

La COVID-19 en personas hipertensas

COVID-19 in hypertensive people

Dra. C. María Eugenia García Céspedes^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-5075-831X>

Dra. C. Josefa Bell Castillo¹ <https://orcid.org/0000-0001-6059-1314>

Dra. Diana Enilda Romero Calzado¹ <https://orcid.org/0000-0002-8078-7960>

Dra. Niola Ferrales Biset¹ <https://orcid.org/0000-0001-7354-8673>

¹Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: eugenia.garcia@infomed.sld.cu

RESUMEN

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2, que afecta de forma más grave a personas en edades avanzadas de la vida y a pacientes con inmunodepresión y/o afecciones crónicas, como la hipertensión arterial, de gran significación en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Con este artículo se buscó actualizar los conocimientos sobre el nivel de gravedad de la COVID-19 en pacientes hipertensos y su asociación con el consumo de fármacos antihipertensivos de los grupos de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Asimismo, se ofrecen evidencias científicas acerca de que la hipertensión arterial es un predictor clínico de gravedad en pacientes con dicha enfermedad infecciosa, lo cual se manifiesta sobre todo en las edades mayores de 60 años, y de que la suspensión de forma preventiva de los mencionados tratamientos antihipertensivos puede conducir a inestabilidad clínica y a resultados desfavorables.

Palabras clave: COVID-19; coronavirus SARS-CoV-2; hipertensión arterial; tratamiento antihipertensivo.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 coronavirus that affects people in advanced ages of life, patients with immunodepression and/or chronic affections, as hypertension, in a more serious way, being the latter of great significance in the mortality due to cardiovascular and cerebrovascular diseases. With this work we wanted to update the knowledge on the COVID-19 serious condition level in hypertensive patients and its association with the consumption of antihypertensive drugs of the angiotensin converting enzyme inhibitors and antagonists of angiotensin II receptors groups. In the same way, scientific evidences are offered on the fact that hypertension is a clinical predictor of a serious condition in patients with this infectious disease, that is manifested mainly in people older than 60 years, and that the suspension in a preventive way of the mentioned antihypertensive treatments can lead to clinical instability and unfavorable results.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2 coronavirus; hypertension; antihypertensive treatment.

Recibido: 06/05/2020

Aprobado: 20/05/2020

Introducción

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2.^(1,2,34)

El 31 de diciembre de 2019 las autoridades de la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei, China, notificaron que un grupo de 27 personas vinculadas a un mercado de productos marinos presentaba un síndrome respiratorio agudo de causa desconocida,

de los cuales siete se encontraban en estado grave. Luego, el 7 de enero de 2020, las autoridades chinas informaron que un nuevo coronavirus (2019-nCoV) había sido identificado como el posible origen de la enfermedad, pues al realizar otras pruebas se descartó la presencia del SARS-CoV, el MERS-CoV, los virus de la influenza y la influenza aviar, los adenovirus, así como otras infecciones respiratorias virales o bacterianas comunes.^(4,5,6,7)

Rápidamente se registraron casos en otros países de Asia y, de manera progresiva, en otras regiones del mundo. La Organización Mundial de la Salud⁽⁸⁾ la catalogó, el 30 de enero del 2020, como una emergencia de salud mundial y, en febrero de 2020, se denominó al nuevo virus como SARS-CoV-2. Pero ya el 11 de marzo de 2020 la COVID-19 pasó a ser considerada como una pandemia.

Hasta el 26 de abril de 2020 se habían comunicado 183 países afectados por la COVID-19, con 2 millones 844 mil 712 casos confirmados y 201 mil 315 fallecidos, para una letalidad de 7,07 % (-0,05).^(8,9)

En la región de las Américas se registraban hasta esa fecha un millón 134 mil 686 casos confirmados, 39,08 % del total de casos en el mundo, con 63 mil 649 fallecidos, para una letalidad de 5,62 % (-0,04).

