

Compromiso Cardiovascular en la infección por COVID-19

Dr. Enrique Ruiz Mori¹

En primer lugar, quiero agradecer al comité organizador de estas III Jornadas Científicas Regionales por haberme invitado a hablar sobre un tema que recién estamos aprendiendo, si bien esta es una enfermedad que lleva entre 8 y 9 meses y hay ya más de 51 000 artículos publicados en el PubMed que tratan de darnos luces sobre esta enfermedad que está generando tanto daño a la población mundial. Voy a centrarme en la relación entre el compromiso cardiovascular y esta infección por el SARS-COV-2. ¿Cuál es la relación que tenemos desde el punto de vista cardiológico con el coronavirus? Como lo dijo muy bien el Dr. Gotuzzo, en un primer momento se pensó que esto era un problema eminentemente respiratorio; sin embargo, ha habido todo un giro en relación a esta enfermedad, en donde el aparato cardiovascular participa en forma muy activa, como vamos a tratar de desarrollar.

Esto empieza en relación al SARS-COV-1, tanto el SARS-COV-1 como el MERS. Estas dos pandemias, que existieron en 2002 y 2012, han permitido tener un tipo de información muy importante que nos ha servido para esta nueva pandemia. Y, en el año 2003, Li y colaboradores lograron demostrar que la ECA2 era el receptor responsable para que el coronavirus de ese momento, el SARS-COV-1, pudiera ingresar y generar el daño que conocemos. Pues bien, este receptor ECA2 no ha sido conocido sino hasta más o

menos el año 2000, gracias a los trabajos de Donohue y Pitnis, quienes encontraron este homólogo de la clásica enzima convertidora de angiotensina. Vean ustedes, tanto el SARS-COV-1, como el SARS-COV-2, tienen varios puntos en común. Los trabajos de Markus Hoffman, como los de Peng Zhou, establecieron que este nuevo coronavirus utilizaba el receptor ECA2 tan igual como el SARS-COV-1. Lógicamente, este SARS-COV-2 tiene una mayor afinidad por el receptor ECA2, 10 a 20 veces mayor afinidad, y también utiliza una proteasa para poder ingresar al organismo, es una proteasa el TMPRSS2. Estos son elementos en común entre estos dos virus, pero que lógicamente tienen también marcadas diferencias. Esta es la representación de un alvéolo donde, al llegar el coronavirus, va a encontrar a este receptor ECA2 que se encuentra fundamentalmente a nivel del neumocito tipo 2 y va a generar lo que nosotros ya conocemos, no como una respuesta inflamatoria, sino más bien como una tormenta inflamatoria donde participan una serie de mediadores y van finalmente a producir, en los pacientes que lamentablemente fallecen, un daño alveolar difuso, fenómenos de trombosis y de microtrombosis fundamentalmente, el síndrome de hemofagocitosis, y se va a producir una depleción de linfocitos. Esto lógicamente en los pacientes gravemente comprometidos y que lamentablemente tienden a fallecer por el alto compromiso que tienen.

¹Académico asociado de la Academia Nacional de Medicina, presidente de la Sociedad Peruana de Cardiología, jefe del Servicio de Cardiología del Instituto de Enfermedades Neoplásicas, profesor de pre y postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres, director de la revista Horizonte Médico.

Si bien se habla del ECA2, no es el sistema ECA que conocemos. Todos conocemos también que la renina transforma esta proteína, producida por el hígado, el angiotensinógeno a angiotensina I, el cual, en presencia de esta enzima convertidora de angiotensina, pasa la angiotensina I a la angiotensina II. Esto todos lo conocemos, es un sistema clásico, y esta angiotensina II es la que, al ocupar su receptor, el receptor de angiotensina tipo 1, va a generar una respuesta, una respuesta que en cardiología la conocemos por su efecto vasoconstrictor, proliferante, que favorece los fenómenos de fibrosis, y que también favorece la hipertrofia, generando fenómenos de remodelación, tanto en el corazón como en la pared arterial. Este sistema renina-angiotensina, donde la ECA es una enzima muy importante, lo conocíamos desde el punto de vista cardiovascular, pero vean ustedes que también esa angiotensina II, al ocupar el receptor AT1, tiene un efecto importante inflamatorio que, ahora, en este momento, toma mayor trascendencia. Este es el clásico sistema. Podríamos hablar de una ECA clásica; sin embargo, a partir del año 2000, se encuentra un homólogo de esta ECA, la denominada ECA2, que es una monoxipeptidasa, la cual lo que va a hacer es, transformar la angiotensina II en angiotensina 1-7 y es esta angiotensina 1-7, al ocupar su respectivo receptor, que va a tener un efecto totalmente opuesto a la angiotensina II. Por lo tanto, veremos un efecto vasodilatador, antiproliferativo, que disminuye la fibrosis, disminuye la hipertrofia. Y hay algo importante en este momento. La angiotensina 1-7 tiene un efecto antiinflamatorio. Pues bien, esta ECA2 no solamente actúa sobre la angiotensina II, también actúa sobre la angiotensina I transformándola en angiotensina 1-9, la cual tiene efectos diuréticos y natriuréticos. Finalmente, esta angiotensina 1-9 puede pasar a la angiotensina 1-7 por efecto de la clásica ECA, la enzima convertidora de angiotensina.

