²⁷. La existencia de miocarditis en la COVID-19 sin infiltración viral puede ser la manifestación de la afectación cardíaca por esta inflamación sistémica²⁸.

Tras los pulmones, los órganos inmunológicos son el segundo sistema más afectado. En los ganglios linfáticos, se produce una disminución de linfocitos CD4+ y CD8+, y se objetiva linfocitopenia en sangre periférica²¹. Es especialmente llamativa la disminución de las células T reguladoras, que tienen un papel crítico en la homeostasis del sistema inmunitario y la prevención de una excesiva inflamación tras la infección^{26,29,30}. Además, se produce una activación inefectiva de los linfocitos T citotóxicos CD8+ y los linfocitos T *natural killer*, con una aclaramiento viral inefectivo y producción débil de anticuerpos. La reducción de linfocitos T CD4+ y CD8+ produce una activación de macrófagos con una relativa dominancia de células mononucleares (monocitos y macrófagos) en los tejidos dañados y una respuesta inmunitaria descontrolada e ineficaz, con un síndrome de liberación de citocinas³¹.

En los pacientes con la COVID-19, se ha visto aumento de interleucina (IL) 1 β , IL-6, interferón gamma (IFN γ), proteína 10 inducible por IFN γ , proteína 1 de atracción de monocitos, factor estimulador de colonias de granulocitos, proteína 1 α inflamatoria de macrófagos y factor de necrosis tumoral alfa, entre otros^{32,33}. Estas citocinas activan señales que perpetúan la inflamación y se relacionan con la gravedad de la enfermedad^{32,33}.

La IL-6 hace un papel fundamental, y es un importante predictor de mortalidad³⁴. Además, es un biomarcador que se ha relacionado con morbimortalidad cardiovascular en relación con aterosclerosis³⁵. La tormenta de citocinas con aumento de IL-6 que se observa en algunos pacientes podría tener consecuencias cardiovasculares importantes al causar taquicardia, hipotensión y disfunción ventricular. También se ha visto cardiotoxicidad secundaria que se manifiesta como eventos arrítmicos y elevación de marcadores de daño miocárdico y podría estar implicada en eventos a largo plazo, como fenómenos ateroscleróticos^{36,37}, fibrosis cardíaca³⁸, remodelado vascular con hipertensión pulmonar³⁹ y riesgo cardiovascular aumentado⁴⁰.

Estado protrombótico

Las complicaciones trombóticas están emergiendo como secuelas importantes que contribuyen a morbimortalidad significativa⁴¹. Si bien la infección por SARS-CoV-2 suele producir un cuadro pseudogripal leve, en un bajo porcentaje se presentará como una neumonía que puede combinarse con un estado de CID en los casos más graves³². Se han documentado criterios diagnósticos de CID hasta en un 71% de los pacientes fallecidos⁴², lo que se explicaría por el estado crítico de estos pacientes. Sin embargo, datos analíticos indicadores de CID, como cifras elevadas de dímero D y productos de degradación de fibrina, son muy prevalentes y pueden observarse desde estadios tempranos de la enfermedad⁴³. Por otro lado, no solo las formas graves de CID se han relacionado con la COVID-19, sino también otros fenómenos trombóticos como la embolia pulmonar, la trombosis venosa profunda, el accidente cerebrovascular isquémico y el infarto agudo de miocardio (IAM)^{41,43-45}.

Se han publicado varios estudios que informan de que el comportamiento de las variables de coagulación y el recuento de plaquetas en estos pacientes indica un estado protrombótico de hipercoagulación⁴³. Se desconoce si estos cambios son un efecto específico del SARS-CoV-2 o son una consecuencia de la tormenta de citocinas asociada con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁴⁶. A continuación se detallan algunos de estos cambios.

Cifras de dímero D aumentadas. La proporción de pacientes con dímero D aumentado oscila entre el 14 y el 46%⁴³. Metanálisis recientes^{43,47,48} coinciden en una relación directa entre el dímero D y la gravedad de la COVID-19 considerada como la necesidad de ventilación mecánica, ingreso en unidad de cuidados intensivos o muerte. Además,

estas alteraciones se presentan antes de la etapa de progresión rápida, lo cual podría ser un marcador incipiente de enfermedad grave⁶.

