

Explorando el vínculo

entre la enfermedad cerebrovascular y la COVID-19

Exploring the link between cerebrovascular disease and COVID-19

 Iván Moya Guerrero, MD^{1,2*} moguerr@hotmail.com.  Julio Arboleda Demera, MD^{1,2} juliototote@hotmail.com.  Alex Guananga Coba, MD^{1,2} alexh234@hotmail.com.  Mariela Freire Córdova, MD^{1,2} maryfreire93@hotmail.com.  Verónica De La Cruz Espinosa, MD^{1,2}. delacruzv.4bmdc@gmail.com.  Entza Erazo Verdugo, MD^{1,2} erazosariri@gmail.com.  Diana Reimundo Díaz, MD^{1,2}. diana.reimundo.80@hotmail.com.  Myriam Chacha Ulloa, MD^{1,2} myriam_patricia2010@hotmail.com

¹Técnico Académico Asociado. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina.

²Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV -2 y COVID -19.

*Autor de correspondencia: Iván Moya Guerrero, Médico General. Técnico Académico Asociado. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV-2 y COVID -19. República del Ecuador. correo electrónico: moguerr@hotmail.com

Received/Recibido: 01/28/2021 Accepted/Aceptado: 02/15/2021 Published/Publicado: 06/10/2021 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5223524>

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha generado una carga sanitaria internacional prácticamente insostenible, alcanzando el estatus de pandemia. Aunque la infección puede ocurrir en todo tipo de individuos, se ha observado que la edad avanzada, al igual que la presencia de múltiples comorbilidades, se correlaciona positivamente con la tasa de infección y mortalidad. Los pulmones parecen ser el órgano diana de la infección; sin embargo, no es infrecuente que el paciente presente afectación en otros órganos. Resulta de particular interés que la enfermedad cerebrovascular (ECV) ha sido reportada en algunos casos severos de COVID-19. Incluso, se ha advertido que el ictus podría cursar como forma de presentación de la COVID-19. A pesar de que la edad y los antecedentes como la hipertensión arterial y la diabetes mellitus juegan un papel preponderante en el desarrollo de ECV, estos no parecen ser los únicos mecanismos subyacentes en el paciente con COVID-19. Se ha reportado que pacientes con antecedentes de ECV tienen un peor pronóstico en relación con la COVID-19, sugiriendo una relación bidireccional entre estas entidades. Esta revisión tiene como objetivo revisar los mecanismos fisiopatológicos que expliquen la conexión entre la ECV y la COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, enfermedad cerebrovascular, ictus, fisiopatología.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has generated a practically unsustainable international sanitary burden, reaching the pandemic status. Although the infection may occur in all kinds of individuals, advanced age and the presence of multiple comorbidities have been positively correlated with infection rates and mortality. The lungs appear to be the target organs of the infection; however, it is not infrequent for patients to present the affectation of other tissues. Interestingly, cerebrovascular disease (CVD) has been reported in some severe cases of COVID-19. Moreover, stroke has been proposed as a possible form of presentation for COVID-19. Despite the preponderance of age and the history of disorders, such as hypertension and diabetes mellitus in the development of CVD, these do not appear to be the sole underlying mechanisms in patients with COVID-19. Patients with CVD have been noted to show a worse prognosis regarding COVID-19, suggesting a bidirectional relationship between these entities. This review aims to revise the pathophysiological mechanisms explaining the connection between CVD and COVID-19.

Keywords: COVID-19, coronavirus, cerebrovascular disease, stroke, pathophysiology.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha generado una carga sanitaria internacional prácticamente insostenible. La extensión de este brote infeccioso ha obligado a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a concederle el título de pandemia¹. Aunque la infección puede ocurrir en todo tipo de individuos, se ha observado que la edad avanzada, al igual que la presencia de múltiples comorbilidades,

se correlaciona positivamente con la tasa de infección y mortalidad². Los pulmones parecen ser el órgano diana de la infección; sin embargo, no es infrecuente que el paciente presente afectación en otros órganos como los riñones, el sistema gastrointestinal, el cerebro y el corazón³. Lo anterior se debe a que la entrada del SARS-CoV-2 al interior de la célula depende de la enzima convertidora de angiotensina 2