Entonces, veamos acá, estamos en presencia de dos sistemas, podemos decir en paralelo y que hacen cosas opuestas: por un lado, tenemos la ECA tradicional, la clásica, transformando la angiotensina I en II con sus efectos vasoconstrictores, pero también con un efecto inflamatorio. A la par, tenemos un sistema ECA2, donde su mayor representante, la angiotensina 1-7, tiene efectos vasodilatadores, pero también efectos antiinflamatorios. Entonces, a lo que tenemos que ir acostumbrándonos es a que -si bien hemos

conocido el efecto de la ECA clásica como elemento vasoconstrictor, fibrótico, hipertrófico- tenemos un sistema en paralelo, la ECA2. Este homólogo de la ECA, esta monoxipeptidasa -si bien tiene un 40% de identidad con la ECA clásica, un 61% de similitud con la ECA clásica- definitivamente tiene efectos distintos, diferentes. Y hay que recordar y tener presente que los fármacos que actúan sobre la ECA tradicional o clásica no tienen ningún efecto sobre la ECA2, son totalmente diferentes. Tenemos que ver que estos dos sistemas en paralelo generan un equilibrio que en muchos casos se puede romper y generar una serie de efectos nocivos para el organismo.

Entonces, lo que está haciendo la ECA2 es regular negativamente el sistema renina-angiotensina que conocemos, debido a la conversión de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Esta es la representación del receptor ECA2, el cual se encuentra, no solo en el pulmón como lo han dicho el Dr. Tagle y el Dr. Gotuzzo, sino en múltiples órganos como es el riñón, como es el testículo, como es a nivel muscular o a nivel del sistema nervioso; pero también, como lo tenemos en el sistema cardiovascular, está a nivel del endocardio, está también a nivel del endotelio de los vasos sanguíneos. Pues bien, esta ECA2, que está a nivel sobre todo del neumocito 2, es donde va a venir el SARS-COV-2 y va a interactuar para poder ingresar al organismo. Este SARS-COV-2 utiliza a este receptor ECA2 de tal forma que este virus va consumiendo a la ECA2 y, si se va consumiendo la ECA2, lo que va a suceder es que el nivel, la cantidad de ECA2, tiende a disminuir, lo cual va a permitir mayor permanencia de la angiotensina II, ya que esta angiotensina II, ya no va a pasar a angiotensina 1-7. Esta angiotensina II va a tener y mantener sus efectos sobre su receptor, el receptor AT1. Entonces, esta angiotensina II va a generar en esta pandemia, entre otras cosas, una mayor respuesta inflamatoria. Debemos ver la angiotensina II como un sinónimo de una mayor respuesta inflamatoria.

Entonces, ¿qué es lo que sucede? ¿Cómo es que este virus SARS-COV-2 va a ingresar? Pues, a nivel del neumocito 2, sobre todo, vamos a tener este receptor ECA2, el cual es un receptor que está en forma estructural en la superficie del neumocito y, por otro lado, va a llegar el virus a través de estas proteínas, estos *spikes* o espículas que tiene. Estas espículas son las que van a permitir y determinar el ingreso del

virus. ¿De qué manera? Lo que va a suceder es que esta proteína S, esta espícula, este *spike* que tiene este coronavirus en su superficie, se va a escindir por efecto de una furina, se va a fragmentar en sus dos subunidades, la subunidad S1 que es la que va a entrar en contacto con el receptor ECA2 y la subunidad S2, que va a interactuar con una proteasa, el TMPRSS2. Estos dos elementos, estas subunidades S2 y este TMPRSS2, esta proteasa, lo que van a permitir es que, finalmente, la membrana del neumocito se una con la membrana viral y pueda internarse de esa manera el virus. Como se muestra acá, en la superficie del neumocito se empieza a producir una invaginación. El virus va tratando de ingresar y lo va a hacer bajo la forma de un endosoma; pero, para que se pueda formar el endosoma, tanto la membrana del neumocito como la del virus tienen que unirse y allí es donde participa este TMPRSS2. Es allí, y por eso es que se ha tratado de buscar tratamientos, fármacos que puedan actuar sobre el receptor ECA2 o también a nivel del TMPRSS2, porque estos son dos elementos fundamentales para que el virus pueda ingresar al organismo.