En Cuba, al terminar ese mismo día, existían mil 389 pacientes diagnosticados con el proceso infeccioso, con 806 casos activos; de ellos, 794 poseían una evolución clínica estable. Se informaban 56 fallecidos, dos evacuados y 525 altas.⁽⁹⁾

El virus afecta de una forma más grave a personas en edades avanzadas de la vida, a pacientes con inmunodepresión y/o con enfermedades crónicas, como diabetes *mellitus*, cardiopatía isquémica, cáncer, enfermedad pulmonar crónica e hipertensión arterial (HTA).^(10,11)

Desarrollo

La hipertensión arterial es uno de los factores más importantes que inciden en la mortalidad por enfermedad cardiovascular. En el mundo la prevalencia de HTA oscila entre 30 y 45 % de la población general, independientemente de la zona geográfica o el

nivel económico del país. Pérez Caballero *et al*⁽¹²⁾ refieren que según datos de la III Encuesta Nacional de factores de riesgo y actividades preventivas de enfermedades no transmisibles, realizada en 2010-2011, la prevalencia de HTA en Cuba era de 30,9 % en personas de 15 o más años, lo que significa que había 2,6 millones de cubanos con la enfermedad, con porcentajes ligeramente superiores en el área urbana (31,9) respecto a la rural (28,0), pero sin diferencias significativas en cuanto al sexo (31,2 % para el masculino y 30,6 % en el femenino); así mismo existía una prevalencia en las personas de piel negra (40,4 %) en relación con las de piel blanca (30,1 %). A medida que aumenta la edad se incrementa también la prevalencia, de modo que a partir de los 55 años, de 5 a 6 personas por cada 10 presentan cifras de tensión arterial elevadas.

El riesgo de presentar la COVID-19 es para todos, incluidos los pacientes hipertensos. Al analizar los elementos esenciales relacionados en la fisiopatología de la hipertensión arterial, de manera particular se significa^(13,14) que esta entidad clínica se asocia a factores inflamatorios y que su desarrollo podría producirse mediante una disfunción endotelial o por la activación del sistema renina-angiotensina, que ha sido asociado, además, a una inflamación vascular, con efectos deletéreos en el sistema inmunológico, lo cual evidentemente condiciona la aparición de complicaciones, máxime si se contrae la infección por el virus SARS-CoV-2.

Cabe señalar que la infección por el virus SARS-CoV-2 utiliza como elemento receptor la proteína de superficie de las células llamada enzima convertidora de angiotensina (ECA) —clave en el complejo sistema que regula la presión sanguínea— y la utiliza para infectar células, por lo que los niveles de ECA 2 (enzima convertidora de angiotensina 2) aumentan después del tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).^(15,16)

Danser *et al*⁽¹⁷⁾ refieren que se ha popularizado la idea de que el tratamiento con bloqueadores del sistema renina-angiotensina podría aumentar el riesgo de desarrollar una infección por coronavirus aguda, grave y mortal, por lo que en este artículo se discute este concepto y se deja claro que la ECA 2 en su forma completa es una enzima unida a la membrana, mientras que en su forma más corta (soluble) circula en la sangre a niveles muy bajos; además, esta contribuye a la degradación de varios sustratos,

incluidas las angiotensinas I y II. Los inhibidores de la ECA no inhiben la ECA 2 porque ambas son enzimas diferentes (fig., tomada del artículo⁽¹⁷⁾ de estos autores).

