

Disfunción endotelial provocada por SARS-CoV-2 como causa de las complicaciones trombóticas por COVID-19

Endothelial dysfunction caused by SARS-CoV-2 as a cause of thrombotic complications from COVID-19

Arístides Lázaro García Herrera^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-8146-3239>

Miriam Moliner Cartaya¹ <https://orcid.org/0000-0002-1012-3931>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

*Autor para la correspondencia: aristides.mtz@infomed.sld.cu

Recibido: 17/09/2020

Aceptado: 23/09/2020

Estimado editor:

La pandemia por SARS-CoV-2 es una emergencia sanitaria global y se necesita conocer más sobre ella. Inicialmente, fue declarada como brote el pasado 30 de enero de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero el 11 de marzo de 2020 se clasificó la enfermedad COVID-19 (acrónimo del inglés *Coronavirus Disease 2019*) como una pandemia mundial causada por la presencia de la infección de un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) por su rápida diseminación y alcance territorial.⁽¹⁾

Pese a que la comunidad científica tenía abundante conocimiento de epidemias anteriores con otros virus de la familia coronavirus, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o el síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS), en esta nueva variedad, de manera peculiar, no solo las complicaciones pulmonares son la tónica, sino las complicaciones extrapulmonares están marcando la evolución desfavorable de esta enfermedad; de hecho, se ha descrito afectación en otros

órganos y sistemas entre los que se citan, por ejemplo, el daño cardiovascular, renal y neurológico. Últimamente, ha sido publicado como un hallazgo bastante frecuente la aparición de fenómenos trombo-embólicos en los sistemas venoso y arterial de miembros inferiores y superiores, descritos con mayor frecuencia en el paciente en situación crítica, pero también en aquellos con episodios considerados *a priori* como más leves.⁽²⁾

La comorbilidad asociada resulta muy prevalente en los pacientes con COVID-19; sobre todo, entre los que desarrollan sus formas más graves, genera una afectación sistémica que avanza en muchos casos sin ser detectada hasta sus estadios más avanzados.⁽³⁾

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que incluyen sexo masculino, edad avanzada, hipertensión, diabetes y obesidad, sin olvidar la dislipemia y el tabaquismo, así como aquellos con enfermedad cardiovascular (ECV) y cerebrovascular previa, se han identificado como poblaciones particularmente vulnerables para una mayor morbi-mortalidad cuando sufren la COVID-19. Además, una proporción considerable de estos puede desarrollar una lesión vascular en el contexto de la COVID-19, lo que conlleva un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria. Las complicaciones vasculares representan un problema y, probablemente, en un futuro próximo supongan una amenaza importante para los pacientes que han sobrevivido a la COVID-19.^(4,5)

Desde la segunda mitad del siglo xx ha quedado bien claro que el endotelio no es simplemente un contenedor inerte de sangre, sino que puede considerarse un órgano endocrino, al sintetizar y secretar diversos mediadores químicos con múltiples funciones en la homeostasis, entre las que destacan la producción de sustancias que regulan la agregación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis, a través de la producción y liberación de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. El término “disfunción endotelial” (DE) hace referencia a cualquier alteración de la fisiología del endotelio que produzca una descompensación de las funciones reguladoras que este realiza.

La infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos como consecuencia directa de la participación viral y de la respuesta inflamatoria del huésped. Además, la inducción de apoptosis y piroptosis podría tener un papel importante en la lesión de células endoteliales, que explicaría la función microcirculatoria sistémica en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas en pacientes con COVID-19.⁽⁶⁾

Mientras tanto, los factores inflamatorios de la sangre -por ejemplo, la interleucina y la proteína C reactiva- resultan los responsables de los primeros eventos moleculares desencadenados por anomalías de la coagulación, que

inducen al estado de hipercoagulabilidad sanguínea. Además, hay otros factores implicados, como el encamamiento prolongado, que genera la estasis de sangre en miembros inferiores y también el daño directo del virus sobre el endotelio, de forma tal que los tres clásicos componentes de la Tríada de Virchow estarían presentes en estos pacientes.⁽⁷⁾

El SARS-CoV-2 penetra en la célula y emplea el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el epitelio de vía aérea, parénquima pulmonar, endotelio vascular, cerebro, riñón, corazón, tejido testicular e intestino.⁽⁸⁾

La función de la ECA2 en el organismo es la transformación de la angiotensina I en angiotensina II. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibróticos y antiinflamatorios, y favorecen la natriuresis. Todos reducen la tensión arterial y contrarregulan la acción de la angiotensina II. La ECA2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis, y otros procesos vasculares y pulmonares.⁽⁹⁾

Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de angiotensina II muy elevados, que se han correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar vinculado con la inhibición de la ECA2 por parte del virus.⁽⁶⁾

Aunque la inflamación y la coagulación representan mecanismos de defensa esenciales en el organismo, en la COVID-19 su hiperactivación descontrolada puede provocar un daño irreversible y letal para el paciente.⁽¹⁰⁾

Lo descrito hasta ahora podría explicar también por qué la diabetes, la hipertensión arterial y la obesidad constituyen importantes factores de riesgo, puesto que en las tres enfermedades el endotelio está dañado.

Referencias bibliográficas

1. Pan-American Health Organization. COVID-19 Situation in the Region of the Americas. PAHO; 2021 [acceso 04/08/2020]. Available from: <https://www.paho.org/en/topics/coronavirus-infections/coronavirus-disease-covid-19>

2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
3. 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;64:1368-75. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743>
4. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259-60. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5.17>
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507-13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
6. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
7. Ding P, Zhang S, Yu M, Feng Y, Long Q, Yang H. IL-17A promotes the formation of deep vein thrombosis in a mouse model. *Int Immunopharmacol* 2018;57:132-8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.02.006>
8. Marois G, Muttarak R, Scherbov S. Assessing the potential impact of COVID-19 on life expectancy. *PLOS ONE*. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238678>
9. Ji Y, Fish PM, Strawn TL, Lohman AW, Wu J, Szalai AJ. C-reactive protein induces expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 and promotes fibrin accumulation in vein grafts. *J Thromb Haemost* 2014;12(10):1667-77. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.12680>
10. Horvei LD, Grimnes G, Hindberg K, Mathiesen EB, Njølstad I, Wilsgaard T. C-reactive protein, obesity, and the risk of arterial and venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2016;14(8):1561-71. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.13369>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.