



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



ARTÍCULO ESPECIAL

COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular



M. Salazar^{a,b}, J. Barochiner^{a,c,*}, W. Espeche^{a,b} e I. Ennis^{a,d}

^a Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Hospital Interzonal General de Agudos «General José de San Martín», La Plata, Buenos Aires, Argentina

^c Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^d Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CONICET-UNLP), La Plata, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 9 de abril de 2020; aceptado el 15 de junio de 2020

Disponible en Internet el 18 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

COVID-19;
SARS-CoV-2;
Hipertensión arterial;
Enfermedad
cardiovascular;
Pronóstico

KEYWORDS

COVID-19;
SARS-CoV-2;
High blood pressure;
Cardiovascular
disease;
Prognosis

Resumen La asociación entre patología cardiovascular y mala evolución de la infección por SARS-CoV-2 resulta llamativa. Estudios publicados en diferentes países muestran que la hipertensión, la diabetes, la enfermedad cerebrovascular y la cardiopatía isquémica son marcadamente más frecuentes en los pacientes que requieren cuidados críticos o fallecen por COVID-19. Un posible nexo causal sería el daño y la disfunción miocárdica producidos por el SARS-CoV-2, evidenciado en los frecuentes hallazgos de elevación de la troponina y anomalías electrocardiográficas.

Por otra parte, existen hipótesis a favor y en contra de un posible efecto deletéreo de los inhibidores de la enzima convertidora y los bloqueantes del receptor de angiotensina 2 en esta patología, no habiendo actualmente evidencia sólida que respalde contundentemente una u otra, resultando impostergable la necesidad de estudios que diluciden este interrogante.

Los pacientes con enfermedad cardiovascular deberían evitar especialmente la exposición al SARS-CoV-2, no automedicarse y consultar rápidamente ante la aparición de síntomas.

© 2020 SEH-LELHA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

COVID-19 and its relationship with hypertension and cardiovascular disease

Abstract The association between hypertension, diabetes, cardio and cerebrovascular disease and severe and fatal COVID-19, described in different countries, is remarkable. Myocardial damage and myocardial dysfunction are postulated as a possible causal nexus. Frequent findings of elevated troponin levels and electrocardiographic anomalies support this concept.

On the other hand, hypotheses in favour and against a deleterious effect of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers, a usual treatment for cardiovascular disease, have been raised. There is currently no solid evidence and thus properly designed studies on this subject are urgently needed.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jessica.barochiner@hospitalitaliano.org.ar (J. Barochiner).

In this context, patients with cardiovascular disease should especially avoid being exposed to the virus, should not self-medicate and rapidly seek medical advice should they show symptoms of infection.

© 2020 SEH-LELHA. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las comunicaciones provenientes de China en el inicio de la pandemia de COVID-19 mostraron una marcada asociación de los casos severos y la mortalidad con la edad avanzada, la hipertensión arterial, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes¹⁻³. Un metaanálisis que incluyó 8 estudios con 46.248 pacientes estimó que, si bien la prevalencia de hipertensión arterial entre los pacientes infectados por COVID-19 es similar a la de la población general, por lo que parecería que este factor de riesgo no aumenta la susceptibilidad a contraer la infección, el hecho de presentar hipertensión arterial sí se asocia con más de dos veces el riesgo de padecer formas severas de COVID-19 y, en aquellos con enfermedad cardiovascular, más de tres⁴.

Predictores de mala evolución y mortalidad

Recientemente, la *Journal of the American Medical Association* (JAMA) publicó los datos de 1.625 pacientes fallecidos en Italia por COVID-19⁵. La mortalidad fue mayor a mayor edad; hubo solo 14 muertes por debajo de los 50 años; alrededor del 95% de las muertes se observaron en mayores de 60 años, y la tasa de mortalidad se incrementó marcadamente por encima de esta edad: 3,5, 12,8 y 20,2% para las décadas de 60-69, 70-79 y ≥ 80 años, respectivamente. Los datos de Italia confirmaron la asociación de la mortalidad con enfermedades cardiovasculares y diabetes; el 30% tenían enfermedad coronaria, el 24,5% fibrilación auricular y el 9,6% antecedentes de accidente cerebrovascular. Solo tres pacientes (0,8%) no tenían enfermedad subyacente y tres de cada cuatro tenían dos o más comorbilidades. Las estimaciones de China coinciden con estos datos: que mientras la mortalidad sin comorbilidades fue del 0,9%, se incrementó al 10,5% con enfermedad cardiovascular, al 6,3% con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, al 6% con hipertensión arterial y al 5,6% con cáncer¹.

