

Consideraciones hipotéticas sobre el comportamiento viral del SARS-Cov-2 (covid-19)

Enfermedad multisistémica

Dr José Rapisarda

Miembro Honorario Nacional, Asociación Médica Argentina.

Médico Cirujano Torácico, especialista en Emergentología.

Fellow en Cirugía Torácica.

Ex-Jefe Departamento Área de Urgencia, Hospital General de Agudos "Enrique Tornú".

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El virus provoca una reacción vascular inflamatoria en el endotelio arterial de varios órganos, entre ellos el pulmón (afectando el intercambio de gases en la membrana alveolo-capilar), de ahí la insuficiencia respiratoria, pero también afecta a otros órganos. Cuando una persona adquiere el nuevo coronavirus, este entra a los pulmones e infecta directamente a los alvéolos, que absorben el aire que respiramos. En casos graves, esos sacos de aire se llenan de líquido, restándole espacio para el oxígeno. Esto es lo que se conoce como neumonía por covid-19. Los alvéolos se infectan y activan el sistema inmunitario, lo que puede conducir a una tormenta de citoquinas. El SARS-Cov-2 también causa coágulos de sangre, lo que ha provocado que personas de entre 30 y 40 años mueran por accidentes cerebrovasculares. La enfermedad inflama los vasos sanguíneos y eventualmente puede dañar las arterias coronarias que llevan

sangre al corazón. Entonces, cabe preguntarse: ¿no será que, además de afectar la membrana alveolo-capilar en el pulmón, e interferir en el intercambio de oxígeno, afecta el endotelio arterial y provoca una microangiopatía diseminada con coagulopatía? Ojalá se encuentre pronto la respuesta. Miles de los mejores científicos del mundo están trabajando para intentar comprender el nuevo coronavirus; han descifrado su código genético y producido decenas de artículos que proponen posibles tratamientos y vacunas. Recomendando un interesante artículo publicado por los Dres. Alfonso Papa y Giustino Varrassi, que creo que coincide con mi opinión sobre la afectación vascular en el SARS-Cov-2 (covid-19),¹ disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/341553008>

Palabras claves. Coronavirus, covid-19, revisión bibliográfica, vasculitis, coagulopatía, consideraciones hipotéticas sobre su fisiopatología.

Hypothetical considerations on the viral behavior of SARS-Cov-2 (covid-19)

Multisystemic disease

Summary

The virus causes an inflammatory vascular reaction in the arterial endothelium of various organs, including the lung (affecting gas exchange in the alveolar-capillary membrane), hence the respiratory failure, but it also affects other organs. When a person acquires the new

Correspondencia. Dr José Rapisarda
Correo electrónico: jose_rapisarda@yahoo.com.ar

coronavirus, it enters to the lungs and directly infects the alveoli, which absorb the air we breathe. In severe cases, these air sacs fill with fluid, taking up space for oxygen. It is known as covid-19 pneumonia. The alveoli become infected and activate the immune system and can lead to a cytokine storm. SARS-Cov-2 also causes blood clots, which has caused people in their 30s to 40s to die from strokes. The disease inflames the blood vessels and can eventually damage the coronary arteries that carry blood to the heart. So, it is worth asking: Is it not that, in addition to affecting the alveolar-capillary membrane in the lung, and interfering with oxygen exchange, it affects the arterial endothelium and causes disseminated micro-angiopathy with coagulopathy? Hopefully the answers will be found soon. Thousands of the world's best scientists are working to try to understand the new coronavirus. They cracked their genetic code and have produced dozens of articles suggesting possible treatments and vaccines. I add an interesting article published by Drs. Alfonso Papa and Giustino Varrassi. I think it matches my opinion about vascular involvement in SARS-Cov-2 (covid-19),¹ available at: <https://www.researchgate.net/publication/341553008>

Key words. Coronavirus, covid-19, bibliographic review, vasculitis, coagulopathy, hypothetical considerations about its pathophysiology.

