

Lesión endotelial, inmunología y neurotropismo en la fisiopatología de las complicaciones de los pacientes con la COVID-19

Endothelial injury, immunology, and neurotropism in the pathophysiology of complications in patients with COVID-19

Roger Rodríguez-Guzmán^{1,2,4*} <https://orcid.org/0000-0002-1430-1272>

Ela María Céspedes Miranda² <https://orcid.org/0000-0002-9204-0995>

Niurelkis Suárez Castillo² <https://orcid.org/0000-0002-8675-9477>

Pilar Guzmán-Díaz³ <https://orcid.org/0000-0002-5691-5643>

Alberto Juan Dorta-Contreras⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8818-4697>

¹Policlínico Docente “1.º de Enero”. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Gral. Calixto García”, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. La Habana, Cuba.

³Policlínico Principal de Urgencias “Antonio Guiteras Holmes”. La Habana, Cuba

⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Miguel Enríquez”, Laboratorio de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: doctorhabana@gmail.com

Recibido: 20/08/2020

Aceptado: 21/09/2021

La pandemia de COVID-19, ocasionada por el virus SARS-CoV-2, constituye en estos momentos un importante factor que atenta contra la salud pública mundial. Mucho se ha especulado sobre los posibles mecanismos patogénicos y es muy probable que participen de conjunto un amplio grupo de ellos. Entre las principales hipótesis que intentan explicar la letalidad del SARS-CoV-2 se encuentran: la lesión endotelial,⁽¹⁾ la

respuesta inmune exacerbada, dada por la cascada de citoquinas y de carácter autoinmune⁽²⁾ y el neurotropismo viral.⁽³⁾

Se conoce que el endotelio desempeña importantes funciones vasculares, endocrinas, mecánicas, metabólicas y paracrinas.⁽⁴⁾ Ellas se justifican por los múltiples factores producidos por las células endoteliales. La mayor parte de estas sustancias son: factor de contracción dependiente del endotelio, factor de relajación dependiente del endotelio, los tromboxanos, los prostanoïdes, el factor de von Willebrand, la angiotensina II, el factor tisular activador del plasminógeno, el nucleótido de adenosina y el nucleósido de adenosina (ATP y ADP), el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor estimulante de colonias y el óxido nítrico.⁽⁵⁾

Scioli y otros⁽⁶⁾ demostraron que la lesión endotelial, estado patológico potencialmente reversible, se relaciona con las enfermedades cardiovasculares a través de los mecanismos de estrés oxidativo. Se reconoce además la participación en estos procesos de mecanismos epigenéticos.⁽⁷⁾

En la infección por SARS-CoV-2, el daño endotelial producido se debe a la introducción de este a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2. Estos receptores están presentes a nivel del epitelio alveolar y en numerosos órganos distintos del pulmón. Se produce así una invasión viral directa del endotelio. Para ello, el virus hace uso de una de sus proteínas, la llamada “proteína S” (del inglés *spike*), este es su mecanismo más común (SARS-CoV-2 S). Posteriormente, esta «endoteliitis» favorece la acumulación de células inflamatorias y, por consiguiente, apoptosis y piroptosis. Esta cascada de fenómenos constituye la base de la disfunción de la microcirculación y la macrocirculación en diferentes lechos vasculares y de sus secuelas clínicas de tipo vasculares sistémicas (corazón, cerebro, riñón, aparato digestivo, etc.).^(1,8)

Otro mecanismo involucrado en la infección viral parece ser el defendido por *Bermejo-Valdés* y *Cervera-Grau*,⁽⁸⁾ en el que la proteína S también interactúa con el receptor CD 147, una glicoproteína transmembranal presente en la matriz extracelular de numerosas células (SARS-CoV-2 S CD 147). Dicha hipótesis se sustenta en la analogía estructural del SARS-CoV-2 y el SARS-CoV, en el que había sido descrito el mecanismo. Estos autores añaden que la infección pudiera ocurrir, además, por la interacción del CD 147 con el ciclofilio A (*Cyp A*, en inglés) que se encuentra ensamblado a la proteína N de la nucleocápside viral (Nin en su forma interna o Nout, en la externa). La acción del *Cyp A* parece estar vinculada al plegamiento proteico y a la respuesta inflamatoria mediada por el CD 147 (SARS-CoV-2 N *CypA* CD 147).⁽⁸⁾