Entonces, vean ustedes, acá lo que tenemos es que el SARS-COV-2, para poder ingresar al organismo, lo hace a través de la ECA2. La ECA2 tiene una forma estructural, está en la superficie del neumocito; sin embargo, en los avances se conoce una proteasa, una desintegrina, que es el ADAM17. Esta desintegrina ¿qué hace? Actúa sobre el receptor ECA2 y, al actuar sobre el ECA2 -que está como estructura, como un receptor en la superficie- el ADAM17 hace que el ECA2 pase a una forma soluble. Es decir, nosotros podemos concluir que hay dos tipos de ECA2: uno, que es una ECA estructural en la membrana del neumocito y otro, que es una ECA soluble. Esta ECA2 soluble, si se presenta, tiene una ventaja: cuanta más ECA soluble exista, se supone que no va a haber ECA estructural y, por lo tanto, el virus no va a tener dónde hacer su anclaje. Cuanto más ECA2 soluble exista, el virus no va a encontrar al receptor ECA estructural, por lo tanto no va a poder ingresar.

Por otro lado, este ECA2 soluble puede rodear, envolver, a este virus SARS-COV-2 y, al envolverlo, no lo va a dejar que se adose a ninguna superficie. Este es otro punto que se ha tratado de investigar para poder contrarrestar al virus, pero lo que hay que tener en cuenta es que hay otro elemento que es el receptor de angiotensina,

el receptor AT1 que les mencionaba. Este receptor tiene un efecto estimulante, estimula a que el ADAM17 esté convirtiendo a los ECA2 estructurales, receptores, de modo que pasen a ser ECA2 solubles. Entonces, vemos que este receptor AT1 estimula a este ADAM17, lo cual ayudaría a que los ECA2 solubles predominen y estemos en cierto modo contrarrestando la enfermedad. Sin embargo, la cantidad de ECA2 soluble que existe es del 2%. El 98% se encuentra en forma estructural, así que, si uno de alguna forma quisiera potenciar el efecto del ADAM17 estimulando el receptor AT1, lo único que conseguiría es que la cantidad subiera de 2 a 4%, lo cual no tiene ninguna significación clínica. Entonces, vean ustedes, que este punto del receptor AT1 sobre el ADAM17, si bien teóricamente se ve que es interesante, en la práctica no lo es. Sin embargo, si yo bloqueo el receptor AT1, estaría bloqueando al ADAM17 y estaría evitando que los ECA2 pasaran a ser solubles. Esto lo menciono porque, en relación a esta enfermedad, aparecieron una serie de informaciones que crearon confusión al principio. ¿Por qué? Porque, si yo estoy usando un inhibidor de la ECA, si estoy utilizando un “sartan”, podría más bien favorecer que el virus ingrese al organismo. Esto rápidamente fue desestimado, y precisamente hubo trabajos que dieron la seguridad de que esto no era así.

Este es un trabajo que se publicó en los primeros días de abril, en donde lo que se concluye es que los pacientes hospitalizados por COVID-19 con hipertensión arterial y usando inhibidores de la ECA o los BRAT estarían asociados con un menor riesgo de mortalidad por todas las causas comparados con los no usuarios. Este trabajo, más bien, lo que decía era que, a aquellos hipertensos que desarrollan el COVID-19, el usar un inhibidor del ECA o usar un “sartan”, más bien los protegía, y eso se puede ver en el trabajo. Veamos el porcentaje de muertes en el grupo que está usando un inhibidor de la ECA o un ARA II.