Trombocitopenia leve. Se ha detectado en un 5-18% de estos pacientes, normalmente leve (media, 100.000 plaquetas/ μ l)⁴³ y relacionada con la gravedad^{43,47,48}.

Prolongación del tiempo de protrombina. Solo un 2-11% de la población estudiada presenta prolongación del tiempo de protrombina durante la hospitalización. Se asocia con la gravedad de la enfermedad^{43,48}.

Tiempo de tromboplastina parcial activado. Se trata de una alteración controvertida. Existen variaciones en los tiempos de tromboplastina parcial activados en un 6-26% de estos pacientes, pero pueden tanto aumentar como reducirse⁴³. No está clara su relación con la gravedad de la enfermedad⁴³.

Los mecanismos fisiopatológicos de la coagulopatía parecen atender a múltiples vías interrelacionadas entre sí con complejos mecanismos en los que intervienen tanto elementos celulares como plasmáticos de los sistemas hemostático e inmunitario. A continuación, se describen los principales:

Regulación negativa de la expresión de ECA2

La ECA2 participa en el sistema renina-angiotensina-aldosterona catalizando la conversión de la angiotensina II a angiotensina 1-7. Esta, mediante su unión a los receptores AT1, se opone a las acciones vasoconstrictoras, proinflamatorias, prooxidantes, proproliferativas y profibróticas ejercidas por la angiotensina II⁴⁹. La regulación negativa de la expresión de ECA2 produce un estado proinflamatorio y prooxidativo que contribuye de manera directa al estado protrombótico⁵⁰.

Daño directo por infección viral a nivel vascular

El músculo liso vascular y el endotelio presentan en su membrana el receptor de ECA-2, por lo que es un tejido con invasión y proliferación viral demostrada⁵¹. La proliferación viral y el daño celular a este nivel produciría la activación de macrófagos que liberan citocinas (principalmente IL-1 β e IL-6), que promueve la expresión de moléculas de adhesión para la activación endotelial, la infiltración de células inflamatorias y la inflamación vascular que da lugar a una vasculitis aguda⁵¹. Además, las células musculares lisas y el endotelio también liberarían factores procoagulantes como el plasminógeno y citocinas proinflamatorias que contribuyen a la propagación de las lesiones microcirculatorias⁵². Por otro lado, se da una gran expresión de ECA2 en el pericito, lo cual se relaciona directamente con un estado de disfunción endotelial que conlleva la situación de hiperactividad plaquetaria y procoagulante que dará lugar a microangiopatía y microtrombos en diferentes órganos, lo que exacerba aún más el estado de disfunción multiorgánica^{6,51}. La vasculitis no es casual, y ya se ha relacionado la enfermedad de Kawasaki con otras infecciones por coronavirus⁵³. Además, el SARS ha documentado vasculitis sistémica⁵⁴, y en pacientes con COVID-19 se han documentado lesiones vasculíticas digitales y se ha considerado la vasculitis con daño microvascular como una causa importante del daño miocárdico y renal⁴⁹.

Inflamación sistémica y tormenta de citocinas

Es uno de los mecanismos más aceptados para explicar la asociación de la COVID-19 con los eventos trombóticos y está presente en el 80-100% de los casos complicados de COVID-19⁴³. Diversos trabajos de investigación en el seno de neumonías graves con inflamación sistémica objetivan alteraciones en los 3 niveles de la hemostasia (sistema de coagulación, actividad plaquetaria y función vascular)⁴³. En el seno de una neumonía (incluso sin sepsis) se han observado anomalías en la coagulación sistémica, incluida la activación de la coagulación y la inhibición de los factores anticoagulantes (proteína C), con normalización de ellos tras la resolución del cuadro respiratorio⁵⁵. También se