El 6 de abril, JAMA publicó los datos de 1.591 pacientes internados en terapia intensiva en la Lombardía, Italia⁶. La hipertensión arterial (49%) y las enfermedades cardiovasculares (21%) fueron las comorbilidades más frecuentes, más que el cáncer (8%) y que la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (4%). El estudio estratificó la cohorte por la presencia o ausencia de hipertensión y los hipertensos tuvieron mayor mortalidad (65% vs 40%, $p < 0,001$). Sin embargo, este dato debe ser tomado con precaución, pues el 58% de los pacientes continuaban internados al momento del análisis. Además, los hipertensos eran de mayor edad y la edad se relacionó con la mortalidad ($p < 0,001$).

Los datos provenientes de Estados Unidos también muestran la asociación entre COVID-19 severo, edad avanzada y enfermedad cardiovascular. En el reporte *Morbidity and Mortality Weekly Report* (MMWR), con datos al 28 de marzo, el 78% de los pacientes internados en terapia intensiva por COVID-19 tenían comorbilidades, y las más frecuentes eran la enfermedad cardiovascular (29%) y la enfermedad pulmonar crónica (21%). En contraste, la prevalencia de las mismas comorbilidades en pacientes no internados fue del 6, del 5 y del 7%, respectivamente⁷. El 4 de abril, el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reporta los resultados de los primeros 1.150 certificados de defunción por COVID-19: alrededor del 90% de los fallecidos tenían más de 55 años⁸, dato comparable con la cohorte inicial de China, donde el 94% tenían más de 50 años, aunque en ambos casos parecerían algo más jóvenes que la cohorte italiana. Cabe destacar que en muchos de los estudios los análisis que evalúan la asociación entre factores de riesgo o enfermedad cardiovascular establecida y una peor evolución del COVID-19 no están ajustados por posibles confundidores, particularmente la edad, por lo que se requieren más estudios que presenten análisis multivariados.

Muchos de los estudios publicados a la fecha también evaluaron la asociación de diabetes con una peor evolución del COVID-19, encontrando que la prevalencia de esta patología entre quienes fallecen o requieren cuidados críticos debido a la infección por SARS-CoV-2 es elevada, rondando entre el 7,5 y el 39,5%, según los distintos reportes^{1,5-7}.

Por otra parte, también se ha encontrado que la obesidad se asocia con formas más severas de COVID-19, aun en pacientes jóvenes: en un estudio realizado en la ciudad de Nueva York, pacientes menores de 60 años con un índice de masa corporal entre 30 y 34 kg/m² tuvieron dos veces más chances de requerir cuidados intensivos por COVID-19, en comparación con pacientes con un índice de masa corporal menor a 30 kg/m²⁹.

¿Cuál es la relación de la COVID-19 con la enfermedad cardiovascular?

Mientras que el mal pronóstico de las infecciones respiratorias virales (p.ej., influenza) en pacientes con patología respiratoria crónica, cáncer activo o inmunosupresión es un hecho bien conocido, la marcada predilección de SARS-CoV-2 por los pacientes con alto riesgo cardiovascular es un fenómeno que aún no ha sido explicado. La COVID-19 puede producir daño y disfunción miocárdica. De hecho, la elevación de la troponina y las anomalías electrocardiográficas son hallazgos frecuentes¹⁰. Un análisis de los

Tabla 1 COVID-19 y su relación con la hipertensión y la enfermedad cardiovascular