Introducción

Se cita como relevante, la nota presentada en el Diario La Nación, sobre la respuesta inmune frente al Coronavirus: **Científicos argentinos determinan por qué el covid-19 evade respuestas inmunes del cuerpo humano.** Fuente: <https://www.lanacion.com.ar/> (20 de agosto de 2020)

Un equipo de investigadores de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP) logró determinar los mecanismos por los que el coronavirus es capaz de evadir la respuesta inmune innata, como en el síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Los investigadores Luis Diambra y Andrés Alonso publicaron en la revista *Frontiers in Cell and Developmental Biology*.

El científico dijo que entre esas proteínas “están algunas vinculadas a la inmunidad, y por eso se podría explicar por qué el virus evade al sistema inmune”. Además, agregó que lograron descubrir que las otras proteínas comprometidas “son las que tienen que ver con la regulación de la inflamación y por eso se ve que en los pacientes graves hay dos síntomas característicos: las coagulopatías y la hiperinflamación”.

Patogénesis de la infección por covid-19

La infección por covid-19 tiene cuatro aspectos

que van a definir su fisiopatología: infección pulmonar con alveolitis, daño endotelial generalizado con presencia de microtrombos, hipercoagulabilidad con trombo-embólicas y respuesta inflamatoria citoquímica en algunos casos extremos.

Estos cuatro aspectos producen una cronología: el virus ingresa al alveolo, infecta a los macrófagos y los neumocitos tipo 2 y al endotelio y se genera liberación de citoquinas de las células inflamatorias que viajan en el torrente circulatorio. Arriban al sector de ingreso del virus en la membrana alvéolo-capilar, monocitos activados, neutrófilos, **para bloquear al virus en el alveolo pulmonar** y liberan grandes cantidades de enzimas que dañan más las células del epitelio alveolar. El endotelio, dañado, permite fácilmente el paso del líquido intra-vascular que ingresa al alveolo produciendo edema, bloqueando el intercambio gaseoso, llevando al distrés respiratorio, lo cual requiere de asistencia respiratoria.