ha objetivado aumento de la activación plaquetaria, reflejado analíticamente como elevación de CD40, P-selectina y tromboxano plaquetario, que da lugar a un estado de hiperactividad plaquetaria que favorece la coagulopatía. Finalmente, en el sistema vascular, se ha relacionado la neumonía con alteraciones transitorias del tono vasomotor arterial por la inactivación del óxido nítrico y la producción de eicosanoides plaquetarios⁵⁶. Como ya se ha mencionado, la infección viral induce una reacción inmunitaria excesiva en el huésped y una «tormenta de citocinas» con incremento de IL-6, entre otras. Esta ejerce funciones nocivas, como la hiperpermeabilidad capilar causante del edema intersticial⁵⁷, la inflamación pulmonar causante de la fibrinólisis pulmonar que aumenta el dímero D y la activación endotelial, plaquetaria y linfocitaria que lleva al desequilibrio en la producción de trombina, con depósito de fibrina que origina la microangiopatía y el daño tisular⁵⁸. La relación directa entre la reacción inmunitaria excesiva y el estado protrombótico se pone de manifiesto por la asociación de las concentraciones de proteína C reactiva con el dímero D y los eventos trombóticos⁵⁹.

Estrés oxidativo

Las neumonías, principalmente en situaciones de inflamación sistémica, hiperactiva las cascadas de producción de radicales libres de oxígeno a través de la vía de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa 2 (NOX2). Estos radicales libres de oxígeno están implicados tanto en la coagulación como en la activación plaquetaria y actúan como señal para promover la generación de trombina o la agregación plaquetaria o inhibir la dilatación arterial⁴³. Todavía faltan datos sobre la actividad de la NOX2 en pacientes con SARS-CoV-2 pero, por extrapolación del conocimiento de la regulación positiva de NOX2 en la inflamación sistémica y la patogenicidad de otros virus de ARN⁶⁰, parece plausible que este mecanismo pueda ser una de las vías fisiopatológicas de los eventos trombóticos asociados con la COVID-19.

Otros mecanismos

Los pacientes con COVID-19 inmovilizados presentan una situación de estasis venosa que, junto con el estado protrombótico y la disfunción endotelial ya detallada, cumplen los 3 criterios de la tríada de Virchow y supone un alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa. Por otro lado, los tratamientos farmacológicos empleados pueden tener interacciones farmacológicas adversas que reduzcan la efectividad de los antiagregantes plaquetarios y los anticoagulantes y aumenten el riesgo de eventos trombóticos. Ese es el caso del lopinavir/ritonavir, que como inhibidor del citocromo CYP3A4 puede reducir la efectividad del clopidogrel y como inductor del CYP2C9 puede reducir la concentración plasmática de los antagonistas de la vitamina K⁴¹. Por último, el estado de pandemia genera miedo y desinformación que pueden llevar a la falsa percepción de que los fármacos antitrombóticos confieren un mayor riesgo de padecer la COVID-19, y que algunos pacientes interrumpen la anticoagulación, con el riesgo que conlleva⁴¹.

Isquemia miocárdica

Entre las consecuencias del estado proinflamatorio y del estado protrombótico, pueden producirse eventos isquémicos como la isquemia miocárdica con daño miocárdico secundario. Este no solo se debe a un síndrome coronario agudo trombótico (IAM de tipo 1), sino que en muchas ocasiones es secundario a un desequilibrio entre la demanda y la oferta miocárdicas de oxígeno (IAM de tipo 2) en el contexto de esta infección y su respuesta inmunitaria. Gracias a los estudios clínicos y en el seno de otras infecciones virales, se sabe que los pacientes con enfermedad coronaria previa y aquellos con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica están en mayor

riesgo de sufrir una isquemia miocárdica durante las infecciones agudas^{61,62}. Los mecanismos fisiopatológicos subyacentes son diversos y complejos, con diferentes efectores y con vías interrelacionadas.

Desequilibrio entre oferta y demanda (IAM de tipo 2)

Una de las principales causas de isquemia miocárdica en la COVID-19 es el desequilibrio entre el suministro y la demanda miocárdicas de oxígeno. Por un lado, la reducción en la oferta de oxígeno al miocardio generalmente tiene origen en la insuficiencia respiratoria hipóxica, si bien en situaciones graves la hipotensión arterial también puede ser relevante. En el aumento de la demanda, se han descrito diferentes mecanismos, como fiebre, taquicardia y estimulación simpática, que producen aumentos de tensión de la pared, contracción o frecuencia cardíaca que dan lugar a un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno^{50,63}. Conforme la enfermedad progresa, este desequilibrio se acentúa cada vez más, lo que puede producir lesiones miocárdicas, sobre todo en pacientes con enfermedad coronaria subyacente que ya han agotado la capacidad de reserva miocárdica en el lado de la oferta⁶³.