Puntos clave

- La hipertensión y la enfermedad cardiovascular son más frecuentes en quienes tienen una peor evolución por COVID-19
- Los pacientes mayores de 60 años, así como aquellos con enfermedad cardiovascular, deberían evitar especialmente la exposición al SARS-CoV-2, no automedicarse y consultar rápidamente ante la aparición de síntomas
- El mecanismo de ingreso a las células del SARS-CoV-2 a través del receptor ACE2 ha puesto en tela de juicio el uso de IECA y ARA
- Existe también la hipótesis de un potencial beneficio de IECA y ARA al contrarrestar el desbalance inflamatorio provocado por el virus
- No hay evidencia sólida que sugiera la necesidad de modificar el uso de IECA o ARA

ARA: bloqueantes del receptor de angiotensina 2; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

pacientes de China subraya la importancia de la lesión cardíaca en la COVID-19 severa¹¹; en alrededor del 20% de los pacientes se observó elevación de la troponina I, hs-TNI. Aquellos con lesión cardíaca eran en promedio 10 años mayores y tenían mayor prevalencia de hipertensión arterial (59,8% vs 23,4%, $p < 0,001$), diabetes (24,4% vs 12,0%, $p = 0,008$), enfermedad coronaria (29,3% vs 6,0%, $p < 0,001$) e insuficiencia cardíaca crónica (14,6 vs 1,5%, $p < 0,001$). Sin embargo, el dato más relevante es la fuerte relación entre lesión cardíaca y mortalidad por COVID-19: 51,2% con lesión vs 4,5% sin ella ($p < 0,001$). Debe remarcar que el curso de la enfermedad fue más acelerado ante la presencia de lesión cardíaca. Asimismo, se han reportado a la fecha casos de miocarditis, tako-tsubo y bloqueo auriculoventricular en relación con la COVID-19¹²⁻¹⁴ (tabla 1).

Relación de la COVID-19 con los inhibidores del sistema renina-angiotensina

Las múltiples interacciones entre el SARS-CoV-2 y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) han generado gran interés, editoriales en revistas de alto impacto¹⁵⁻²¹ e inquietud en la comunidad médica. Estos editoriales han planteado tanto la necesidad de interrumpir los fármacos que inhiben el RAAS, como la posibilidad de indicar específicamente bloqueantes del receptor de angiotensina 2 en el distrés respiratorio por COVID-19. Debemos destacar que, al momento actual de los conocimientos, son especulaciones interesantes pero basadas en un bajo nivel de evidencia. El centro de interés es la paradójica interacción del SARS-CoV-2 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Por un lado, el SARS-CoV-2 requiere la ACE2 para entrar en la célula²², pudiendo favorecer los niveles altos la infección. Como contrapartida, la depleción de la ACE2, como se observa con la edad, en la diabetes y en las enfermedades cardiovasculares, permite la sobreexpresión de mecanismos inflamatorios

dependientes de la angiotensina 2, pudiendo favorecer las formas severas de la infección²³. La ACE2 está ampliamente expresada en los neumocitos tipo II, el corazón y los vasos sanguíneos, lo que podría explicar la predilección del virus por el pulmón y el sistema cardiovascular.

Los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y los bloqueantes del receptor de angiotensina 2 (ARA) pueden aumentar los niveles de ACE2²⁴ y, en consecuencia, podrían potencialmente tanto favorecer la infección como proteger del desarrollo de formas severas. Una publicación reciente de China sugiere que los hipertensos bajo tratamiento con IECA o ARA tendrían menos probabilidades de desarrollar formas severas^{24,25}. Sin embargo, es un estudio retrospectivo con un pequeño número de pacientes, por lo que debe ser considerado como un grado bajo de calidad de evidencia. De momento se han registrado varios ensayos clínicos que evaluarán la acción de ARA y de IECA sobre la evolución de la infección viral. Así, en la actualidad no hay suficiente evidencia científica para sustentar ni la discontinuación ni el uso de IECA o de ARA en pacientes con COVID-19.

