









Aspectos clínicos de la COVID-19 en pacientes con hipertensión arterial

Clinical aspects of COVID-19 in patients with hypertension

 Alex Patricio Morales Carrasco, MD^{1,2,3*} tony2803@hotmail.es,  Carla Noboa Avilés, MD² carlaxnobia@gmail.com,  David Cabrera Mancheno, MD^{1,2} dceldocor@outlook.com,  Alfredo Miranda Nazareno, MD^{1,2} joao3585@hotmail.com,  Daniela Pozo Gualpa MD^{1,2,4} danielitapozo15@gmail.com,  Liliana Morales Torres, MD^{1,2} marisolmoraesmd@gmail.com,  Entza Erazo Verdugo, MD^{1,2} erazosariri@gmail.com,  Verónica Álvarez Córdova, MD^{1,2}

¹Técnico Académico Asociado. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina.

²Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré".

Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV -2 y Covid -19.

³Master en Dirección y Gestión Sanitaria. Universidad internacional de la Rioja. España.

⁴Maestrante en salud ocupacional universidad Autónoma Gabriel Rene Moreno de Bolivia.

*Autor de correspondencia: Alex Patricio Morales Carrasco. Master en Dirección y Gestión Sanitaria. Universidad internacional de la Rioja. España. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV -2 y Covid -19. República del Ecuador. Teléfono: +593 984172302 correo electrónico: tony2803@hotmail.es

Recibido: 09/10/2020

Aceptado: 10/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4527339>

RESUMEN

Desde finales del 2019 e inicios del 2020, la comunidad científica se ha enfrentado a una pandemia a causa de un nuevo coronavirus denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La enfermedad relacionada, nombrada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), es una entidad ampliamente variable, mostrando el peor pronóstico en los individuos con comorbilidades. Esto se debe a que las enfermedades crónicas como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus comparten varias características con los procesos infecciosos, como un ambiente proinflamatorio y el aumento de la respuesta inmune adaptativa. Estos procesos pueden exacerbarse en el contexto de la infección, vinculándose con peor curso clínico. En el caso específico de los pacientes hipertensos con COVID-19, su susceptibilidad puede no sólo deberse al estado inflamatorio preexistente y la respuesta inmune alterada, sino también al rol de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), un elemento clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que está involucrado en la fisiopatología de ambas entidades. Debido a la novedad del virus y la alta prevalencia de HTA a nivel mundial, surge la necesidad de comprender el impacto de dicha patología en la infección por SARS-CoV-2 con la finalidad de garantizar un manejo apropiado. El objetivo de la presente revisión es resumir algunos aspectos clínicos sobre la COVID-19 en los pacientes con HTA.

Palabras clave: Coronavirus, COVID-19, hipertensión arterial, inflamación crónica.

ABSTRACT

From the end of 2019 to the beginning of 2020, the scientific community has confronted a pandemic by a new coronavirus, referred to as severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The related disease, termed coronavirus disease 2019 (COVID-19), is a widely variable entity which displays worse prognoses in subjects with comorbidities. This is due to chronic diseases like hypertension and diabetes mellitus that share several features with infections, such as the proinflammatory environment and the increased adaptive immune response. These processes may be augmented in the infection, in correlation with worse clinical courses. In the specific case of hypertensive patients with COVID-19, susceptibility may be attributed to the preexisting inflammatory state and the altered immune response, as well as the role of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), a key element in the renin-angiotensin-aldosterone system, which intervenes in the pathophysiology of both conditions. Given the novelty of the virus and the high worldwide prevalence of hypertension, it is necessary to study and comprehend the impact of this disease in the infection by SARS-CoV-2 in order to offer improved management. The objective of this review is to summarize some clinical aspects on COVID-19 in patients with hypertension.

Keywords: Coronavirus, COVID-19, hypertension, chronic inflammation.

INTRODUCCIÓN

Desde finales del 2019 e inicios del 2020, la comunidad científica se ha enfrentado a una pandemia a causa de un nuevo coronavirus, denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)¹. Este es por mucho uno de los virus productores de neumonía con más casos confirmados a nivel mundial. Su tasa de mortalidad ha superado el conjunto de muertes reportadas durante la epidemia del 2002-2003 por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y la del 2013 por el coronavirus del síndrome respiratorio de medio oriente (MERS-CoV)², estableciéndose como una problemática de salud pública con repercusión internacional.