Fisiopatológicamente, un endotelio activado o propiamente disfuncional por causas como: altas concentraciones de ácido úrico,⁽⁹⁾ niveles elevados de ácidos grasos,⁽¹⁰⁾ envejecimiento⁽¹¹⁾ e hiperglicemia,⁽¹²⁾ es la causa de que pacientes afectados por enfermedades crónicas no transmisibles y edad avanzada tengan una evolución médica generalmente tórpida. Se describe que la respuesta inflamatoria sistémica, la disfunción endotelial, la tormenta de citocinas y los cambios hemodinámicos asociados a la enfermedad, pueden, en pacientes susceptibles, favorecer la desestabilización o ruptura de la placa aterosclerótica, estadio superior de la lesión endotelial. Todo ello

contribuiría a la alta incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con COVID-19, donde la disfunción endotelial y el estado procoagulante estarían favorecidos por la inflamación vascular.^(13,14)

Algunos investigadores informan la asociación entre enfermedad cardiovascular (ECV) preexistente y el desarrollo de formas graves de presentación de la COVID-19 (neumonía, síndrome de distrés respiratorio del adulto, shock cardiogénico, lesión miocárdica, miocarditis, arritmias graves y síndrome coronario agudo); así como de un aumento de la letalidad en pacientes con antecedentes patológicos personales de ECV, hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, canalopatías y miocardiopatías. Los autores además plantean que en la infección por SARS-CoV-2, la ECV preexistente, que a menudo viene exacerbada o complicada, debe ser vista como expresión fenotípica del envejecimiento del sistema inmune y su desregulación y por ende considerada como factor pronóstico.^(13,14)

Estos mismos antecedentes (salvo la edad) contribuyen *per se* al desarrollo de complicaciones neurológicas graves,⁽³⁾ como parecen afirmar las investigaciones de *Fuster* sobre el riesgo cardiovascular y las enfermedades neurológicas,^(15,16,17) ahora potenciados por la infección viral. No existen estudios hasta el momento, desde el punto de vista neuroinmunológico, que puedan referir la participación de la inmunidad intratecal en el desarrollo de la enfermedad, aunque se atisba la participación de la respuesta inmune innata intratecal al principio de la infección como primera línea de defensa. Con el desarrollo de la enfermedad, esos y otros mecanismos, como la tormenta de citoquinas (interleucina 6, interleucina 9, interleucina 22 y proteína 10 inducible por interferón),⁽¹⁴⁾ se conviertan en procesos de autoagresión.

Sin embargo, a nivel sistémico, han sido descritos eventos inmunológicos para otros tipos de infección por coronavirus, en los cuales la creación de anticuerpos aporta más perjuicios que beneficios. Se reconoce la acción de estos anticuerpos contra células epiteliales y endoteliales luego de un evento de síndrome respiratorio agudo severo que constituyó un coronavirus que afectó a la población mundial recientemente (virus SARS-CoV, años 2002-2003), aunque no constituyó una pandemia como la actual (virus SARS-CoV-2).^(2,13) Quizás un evento similar esté relacionado con la pandemia en curso.