Prácticamente el riesgo de muerte por todas las causas en el grupo que estaba con el inhibidor de ECA o BRAT era del 3.7% comparado con los que no estaban usando esos fármacos. Se ve claramente la diferencia. Este y otros trabajos permitieron tener un mejor concepto de lo que se debería hacer con un paciente hipertenso que usa un inhibidor de ECA o ARA II. Como ustedes ven, el nivel de angiotensina II es elevado en un paciente con COVID-19 comparado con un paciente sano. ¿Por

qué se produce eso? Como ustedes pueden ver, a este nivel, tanto el SARS-COV-1 como el SARS-COV-2 lo que van a hacer es ingresar a través del ECA2; por lo tanto, lo van consumiendo y, si consumimos el ECA2 y el ECA2 empieza a disminuir, pues lo que vamos a tener es que la angiotensina II ya no se va a degradar y vamos a tener más bien niveles altos de angiotensina II. Ahora bien, esta angiotensina II, al ocupar su respectivo receptor, más bien va a generar inflamación y mayor daño a nivel pulmonar. Y si todos vemos que la enzima convertidora va a seguir transformando angiotensina I en II, lógicamente vamos a ver que los niveles de angiotensina II van a seguir incrementándose en el paciente y vamos a tener mayor daño pulmonar. ¿Qué se debe hacer? Pues, si se usa un inhibidor de la ECA o el paciente está usando un ARA2, más bien lo que vamos a hacer es contrarrestar el daño pulmonar, altos niveles de angiotensina II a nivel pulmonar, va a haber inflamación, va a haber injuria. ¿Por qué? Porque lo que estaremos haciendo es consumir la ECA2, con lo que no vamos a tener angiotensina 1-7.

Pues bien, esto es lo que permitió, tanto a la escuela europea, española y la escuela americana, recomendar que a los pacientes hipertensos que estaban usando inhibidores de la ECA o los ARA2 y desarrollaban el COVID-19 no se les debería suspender el tratamiento. Daño, definitivamente, no existía, no se había demostrado eso. ¿Beneficios? Hay trabajos que van a favor de que hay una importante ayuda en este tipo de pacientes. La Sociedad Peruana de Cardiología sacó en los primeros, alrededor de los primeros días de marzo, un comunicado precisamente acompañando a toda esta información, porque era la evidencia que se tenía. Pero al poco tiempo pudimos también empezar a ver qué es lo que sucedía con los pacientes que desarrollaban COVID-19. Según este trabajo sobre 20 000 pacientes en China, entre las comorbilidades que presentaban estos pacientes, en primer lugar, se hallaba la hipertensión arterial; en segundo lugar, teníamos la diabetes; en tercer lugar, las enfermedades cardiovasculares, que eran comorbilidades que se veían a nivel de Europa o de Estados Unidos, donde veíamos hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, como comorbilidades.

Pero también, como causa de muerte, uno podía apreciar ya en los pacientes que fallecían por COVID-19, que casi el 32% de los pacientes eran

hipertensos, que había casi 18% con enfermedad cardiovascular y un 16% con diabetes. Empezábamos a ver en diferentes trabajos, como en Italia, que estas condiciones empeoraban el pronóstico de los pacientes. La hipertensión, la diabetes, generaban una mayor mortalidad. Pero lo que hay que tener en cuenta es lo siguiente: la hipertensión arterial no propicia que la persona adquiera la enfermedad.

¿Por qué se ve con tanta frecuencia la hipertensión arterial como una comorbilidad en el paciente? Está dado que es por su frecuencia. En China, más o menos casi el 40% de su población es hipertensa y, en el Perú, el 27% de la población peruana es hipertensa. Y, sobre todo, si vamos avanzando en aquellas personas que se complican más, que se hospitalizan más por el COVID, son poblaciones de mayor edad en donde la hipertensión se vuelve más frecuente. La hipertensión no condiciona que la persona se infecte, eso es claro, pero lo que sí es importante es que, aquellos pacientes con COVID19 que son hipertensos, tienen una mayor mortalidad. Ese es el problema. Y el tratamiento con inhibidores de la ECA o con los “sartanes”, en pacientes hipertensos que desarrollan el COVID-19, se debe continuar, no se les debe suspender. Pero esto no ha quedado solamente en relación a la hipertensión. Hay receptores a nivel del endocardio en donde el virus, cuando llega al endocardio, genera miocarditis, pericarditis, injuria sobre el musculo cardiaco, insuficiencia cardiacas y arritmias, pero arritmias generalmente mortales.

