



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

COVID-19 al 6 de abril 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 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].

Recientemente, la JAMA publicó 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 ≥ 80 años, respectivamente. Los datos de Italia confirmaron 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 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].

El 6 de abril JAMA publicó los datos de 1501 pacientes internados en terapia intensiva en la Lombardía, Italia [6]. 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%, $p < 0.001$). Sin embargo, este dato debe ser tomado con precaución pues 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 USA también muestran la asociación entre COVID-19 severo y edad avanzada y enfermedad cardiovascular. En el reporte MMWR con datos al 28 de marzo, 78% de los pacientes internados en terapia intensiva por COVID-19 tenían comorbilidades, las más frecuentes eran diabetes (39%), enfermedad cardiovascular (29%) y enfermedad pulmonar crónica (21%); en contraste, la prevalencia de las mismas comorbilidades en pacientes no internados fue de 6%, 5% y 7%, respectivamente [7]. El 4 de abril, el CDC reporta los resultados de los primeros 1150 certificados de defunción por COVID19, ~90% de los fallecidos tenían más de 55 años [8], dato comparable con la cohorte inicial de China donde 94% tenían más de 50 años, aunque en ambos casos parecerían algo más jóvenes que la cohorte italiana.

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 COVID-19 puede producir daño y disfunción miocárdica; de hecho, la elevación de la troponina y las anormalidades ECG son hallazgos frecuentes [9]. Un análisis de los pacientes de China subraya la importancia de la injuria cardíaca en COVID-19 severo [10]; en ~20% de los pacientes se observó elevación de la Troponina I, hs-TNI. 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 es la fuerte relación entre injuria cardíaca y mortalidad por COVID-19, 51,2% con injuria vs 4,5% sin injuria ($p < 0,001$). Debe remarcarse que el curso de la enfermedad fue más acelerado ante la presencia de injuria cardíaca.

Las múltiples interacciones entre el SARS-Cov-2 y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) ha generado gran interés, editoriales en revistas de alto impacto [11-17] e inquietud en la comunidad médica. Estas editoriales han planteado tanto la necesidad de discontinuar las drogas que inhiben el RAAS como la posibilidad de indicar específicamente bloqueantes de 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 fragmentos 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 ingresar a la célula [18], pudiendo favorecer los niveles altos la infección. Como contrapartida, la depleción de la ACE2 como se observa con la edad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, permite la sobreexpresión de mecanismos inflamatorios dependientes de la angiotensina 2, pudiendo favorecer las formas severas de la infección [19]. La ACE2 está ampliamente expresada en los neumocitos tipo II, el corazón y los vasos sanguíneos lo que podría explicar la predilección del virus 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 [20] 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 [21]. Sin embargo, es un estudio retrospectivo con un pequeño número de paciente por lo que debe ser considerado como un grado bajo de evidencia. Al momento se han registrado dos ensayos clínicos que evaluarán la acción del Losartán (ARA) sobre la evolución de la infección viral. (Clinicaltrials.gov #NCT04312009 y #NCT04311177). Así, en la actualidad no hay suficiente evidencia científica para sustentar ni la discontinuación ni el uso de IECA o 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 modificar el uso de IECA o ARA, estas drogas deben ser iniciadas o mantenidas de acuerdo a las guías actuales, independientemente del estado de SAR-SCoV-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 individual debe ser evaluada por el médico de cabecera.

Si la relación de mortalidad y formas severas de COVID19 con la enfermedad cardiovascular se debe sólo a la edad o si es provocado 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



Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial

premature por un mal control de los factores de riesgo. El bajo control de los factores de riesgo cardiovascular es un hecho demostrado en amplias zonas de nuestro país, y especialmente preocupante en población con desventajas socioeconómicas.

En base a la evidencia disponible, 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 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 a la fecha, 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.

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. 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.
7. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 3;69(13):382-386. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e2.
8. CDC. National Health Statistics, <https://www.cdc.gov/media/dpk/diseases-and-conditions/coronavirus/coronavirus-2020.html>
9. 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.
10. 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]
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282.
15. Danser AHJ, Epstein M, Battle 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;HYPERENSIONAHA12015082. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
16. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. BMJ. 2020 Apr 2;369:m1313. doi: 10.1136/bmj.m1313.
17. 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>
18. 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.
19. Alghatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The Dilemma of Coronavirus Disease 2019, Aging, and Cardiovascular Disease: Insights From Cardiovascular Aging Science. JAMA Cardiol. 2020 Apr 3. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1329. [Epub ahead of print]
20. 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. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461 15897343
21. 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.

Dr. Martín Salazar
Secretario

Dra. Irene Ennis
Presidente