



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Original

Análisis de la relación entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina y la evolución de pacientes hospitalizados por infección respiratoria COVID-19



Jorge Martínez-del Río^{a,*}, Jesús Piqueras-Flores^a, Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra^b, Martín Negreira-Caamaño^a, Daniel Águila-Gordo^a, Cristina Mateo-Gómez^a, Daniel Salas-Bravo^a y Marta Rodríguez-Martínez^b

^a Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de junio de 2020

Aceptado el 15 de julio de 2020

On-line el 25 de julio de 2020

Palabras clave:

IECA
ARA2
COVID-19

R E S U M E N

Introducción: La presencia de hipertensión arterial se asocia con peor pronóstico en pacientes con COVID-19, y se ha sugerido que el uso de inhibidores del eje renina-angiotensina puede influir en el pronóstico de los pacientes.

Métodos: Registro observacional de 921 pacientes consecutivos ingresados por infección respiratoria COVID-19 entre el 1 de marzo y el 30 abril de 2020 en el Hospital General Universitario de Ciudad Real. Se registraron datos clínicos y analíticos, intervenciones terapéuticas y desarrollo de eventos durante el ingreso hospitalario.

Resultados: La mediana de edad fue de 78 años y el 59,2% tenían hipertensión arterial. Aunque el perfil clínico fue más desfavorable en el grupo de pacientes con prescripción previa de IECA o ARA2 respecto al resto, los primeros presentaron menor riesgo de desarrollo del evento primario combinado (mortalidad total o necesidad de soporte ventilatorio invasivo). Asimismo, el empleo previo al ingreso o durante el mismo de estos fármacos mostró un efecto neutro sobre la mortalidad total y sobre la necesidad de ventilación mecánica invasiva. En el análisis de supervivencia no se observó mayor riesgo de presentar más precozmente ninguno de los eventos registrados.

Conclusiones: La prescripción previa al ingreso por infección respiratoria COVID-19 de inhibidores del eje renina-angiotensina se asoció a un menor riesgo de desarrollo del evento primario combinado y a un efecto neutro sobre la mortalidad total y sobre la necesidad de ventilación mecánica invasiva.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comparative analysis between the use of renin-angiotensin system antagonists and clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19 respiratory infection

A B S T R A C T

Introduction: Hypertension has been associated with worse outcomes in patients with COVID-19 infection, so concerns have been raised about the possibility that inhibitors of the renin-angiotensin system (RAS) could influence the prognosis of these patients.

Methods: This is an observational study of 921 consecutive patients admitted with COVID-19 respiratory infection to Hospital General Universitario Ciudad Real from March 1 to April 30, 2020. Following data were collected including patient demographic information, medical history, clinical characteristics, laboratory data, therapeutic interventions during the hospitalization and clinical outcomes.

Keywords:

ACEI
ARB
COVID-19

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgemartinezmedi@hotmail.com (J. Martínez-del Río).

Results: The mean age was 78 years, and 59.2% of patients had a history of hypertension. Patients with previous treatment with RAS inhibitor (42.4%) showed lower risk of the primary composite endpoint (mortality or need for invasive mechanical ventilation). Treatment with RAS inhibitor (both outpatient treatment and during hospitalization) had neither effect on mortality nor need for invasive ventilation. There were no differences in time-to-event analysis between groups.

Conclusions: RAS inhibitor treatment prior to admission in patients with COVID-19 respiratory infection was associated with lower risk of the primary composite endpoint and did not show neither impact on mortality nor need for invasive mechanical ventilation, even if these drugs were prescribed during hospitalization.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La comunidad internacional asiste a una situación de alerta sanitaria por la pandemia originada por un nuevo tipo de coronavirus, descubierto y aislado por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan (China): el coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)¹. La afectación clínica por dicho germen recibe la denominación COVID-19. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos, disnea o mialgias. Entre las complicaciones más graves que pueden motivar el ingreso en unidades hospitalarias de cuidados críticos destacan el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), la lesión cardíaca y la sobreinfección secundaria^{1,2}.