Por otro lado, el receptor ECA2 que se encuentra al nivel del endotelio, cuando el virus ocupa ese receptor, va a generar todo un proceso inflamatorio, una endotelitis. Esto se puede ver en esta representación, en donde -producto de la presencia del coronavirus sobre estos receptores ECA2 del endotelio- vamos a generar todo un proceso inflamatorio que ahora conocemos, donde también va a haber presencia de trombosis, sobre todo microtrombosis. Y, entonces, estos procesos, tanto de inflamación como de microtrombosis, prácticamente hacen pensar, como decía el profesor Celestino Sardu, que estamos en presencia de una enfermedad endotelial, en donde un endotelio sano pasa a ser, como producto del coronavirus, un endotelio disfuncionante, un endotelio injuriado. Y, entonces, producto de este compromiso cardiovascular, podemos ver reportes de cómo el COVID-19 afecta al corazón generando síndromes coronarios agudos por desestabilización de

la placa, pero también síndromes coronarios agudos tipo 2, en donde –como producto de la hipoxia, producto de los problemas del tipo inflamatorio- se produce un infarto sin tener aterosclerosis.

Los cuadros de insuficiencia cardíaca, de shock cardiogénico, se observan, así como también el compromiso de las pericarditis y los fenómenos de tromboembolia, sobre todo de microtrombosis. Hay múltiples mecanismos que explican esto, pero básicamente nosotros tenemos que ver que hay un efecto directo del virus sobre el receptor, hay toda una consecuencia de la hipoxia que se ha generado en estos pacientes con insuficiencia respiratoria, la tormenta inflamatoria que vemos, el daño microvascular. Sobre todo, hemos de tener en cuenta las preexistencias: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, diabetes, edad, obesidad. Sobre ese sustrato estas condiciones van a generar mayor daño y el daño se puede evidenciar en el músculo cardíaco, generándose una injuria miocárdica que, a través de evaluaciones electrocardiográficas y de troponina, podemos ver y básicamente vemos en la población de mayor edad, con hipertensión arterial, con diabetes o con enfermedad cerebrovascular.

La situación de estrés permite que algunos pacientes desarrollen los cuadros clásicos de Takotsubo. Los cuadros de miocarditis en estos pacientes pueden ser fulminantes y llevar a la muerte rápidamente. Algunos logran todavía desarrollar estadios de insuficiencia cardíaca en diferentes grados pero, tan igual como una miocarditis, la insuficiencia cardíaca finalmente complica al paciente y lo puede llevar a la muerte. Las arritmias por COVID han sido vistas ya, tanto en el SARS-COV-1 como en el MERS. Acá también se siguen viendo las arritmias, pero son arritmias ventriculares mortales. Este es el caso de un paciente en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas de 57 años con un cáncer de cérvix. Hizo el COVID-19, llegó con una marcada insuficiencia respiratoria, hizo una taquiarritmia que

se pudo revertir, pero lamentablemente falleció por la propia enfermedad.

Estamos con una idea de que a las personas jóvenes no les va a afectar el COVID y, sin embargo, vean ustedes este reporte que salió hace poco, el 27 de julio, sobre 100 pacientes que se habían recuperado del COVID con una edad de 49 años. ¿Qué es lo que sucedió en estos pacientes? En ellos lo que se pudo encontrar es el incremento de la troponina. Pero, vean ustedes, 70 días después de que la prueba del COVID había sido positiva, en comparación a los estudios de fracción de eyección, ellos tenían fracción de eyección del 56%. No están en insuficiencia cardíaca pero había disminución. No sabemos si ellos se van a recuperar al íntegro o, de repente, en 2 o 3 años podrán estar haciendo una fracción de eyección de 50%. Todavía no conocemos mucho de esta enfermedad, pero hay que tener en cuenta que personas menores de 50 años pueden desarrollar estos compromisos. ¿Y qué puede pasar en el largo plazo? Tenemos que ver al SARS-COV-1. Este es un trabajo en el que se hizo un seguimiento por 12 años a 25 pacientes y, vean ustedes, el 68% desarrolló dislipidemia, 60% tuvieron trastornos en el metabolismo de la glucosa y más de un 40% tuvo problemas cardiovasculares. Estamos ante una enfermedad en la que todavía estamos aprendiendo. Yo creo que lo más importante para ella es la prevención. La única manera de poder estar libres de todas estas complicaciones y consecuencias es haciendo la prevención, algo que es bastante importante y debemos comenzar a hacer.

¿Qué conclusiones agregaría a lo de la hipertensión arterial? Que las comorbilidades cardiovasculares dan un mal pronóstico en estos pacientes y que estamos ante una enfermedad que conocemos poco. Esperamos, pues, terminar de conocer todas sus complicaciones para poder hacer un mejor tratamiento, pero más que tratar -vuelvo a repetir- es hacer prevención. Muchas gracias.