



Pandemia por COVID19: ¿Después qué?

Control de los factores de riesgo para prevenir una segunda ola de morbilidad y mortalidad.

Martín G Salazar, Walter G Espeche, Jessica Barochiner, Carlos Leiva, Irene L. Ennis

Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Puntos claves

- El riesgo de padecer una forma severa de COVID-19 y -la mortalidad aumenta a mayor edad. Además, la mortalidad parece estar asociada a la coexistencia de enfermedades cardiovasculares, obesidad y diabetes. Aunque éstas son más frecuentes a mayor edad, el riesgo de formas severas en estas condiciones no está limitado a los adultos mayores. Los datos disponibles sustentan que **la edad vascular y las patologías asociadas -podría ser una explicación razonable de la relación entre edad cronológica y formas severas de COVID-19.**
- **La frecuencia de manifestaciones severas así como la mortalidad por COVID-19, son mayores en varones que en mujeres.** Podrían explicar, al menos parcialmente, esta diferencia entre géneros la mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en hombres y por ende de daño cardiovascular previo, un aumento en la actividad de la ECA2 en el sexo femenino, descrita en la epidemia por SARS-CoV, y un potencial efecto protector de los estrógenos frente a infecciones virales.
- Los datos actuales provenientes de Asia, Norteamérica y Europa sugieren **que el uso de IECA y ARA no se asocia a riesgo de evolución desfavorable en pacientes con COVID-19 o, incluso, que podrían tener un beneficio adicional.**
- Múltiples evidencias permiten **prever un aumento de eventos cardiovasculares por los efectos de la pandemia así como de las medidas necesarias para contenerla.** Se ha demostrado que los países con situaciones de catástrofes, guerras y estados de desorganización social sufren un retroceso en el proceso del control de los factores riesgo elevan sus tasas de mortalidad cardiovascular. Además, la pandemia limita el acceso regular a los sistemas de salud y por ende las acciones preventivas y terapéuticas.
- Creemos que considerar a la edad vascular, y no la cronológica, como el factor asociado a una evolución desfavorable creemos que puede redundar en claras implicancias prácticas. **Resulta imperativo tomar acciones de control de los factores de riesgo, en especial en grupos vulnerables por su patología o por su condición social.** En Argentina, la prevalencia de factores de mal pronóstico para COVID-19, como diabetes, obesidad e hipertensión es alta y su grado de control continúa siendo pobre.

COVID-19 y edad

Las comunicaciones provenientes de China en el inicio de esta pandemia mostraron una marcada asociación entre la edad avanzada y la severidad y mortalidad [1-3]. Al 1 de mayo, con más de 3.000.000 infectados y 230.000 muertes, esta asociación se ha confirmado ampliamente en los 4 continentes, y ha generado el debate del confinamiento obligatorio de los adultos mayores en Argentina.

El análisis publicado del porcentaje de muertos por COVID-19 por grupo de edad en Italia (n 1625) mostró que el 96,5% tenían 60 años o más [4]. En China sobre 1023 casos fatales el porcentaje era algo menor, el 81% tenían 60 años o más, dato similar al publicado por la CDC sobre los primeros 1150 certificados de defunción con el diagnóstico de COVID-19 (~80%)[5]. Tanto en China como en EE.UU., ~10% de los fallecimientos se produjo en la franja etárea de 50 a 60 años, en tanto que los datos iniciales de Italia mostraban ~3% en esta franja. En la Argentina, la edad media de los primeros 200 fallecimientos fue > 70 años. Dado que estas diferencias de distribución según la edad en el porcentaje de muertos podrían deberse a diferencias en las pirámides poblacionales de los contagiados, el análisis de tasas de letalidad por edad es de especial interés.

