



COVID-19 al 23 de marzo de 2020

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 reciente, que incluyó 8 estudios y 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 letalidad se incrementó marcadamente por encima de esta edad: 3,5%, 12,8% y 20,2% para las décadas de 60-69, 70-79 y \geq 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 $\frac{3}{4}$ 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 (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. 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 interactuar con el sistema cardiovascular en múltiples niveles, no sólo incrementa la mortalidad de los infectados, sino también produce daño y disfunción miocárdica; de hecho, la elevación de la troponina y las anormalidades ECG son hallazgos frecuentes [6]. En estos días dos artículos, uno publicado en *Circulation* [7] y otro en *European Heart Journal* [8] han revisado las hipótesis y evidencias disponibles. La infección por SARS-CoV-2 requiere del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) [9], ampliamente expresado en los neumocitos tipo II, el corazón y los vasos sanguíneos; hecho que 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 de la severidad de la infección [10]. 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 podrían ser beneficiosos disminuyendo la injuria pulmonar [7-8]. Al momento se han registrado dos ensayos clínicos que evaluarán la acción del Losartán (un ARA) sobre la evolución de la infección viral. (Clinicaltrials.gov #NCT04312009 y #NCT04311177). Hasta contar con estos resultados u otros de estudios similares, no se dispone de evidencia científica a favor o en contra del uso de IECA o ARA en pacientes con infección o riesgo de infección por COVID-19.

Como contrapartida, 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. Aunque en ciertas condiciones estas drogas pueden ser reemplazadas con seguridad por otros antihipertensivos (ej.: bloqueantes cálcicos o diuréticos en hipertensión no controlada), en otras no (ej.: insuficiencia cardíaca, post-IAM, diabetes con nefropatía).



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

Por lo expuesto, y en base a la evidencia disponible, consideramos que 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 SAR-SCoV-2. No obstante, esta conclusión debe considerarse en constante revisión.

Finalmente, la evidencia actual sugiere que los adultos mayores, especialmente aquellos con alto riesgo cardiovascular deben ser considerados de alto riesgo para tener una evolución desfavorable si contraen COVID-19. Por ello, recomendamos fuertemente evitar la exposición a SARS-CoV-2 de este grupo poblacional. Además, debe tenerse un alto índice de sospecha, recomendando al paciente consultar inmediatamente al sistema de salud ante síntomas compatibles (en especial disnea), y no automedicarse (con DAINE, por ejemplo) ni modificar la terapéutica cardiovascular sin consultar al médico.

- 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, 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.
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. 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.
10. 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).

Dr. Martín Salazar
Secretario

Dra. Irene Ennis
Presidente