(ECA2), la cual tiene una distribución amplia que incluye los pulmones, corazón, riñones, sistema gastrointestinal, vasos sanguíneos y muchos más; lo que podría corresponder a la extensa gama de manifestaciones clínicas de la COVID-19⁴. Además, la COVID-19 suele acompañarse de un estado hiperinflamatorio, disfunción metabólica, hipercoagulabilidad e inflamación y otros caracteres que repercuten en el correcto funcionamiento de distintos órganos⁵.

Resulta de particular interés que la enfermedad cerebrovascular (ECV) ha sido reportada en algunos casos severos de COVID-19. Incluso, se ha advertido que el ictus podría cursar como forma de presentación de la COVID-19, al haberse identificado casos con hallazgos radiográficos de ictus en simultaneo con una prueba positiva para SARS-CoV-2⁶. La edad y comorbilidades de los pacientes afectados podrían explicar en parte el origen de la ECV en la COVID-19, aunque se han reportado casos de individuos por debajo de 50 años con ECV en el contexto de una infección por COVID-19⁷. Paralelamente, se ha reportado que pacientes con antecedentes de ECV tienen un peor pronóstico en relación a la COVID-19, sugiriendo una relación bidireccional entre estas entidades⁸. Esta revisión tiene como objetivo revisar los posibles mecanismos fisiopatológicos que expliquen la conexión entre la ECV y la COVID-19.

Aspectos epidemiológicos de la enfermedad cerebrovascular y la COVID-19

La ECV es una condición que se presenta con mayor frecuencia en individuos de edad avanzada y generalmente en relación con condiciones cardiometabólicas, especialmente la diabetes mellitus (DM), obesidad e hipertensión arterial (HTA). Además, hábitos psicobiológicos como el consumo de tabaco, inactividad física y patrones dietarios occidentalizados poco saludables también incrementan el riesgo⁹. En este sentido, los factores de riesgo para ECV son similares a aquellos que predisponen al desarrollo de COVID-19 y a mayor severidad clínica, por lo que no es infrecuente encontrarse pacientes con ECV y COVID-19 de manera simultánea⁹. La ECV ha mostrado ser un factor de riesgo importante en relación al desarrollo de casos severos de COVID-19; y por otro lado, también debe ser considerada como una posible complicación de la infección¹⁰.

En efecto, se ha reconocido que los pacientes con COVID-19 tienden frecuentemente a presentar manifestaciones neurológicas. En una serie de 214 casos de COVID-19 se reportó que hasta el 36,4% de los pacientes presentó una alteración del estado de consciencia, compromiso motor y eventos cerebrovasculares agudos, cifra que ascendió hasta el 45,5% en los casos más severos. Esto sugiere que las manifestaciones neurológicas deberían ser consideradas como un componente común de la enfermedad para evitar posibles retrasos en el diagnóstico¹¹. Otro estudio reportó una elevada presencia de síntomas como confusión, agitación psicomotriz, disartría y síndrome disejecutivo en la mayoría de los pacientes evaluados. Además, 11 individuos de esta muestra fueron sometidos a resonancia magnética, con hallazgos indicativos de perfusión cerebral anormal y ECV¹².

En la mayoría de los reportes de casos, casi la totalidad de los individuos que desarrollan ECV tienden a cursar por una forma severa de COVID-19, además de pertenecer a un grupo etario avanzado o con un amplio panel de comorbilidades como la HTA, DM y eventos isquémicos anteriores¹⁰. Sin embargo, recientemente en Estados Unidos hubo un reporte de 5 casos de COVID-19 que desarrollaron ECV, con un compromiso de grandes vasos en edades comprendidas entre 33-49 años. Esta serie de casos se registró en un periodo de 2 semanas, cuando anteriormente en promedio se atendían 0,73 casos de ECV en pacientes menores de 50 años cada 2 semanas. Más allá de esto, estos individuos no tenían antecedentes de alto riesgo¹³.