Las tasas de letalidad en China mostraron un claro incremento en los adultos mayores, < 1% por debajo de los 50 años, 1,3% entre los 50 y 60 años, 3,6% entre los 60 y 70 años, 8% entre los 70 y 80 años y 14,8% en mayores de 80 años [6]. Sin embargo, cuando se analizan los datos de los pacientes internados, el impacto en los grupos más jóvenes se puede observar con claridad. El análisis de la tasa de letalidad en 1591 pacientes internados en terapia intensiva en la Lombardía, Italia, muestra una letalidad de 11%, 15%, 29%, 40%, y 52% para los grupos de 41-60, 51-60, 61-70, 71-80 y más de 80, respectivamente [7]. Un estudio realizado sobre 5700 pacientes internados en Nueva York muestra valores en el mismo rango, que se incrementan con la edad tanto en varones y mujeres, aunque en las mujeres los valores están postergados una década [8].

Resulta de gran interés que la distribución de la mortalidad por COVID-19 de acuerdo a edad y sexo se asemeja a la de las enfermedades cardiovasculares, planteando la posibilidad de que la predilección de las formas severas de COVID-19 se deba, no a la edad cronológica, sino a fenómenos de envejecimiento vascular asociados con la edad o a sus tratamientos. En otras palabras, ¿el factor de mal pronóstico es la edad cronológica o la vascular?

COVID-19 y comorbilidades.

La presencia de comorbilidades en los casos severos de COVID-19 ha sido ampliamente demostrada. Los datos del inicio de la pandemia en China muestran 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]. En un análisis de 1590

pacientes internados en distintas ciudades de China la presencia de una comorbilidad incrementó el riesgo de un punto final combinado de internación en UTI, ARM o muerte (ajustado por edad) en ~80% (HR 1.79, 95% CI 1.16-2.77) y la presencia de dos o más comorbilidades en más de 2 veces (2.59, 95% CI 1.61-4.17). Los factores de riesgo más frecuentes fueron la hipertensión arterial y la diabetes, ambos incrementaron el riesgo en ~60% [9]. Un metaanálisis, también de China, 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 [10].

En la cohorte de Lombardía de casos severos internados en UTI, la hipertensión arterial (49%), las enfermedades cardiovasculares (21%) y la diabetes (17%) 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%, $p < 0.001$) [7]. Sin embargo, este dato debe ser tomado con precaución pues 58% de los pacientes continuaban internados al momento del análisis además de que los hipertensos tenían mayor edad. También en Italia, el análisis de un grupo de 355 pacientes fallecidos en los cuales se tuvo disponible una detallada historia clínica, confirma la asociación 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 $\frac{1}{4}$ partes tenían 2 o más comorbilidades [4]. En la cohorte de casos internados en Nueva York, la hipertensión arterial (56%), la obesidad (41,7%) y la diabetes (33,8%) fueron las comorbilidades más frecuentes [8].

Los datos de las tasas de internación en USA publicados por la CDC en el MMWR aportan más evidencia [11]. Las tasas de internación por COVID-19 cada 100.000 habitantes durante marzo de 2020 se incrementaron marcadamente con la edad: 18-49 años 2,5; 50-64 años 7,4; 65-74 años 12,2; 75-84 años 15,8 años y ≥ 85 años 18,2. Cabe destacar que el 85,4% de los más jóvenes (18-49 años) tuvieron comorbilidades, siendo las más frecuentes obesidad, asma y diabetes. En el grupo de 50-64 años el 86,4% tuvo al menos un factor de riesgo, siendo los más frecuentes la obesidad (49%), la hipertensión arterial (47,4%) y la diabetes (32,1%).

Finalmente, en una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis recientemente publicada, la diabetes (OR = 3.68, 95% CI 2.68, 5.03), la hipertensión (OR = 2.72, 95% CI 1.60,4.64), las enfermedades cardiovasculares (OR = 5.19, 95% CI 3.25, 8.29) y las enfermedades respiratorias (OR = 5.15, 95% CI 2.51, 10.57) se asociaron significativamente con la posibilidad de muerte o enfermedad crítica [12].

Así, el riesgo de padecer una forma de COVID más severa, que requiera internación, cuidados intensivos, o que provoque la muerte podría estar asociado con las enfermedades cardiovasculares, la obesidad y la diabetes. Aunque estas condiciones son más frecuentes a mayor edad, el riesgo de formas severas en estas condiciones no está limitado a los adultos mayores.