Rotura de placa aterosclerótica (IAM de tipo 1)

El IAM de tipo 1 es el causado por la rotura de una placa aterosclerótica de la que se forma un trombo intracoronario que ocluye al menos parcialmente la luz. Esta entidad también se ha relacionado con la COVID-19⁶³. En este proceso están implicados la tormenta de citocinas y el estrés inflamatorio sistémico grave, que inducen un estado protrombótico que genera inestabilidad y rotura de la placa aterosclerótica, así como la supresión de la expresión de la ECA2 por el aumento de de la angiotensina II, que origina el estrés oxidativo, la disfunción endotelial y la vasoconstricción relacionadas con la inestabilidad de la placa. Por último, no se puede obviar el efecto del daño viral directo en las células endoteliales y pericitos vasculares, que también conduce a la inestabilidad de la placa¹.

Afección microvascular coronaria

Como ya se ha detallado, existe un daño vascular (vasculitis aguda) que, junto con el estado protrombótico y la hiperactividad plaquetaria, puede dar lugar a una microangiopatía y microtrombosis también en la microvasculatura coronaria^{65,61}. En este contexto, se postula un papel principal del daño a los pericitos y las células endoteliales, ya sea por daño viral directo o indirecto a través de las citocinas y el estado inflamatorio sistémico. Se puede producir una alteración de la función endotelial con interrupción de la microcirculación coronaria y con consecuencias isquémicas, si bien se trata de un mecanismo hipotético¹.

CONCLUSIONES

Los mecanismos exactos implicados en la fisiopatología de las complicaciones cardiovasculares de los pacientes con COVID-19 aún están en estudio. La evidencia publicada, tanto derivada de la observación clínica de la infección por el SARS-CoV-2 como los datos previos de infecciones por otros coronavirus, muestra que, además del daño miocárdico directo, hay una serie de mecanismos desencadenados por la activación anormal y amplificada del sistema inmunitario que genera una tormenta de citocinas y un estado proinflamatorio que se asocia con un estado de hipercoagulabilidad, fenómenos protrombóticos y eventos isquémicos secundarios. La gravedad de la neumonía con hipoxia grave e incluso hipotensión concomitante en los casos más graves también contribuyen al desarrollo de estas complicaciones. Se requiere, por lo tanto, un estudio más en profundidad para comprender la fisiopatología de estos eventos y contribuir al desarrollo de nuevos tratamientos efectivos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «COVID-19 y enfermedad cardiovascular. Un nuevo reto para la cardiología», que ha sido patrocinado por Boehringer Ingelheim España.