Un estudio retrospectivo del brote de COVID-19 en China reportó que la incidencia de ECV entre los pacientes hospitalizados fue del 5%¹⁴. Asimismo, en una cohorte de 184 pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI) con COVID-19, se reportó que 31% desarrolló tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, ECV, infarto agudo al miocardio o embolismo arterial sistémico. Por tal motivo, se ha especulado que la COVID-19 genera problemas de coagulación o disfunción endotelial¹⁵. Por otro lado, un estudio realizado en Wuhan, China en 710 pacientes con COVID-19 buscó analizar los factores que contribuían a la evolución negativa de la enfermedad en 52 casos severos. Entre los casos severos se reportó que 7 individuos (13,5%) tenían antecedente de ECV, de los cuales todos fallecieron representando el 22% del grupo de no sobrevivientes. Se concluyó que aquellos individuos con antecedente de ECV tenían mayor riesgo de evolucionar a un estado crítico y fallecer¹⁶. Además, se ha reportado que los individuos con ECV tienden a requerir con mayor frecuencia ingreso a la UCI¹⁷. De manera similar, se ha sugerido que los individuos con antecedentes de eventos isquémicos son más propensos a infectarse y desarrollar un cuadro severo de COVID-19¹⁸. Concretamente, un análisis de diferentes estudios determinó que los individuos con ECV tenían una mayor probabilidad de desarrollar una forma severa de COVID-19 (OR: 2.55, IC: 95%: 1.18 a 5.51) $I^2=29\%$; con mayor riesgo de mortalidad¹⁹.

Esta evidencia no se aleja del panorama con otras infecciones. Se ha descrito que las infecciones que ocurren hasta 15 días previos a un evento isquémico podrían comportarse como desencadenantes, especialmente las infecciones respiratorias y del tracto urinario²⁰. Incluso existe evidencia clínica y preclínica que avala la premisa de que los estados inflamatorios sistémicos que suceden previos o durante el evento isquémico funcionan como factor pronóstico para la evolución y desenlace del mismo²¹.

Fisiopatología de la enfermedad cerebrovascular en la COVID-19

El paciente con un cuadro severo de COVID-19 típicamente presenta un aumento significativo del conteo de glóbulos blancos a predominio de los neutrófilos en conjunto con un aumento de los niveles de citocinas proinflamatorias. Esto suele acompañarse de un incremento en los niveles séricos de creatinina, dímero-D y creatina quinasa. Además, el pa-

ciente con COVID-19 típicamente está en un estado hipóxico, hiperinflamatorio e hipercoagulable, que al conjugarse con antecedentes de HTA, DM, obesidad, aterosclerosis y eventos isquémicos anteriores establece los cimientos necesarios para el desarrollo de eventos vasculo-oclusivos, como la ECV²².

No obstante, más allá de los antecedentes del paciente, se manejan diferentes hipótesis para explicar el origen de la ECV. Primeramente, el estado de estrés generado por las infecciones genera una activación simpática exagerada, un mecanismo arritmógeno clásico²³. Un análisis de 138 pacientes con COVID-19 reportó que el 16% desarrolló arritmias, y esta cifra puede ascender tan alto como 40% en pacientes ingresados a UCI (17). Las arritmias cardíacas, particularmente la fibrilación auricular, tienden a relacionarse con el desarrollo de eventos isquémicos. Se ha descrito que hasta 75% de los ictus son precedidos por cambios electrocardiográficos²⁴.

Con relación con el estado inflamatorio persistente de bajo grado, se conoce que el aumento de las citocinas proinflamatorias activa los grupos celulares relacionados con la patogénesis de la placa ateromatosa. Simultáneamente, aceleran la progresión y desestabilización de dicha placa, promoviendo su ruptura y los subsecuentes eventos trombóticos²⁵. Marcadores inflamatorios como el fibrinógeno, proteína C-reactiva y conteo de leucocitos son factores predictivos independientes para el desarrollo de ECV isquémico²⁶. En concordancia con lo anterior, se ha subrayado una correlación positiva entre la nueva aparición de un ECV isquémico y haber sufrido un proceso infeccioso en los últimos 7 días²⁷.