Compromiso cardíaco en COVID-19.

Mientras que el mal pronóstico de las infecciones respiratorias virales (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.

El compromiso cardíaco en COVID-19 es frecuente y se asocia a enfermedad severa y mal pronóstico. Un análisis de los pacientes de China subraya la importancia de la injuria cardíaca en COVID-19 severo; en ~20% de los pacientes se observó elevación de la Troponina I [13]. Aquellos con injuria 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%). Sin embargo, el dato más relevante resultó ser la fuerte relación entre injuria cardíaca y mortalidad, siendo esta del 51,2% en los pacientes con injuria vs. 4,5% en los que no tenían injuria ($p < 0,001$). Debe destacarse que el curso de la enfermedad también fue más acelerado en los pacientes con injuria cardíaca. En la cohorte de Wuham, 40% de las muertes se asociaron a injuria o fallo cardíaco y, en un modelo de regresión de Cox, la elevación de los biomarcadores de daño cardíaco fue predictor independiente de mortalidad [14].

Recientemente, el NEJM publicó un análisis de ~9000 pacientes internados en 169 hospitales de Asia, Europa y Norteamérica. La presencia de enfermedad coronaria (10.2%, vs. 5.2% OR 2.70; 95% CI, 2.08 to 3.51), insuficiencia cardíaca (15.3%, vs. 5.6% OR, 2.48; 95% CI, 1.62 to 3.79), arritmias cardíacas (11.5%, vs. 5.6% OR 1.95; 95% CI, 1.33 to 2.86), EPOC (14.2%, vs. 5.6% OR 2.96; 95% CI, 2.00 to 4.40), y tabaquismo actual (9.4%, vs. 5.6% OR 1.79; 95% CI, 1.29 to 2.47) se asociaron significativamente con la mortalidad durante la internación. Es interesante destacar que, aunque la edad > 65 años se asoció significativamente con el riesgo de muerte, la edad media de los fallecidos fue de ~55 años.

Así, los datos disponibles soportan el concepto de que son la edad vascular y las patologías asociadas una explicación razonable de la relación entre edad cronológica y formas severas de COVID-19 [15].

Los mecanismos de la injuria cardíaca no están claramente definidos pero pueden corresponder a una combinación de aumento del estrés cardíaco por la insuficiencia respiratoria, lesión directa del miocardio por el virus y/o lesión indirecta del miocardio por la tormenta de citoquinas por la inflamación sistémica observada en las fases avanzadas de la enfermedad [16-17]. Además, un desequilibrio en el funcionamiento del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) ha sido implicado en la evolución de las infecciones por coronavirus.

El centro de la relación entre COVID-19 y RAAS es la interacción del SARS-Cov-2 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) [18]. El SARS-CoV-2, requiere la ACE2 para ingresar a la célula y además provoca

la disminución de la expresión de esta enzima favoreciendo los efectos deletéreos de la angiotensina 2. La ACE2, una carboxipeptidasa que convierte a la angiotensina 2 en angiotensina 1-7, está ampliamente expresada en la membrana celular de los neumocitos tipo II, corazón, vasos sanguíneos y riñones, lo que podría explicar la predilección del virus por el pulmón y el sistema cardiovascular y la alta frecuencia de fallo renal. La angiotensina 1-7 a través de la activación de su receptor Mas se opone a los efectos clásicos de la estimulación del receptor AT1 de angiotensina 2 tales como vasoconstricción, trombosis, inflamación, entre otros. Tanto la infección por SARS-Cov-2 como varias de las comorbilidades asociadas con formas severas de COVID-19, tales como edad avanzada, hipertensión, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, comparten el hallazgo de un grado variable de deficiencia de ACE2, pudiendo ser responsable de formas aún más severas de COVID-19. Particularmente en el pulmón, el desbalance angiotensina 2/angiotensina 1-7 podría favorecer el desarrollo de una cascada descontrolada de eventos inflamatorios [20]. Por otro lado, existen condiciones que aumentan la actividad de la ACE2 y podrían tener un efecto “protector”. En el género masculino, ha sido demostrado que la frecuencia de manifestaciones severas así como la mortalidad por COVID-19, son mayores que en el género femenino. Aún no se conoce la causa de esta diferencia entre géneros y se proponen múltiples explicaciones posibles. En la epidemia de SARS-CoV se demostró el incremento de la actividad de ECA2 en el sexo femenino, resultando este mecanismo una fuerte hipótesis en COVID-19, debido a la similitud entre ambos coronavirus [20]. Otro de los factores que podrían explicar, al menos parcialmente, la diferencia en la severidad de acuerdo al género, podría ser un efecto protector de los estrógenos. Un estudio publicado recientemente, encontró que las mujeres son menos susceptibles a la infección viral que los hombres, posiblemente debido a la protección asociada al cromosomas X y las hormonas sexuales, que juegan un papel importante en la inmunidad innata y adaptativa [21]. Por último, los hombres en general tienen mayor número de factores de riesgo cardiovascular y por lo tanto mayor probabilidad de daño cardiovascular previo a la infección por SARS-CoV2, siendo de este modo más susceptibles que las mujeres a una peor evolución [12].