Por su parte, las complicaciones neurológicas no solo parecen involucrar al endotelio, sino que, además, pudiera existir cierta potencialidad neurotrópica, como en los coronavirus conocidos con anterioridad.⁽³⁾ Numerosos son los síntomas y signos neurológicos involucrados en la expresión de la enfermedad. Cefalea, disgeusia, mialgias, ageusia, anosmia, mareos muy frecuentes y episodios sincopales son las manifestaciones más comunes, las cuales muchas veces suelen ser de intensidad leve/moderada. Entre las complicaciones hasta ahora descritas se recogen: encefalitis, parálisis flácida, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, meningitis, infarto cerebral isquémico, trombosis cerebral de los senos venosos, hemorragia cerebral, ataxia, epilepsia, encefalopatía necrotizante aguda hemisférica, síndrome de Miller-Fisher y polineuritis craneal. No se puede descartar que la mayor virulencia del SARS-CoV-2 se deba a los diferentes mecanismos fisiopatológicos que desarrolla, entre los cuales se describen: los efectos nocivos de la angiotensina, la

tormenta de citocinas, los mecanismos hipóxicos que producirían vasodilatación y mayor difusión del virus a través de la membrana hematoencefálica (BHE), así como otras causas metabólicas. Aún son necesarios otros estudios, como la experimentación animal y el análisis de la disfunción de BHE, que permitan dilucidar o confirmar el componente endotelial, inmunológico o neurotrópico propiamente dicho en la mayor virulencia del SARS-CoV-2. Se ha descrito la existencia de un daño citopático y otro que parece ser directo. Se plantea la participación de las células de la glía y numerosas vías de entrada del virus al sistema nervioso central (hematógena, linfática, retrógrada a través de las terminaciones periféricas, a través de las células de sistema inmune y a través de la afectación de las células endoteliales de la BHE, con difusión del virus al líquido cefalorraquídeo y extensión posterior a los tejidos cerebrales).⁽¹⁸⁾

Si bien son variadas las hipótesis sobre los mecanismos de invasión viral en las células del hospedero susceptible, las aquí presentadas pudieran ser útiles para trazar estrategias de prevención y tratamiento.

El uso de los antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA2) en la población hipertensa o cardiópata expuesta a riesgo pudiera ser más eficaz en prevenir la endoteliitis, que el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs). Dicho argumento se basa en la opción de preferir bloquear el receptor e impedir el mecanismo SRAS-CoV-2 S, que inhibir la enzima y dejar el receptor expuesto a la acción viral.

El consenso de expertos ha recomendado, en cualquier caso, no retirar la medicación con IECAs o ARAs en pacientes compensados, con el fin de prevenir los daños vasculares sistémicos intrínsecos de la COVID-19. Lo anterior se basa en el papel cardioprotector y nefroprotector de estos fármacos, aun cuando su uso como terapia específica para esta pandemia no está aprobado.^(19,20)

Asimismo, la ciclosporina, un inmunodepresor usado en la terapia de las enfermedades neoplásicas, pudiera ser útil en la inhibición del CypA y, de ahí, su contribución a prevenir la infección, detener el ciclo de vida intracelular y evitar la evasión del virus de la respuesta inmune.⁽⁸⁾

Se hace necesario un mayor número de investigaciones experimentales y clínicas para poder dilucidar las incógnitas impuestas a la ciencia por esta nueva enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Varga Z, Flammar AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinckernagel AS. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020;35(10234):1417-8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)