La fisiopatología de este virus continúa siendo desconocida. Uno de los mecanismos que mayor interés y controversia suscita es la relación especial entre el SARS-CoV-2 y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y concretamente con la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2, una de sus enzimas reguladoras. Esta proteína, presente en la superficie de células epiteliales pulmonares (entre otras localizaciones)³, se postula como mecanismo de entrada para la infección por el virus, viéndose reducida la expresión celular de la ECA2 una vez infectadas dichas células⁴⁻⁶. Dado que se han propuesto funciones contrapuestas entre la ECA2 y la ECA original (o ECA1)^{2,6,7}, la inhibición de esta última (bien mediante fármacos directos —inhibidores de la ECA [IECA]—, bien mediante medicamentos que bloquean los efectos de su metabolito, la angiotensina 2 —antagonistas del receptor de angiotensina 2 [ARA2]—) derivaría en un aumento de la expresión de la ECA2 en el epitelio respiratorio, favoreciendo la infección por SARS-CoV-2 y pudiendo agravarla⁸⁻¹¹. Ya que tanto IECA como ARA2 constituyen fármacos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión arterial², podrían explicarse los resultados de estudios llevados a cabo en población asiática, en los que destaca el efecto pronóstico adverso de la hipertensión arterial en pacientes con COVID-19^{2,12-14}.

Sin embargo, tomando como base los resultados de estudios previos en animales en los que se demuestra el efecto protector de la ECA2 sobre el daño pulmonar agudo¹⁵⁻¹⁷, otras publicaciones postulan el posible efecto beneficioso (o, al menos, no perjudicial) de IECA o ARA2^{4,5,18,19}. Así, al reducirse la expresión de ECA2 tras producirse la infección por SARS-CoV-2, la angiotensina 2 quedaría sin oposición, ejerciendo efectos proinflamatorios en diversos tejidos (incluido el pulmón)⁶; por el contrario, al incrementarse la expresión de ECA2 con el empleo de IECA o ARA2 se favorecería el efecto vasodilatador y antiinflamatorio de los metabolitos resultantes de la acción de esta enzima^{4,6,20}. Este argumento, unido a la escasa evidencia científica disponible hasta la fecha, ha llevado a diferentes sociedades internacionales a recomendar no suspender el tratamiento con estos fármacos en pacientes con COVID-19²¹⁻²².

España constituye uno de los países con mayores tasas de infección y mortalidad por COVID-19, habiéndose comunicado más de 243.000 casos confirmados y 27.136 fallecidos (a fecha de 12 de junio de 2020), y la provincia de Ciudad Real es la que ha presentado la mayor tasa de mortalidad en el país (200,9

decesos por cada 100.000 habitantes)²³. Aunque se estima una prevalencia de HTA alrededor del 43% (16,5 millones de personas, aproximadamente)²⁴, hay poca evidencia del efecto de esta comorbilidad y del empleo de fármacos como IECA o ARA2 en el pronóstico de población española ingresada por COVID-19.

Con el presente trabajo se pretende evaluar la influencia de los fármacos IECA y ARA2 (prescritos previo al ingreso y/o administrados durante la hospitalización) sobre el pronóstico de los pacientes ingresados por COVID-19 con afectación respiratoria en el Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), España, centro de referencia provincial.

Métodos

Diseño del estudio y población

Estudio unicéntrico observacional de cohortes de una serie consecutiva de pacientes ingresados por COVID-19 en el HGUCR. El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del centro sanitario. Se obtuvo el consentimiento informado para el uso de los datos, y la confidencialidad se garantizó según la Ley de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales realizando una base de datos anonimizada y disociada.

Se incluyó a los pacientes con edad igual o superior a 18 años ingresados en planta de hospitalización o en unidad de cuidados intensivos del HGUCR entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020 con resultado positivo de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el SARS-CoV-2 y semiología clínica y/o radiológica de afectación respiratoria. Se excluyó a los pacientes ingresados en dicho centro que presentasen resultado negativo de PCR para SARS-CoV-2 o que, con resultado positivo, ingresasen sin afectación respiratoria.

Recogida de datos

Se realizó recogida de variables (demográficas, clínicas, comorbilidades, analíticas, radiológicas y terapéuticas) de los pacientes ingresados en el periodo descrito y se analizó el desarrollo de eventos clínicos durante el ingreso hospitalario. Se recogieron de la historia clínica las variables demográficas (edad, sexo), clínicas (síntomatología principal, frecuencia respiratoria, presión arterial, deterioro del nivel de conciencia) y las comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo activo o previo, obesidad, síndrome de apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, enfermedad autoinmune, trasplante de órgano sólido), y se registraron los eventos clínicos acontecidos durante el ingreso hospitalario (muerte por cualquier causa, necesidad de ventilación mecánica invasiva). El tratamiento domiciliario previo al ingreso se consultó en el sistema informatizado de prescripción del Sistema de Salud de

Castilla-La Mancha. Los hallazgos radiológicos (presencia de infiltrado o consolidación, y su lateralidad —unilateral o bilateral—) y las variables analíticas (recuento leucocitario, dímero-D, fibrinógeno, proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa, urea, creatinina, troponina I ultrasensible, ferritina y niveles de interleucina-6) se obtuvieron del sistema informatizado de pruebas complementarias del centro. La medicación hospitalaria administrada se obtuvo del registro electrónico de prescripción hospitalaria.