COVID-19, inhibidores de la enzima convertidora y bloqueantes del receptor de angiotensina 2.

Los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) y los bloqueantes del receptor de angiotensina 2 (ARA) pueden aumentar los niveles de ACE2 [21]; en consecuencia, estas drogas podrían tanto favorecer la infección como proteger del desarrollo de formas severas. Esta paradoja ha hecho que en la literatura médica surjan opiniones contradictorias sobre el uso de IECA y ARA durante la pandemia. Mientras algunas autoridades sugieren la necesidad de discontinuar inhibidores del RAAS [22-23], otras sostienen la posibilidad de que tengan beneficios adicionales para pacientes cursando COVID-19 [24-25].

Los datos actuales provenientes de Asia, Norteamérica y Europa sugieren que el uso de IECA y ARA no se asocia a riesgo de evolución desfavorable en pacientes con COVID-19 o, incluso, que los pacientes tratados con inhibidores del RAAS podrían tener un beneficio adicional [15, 26-29]. Por otro lado, los beneficios de IECA y ARA en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares así como los riesgos de discontinuarlos en pacientes hipertensos con cardiopatía estructural, fallo cardíaco, infarto de miocardio o nefropatía diabética ya han sido firmemente 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 y estas drogas deben ser iniciadas o mantenidas de acuerdo a las guías actuales, independientemente del estado de SAR-SCoV-2.

Posibles consecuencias de la pandemia sobre la salud cardiovascular

Como mostramos en las secciones anteriores la relación entre factores de riesgo cardiovascular y COVID-19 está sustentada en múltiples datos epidemiológicos, clínicos y experimentales. La relación entre enfermedad cardiovascular y COVID-19 parece ser un camino de doble sentido, la enfermedad cardiovascular aumenta el riesgo de enfermedad severa y la infección viral daña el sistema cardiovascular. Considerar a la edad vascular y no a la cronológica como el factor asociado a una evolución desfavorable, focaliza el centro de la discusión y tiene claras implicancias prácticas.

En primer término, la edad vascular no es homogénea en regiones y países, sino que depende, en gran medida, del nivel de control de los factores de riesgo cardiovascular. Así, es esperable que el riesgo de muerte/cuadro severo por COVID-19 sea más alto y se desplace hacia grupos más jóvenes en aquellas poblaciones con alta carga de riesgo cardiovascular. En Argentina, la prevalencia de factores de mal pronóstico de COVID, diabetes, obesidad e hipertensión es alta, y el control de la hipertensión arterial continúa siendo pobre [30].

Una editorial reciente del *Lancet* advierte sobre una desproporcionadamente mayor mortalidad por COVID-19 en determinados grupos étnicos (afroamericanos, latinos, pueblos originarios e inmigrantes) desnudando desigualdades sociales y en el acceso a los sistemas de salud [31]. Además, el *BMJ* advierte que el aislamiento social preventivo para COVID-19 puede ser limitado y frágil en gente con desventajas sociales y económicas [32]. En la Argentina, millones de personas de barrios carenciados y de sectores medios-bajos tienen marcadas desventajas socioeconómicas que han limitado el adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular [33] y dificultan el cumplimiento de las medidas preventivas para COVID-19, combinando ambos riesgos.