La enfermedad causada por SARS-CoV-2, denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), es una entidad capaz de adoptar una gran variedad de presentaciones clínicas, que van desde un cuadro clínico asintomático hasta manifestaciones más severas como neumonía, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), shock séptico y falla multiorgánica³. Aunque la mayoría de los casos presentan un buen pronóstico, no es de extrañar que dichas complicaciones sean más prevalentes en los pacientes con al menos una enfermedad de base⁴. Esto se debe a que las enfermedades crónicas como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM) comparten varias características con los procesos infecciosos, como un ambiente proinflamatorio y el aumento de la respuesta inmune adaptativa. Estos procesos pueden exacerbarse en el contexto de la infección, vinculándose con peor curso clínico⁵. En efecto, la proporción de individuos que requieren hospitalización y el riesgo de mortalidad por COVID-19 aumenta con la edad y la presencia de comorbilidades, siendo las más reportadas la HTA, obesidad, DM y las enfermedades cardiovasculares⁶.

En el caso específico de los pacientes hipertensos con COVID-19, su susceptibilidad puede no sólo deberse al estado inflamatorio preexistente y la respuesta inmune alterada⁵, sino también al rol de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), un elemento clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) que está involucrado en la fisiopatología de ambas entidades⁷. Debido a la novedad del virus y la alta prevalencia de HTA a nivel mundial, surge la necesidad de comprender el impacto de dicha patología en la infección por SARS-CoV-2 con la finalidad de garantizar un manejo apropiado. El objetivo de la presente revisión es resumir algunos aspectos clínicos sobre la COVID-19 en los pacientes con HTA.

Respuesta inmune a la infección por sars-cov-2 y patogénesis de la covid-19

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia Coronaviridae, específicamente al género Betacoronavirus, y está conformado por virus ARN monocatenarios de sentido positivo que constan con un genoma de ~27 a 32 Kbs empaquetado en una cápside asociada a tres proteínas estructurales: la proteína de membrana (M), la proteína de envoltura (E) y la proteína espiga (S)⁸. Esta última es la que le confiere su aspecto de corona y presenta dos dominios funcionales: la

subunidad S1, que contiene un dominio de unión al receptor, capaz de interactuar con la ACE2 y mediar su unión a la célula huésped; y la subunidad S2 la cual es responsable de la fusión del virus a la membrana celular⁹. Para ello, es necesario su activación, que es mediada por las proteasas de serina transmembrana 2 (TMPRSS2) y las proteasas parecidas a la furina, presentes en las células huésped⁹.

La unión virus-receptor desencadena una respuesta inflamatoria a consecuencia de la regulación en baja de la ACE2 y el proceso de replicación viral, que puede ser amplificada por la presencia de otras enfermedades^{11,12}. En este sentido, a nivel celular se inicia una cascada de señalización que conlleva a la piroptosis celular¹³. Posteriormente, los macrófagos y células alveolares, gracias a sus receptores de reconocimiento de patrones (PRR), detectan los patrones moleculares asociados al patógeno (PAMP) como el ARN viral, y los patrones moleculares asociados a daño (DAMP) como el ATP y ADN celular, e inician una respuesta inflamatoria local caracterizada por la liberación de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 e INF- γ , atrayendo abundantes células del sistema inmune¹⁴. Sin embargo, en algunos pacientes se genera una respuesta inmune exagerada con una marcada hiperactividad de las células efectoras y la consiguiente liberación desproporcionada de citoquinas proinflamatorias, un fenómeno conocido como “tormenta de citoquinas”, que está asociado a repercusiones sistémicas¹⁶. Esto se debe al aumento de la permeabilidad vascular, la fuga del plasma sanguíneo y el desarrollo de coagulación intravascular diseminada, eventos mediados principalmente por la acción de la IL-6¹⁶.

Esta cadena de eventos puede finalizar en SDRA, sepsis, shock, daño multiorgánico y muerte. Sin embargo, la presentación clínica tiende a ser favorable en la mayoría de los casos⁴, presentándose de forma asintomática o con síntomas inespecíficos tales como fiebre y tos seca que asemejan a la sintomatología encontrada en otras patologías respiratorias; y con menor frecuencia, síntomas constitucionales y/o gastrointestinales¹⁷. Sólo un pequeño subconjunto de pacientes, entre ellos, con edad avanzada y comorbilidades, muestran mayor riesgo de empeorar en un periodo de tiempo corto y desarrollar dichas complicaciones; probablemente debido a los eventos inmunológicos previamente descritos¹⁸.