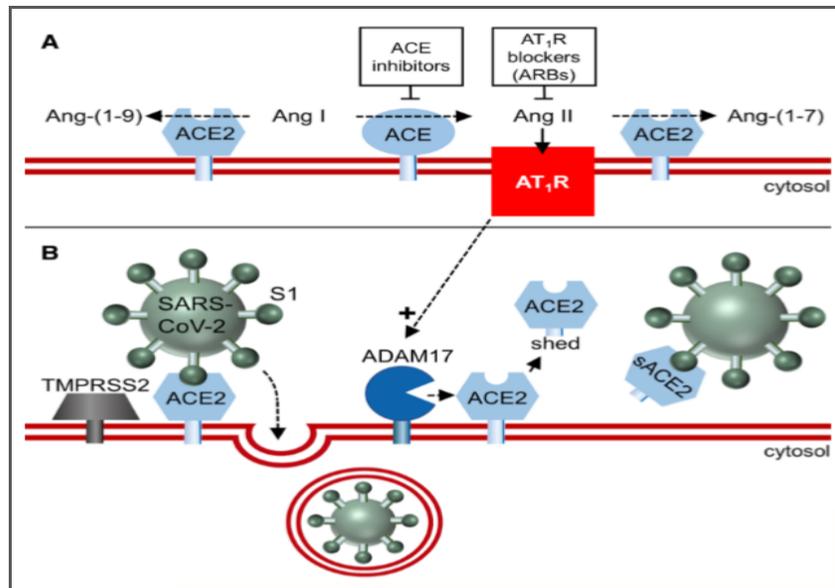


Fig. Mecanismo de infección del virus SARS–CoV-2 y su relación con la enzima convertidora de angiotensina

Sobre la base de lo planteado anteriormente, surge la interrogante de si la hipertensión arterial es un predictor clínico de la gravedad de la COVID-19 y si los pacientes hipertensos que reciben tratamiento con IECA y ARA II deberían dejar de consumir estos medicamentos; por lo que en este artículo se pretende actualizar el sistema de conocimientos sobre la evolución clínica y la terapéutica antihipertensiva idónea en personas hipertensas que contraen la infección por el SARS–CoV-2.

Con esta finalidad se llevó a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva sobre el tema, para lo cual se tomaron como fundamentos algunos artículos publicados desde el año 2010 hasta el 2020, publicaciones disponibles sobre la COVID-19 y las medidas de control y prevención de la infección por el coronavirus, así como la terapéutica general y específica según las características de los pacientes.

Se revisaron varias fuentes primarias digitales de información, entre ellas las bases de datos médicas, incluidas en la Red Telemática de Salud en Cuba, que se visualizan en la Biblioteca Virtual de Salud y la Biblioteca Médica Nacional. También se revisaron el

recurso formativo REA (repositorios educativos abiertos) de la Universidad Virtual de Salud y las tesis, para profundizar en los conocimientos esenciales sobre el tema.

De igual forma, fueron utilizadas fuentes documentales secundarias, tales como artículos publicados en revistas médicas cubanas, por la *American Thoracic Society/European Society*, *Heart Failure Society of America*, *American College of Cardiology*, *American Heart Association* y *the European Society of Cardiology*. Como fuentes terciarias se revisaron libros de Neumología, Anestesia y Terapia Intensiva (cubanos, españoles, chilenos y argentinos), así como el *Manual de prevención de coronavirus: 101 tips probados por la ciencia que pueden salvar tu vida*.

Virus SARS-CoV-2 versus hipertensión arterial

La nueva pandemia ocasionada por el virus SARS-CoV-2 se ha convertido en una amenaza para la población mundial, constituyendo una infección muy maligna en pacientes con enfermedades crónicas, especialmente con afectación del sistema cardiovascular.^(18,19)

Las personas que presentan la COVID-19 y padecen otras enfermedades tienen una mayor probabilidad de complicaciones (la tasa de muerte del brote en Wuhan, China, llegó a 10,5 % en el caso de personas con enfermedad cardiovascular, a 7,3 % en los afectados con diabetes *mellitus*, a 6,3 % si existían cuadros respiratorios, a 6 % en quienes padecían hipertensión arterial y a 5,6 % en los pacientes con cáncer).^(20,21)

En un estudio realizado en el Hospital Pulmonar de Wuhan, en la provincia de Hubei en China, entre el 25 de diciembre de 2019 y el 7 de febrero de 2020, para identificar los factores asociados a la muerte de pacientes con neumonía por la COVID-19 se demostró que había más fallecimientos en el grupo que padecía hipertensión arterial (61,9 % frente a 28,5 %, $p=0,005$) y enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares (57,1 % frente a 10,8 %, $p<0,001$), por lo que se le consideró como un factor predictivo de mortalidad en la infección por este coronavirus.⁽²²⁾