Definiciones

La variable principal se definió como la compuesta por la mortalidad por cualquier causa y/o la necesidad de soporte ventilatorio mecánico invasivo durante el ingreso hospitalario. Se estableció como fecha de inicio del seguimiento de cada paciente la fecha de ingreso hospitalario, y como fecha fin de seguimiento, el primer evento acontecido durante el ingreso (necesidad de ventilación mecánica invasiva o muerte por cualquier causa) o, en caso de no producirse evento, la fecha de alta hospitalaria.

Se elaboró un protocolo de manejo clínico en el que la decisión de ingreso hospitalario se basó en criterios publicados por el Ministerio de Sanidad de España, que incluían: insuficiencia respiratoria (definida como saturación de oxígeno <90% o presión arterial de oxígeno <60 mmHg); frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto, respirando aire ambiente; anomalías radiológicas (por radiografía o tomografía computarizada de tórax) compatibles con neumonía (neumonía bilateral, o neumonía unilateral con afectación de diferentes lóbulos pulmonares) asociada a COVID-19; o afectación clínica relevante de otros sistemas.

Se registraron como fármacos antihipertensivos: IECA, ARA2, antagonistas del receptor de mineralocorticoides, calcioantagonistas, diuréticos, betabloqueantes y fármacos alfabloqueantes con indicación cardiovascular. Se definió la exposición previa a fármacos antihipertensivos en base a los datos de prescripción farmacológica activos hasta un mes antes del comienzo del seguimiento. Para el análisis primario se estableció una variable con categorías excluyentes entre sí: uso de IECA o ARA2 y no uso de IECA o ARA2. Asimismo, se analizó el efecto de cada grupo farmacológico por separado. Finalmente, se diferenció entre si la prescripción de IECA o ARA2 era previa o se realizó durante el ingreso.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentan mediante estadísticos de tendencia central (media para las variables con distribución normal y mediana para las variables continuas de distribución no gaussiana) y estadísticos de dispersión (desviación típica acompañando a la media para variables con distribución normal, y la amplitud intercuartílica acompañando a la mediana para el resto de variables cuantitativas). Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes. La normalidad de las distribuciones se contrastó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para el contraste de hipótesis, cuando la comparación se realizó en una variable cuantitativa se empleó como prueba paramétrica la *t* de Student para muestras independientes, y como test no paramétrica la *U* de Mann-Whitney. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado, y si el número de efectivos era inferior a 5, la prueba exacta de Fisher. La relación entre múltiples variables se estudió aplicando modelos de regresión logística para evaluar variables dependientes cualitativas dicotómicas, introduciendo en la ecuación las variables independientes que mostraron significación estadística en el análisis univariado. El tiempo hasta los eventos se analizó siguiendo un modelo de Kaplan-Meier, y los grupos se compararon usando la prueba log-rank. Para todos los contrastes se seleccionó un riesgo alfa del 5% (asumiendo significación estadística si $p < 0,05$). Todos los intervalos se muestran con un grado de

confianza del 95%. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software Statistics (versión 25.0, IBM, Nueva York, Estados Unidos).

Resultados

Población del estudio

Entre el 1 de marzo y el 30 de abril de 2020, 1.086 pacientes ingresaron en nuestro centro con infección COVID-19. Se excluyeron del estudio 5 pacientes menores de 18 años, 60 pacientes con resultado negativo de PCR para SARS-CoV-2 y 100 pacientes que, aunque tenían resultado positivo por PCR para SARS-CoV-2, no presentaban afectación clínica ni radiológica a nivel respiratorio. La muestra finalmente analizada quedó constituida por 921 pacientes, de los cuales 400 tenían prescritos IECA o ARA2 previamente al ingreso, y 521 pacientes no (fig. 1). La mediana de edad de la cohorte de estudio fue de 78 años (rango intercuartílico 68–85 años). El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la hipertensión arterial (545 pacientes, 59,2%), la mayoría bajo tratamiento con algún IECA o ARA2 (400 pacientes, 42,2%). El periodo medio de seguimiento fue de 8,8 (6,5) días. En la tabla A.1 se recogen otras características clínicas de la cohorte de estudio.