Por otro lado, múltiples evidencias hacen prever un importante aumento en los eventos cardiovasculares por los efectos tanto de la pandemia como de las medidas necesarias para contenerla. Se ha demostrado

que los países con catástrofes, guerras y estados de desorganización social sufren un retroceso en el proceso del control de los factores riesgo y tasas elevadas de mortalidad cardiovascular [34]. El estudio INTERHEART [35] ha demostrado el impacto de los factores psicológicos y sociales en el desarrollo de infarto agudo de miocardio, con un OR de 3.5 en mujeres y 2.3 en hombres y un riesgo poblacional atribuible de 40% y 25%, respectivamente. Hoy las principales guías de prevención [36-37] reconocen a la inactividad física, el aislamiento social, la depresión, la ansiedad, la ira, el estrés laboral, familiar y post traumático como factores de riesgo cardiovascular, y todos son posibles consecuencias de la pandemia y/o del aislamiento social preventivo. Se ha estimado que en las primeras horas luego de la muerte de un ser cercano el riesgo de infarto de miocardio se incrementa 20 veces [38]. Más allá de la actividad física, la carga de sedentarismo, medida por las horas de permanencia sentados o las horas viendo televisión, han demostrado ser factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares [39]. La muerte de un ser querido, la pérdida del trabajo, los conflictos familiares, la ansiedad y la angustia y la falta de actividad física son y serán consecuencias de la pandemia.

Sumado a este esperable aumento de los eventos cardiovasculares, la pandemia limita el acceso regular a los sistemas de salud y por ende las acciones preventivas y terapéuticas. En una correspondencia reciente publicada en *NEJM*, se menciona una llamativa disminución de las internaciones por síndrome coronario agudo en el norte de Italia (OR 0.74; 95% CI, 0.66 to 0.82; $P < 0.001$, comparado con el período del año previo) en el contexto de un incremento no explicado en la mortalidad por COVID-19, y planteando la posibilidad de que algunos síndromes coronarios no están recibiendo atención médica [40].

Conclusiones.

La posibilidad del desarrollo de formas severas de COVID-19 a mayor edad es indudable. Sin embargo, el envejecimiento vascular prematuro por falta de control de los factores de riesgo cardiovasculares y los estados de deficiencia de ACE2 (obesidad, hipertensión y diabetes) podrían explicar el impacto de la enfermedad entre grupos más jóvenes y las diferencias en la evolución entre regiones, o el mayor impacto en grupos vulnerables por condiciones socioeconómicas desfavorables.

Además de los efectos directos sobre el sistema cardiovascular del SARS-Cov-2, la pandemia por COVID-19 y las acciones destinadas a controlar la expansión viral, podrían aumentar significativamente la morbilidad y mortalidad cardiovascular, generando una indirectamente una segunda ola de enfermedad. En este contexto, es urgente tomar acciones de control de los factores de riesgo, en especial en grupos vulnerable por su patología o por su condición social. Apoyando este concepto, en un estudio recientemente publicado con casi 9000 pacientes de tres continentes, el uso de IECA y estatinas (drogas de reconocida eficacia en la prevención cardiovascular) se asoció con una menor posibilidad de muerte por COVID-19 en tanto que el tabaquismo fue un factor de mal pronóstico[15].