Por otro lado, se ha reportado que los pacientes con COVID-19 tienen niveles altos de dímero D y un tiempo de protrombina alargado, reflejando un estado hipercoagulable. Similarmente, otros estudios han reportado que los niveles de dímero D tienden a correlacionarse positivamente con la severidad del caso y también funcionan como factor pronóstico²⁸. Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la coagulopatía del paciente con COVID-19. Por un lado, la hipoxia actúa como un factor protrombótico independiente al inducir la secreción de citocinas proinflamatorias y catecolaminas, resultando en daño endotelial y alteración de los flujos capilares, respectivamente²⁹. De igual forma, los estados hipóxicos prolongados estimulan la secreción de eritropoyetina produciendo policitemia secundaria. Esto incrementa la viscosidad sanguínea y, por ende, enlentece el flujo vascular, facilitando la formación de coágulos³⁰.

En otro orden de ideas, la ECA2, un receptor para el SARS-CoV-2, se encuentra ampliamente expresada en las células endoteliales, lo cual podría ser un factor adicional para la inducción de disfunción endotelial⁴. Independientemente del mecanismo subyacente, el paciente con COVID-19 tiene disfunción endotelial, que facilita la activación plaquetaria y la activación de factores de coagulación³¹. Debido al estado hipercoagulable del paciente con COVID-19, el uso de anticoagulantes podría reducir la tasa de mortalidad en los casos severos³². Sin embargo, la Sociedad Americana de Hematología recomienda que el paciente con COVID-19 se trate

rutinariamente con protocolos de tromboprolifaxis mientras que el uso de terapia anticoagulante y fibrinolítica debería reservarse para las indicaciones estándares³³.

Adicionalmente, la ECA2 y su producto final, la angiotensina 1-7 (Ang1-7), poseen cualidades vasoprotectoras y antiinflamatorias. Actualmente, se reconoce que posterior a la infección por el SARS-CoV-2 se produce una regulación en baja de la ECA2, con una disminución de la Ang1-7 y mayor susceptibilidad a la inflamación inherente a la infección³⁴. Además, esta desregulación en el sistema renina-angiotensina-aldosterona se manifiesta como un aumento en los niveles de angiotensina II³⁵, la cual es capaz de estimular el factor nuclear kappa B (NF-κB). Esta molécula participa en la inducción de la secreción de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF-α, potenciando los mecanismos vinculados con la desestabilización de la placa ateromatosa³⁶.

Conclusión

Los pacientes con antecedente de ECV tienen un mayor riesgo de contraer COVID-19 así como de desarrollar cuadros más severos. Asimismo, durante el curso de la enfermedad estos pacientes son más propensos a desarrollar nuevos eventos isquémicos de cualquier índole, entre ellos la ECV. A pesar de que la edad y los antecedentes como la HTA y la DM juegan un papel preponderante en el desarrollo de ECV, estos no parecen ser los únicos mecanismos en el paciente con COVID-19. Debido a la falta de evidencia robusta en relación con los efectos positivos de la terapia anticoagulante en estos pacientes, las diferentes sociedades recomiendan sólo administrar tromboprolifaxis en estos pacientes, dejando la anticoagulación para situaciones específicas.

Referencias

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020;80(6):e14-8.
3. Clinical Characteristics of Covid-19 in China. *N Engl J Med.* 7 de mayo de 2020;382(19):1859-62.
4. Hamming I, Timens W, Bultuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* junio de 2004;203(2):631-7.
5. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol Orlando Fla.* 2020;215:108427.
6. Avula A, Nalleballe K, Narula N, Sapozhnikov S, Dandu V, Toom S, et al. COVID-19 presenting as stroke. *Brain Behav Immun.* julio de 2020;87:115-9.
7. Gunasekaran K, Amoah K, Rajasurya V, Buscher MG. Stroke