La hipertensión arterial es un factor de riesgo cardiovascular muy frecuente en los adultos mayores. De manera similar a lo que está ocurriendo con el coronavirus, impacta

con mayor malignidad en la población adulta; por ende, es uno de los factores de riesgo cardiovascular más frecuente en los pacientes infectados.^(23,24)

Debe destacarse que la mayoría de los infectados que requieren hospitalización debido a las complicaciones, padecen hipertensión arterial, de acuerdo a lo comunicado en China, Italia y España.⁽²⁵⁾ En estudios realizados en Italia se recoge que la edad promedio de los ciudadanos en estado grave era de 73 años, por lo que sería la misma prevalencia de hipertensión arterial a esa edad, pues se asocia a una mayor inflamación sistémica crónica y esto sitúa al paciente hipertenso en un escalón más alto en su estado inflamatorio, y el virus inicia su inmensa actividad inmunoinflamatoria con una persona más vulnerable.^(26,27)

En pacientes hipertensos se relaciona su estado inflamatorio con la disfunción endotelial, que se caracteriza fundamentalmente por el desequilibrio en la producción de sustancias con acciones vasoconstrictoras y vasodilatadoras, predominantemente las primeras, lo cual lleva a un estado de disfunción hemodinámica de intensidad variable.⁽¹⁴⁾

Resulta de gran importancia recordar que en el paciente hipertenso se encuentra el sistema renina-angiotensina-aldosterona, al igual que en pacientes con otras enfermedades cardiovasculares y renales. Este sistema está compuesto por péptidos y enzimas que conducen a la síntesis de la angiotensina II, cuyos efectos están mediados por la acción de los receptores AT1 y AT2 e intervienen en el control de la función cardiovascular y del equilibrio hemodinámico.^(26,27,28)

El virus SARS-CoV-2 utiliza la ECA 2 como receptor para entrar en las células que se encuentran en el endotelio vascular y el tejido cardiaco e infectarlas.^(29,30,31,32) Se plantea la hipótesis de que usa inhibidores de la enzima ECA y receptores de angiotensina 1, lo que pudiera traer graves consecuencias en el curso de la COVID-19. La enzima ECA 2 inactiva la angiotensina II y genera angiotensina 1-7, que es un potente vasodilatador.^(33,34,35,36)

En una investigación efectuada en China se demostró que los pacientes del sexo masculino en edades avanzadas o con enfermedades asociadas (o ambas), entre ellas la hipertensión arterial, con una alta expresión de ECA 2, tenían un peor pronóstico durante la evolución de la COVID-19.⁽²⁰⁾

Respecto al tratamiento de pacientes con hipertensión arterial, existen diferentes grupos de fármacos antihipertensivos, entre los cuales se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Tanto los IECA como los ARA II han demostrado su efectividad para controlar las cifras elevadas de tensión arterial, con la consecuente disminución de complicaciones vasculares y la reversión de lesiones en órganos diana.⁽¹²⁾

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

La acción fundamental de estos fármacos es la inhibición de la transformación de la enzima angiotensina I en angiotensina II, con lo que se obtiene una limitación del efecto vasoconstrictor de esta enzima a nivel periférico. Los IECA son excelentes agentes antihipertensivos, bien sea en monodosis o en combinación con otros antihipertensivos, principalmente con diuréticos. Se ha probado su efecto beneficioso en la reducción de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular tanto en pacientes hipertensos y diabéticos como en los no diabéticos.⁽¹²⁾

Asimismo, se les atribuyen acciones beneficiosas sobre el remodelado vascular, tanto en el corazón como en los vasos sanguíneos, así como un efecto nefroprotector por la disminución de la proteinuria. Tienen, además, otras ventajas, como su perfil neutro sobre los lípidos, una mejoría de la sensibilidad a la insulina y no provocan hiperuricemia. Son medicamentos de elección en el paciente con hipertensión arterial y diabetes *mellitus*, e incluso en los diabéticos no hipertensos, por su eficaz nefroprotección ya señalada. Los IECA más utilizados son el enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, perindopril, fosinopril, entre otros; todos con una dosis al día o a lo sumo dos, y probada acción hipotensora.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

