



Enfermedad cardiovascular y COVID-19

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 diabetes [1-3]. Un metaanálisis que incluyó 8 estudios con 46.248 pacientes, estimó que los pacientes con hipertensión arterial tenían > 2 veces de riesgo de padecer formas severas de COVID-19 y los con enfermedad cardiovascular más de tres [4].

El 23 de marzo se publicaron en *JAMA* los datos de 1625 pacientes fallecidos en Italia por COVID-19 [5]. La mortalidad fue mayor a mayor edad; hubo sólo 14 muertes por debajo de los 50 años; ~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 también confirmaron la asociación observada en China de la mortalidad con enfermedades cardiovasculares y diabetes; 30% tenían enfermedad coronaria, 24,5 % fibrilación auricular, 9,6% antecedentes de accidente cerebrovascular y 39,5% eran diabéticos. Sólo 3 pacientes (0,8%) no tenían enfermedad subyacente y ¾ partes tenían 2 o más comorbilidades. Las estimaciones de China coinciden con estos datos: que mientras la mortalidad sin comorbilidades fue de 0,9%, se incrementó a 10,5% con enfermedad cardiovascular, 7,5% con diabetes, 6,3% con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 6% con hipertensión arterial y 5,6% con cáncer [1].

Mientras que el mal pronóstico de las infecciones respiratorias virales (por 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 todavía no ha sido explicado. Aún es tema de debate si esta asociación responde solamente a la mayor edad de los afectados o hay otros mecanismos subyacentes.

El COVID-19 puede producir daño y disfunción miocárdica; de hecho, la elevación de la troponina y las anormalidades ECG son hallazgos frecuentes [6]. Artículos recientes han revisado las hipótesis y evidencias disponibles [7-9]. La infección por SARS-CoV-2 requiere del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) [10], ampliamente expresado en los neumocitos tipo II, el corazón y los vasos sanguíneos; esto podría explicar la predilección del virus por ambos: 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 ACE2. Dado que estas drogas se utilizan frecuentemente para el tratamiento de pacientes con las patologías asociadas a mal pronóstico de COVID-19 (hipertensión arterial, enfermedad coronaria y diabetes), se ha planteado que podrían ser la causa [11]. Por otro, la entrada del virus a la célula reduce los niveles de ACE2 acentuando la acción patogénica de la angiotensina II a nivel pulmonar; por lo tanto, los ARA podría ser beneficiosas disminuyendo la injuria pulmonar. Al momento se han registrado dos ensayos clínicos que evaluarán la acción del Losartán (ARA) sobre la evolución de la infección viral [7-10]. (Clinicaltrials.gov #NCT04312009 y #NCT04311177). Hasta contar con los resultados, no se dispondrá de evidencia científica para modificar el uso de IECA u ARA en pacientes con COVID-19.

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 del reemplazo ni de la suspensión de IECA o ARA en pacientes expuestos o con enfermedad demostrada; estas drogas deben ser iniciadas o mantenidas en pacientes con hipertensión, fallo cardíaco, infarto de miocardio y nefropatía diabética de acuerdo a las guías actuales, independientemente del estado de SAR-SCoV-2. Sin embargo, esta conclusión debe considerarse en constante revisión.

El 25 de marzo, *JAMA* publicó un análisis de los pacientes de China que subraya la importancia de la relación del pronóstico del COVID19 con la injuria cardíaca [12]. Se observó injuria cardíaca (elevación de la Troponina I, hs-TNI) en ~20% de los pacientes; aquellos con injuria cardíaca eran en promedio 10 años mayores y tenían mayor prevalencia de antecedentes 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%). El dato más relevante de esta publicación es la fuerte relación entre injuria cardíaca y mortalidad por COVID19; la mortalidad de aquellos con injuria cardíaca fue de 51,2% en tanto que la de los sin injuria 4,5% (p < 0,001). Además, en los con injuria el curso del COVID19 fue más rápido.

Más allá de las complejas y difíciles de elucidar interacciones entre lesión por COVID19, edad, enfermedad cardiovascular estructural previa y mortalidad, entendemos que los datos publicados a la fecha, si bien esperan la confirmación de más análisis ajustados por edad, instan a indicar acciones preventivas urgentes para, además de contener la circulación viral, disminuir la mortalidad por COVID19. Para ello, y en base a la evidencia disponible, **recomendamos fuertemente que los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida y/o diabetes eviten por todos los medios posibles la exposición a SARS-CoV-2**. Además, y en vista de que en ellos la enfermedad parecería seguir un curso acelerado, recomendamos que estos pacientes **consulten inmediatamente al sistema de salud ante síntomas compatibles** (en especial disnea) y **no se auto mediquen ni modifiquen la terapéutica cardiovascular sin indicación médica**. En resumen, poseer un alto riesgo cardiovascular a priori, debería considerarse indicador de alto riesgo de evolución desfavorable por COVID19.

Referencias

- 1- Wu Z and McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Feb 24, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
2. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, Cowling BJ, Lipsitch M and Leung GM. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*. March 19, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0822-7.
3. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, Liu L, Shan H, Lei C-l, Hui DSC, Du B, Li L-j, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-c, Tang C-l, Wang T, Chen P-y, Xiang J, Li S-y, Wang J-l, Liang Z-j, Peng Y-x, Wei L, Liu Y, Hu Y-h, Peng P, Wang J-m, Liu J-y, Chen Z, Li G, Zheng Z-j, Qiu S-q, Luo J, Ye C-j, Zhu S-y and Zhong N-s. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med*. February 28, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
4. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
5. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X and Peng Z. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061-1069.
7. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 Mar 21. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941.
8. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, Widmer AF, Osswald S. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J*. 2020 Mar 20. pii: ehaa235. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa235.
9. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 18. pii: S0735-1097(20)34637-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020. Epub ahead of print.
11. Sommerstein R, Grani C. Rapid response: re: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ* 2020. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2> (8 March 2020)
- 12- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, Gong W, Liu X, Liang J, Zhao Q, Huang H, Yang B, Huang C. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950. [Epub ahead of print]

Dr. Martín Salazar
Secretario

Dra. Irene Ennis
Presidente