Por otro lado, al interactuar con la ACE2, el virus induce la regulación en baja de esta enzima, interfiriendo con la fisiología del RAAS¹⁹. La ACE media la formación de angiotensina (Ang) II, quien juega un papel importante al actuar sobre sus receptores de membrana acoplados a proteína G, los receptores de angiotensina II tipo (ATR) 1 y 2. Estos tienen funciones contrarias; sin embargo, la Ang II actúa principalmente sobre el receptor ATR1, que tiene efectos deletéreos, al favorecer un estado de estrés oxidativo, fibrosis e inflamación, con propiedades vasoconstrictoras²⁰. La ACE2 por su parte, permite la formación de Ang-(1-7) a partir de la Ang II, o Ang-(1-9) al actuar sobre la Ang I. Estos son péptidos que antagonizan las acciones de la Ang II por medio de las vías de señalización Ang-(1-7)/Mas y Ang-(1-9)/AT2R²¹.

Por ende, al disminuir la expresión de la ACE2, se genera un desequilibrio en la actividad ACE/ACE2, favoreciendo los efectos dañinos de la Ang II a nivel pulmonar.

Esto ha sido corroborado en modelos animales, donde la infección por SARS-CoV en ratones ha demostrado disminuir la expresión de la ACE2 sin alterar la expresión de la ACE, en asociación con falla respiratoria aguda severa que puede ser atenuada al bloquear el RAAS¹⁹. Asimismo, se ha observado que los niveles de Ang II tienden a estar significativamente más elevados en pacientes con lesión pulmonar aguda, en conjunto con mayor severidad y mortalidad debido a procesos infecciosos²². De hecho, se han reportado mayores concentraciones de Ang II en los pacientes con COVID-19 en comparación con individuos sanos, en asociación con elevaciones de la carga viral y la severidad de la lesión pulmonar²³. Aunado a esto, en estudios experimentales la ACE2 ha demostrado ser un factor protector en este contexto²⁴.

Covid-19 en el paciente hipertenso: correlación clínica

La alta prevalencia general de la HTA condiciona que entre las comorbilidades reportadas en los pacientes con COVID-19, la HTA ocupe el primer lugar. En un reciente análisis que incluyó 5.700 pacientes con COVID-19 de la ciudad de Nueva York, el 56,6% de los pacientes presentaban HTA⁶. Por otro lado, en una cohorte de 44.672 pacientes de China, el 12,8% de todos los individuos y 39,7% de los pacientes que no sobrevivieron tenían diagnósticos de HTA, siendo más elevada la tasa de mortalidad en este subgrupo de pacientes que en la población general (6% vs 2,3%)²⁵.

En cuanto al papel que juega la HTA en la presentación clínica de la COVID-19, Yang y col. realizaron un estudio retrospectivo con 226 pacientes con COVID-19. Entre sus resultados, se halló mayor proporción de individuos con HTA entre los no sobrevivientes. Asimismo, los pacientes con HTA presentaron menores recuentos linfocitarios, lo que podría sugerir el desarrollo de una respuesta inmune inadecuada en estos sujetos²⁶. Esto concuerda con estudios que han demostrado que los pacientes hipertensos presentan menores concentraciones de linfocitos T CD4+ y CD8+ circulantes. Por ende, podrían no ser capaces de detener de forma temprana los procesos infecciosos, conllevando al desarrollo de complicaciones²⁷. Más allá de esto, otros estudios han demostrado que la hipertensión tanto sistémica como pulmonar son factores de riesgo significativos para la evolución clínica desfavorable en pacientes con neumonía, SDRA y fallo multiorgánico²⁸. En lo que respecta a la COVID-19 específicamente, se ha asociado la presencia de HTA con un riesgo 2,5 veces mayor de desarrollar formas graves de la enfermedad²⁹.

Se ha propuesto que esta predisposición al desarrollo de complicaciones y la alta mortalidad pueda deberse a mecanismos compartidos entre ambas entidades. En este sentido, es notorio que tanto la infección por SARS-CoV-2 como la HTA son enfermedades prominentemente inflamatorias¹⁴. Particularmente en la HTA se encuentran potenciados varios mecanismos relacionados con la inflamación, como la adhesión intercelular, la producción de citoquinas pro-inflamatorias, la activación e infiltración de células inmunes y el estrés

oxidativo, generando un estado de inflamación de bajo grado importante en el desarrollo y progresión de esta patología³⁰. Esto se ha visto reflejado en el aumento de mediadores inflamatorios como el TNF- α , INF- γ , IL-6 e IL-7³¹; y marcadores inflamatorios como la relación de neutrófilos/linfocitos y la proteína C-reactiva (PCR) en los pacientes hipertensos³². Del mismo modo, se ha demostrado que elevaciones modestas de la PCR son suficientes para vincularse con aumentos de la presión arterial (PA), disminuir la expresión del receptor ATR2 y amplificar la respuesta a la señalización por Ang II³³.