BIBLIOGRAFÍA

- Akherov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020;126:1443-1455.
- Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259-260.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 25;e200950. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141:1648-1655.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 27. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
- Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020 April 30. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa106>.
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-273.
- World Health Organization. who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
- BioRender. Epidemiological comparison of respiratory viral infections. 2020. Disponible en: <https://app.biorender.com/biorender-templates/t-5e6c04437555600a89026d1-epidemiological-comparison-of-respiratory-viral-infections>. Consultado Jul 2020.
- World Health Organization. Coronavirus. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/coronavirus>.
- Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172:577-582.
- He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol*. 2020;92:719-725. doi: 10.1002/jmv.25766.
- Crespo RM, Morales Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Semergen*. 2020 May 16. doi: 10.1016/j.semgerg.2020.05.010.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-1720.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2020;63:390-391.
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. *Circulation*. 2020;141:1733-1735.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5:1-8.
- Arentz M, Kim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *J Emerg Med*. 2020;58:710.
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz*. 2020;45:230-232.
- Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment (7th edition). 2020. Disponible en: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>. Consultado Jul 2020.
- Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39:618-625.
- Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63:457-460.
- Blyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models. *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:64.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJJ, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-1659.
- Belkaid Y, Rouse BT. Natural regulatory T cells in infectious disease. *Nat Immunol*. 2005;6:353-360.
- Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 2003;361:1767-1772.
- Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49:411-417.
- 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.
- Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*. 2008;133:775-787.
- Chen J, Lau YF, Lamirande EW, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol*. 2010;84:1289-1301.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27:1451-1454.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46:846-848.
- Ferrante G, Condorelli G. Interleukin-6 trans-signalling and risk of future cardiovascular events: a new avenue for atheroprotection? *Cardiovasc Res*. 2019;115:8-9.
- Jamal FA, Khaled SK. The cardiovascular complications of chimeric antigen receptor T cell therapy. *Curr Hematol Malign Rep*. 2020;15:130-132.
- Brauner S, Jiang X, Thorlacius GE, et al. Augmented Th17 differentiation in Trim21 deficiency promotes a stable phenotype of atherosclerotic plaques with high collagen content. *Cardiovasc Res*. 2018;114:158-167.
- Chou C-H, Hung C-S, Liao C-W, et al. IL-6 trans-signalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res*. 2018;114:690-702.
- Tamura Y, Phan C, Tu L, et al. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest*. 2018;128:1956-1970.
- Ziegler L, Gajulapuri A, Frumento P, et al. Interleukin 6 trans-signalling and risk of future cardiovascular events. *Cardiovasc Res*. 2019;115:213-221.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2950-2973.
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:844-847.
- Violi F, Pastori D, Cangemi R, Pignatelli P, Loffredo L. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in coronavirus 2019: a new challenge. *Thromb Haemost*. 2020;120:949-956.
- Sánchez-Recalde Á, Solano-López J, Miguelena-Hycka J, et al. COVID-19 and cardiogenic shock. Different cardiovascular presentations with high mortality. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:669-672.
- Rey JR, Valero SJ, Pinedo DP, et al. COVID-19 and simultaneous thrombosis of two coronary arteries. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:676-677.
- Ramacciotti E, Agati LB, Aguiar VCR, et al. Zika and chikungunya virus and risk for venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029618821184.
- Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is associated with severity of coronavirus disease 2019: a pooled analysis. *Thromb Haemost*. 2020;120:876-878.
- Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1116-1120.
- Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46:586-590.
- Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, Biasco L, Pedrazzini G, Winterter D. Elevated troponin in patients with coronavirus disease 2019: possible mechanisms. *J Card Fail*. 2020;26:470-475.
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. *Circulation*. 2020;142:68-78.
- Nencioni A, Trzeciak S, Shapiro NI. The microcirculation as a diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Intern Emerg Med*. 2009;4:413-418.
- Chang L-Y, Lu C-Y, Shao P-L, et al. Viral infections associated with Kawasaki disease. *J Formos Med Assoc*. 2014;113:148-154.
- Ding Y, Wang H, Shen H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China. *J Pathol*. 2003;200:282-289.
- Cangemi R, Della Valle P, Calvieri C, et al. Low-grade endotoxemia and clotting activation in the early phase of pneumonia. *Respirology*. 2016;2:1465-1471.
- Loffredo L, Cangemi R, Perri L, et al. Impaired flow-mediated dilation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med*. 2016;36:74-80.
- Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016;8:959-970.
- Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:786-787.
- Poyiadji N, Cormier P, Patel PY, et al. Acute pulmonary embolism and COVID-19. *Radiology*. 2020;14:201955.
- To EE, Vlahos R, Luong R, et al. Endosomal NOX2 oxidase exacerbates virus pathogenicity and is a target for antiviral therapy. *Nat Commun*. 2017;8:69.
- Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med*. 2018;378:345-353.
- Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J*. 2007;28:1205-1210.
- Geng Y-J, Wei Z-Y, Qian H-Y, Huang J, Lodato R, Castricola RJ. Pathophysiological characteristics and therapeutic approaches for pulmonary injury and cardiovascular complications of coronavirus disease 2019. *Cardiovasc Pathol*. 2020;47:107228.