Estos medicamentos ejercen su acción vasodilatadora al bloquear la enzima angiotensina II a nivel de sus receptores AT1. Sus acciones antihipertensivas son similares a las de los IECA, pero no tienen los efectos secundarios de estos (tos y angioedema) al no potenciar la acción de la bradiquinina. Se deben indicar

principalmente cuando hay intolerancia a los IECA y en especial si hay lesión de los órganos diana, antecedentes de infarto agudo del miocardio, insuficiencia cardiaca, proteinuria, disfunción ventricular izquierda; o en condiciones clínicas asociadas, como el síndrome metabólico y la diabetes *mellitus* de tipo 1 o 2. Igualmente, se les atribuye una mejor acción nefroprotectora que la de los IECA. Actualmente en el mercado se encuentran numerosos productos de este grupo medicamentoso, entre los que destacan el valsartán, losartán, irbesartán, candesartán y telmisartán, con variadas dosificaciones, pero su efecto antihipertensivo es duradero y permite dar una sola dosis al día.

En un experimento realizado en animales, en los cuales se administraron ARA II, se encontró un incremento de la enzima ECA 2 en el músculo cardiaco, después de 28 días de tratamiento.⁽³⁷⁾

Son insuficientes las publicaciones que documentan los efectos de estos grupos farmacológicos en pacientes hipertensos que presenten la COVID-19. Al respecto, la *Heart Failure Society of America*, el *American College of Cardiology*, la *American Heart Association* y the *European Society of Cardiology* plantean que se debe continuar con la terapéutica antihipertensiva; posición que adopta la Comisión Nacional Técnica Asesora de Hipertensión Arterial en Cuba, conforme expresara el Dr. Jorge Luis León Álvarez, miembro de la Comisión Nacional de HTA, en el programa televisivo nacional el 5 de abril 2020 (Revista de la mañana [programa de televisión]. 6: Cubavisión; 2020).

Consideraciones finales

Es conveniente considerar que la hipertensión arterial resulta un predictor clínico de gravedad en los afectados por la COVID-19, lo cual es más evidente en los mayores de 60 años de edad, y que la suspensión brusca de los tratamientos con IECA y ARA II puede conducir a inestabilidad clínica y a resultados desfavorables en estos pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 [citado 23/04/2020];12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7156162/>
2. Moreno-Montoya J. El desafío de comunicar y controlar la epidemia por coronavirus. *Biomédica*. 2020 [citado 23/04/2020];40(1):11-3. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572020000100011&lng=en
3. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*. 2020 [citado 24/04/2020];26:450-2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0820-9.pdf>
4. Cui J, Li F, Shi LS. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019 [citado 24/04/2020];17:181-92. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-018-0118-9.pdf>
5. Diao B, Feng Z, Wang C, Wang H, Liu L, Wang C, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. *medRxiv*. 2020 [citado 24/04/2020]:1-17. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2020/04/10/2020.03.04.20031120.full.pdf>
6. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003 [citado 24/04/2020];348(20):1967-76. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa030747?articleTools=true>
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 [citado 24/04/2020];395(10223):497-506. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930183-5>

8. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report–66. Geneva: WHO; 2020 [citado 03/05/2020]. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200326-sitrep-66-covid-19.pdf?sfvrsn=9e5b8b48_2
9. Portal Web Oficial Ministerio de Salud Pública. Coronavirus en Cuba. Parte del cierre del día 26 de abril a las 12 de la noche. La Habana. Cuba: MINSAP; 2020 [actualizado 27/04/2020; citado 02/05/2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/?p=4970>
10. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Inter J Infect Dis.* 2020 [citado 24/02/2020];94(2020):2132-9. Disponible en: <https://cuidemonoscusco.com/wp-content/uploads/2020/03/10.1016@j.ijid.2020.03.017.pdf>
11. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020 [citado 24/04/2020];395:1054-62. Disponible en: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930566-3>
12. Pérez Caballero MD, León Álvarez JL, Dueñas Herrera A, Alfonzo Guerra JP, Navarro Despaigne DA, de la Noval García R, et al. Guía Cubana de diagnóstico, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Med.* 2017 [citado 19/04/2020];56(Sup.). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol56_sup_17/sumario.htm
13. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Levy D, Benjamín EJ, Tofler GH, et al. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertension.* 2007;49(3):432-8.
14. León Álvarez JL, Guerra Ibáñez G, Yanes Quesada M Á, Calderín Bouza RO, Gutiérrez Rojas A. Disfunción endotelial en hipertensos de reciente diagnóstico. *Rev Cubana Med.* 2014 [citado 27/04/2020];53(4):417-29. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v53n4/med06414.pdf>
15. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet.* 2020;395(10224):565-74.

16. 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(2):271-80.
17. Danser AJ, 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 [citado 24/04/2020];75:1382-5. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
18. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiology*. 2020 Mar [citado 23/04/2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/fullarticle/2763846>
19. Zheng Y, Ma Y, Zhang J. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259-60.
20. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
21. Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients. *medRxiv*. 2020 [citado 24/04/2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20040774v1.full.pdf>
22. Du RH, Liang LR, Yang CQ, Wan W, Cao TZ, Li M, et al. Predictors of Mortality for Patients with COVID-19 Pneumonia Caused by SARS-CoV-2: A Prospective Cohort Study. *Eur Respir J*. 2020 [citado 03/05/2020];55(6). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/early/2020/04/01/13993003.00524-2020.full.pdf>
23. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *Journal of Infection*. 2020;80(6):639-45.
24. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature Reviews Cardiology*. 2020 [citado 24/04/2020];17(5):259-60. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41569-020-0360-5.pdf>

25. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 [citado 24/04/2020];382:1708-20. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
26. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA Network.* 2020 Mar [citado 24/04/2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763667>
27. Boehm M, Nabel EG. Angiotensin-Converting Enzyme 2 — A New Cardiac Regulator. *N Engl J Med.* 2002; 347(22):1795-7.
28. Wösten-van Asperen RM, Bos AP, Bem RA, Dierdorp BS, Dekker T, van Goor H. et al. Imbalance between pulmonary angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 activity in acute respiratory distress syndrome. *Ped Crit Care Med.* 2013;14(9):438-41.
29. 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(20):2605-10.
30. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Natmed.* 2005 [citado 24/04/2020];11(8):875-9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nm1267.pdf>
31. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003 [citado 24/04/2020];426(6965):450-4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nature02145.pdf>
32. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are predominantly expressed in a transient secretory cell type in subsegmental bronchial branches. *bioRxiv.* 2020 Mar [citado 24/04/2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.991455v2.full.pdf>

33. Rao S, Lau A, So HC. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: A Mendelian Randomization analysis highlights tentative relevance of diabetes-related traits. medRxiv. 2020 May [citado 24/04/2020]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.04.20031237v2.full.pdf>
34. Romaní-Pérez M, Outeiriño-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, González-Matías LC, Vigo E, et al. Activation of the GLP-1 receptor by liraglutide increases ACE2 expression, reversing right ventricle hypertrophy, and improving the production of SP-A and SP-B in the lungs of type 1 diabetes rats. *Endocrinology*. 2015;156(10):3559-69.
35. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;180:281-92.
36. Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, Moll GN, van Woensel JB, van der Loos CM, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *Journal of Pathology*. 2011;225(4):618-27.
37. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017;18(3):563.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Dra. María Eugenia García Céspedes: Confección del artículo, aplicación de la metodología de la investigación. Nivel de participación: 85 %.

Dra. Josefa Bell Castillo: Búsqueda y revisión de bibliografía. Nivel de participación: 5 %.

Dra. Diana Enilda Romero Calzado: Búsqueda y revisión de bibliografía. Nivel de participación: 5 %.

Dra. Niola Ferrales Biset: Búsqueda y revisión de bibliografía. Nivel de participación: 5 %.