- in a young COVID -19 patient. *QJM Int J Med.* 22 de mayo de 2020;hcaa177.
8. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono PEJ, July J. Impact of Cerebrovascular and Cardiovascular Diseases on Mortality and Severity of COVID-19 - Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 14 de mayo de 2020;29(8):104949.
 9. Tang Z, Zhou T, Luo Y, Xie C, Huo D, Tao L, et al. Risk factors for cerebrovascular disease mortality among the elderly in Beijing: a competing risk analysis. *PLoS One.* 2014;9(2):e87884.
 10. Venketasubramanian N, Hennerici MG. Stroke in COVID-19 and SARS-CoV-1. *Cerebrovasc Dis.* 26 de mayo de 2020;1-2.
 11. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 10 de abril de 2020;77(6):1-9.
 12. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med.* 4 de junio de 2020;382(23):2268-70.
 13. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 14 de 2020;382(20):e60.
 14. Li Y, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Mao L, et al. Acute Cerebrovascular Disease Following COVID-19: A Single Center, Retrospective, Observational Study. *SSRN Electron J.* 2020;10.2139/ssrn.3550025.
 15. Morassi M, Bagatto D, Cobelli M, D'Agostini S, Gigli GL, Brà C, et al. Stroke in patients with SARS-CoV-2 infection: case series. *J Neurol.* 20 de mayo de 2020;1-8.
 16. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.
 17. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 de marzo de 2020;323(11):1061-1069.
 18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* febrero de 2020;395(10223):507-13.
 19. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* junio de 2020;15(4):385-9.
 20. Das S, Ghosh KC, Pulai S, Pulai D, Bhar D, Gangopadhyay PK. Systemic infection and inflammation as trigger factors of ischemic stroke. *Ann Neurosci.* enero de 2011;18(1):17-20.
 21. McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. *Neuroscience.* 6 de febrero de 2009;158(3):1049-61.
 22. Deb P, Sharma S, Hassan KM. Pathophysiologic mechanisms of acute ischemic stroke: An overview with emphasis on therapeutic significance beyond thrombolysis. *Pathophysiology.* junio de 2010;17(3):197-218.
 23. Tse G. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Arrhythmia.* abril de 2016;32(2):75-81.
 24. Daniele O, Caravaglios G, Fierro B, Natalè E. Stroke and cardiac arrhythmias. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* febrero de 2002;11(1):28-33.
 25. Fatkhullina AR, Peshkova IO, Koltsova EK. The Role of Cytokines in the Development of Atherosclerosis. *Biochem Biokhimiia.* noviembre de 2016;81(11):1358-70.
 26. Esenwa CC, Elkind MS. Inflammatory risk factors, biomarkers and associated therapy in ischaemic stroke. *Nat Rev Neurol.* octubre de 2016;12(10):594-604.
 27. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and Infections as Risk Factors for Ischemic Stroke. *Stroke.* octubre de 2003;34(10):2518-32.
 28. Lippi G, Favalaro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;120(5):876-8.
 29. Kiers D, Tunjungputri RN, Borkus R, Scheffer G-J, de Groot PG, Urbanus RT, et al. The influence of hypoxia on platelet function and plasmatic coagulation during systemic inflammation in humans in vivo. *Platelets.* 2019;30(7):927-30.
 30. Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. *Blood Rev.* enero de 2013;27(1):41-53.
 31. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost.* abril de 2020;18(4):786-7.
 32. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* mayo de 2020;18(5):1094-9.
 33. Baumann L, Lee A, Garcia D, Cuker A, Cushman M, DeSancho M, et al. COVID-19 and VTE-Anticoagulation - Hematology.org [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.hematology.org:443/covid-19/covid-19-and-vte-anticoagulation>
 34. Kai H, Kai M. Interactions of coronaviruses with ACE2, angiotensin II, and RAS inhibitors—lessons from available evidence and insights into COVID-19. *Hypertens Res.* julio de 2020;43(7):648-54.
 35. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* marzo de 2020;63(3):364-74.
 36. de Winther MPJ, Kanters E, Kraal G, Hofker MH. Nuclear Factor κ B Signaling in Atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mayo de 2005;25(5):904-14.