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. 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.
5. CDC. National Health Statistics, <https://www.cdc.gov/media/dpk/diseases-and-conditions/coronavirus/coronavirus-2020.html>.
6. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)—China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-122. Accessed March 18, 2020.
7. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. doi:10.1001/jama.2020.5394 Published online April 6, 2020.
8. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.6775. doi:10.1001/jama.2020.6775.
9. Guan W-jie, Liang W-hua, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: A Nationwide Analysis. *Eur Respir J* 2020; in press (<https://doi.org/10.1183/13993003.00547-2020>).
10. 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.
11. MMWR. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020 Weekly / April 17, 2020 / 69(15);458–464
12. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30234-6. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
13. 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]
14. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020; DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x. [epud ahead of print].
15. Mandeep R. Mehra, M.D., Sapan S. Desai, M.D., Ph.D., SreyRam Kuy, M.D., M.H.S., Timothy D. Henry, M.D., and Amit N. Patel, M.D. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. published on May 1, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
16. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020 Apr 7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055. Online ahead of print.
17. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff 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
18. Gheblawia M, Wang K, Viveirosa A, Nguyen Q, Zhongd J, Turnere AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudita GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020: in press.
19. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417:822-828.

20. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 20]. *Eur J Intern Med.* 2020;S0953-6205(20)30151-5. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.037
21. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111:2605-10. 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461 15897343.
22. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2020 Apr 2;369:m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313.
23. 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>
24. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension.* 2020 Mar 25:HYPERTENSIONAHA12015082. doi: 10.1161/
25. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi:10.1056/NEJMs2005760
26. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H, Liu L, Zhang G Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):757-760. doi: 10.1080/22221751.2020.1746200.
27. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. 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 [published online ahead of print, 2020 Apr 23]. *JAMA Cardiol.* 2020;10.1001/jamacardio.2020.1624. doi:10.1001/jamacardio.2020.1624.
28. Giuseppe Mancia, M.D., Federico Rea, Ph.D., Monica Ludergnani, M.Sc., Giovanni Apolone, M.D., and Giovanni Corrao, Ph.D. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. published on May 1, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
29. Harmony R. Reynolds, M.D., Samrachana Adhikari, Ph.D., Claudia Pulgarin, M.A., M.S., Andrea B. Troxel, Sc.D., Eduardo Iturrate, M.D., M.S.W., Stephen B. Johnson, Ph.D., Anaïs Hausvater, M.D., Jonathan D. Newman, M.D., M.P.H., Jeffrey S. Berger, M.D., Sripal Bangalore, M.D., Stuart D. Katz, M.D., Glenn I. Fishman, M.D., Dennis Kunichoff, M.P.H., Yu Chen, M.P.H., Ph.D., Gbenga Ogedegbe, M.D., M.P.H., and Judith S. Hochman, M.D. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. published on May 1, 2020, at NEJM.org. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975
30. Carbajal HA, Salazar MR. Hypertension control in Argentina, in the middle of a long road. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2019;21(10):1604-1606. doi:10.1111/jch.13691
31. Dorn AV, Cooney RE, Sabin ML. COVID-19 exacerbating inequalities in the US. *Lancet.* 2020;395(10232):1243-1244. doi:10.1016/S0140-6736(20)30893-X
32. Chung RY, Dong D, Li MM. Socioeconomic gradient in health and the covid-19 outbreak. *BMJ.* 2020;369:m1329. Published 2020 Apr 1. doi:10.1136/bmj.m1329
33. He J, Irazola V, Mills KT, et al. Effect of a Community Health Worker-Led Multicomponent Intervention on Blood Pressure Control in Low-Income Patients in Argentina: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(11):1016-1025. doi:10.1001/jama.2017.11358
34. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001;104(22):2746-2753. doi:10.1161/hc4601.099487
35. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
36. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2019 Sep 10;74(10):1428-1429] [published correction appears in *J Am Coll Cardiol.* 2020 Feb 25;75(7):840]. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):1376-1414. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.009
37. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106

38. Mostofsky E, Penner EA, Mittleman MA. Outbursts of anger as a trigger of acute cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35: 1404–1410.
39. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women [published correction appears in *Lancet*. 2016 Sep 24;388(10051):e6]. *Lancet*. 2016;388(10051):1302-1310. doi:10.1016/S0140-6736(16)30370-1
40. Correspondence. Reduced Rate of Hospital Admissions for ACS during Covid-19 Outbreak in Northern Italy. April 28, 2020 DOI: 10.1056/NEJMc2009166