En adición, la Ang II es capaz de actuar de forma directa sobre los linfocitos T a través de sus receptores ATR1 y ATR2, aumentando la actividad y concentración de las células T efectoras, lo que resulta en alteraciones de la función vascular y endotelial³⁴. Asimismo, se ha observado en estudios en ratones que la Ang II estimula la migración, expresión y diferenciación de las células dendríticas, produciendo una gran cantidad de superóxido y una amplia gama de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 e IL-23, que pueden activar a los linfocitos T efectoras y favorecer un fenotipo proinflamatorio en ellos³⁴. Por otro lado, la HTA ha sido relacionada con una disminución en las concentraciones de IL-10 y linfocitos T reguladores (Treg), los cuales han demostrado reducir la PA y la acción de la Ang II en el tejido endotelial en modelos de animales³⁵. De igual forma, niveles elevados de Ang II están asociados a un mayor número de monocitos y macrófagos circulantes con fenotipo inflamatorio y pro-fibrótico al aumentar la expresión de los receptores tipo toll 4 (TLR4) y los niveles de células natural killers (NK), que juegan un papel en la patogénesis de la disfunción vascular, y cuya depleción tiene un papel protector³⁶.

De lo anterior, se concluye que la HTA está asociada a una alteración tanto de la respuesta inmune innata como adaptativa y se plantea que dicha alteración sea la responsable del peor pronóstico de estos pacientes. Asimismo, es importante recordar que los individuos hipertensos de manera inherente parecen presentar menor expresión de la ACE2³⁷. Por ende, la acción del SARS-CoV-2 sobre la ACE2 residual podría generar una mayor actividad de la Ang II, facilitando el desarrollo de las complicaciones.

CONCLUSIONES

Desde su descubrimiento, el SARS-CoV-2 y la COVID-19 se han esparcido rápidamente a nivel mundial, alcanzando cifras de morbimortalidad sin precedentes, tanto en sujetos sanos como comorbilidades subyacentes. Estos últimos tienden a presentar un peor pronóstico, requiriendo mayor cuidado como consecuencia de las características que comparten ambas entidades, donde destaca un ambiente proinflamatorio y un sistema inmune desregulado. Es por ello que, teniendo en cuenta la alta prevalencia de HTA, surge la necesidad de estudiar y comprender a profundidad los diferentes aspectos clínicos y procesos fisiopatológicos implicados para garantizar un manejo y tratamiento adecuado en estos pacientes.

REFERENCIAS

- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*. febrero de 2020;395(10223):470-3.
- World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. 2004 [citado 2 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 21 de mayo de 2020;382(21):2012-22.
- Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 19 de febrero de 2020;368:m606.
- Pouvreau C, Dayre A, Butkowski EG, de Jong B, Jelinek HF. Inflammation and oxidative stress markers in diabetes and hypertension. *J Inflamm Res*. 2018;11:61-8.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 26 de mayo de 2020;323(20):2052.
- Liu D, Chen Y, Zhang P, Zhong J, Jin L, Zhang C, et al. Association between circulating levels of ACE2-Ang-(1-7)-MAS axis and ACE2 gene polymorphisms in hypertensive patients. *Medicine (Baltimore)*. junio de 2016;95(24):e3876.
- Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):457-60.
- Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veelsler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. abril de 2020;181(2):281-292.e6.
- 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*. abril de 2020;181(2):271-280.e8.
- Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. diciembre de 2020;9(1):727-32.
- Li G, He X, Zhang L, Ran Q, Wang J, Xiong A, et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19. *J Autoimmun*. 13 de abril de 2020;102463.
- Chen I-Y, Moriyama M, Chang M-F, Ichinohe T. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Viroporin 3a Activates the NLRP3 Inflammasome. *Front Microbiol*. 2019;10:50.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 28 de abril de 2020;20:363–374.
- Wang W, He J, Lie puyi, Huang liyan, Wu S, lin yongping, et al. The definition and risks of Cytokine Release Syndrome-Like in 11 COVID-19-Infected Pneumonia critically ill patients: Disease Characteristics and Retrospective Analysis [Internet]. *Intensive Care and Critical Care Medicine*; 2020 feb [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.26.20026989>
- Monteleone G, Sarzi-Puttini PC, Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol*. mayo de 2020;2(5):e255-6.
- Li L-Q, Huang T, Wang Y-Q, Wang Z-P, Liang Y, Huang T-B, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 12 de marzo de 2020;10.1002/jmv.25757.
- Wang B, Li R, Lu Z, Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with COVID-19: evidence from meta-analysis. *Aging*. 8 de abril de 2020;12(7):6049-57.
- 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. *Nat Med*. agosto de 2005;11(8):875-9.
- Wysocki J, Lores E, Ye M, Soler MJ, Battle D. Kidney and Lung ACE2 expression after an ACE inhibitor or an Ang II receptor blocker: implications for COVID-19 [Internet]. *Physiology*; 2020 may [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.20.106658>
- Choi HS, Kim IJ, Kim CS, Ma SK, Scholey JW, Kim SW, et al. Angiotensin-[1-7] attenuates kidney injury in experimental Alport syndrome. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):4225.
- Zou Z, Yan Y, Shu Y, Gao R, Sun Y, Li X, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun*. 6 de mayo de 2014;5(1):3594.
- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364-74.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. julio de 2005;436(7047):112-6.
- Wu Z, 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*. 24 de febrero de 2020;323(13):1239.
- Yang Q, Zhou Y, Wang X, Gao S, Xiao Y, Zhang W, et al. Effect of Hypertension on Outcomes of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Propensity Score-matching Analysis [Internet]. In Review; 2020 may [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-25605/v1>
- Sereti E, Stamatielopoulos KS, Zakopoulos NA, Evangelopoulou A, Mavragani CP, Evangelopoulos ME. Hypertension: An immune related disorder? *Clin Immunol Orlando Fla*. marzo de 2020;212:108247.
- Zekavat SM, Honigberg M, Pirruccello J, Kohli P, Karlson EW, Newton-Cheh C, et al. Influence of blood pressure on pneumonia risk: Epidemiological association and Mendelian randomisation in the UK Biobank [Internet]. *Genetic and Genomic Medicine*; 2020 abr [citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.19.20071936>
- Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 31 de marzo de 2020;10.20452/pamw.15272.

30. Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep.* marzo de 2016;18(3):21.
31. Itani HA, McMaster WG, Saleh MA, Nazarewicz RR, Mikolajczyk TP, Kaszuba AM, et al. Activation of Human T Cells in Hypertension: Studies of Humanized Mice and Hypertensive Humans. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2016;68(1):123-32.
32. Jhuang Y-H, Kao T-W, Peng T-C, Chen W-L, Li Y-W, Chang P-K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as predictor for incident hypertension: a 9-year cohort study in Taiwan. *Hypertens Res.* agosto de 2019;42(8):1209-14.
33. Vongpatanasin W, Thomas GD, Schwartz R, Cassis LA, Osborne-Lawrence S, Hahner L, et al. C-Reactive Protein Causes Downregulation of Vascular Angiotensin Subtype 2 Receptors and Systolic Hypertension in Mice. *Circulation.* 27 de febrero de 2007;115(8):1020-8.
34. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, McCann LA, Rahman A, Dikalov S, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med.* 1 de octubre de 2007;204(10):2449-60.
35. Matrougui K, Zakaria AE, Kassan M, Choi S, Nair D, Gonzalez-Villalobos RA, et al. Natural regulatory T cells control coronary arteriolar endothelial dysfunction in hypertensive mice. *Am J Pathol.* enero de 2011;178(1):434-41.
36. Kossmann S, Schwenk M, Hausding M, Karbach SH, Schmidgen MI, Brandt M, et al. Angiotensin II-induced vascular dysfunction depends on interferon- γ -driven immune cell recruitment and mutual activation of monocytes and NK-cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* junio de 2013;33(6):1313-9.
37. Bai F, Pang X-F, Zhang L-H, Wang N-P, McKallip RJ, Garner RE, et al. Angiotensin II AT1 receptor alters ACE2 activity, eNOS expression and CD44-hyaluronan interaction in rats with hypertension and myocardial fibrosis. *Life Sci.* 15 de mayo de 2016;153:141-52.



www.revhipertension.com
www.revdiabetes.com
www.revsindrome.com
www.revistaavft.com

Indices y Bases de Datos:

AVFT está incluida en las bases de datos de publicaciones científicas en salud:

OPEN JOURNAL SYSTEMS

REDALYC (Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

SCOPUS de Excerpta Medica

GOOGLE SCHOLAR

Scielo

BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud)

LATINDEX (Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal)

Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (Universidad Nacional Autónoma de México)

LIVECS (Literatura Venezolana de Ciencias de la Salud)

LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud)

PERIÓDICA (Índices de Revistas Latinoamericanas en Ciencias)

REVENCYT (Índice y Biblioteca Electrónica de Revistas Venezolanas de Ciencias y Tecnología)

SABER - UCV

EBSCO Publishing

PROQUEST