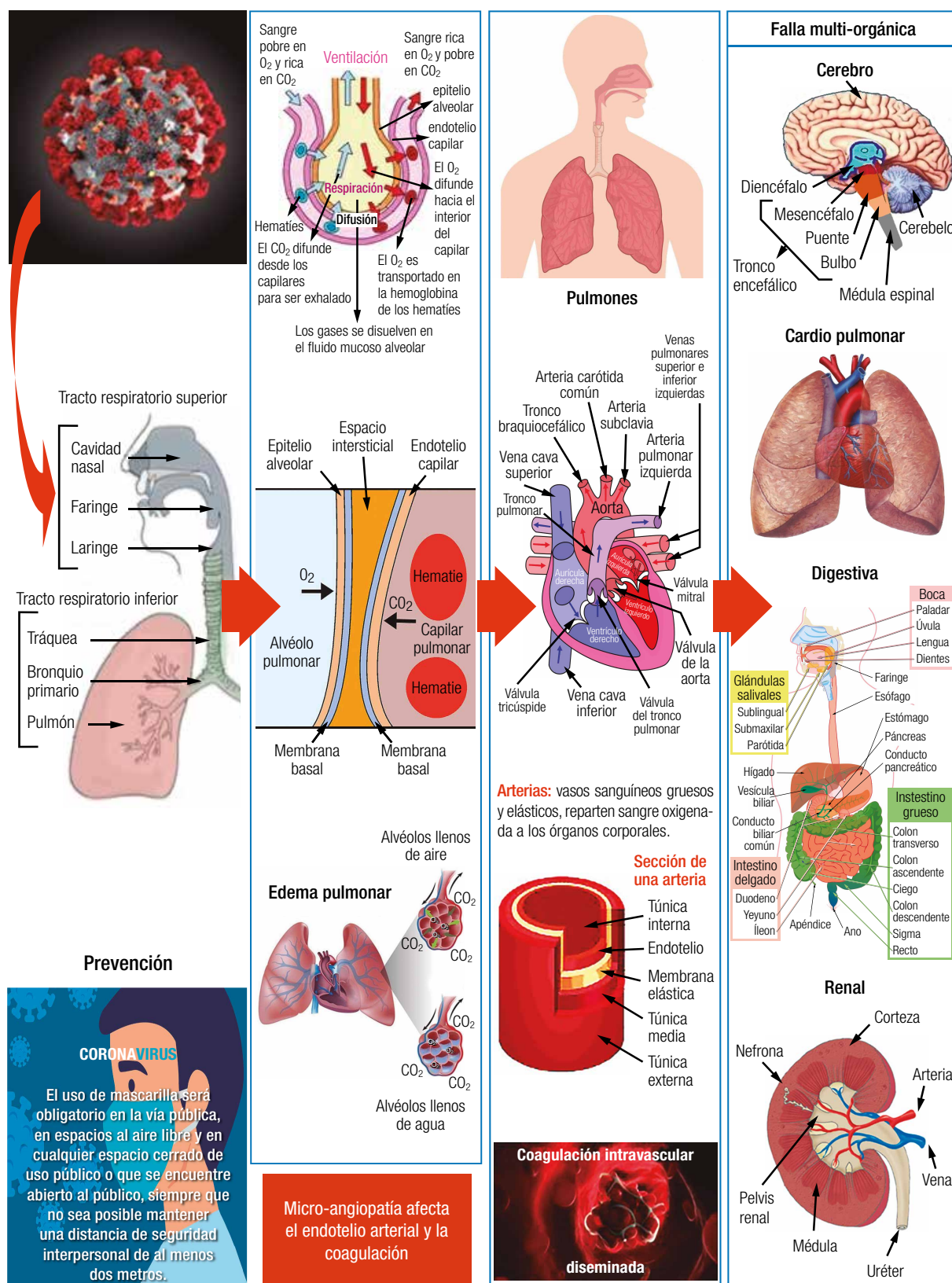
Pueden tener relevancia algunos mecanismos en la fisiopatología de la afectación multiorgánica evolutiva en la infección por el SARS-Cov-2:

- 1) Toxicidad directa viral.
- 2) Daño a las células endoteliales.
- 3) Trombosis.
- 4) Inflamación.
- 5) Respuesta inmune desregulada.
- 6) Alteraciones del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

El SARS-Cov-2 infecta al huésped usando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se manifiesta en diferentes órganos, como los pulmones, el corazón, los riñones y el intestino. Los receptores ACE2 también se manifiestan por las células endoteliales.

El daño provocado en las células endoteliales por la entrada mediada por ACE2 del SARS-Cov-2, la inflamación posterior y la formación de un entorno protrombótico son algunos mecanismos fisiopatológicos propuestos de la infección covid-19. Los estudios histopatológicos hallaron evidencia microscópica de partículas virales de SARS-Cov-2 en las células endoteliales de los riñones y los pulmones.

La lesión endotelial por infección (con niveles elevados de factor von Willebrand) y endotelitis (marcada por la existencia de neutrófilos y macrófagos activados), hallados en múltiples lechos vasculares (incluidos los pulmones, los riñones, el corazón, el intestino delgado y el hígado) en pacientes con covid-19 pueden desencadenar la producción excesiva

Figura 1. Consideraciones hipotéticas sobre el comportamiento viral del SARS-Cov-2 (covid-19)

de trombina, inhibir la fibrinólisis, iniciar la tromboinflamación y llevar al depósito de microtrombos y disfunción microvascular.