2. Yan YH, Huang YH, Chuang YH, Peng CM, Wang LC, Lin YT, *et al.* Autoantibodies against human epithelial cells and endothelial cells after severe acute respiratory syndrome (SARS)- associated coronavirus infection. *Journal of Medical Virology*. 2005;77(1):1-7. DOI: [10.1002/jmv.20407](https://doi.org/10.1002/jmv.20407)
3. Carod- Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *RevNeurol* 2020;70: 311-22.
4. Bochenek ML, Schäfer K. Role of Endothelial Cells in Acute and Chronic Thrombosis. *Hamostaseologie*. 2019;39(2):128-39. PMID: [30620989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30620989/)
5. Xia N, Förstermann U, Li Hann. Effects of resveratrol on eNOS in the endothelium and the perivascular adipose tissue. *N.Y. Acad. Sci.* 2017;(1403):132-41. DOI: [10.1111/nyas.13397](https://doi.org/10.1111/nyas.13397)
6. Scioli MG, D'Amico F, Rodríguez R, Céspedes EM, Orlandi A. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction Contributes to Cardiovascular Disease. *Rev. cuban invest. bioméd.* 2019 [acceso: 24/12/2019]; 38(1): Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/168>
7. Rodríguez-Guzmán R, Guzmán- Díaz Pilar, Dorta-Contreras AJ. Estrés oxidativo y epigenética en la obesidad, el síndrome metabólico y la percepción olfativa. *RevNeurol*. 2020;70(7):270.
8. Bermejo-Valdés AJ, Cervera-Grau JM. Lighting Up Dark Areas of COVID-19. *Ann Case Report* 2020 [acceso: 24/12/2019]; 14(2):394-9. Disponible en: <https://www.gavinpublishers.com/articles/case-report-Annals-of-Case-Reports/lighting-up-dark-areas-of-covid-19>
9. Céspedes EM, Rodríguez R, Suárez N. Ácido úrico y estrés oxidativo contribuyen a la enfermedad cardiovascular a través de la disfunción endotelial y la insulinoresistencia. *Rev. cuban invest. Bioméd.* 2019 [acceso: 24/12/2019]; 38(4). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/241>
10. Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *J Biomed Sci.* 2017;24(1):50. PMID: [28750629](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28750629/)
11. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med.* 2017;281(5):471-82. PMID: [28345303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28345303/)
12. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Cardillo C, Melino G, *et al.* Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *Journal of Internal Medicine.* 2017;281:471-82. DOI: [10.1111/joim.12605](https://doi.org/10.1111/joim.12605)
13. Zhu W, Yuan Y, Liao G. Mesenchymal stem cells ameliorate hyperglycemia-induced endothelial injury through modulation of mitophagy. *Cell Death Dis.* 2018

[acceso: 24/12/2019]; 837:9. <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0861-x>

14. Alfonso E, Llerena LD, Rodríguez LM. Consideraciones para pacientes con enfermedades cardiovasculares durante la pandemia de la COVID-19. Rev Cubana Inv Bioméd. 2020 [acceso: 24/12/2019]; 39 (3):e795. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/795/887>
15. Gutiérrez A, Cruz Marleny, Mengana A, Castañeda O, Martínez F, Falcón R. Arritmias cardíacas en pacientes con la COVID-19. Escenarios y tratamiento. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2020; 26(3).
16. Fuster V. The Vulnerable Patient. Providing a Lens into the Interconnected Diseases of the Heart and Brain. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(9):1077-8.
17. Narula J, Ibáñez B, Fuster V. From Heart to Head, Thrombotic Emboli and Interferences to Extrapolation. Journal of the American College of Cardiology. 2019;73(9):1000-3. DOI: [10.106/j.jacc.2019.01.2015](https://doi.org/10.106/j.jacc.2019.01.2015)
18. Kovacic JC, Fuster V. Atherosclerotic Risk factors, Vascular Cognitive Impairment, and Alzheimer Disease. Mount Sinai Journal of Medicine. 2012;79:664-673. DOI: [10.1002/MSJ.21347](https://doi.org/10.1002/MSJ.21347)
19. Padrón-González AA, Dorta-Contreras AJ. Patogenia de las manifestaciones neurológicas asociadas al SARS-CoV-2. Rev Cubana Inv Bioméd. 2020 [acceso: 24/12/2019]; 39(3). Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/868/892>
20. Rivas E. Indicaciones de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con COVID-19. Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2020 [acceso: 24/12/2019]; 26(3). Disponible en: <http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/1012/pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Roger Rodríguez-Guzmán.

Investigación: Roger Rodríguez-Guzmán, Alberto Juan Dorta-Contreras, Ela María Céspedes Miranda, Niurelkis Suárez Castillo, Pilar Guzmán-Díaz.

Supervisión: Roger Rodríguez-Guzmán, Alberto Juan Dorta-Contreras

Redacción -borrador original: Roger Rodríguez-Guzmán

Redacción, revisión y edición: Roger Rodríguez-Guzmán, Alberto Juan Dorta-Contreras, Ela María Céspedes Miranda, Niurelkis Suárez Castillo, Pilar Guzmán-Díaz.