Por otro lado, los beneficios de IECA y ARA en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares son indudables y han sido demostrados por numerosos ensayos clínicos controlados. Por ello, en base a la evidencia disponible a la fecha, no hay elementos que sugieran la necesidad de modificar el uso de IECA o ARA. Estos fármacos deben iniciarse o mantenerse de acuerdo con las guías actuales, independientemente del estado de infección por SARS-CoV-2. Esta recomendación es sostenida por la mayoría de las sociedades científicas, y parece indiscutible en pacientes en los cuales la suspensión del tratamiento puede generar un rápido deterioro de la patología de base, como aquellos con hipertensión arterial con cardiopatía estructural, fallo cardíaco, infarto de miocardio o nefropatía diabética. Sin embargo, esta conclusión debe considerarse en constante revisión y, más allá de los casos con indicaciones específicas para el bloqueo del RAAS, la decisión en cada paciente en concreto debe ser evaluada por el médico tratante.

Pacientes de edad avanzada

Si la relación de mortalidad y formas severas de COVID-19 con la enfermedad cardiovascular se debe solo a la edad o si es provocada por los cambios vasculares relacionados con el envejecimiento es un tema aún no resuelto, pero de clara importancia práctica. En otras palabras: ¿el factor de riesgo es la edad cronológica o la edad vascular? De ser la edad vascular, la curva de mortalidad podría hipotéticamente desplazarse a pacientes más jóvenes en individuos con un envejecimiento cardiovascular prematuro por un mal control de los factores de riesgo. El bajo control de los factores de riesgo cardiovascular es una realidad global, especialmente preocupante en población con desventajas socioeconómicas^{26,27}.

En base a los datos publicados hasta la fecha, recomendamos fuertemente que los pacientes de más de 60 años, así como aquellos con enfermedad cardiovascular estructural y/o diabetes, eviten por todos los medios la exposición al SARS-CoV-2. Además, y en vista de que pueden seguir un curso acelerado, deben consultar inmediatamente al

sistema de salud ante síntomas compatibles (en especial disnea) y no automedicarse ni modificar la terapéutica cardiovascular sin indicación médica. En resumen, insistimos en que, además de la edad, un alto riesgo cardiovascular debe considerarse indicador de alto riesgo de evolución desfavorable por COVID-19.

Entendemos que los datos publicados hasta ahora, si bien esperan la confirmación de más análisis que tengan en cuenta potenciales confundidores, instan a indicar acciones preventivas urgentes para, además de contener la circulación viral, disminuir la mortalidad por COVID-19.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China. *JAMA*. 2020;323:1239-1242, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, et al. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*. 2020 Apr;26:506-10, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-0822-7>.
- Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;1708-20, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa2002032>, 382.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
- Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- Chow N, Fleming-Dutra K, Gierke R, Hall A, Hughes MM, Pilishvili T, et al. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 — United States, February 12-March 28, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:382-6.p, <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>.
- CDC. National Health Statistics [consultado 2020 Jun 9]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/media/dpk/diseases-and-conditions/coronavirus/coronavirus-2020.html>.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa415>.
- 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*. 2020;323:1061, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950>.
- Kim I-C, Kim JY, Kim HA, Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *Eur Heart J*. 2020;41:1859-1859, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa288>.
- Meyer P, Degrauwe S, van Delden C, Ghadri J-R, Templin C. Typical takotsubo syndrome triggered by SARS-CoV-2 infection. *Eur Heart J*. 2020;41:1860, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa306>.
- Azarkish M, Far VL, Eslami M, Mollazadeh R. Transient complete heart block in a patient with critical COVID-19. *Eur Heart J*. 2020;41:2131-2131, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa307>.
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation*. 2020;141:1648-55, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.
- Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: Should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020;41:1801-3, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75:2352-71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>.
- Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin-angiotensin system blockers. *JAMA Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>.
- Danser AHJ, Epstein M, Battlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: At present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension*. 2020;75:1382-5, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>.
- Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in COVID-19. *BMJ*. 2020;369:m1313, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1313>.
- Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Do angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016509, <http://dx.doi.org/10.1161/jaha.120.016509>.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.e8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: Insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1329>.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111:2605-10, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>.
- Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:757-60, <http://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1746200>.

26. Kotseva K, de Backer G, de Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487320908698>.
27. Irazola V, Rubinstein A, Bazzano L, Calandrelli M, Chung-Shiuan C, Elorriaga N, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of diabetes and impaired fasting glucose in the Southern Cone of Latin America. *PLoS One.* 2017;12:e0183953, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0183953>.