Al día de hoy, se desconoce si los trastornos vasculares en covid-19 se debían a la participación de las células endoteliales por el virus; en pruebas *in vitro*, se había comprobado que el SARS-Cov-2 puede infectar directamente los vasos sanguíneos. “Se ha demostrado la participación de las células endoteliales a través de lechos vasculares de diferentes órganos en una serie de pacientes con covid-19”,⁴ por ello, la importancia de los hallazgos necrópsicos. En cuatro autopsias de pacientes con covid-19 hallaron datos compatibles con esa teoría: el proceso dominante fue el daño alveolar difuso, con moderada a leve respuesta mononuclear alrededor de vasos pequeños trombosados y hemorragia asociada, o sea una microangiopatía trombótica (MAT). Este proceso implica activación de megacariocitos, con agregación plaquetaria y trombos, sumado al depósito de fibrina.

Existe evidencia de que los primeros SARS infectaron directamente los megacariocitos, afectando la función de las plaquetas en pulmones dañados de personas con SARS grave.

Además, se reportaron casos en pacientes jóvenes y aparentemente sanos con covid-19 que presentaron isquemia aguda en las extremidades sin preexistencia de aterosclerosis, fibrilación auricular o trastornos de coagulación sanguínea.

El Dr. Peter Libby, (Mallinckrodt Professor of Medicine & Cardiovascular Specialist en Harvard Medical School y Brigham and Womens Hospital) publicado en linkedin el 04-9-2020, en un interesante estudio de décadas sobre el endotelio, resume su rol en la fisiopatología en los casos del covid-19, según sus propias palabras:¹⁰

Tom Lüscher and I have studied endothelial biology for decades. This synthesis just published in EHJ summarizes some thoughts on the endothelium's key involvement in covid-19 pathophysiology.

“Tom Luscher y yo hemos estudiado biología endotelial durante décadas. Esta síntesis que acaba de publicarse en EHJ resume algunas reflexiones sobre la participación clave del endotelio en la fisiopatología en el covid-19”.

Bibliografía

1. CASE REPORT Images in Practice: Painful Cutaneous Vasculitis in a SARS-Cov-2 IgG-Positive Child - Article • May 2020-DOI:10.1007/s40122-020-00174-4.
2. Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223): 507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Cheung KS, *et al.* Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020; 159 (1): 81-95. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065.
4. Danzi GB, *et al.* Acute pulmonary embolism and covid-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J* 2020; 41 (19): 1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
5. Fox SE, *et al.* Pulmonary and Cardiac Pathology in cCovid-19: The First Autopsy Series from New Orleans medRxiv preprint 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
6. Guan WJ, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382 (18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
7. Hirsch JS, *et al.* Acute kidney injury in patients hospitalized with covid-19. *Kidney Int* 2020; 98 (1): 209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
8. Huang C, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
9. Li J, *et al.* Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (covid-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020; 5 (7): 825-830. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624
10. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *European Heart Journal* 2020; 41 (32): 3038-3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
11. Menter T, *et al.* Post-mortem examination of covid-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology* 2020. En línea antes de su impresión. doi: 10.1111/his.14134.
12. Moriguchi T, *et al.* A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
13. Paranjpe I, Fuster V, *et al.* Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with covid-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76 (1): 122-124. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
14. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, *et al.* Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with covid-19. *Lancet* 2020; 395 (10236): 1546. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31051-5.
15. 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 (4): 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.

16. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, *et al.* A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348 (20): 1977-1985.
17. 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 (11): 1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
18. Wichmann D, *et al.* Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with covid-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020; 173 (4): 268-277. doi: 10.7326/M20-2003.
19. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus [MERS-CoV]-summary and literature update as of 11 June 2014. Geneva: WHO 2014. [Acceso el 20 de Septiembre de 2014] Disponible en: http://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/MERSCoV_summary_update_20140611.pdf?ua=1
20. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause - China: disease outbreak news. Geneva: WHO 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
21. Yang M, Ng MHL, Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology* 2005; 10 (2): 101-105. doi: 10.1080/10245330400026170.
22. Zhou F, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with covid-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.