Los pacientes con prescripción previa de IECA o ARA2 presentaron mayor edad media en comparación con la cohorte de pacientes sin uso previo de estos fármacos (75,9 [12,0] vs 65,3 [16,9] años, $p < 0,001$). Asimismo, la prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular establecida fue mayor en el grupo con empleo previo de IECA o ARA2. Además, este grupo de pacientes presentó peor índice de Kirby (relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno [$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$]), tanto al ingreso como durante la evolución, así como linfopenia más acusada y elevación de parámetros analíticos inflamatorios, en comparación con el grupo sin tratamiento previo con IECA o ARA2. En cuanto al tratamiento intrahospitalario, no se observaron diferencias entre ambos grupos en relación con el tratamiento antiviral, si bien la prescripción de corticoterapia sistémica fue más frecuente en los pacientes con prescripción previa de IECA o ARA2 (tabla 1).

Eventos durante la hospitalización

Durante el periodo de seguimiento, 264 individuos (28,7%) presentaron el evento primario compuesto (mortalidad por cualquier causa o necesidad de ventilación mecánica invasiva). Un total de 248 (26,9%) pacientes fallecieron durante el ingreso hospitalario, mientras que 43 (4,7%) pacientes requirieron soporte ventilatorio invasivo. En la tabla 2 se muestran las incidencias y las diferencias en las mismas respecto de cada uno de los eventos registrados en relación con la prescripción de IECA o ARA2.

Los pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria tenían mayor edad y presentaron mayor prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, en comparación con los pacientes que se mantenían vivos al alta. También presentaron peor $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (tanto al ingreso como en la evolución), así como mayor elevación de parámetros analíticos de inflamación. Respecto del tratamiento dirigido a la infección COVID-19, se observaron mayores tasas de prescripción de hidroxiclороquina, de la combinación de lopinavir/ritonavir y de azitromicina en los pacientes que no fallecieron; no obstante, estos resultados deben interpretarse con precaución, pues el diseño del estudio no estaba dirigido a estudiar las diferencias en la administración de tratamientos dirigidos contra la infección COVID-19, siendo posible que se considerase no administrar estos fármacos a los pacientes que fallecieron como una medida

Tabla 1
Características clínicas basales y manejo intrahospitalario

	IECA o ARA2 previo al ingreso (n = 400)	Sin IECA o ARA2 previo (n = 521)	p
Edad en años, media (DE)	75,9 (12,0)	65,3 (16,9)	< 0,001*
Sexo, n (%)			
Hombre	211 (52,8%)	289 (55,5%)	0,4
Mujer	189 (47,3%)	232 (44,5%)	
Antecedentes personales, n (%)			
Hipertensión arterial	392 (98%)	153 (29,4%)	< 0,001*
Diabetes mellitus	126 (31,5%)	64 (12,3%)	< 0,001*
Tabaquismo	74 (18,5%)	71 (13,6%)	0,04*
Obesidad	81 (20,3%)	64 (12,3%)	0,001*
EPOC	32 (8%)	36 (6,9%)	0,5
Asma	17 (4,3%)	22 (4,2%)	0,9
SAHS	39 (9,8%)	30 (5,8%)	0,02*
ERC	68 (17%)	40 (7,7%)	< 0,001*
Cardiopatía isquémica	55 (13,8%)	19 (3,6%)	< 0,001*
Insuficiencia cardíaca	46 (11,5%)	29 (5,6%)	0,001*
Fibrilación auricular	54 (13,5%)	38 (7,3%)	0,002*
PaO₂/FIO₂ al ingreso	331,9 (83,7)	351,4 (73,7)	< 0,001*
Escala CURB65, puntos	1,6 (1,1)	1,0 (1,1)	< 0,001*
Parámetros analíticos en el ingreso			
Leucocitos máximos (10 ³ /μl)	10,2(6,2)	10,2 (7,4)	0,9
Linfocitos mínimos (10 ³ /μl)	0,8 (0,7)	1,0 (1,6)	0,01*
IL-6 (pg/ml)	440,4 (702,2)	80,4 (144,2)	0,08
Ferritina (ng/ml)	864,7 (1009,4)	1.028,6 (1246,1)	0,08
Dímero-D (μg/ml)	4,5 (11,3)	4,1 (12,0)	0,6
Fibrinógeno (mg/dl)	689,6 (163,3)	679,6 (180,0)	0,4
PCR (mg/dl)	13,6 (9,5)	12,2 (9,4)	0,03*
Pico troponina I US (ng/l)	271,5 (832,4)	970,4 (2.931,5)	0,08
LDH (U/l)	584,9 (667,0)	217,4 (292,2)	0,04*
Creatinina (mg/dl)	1,7 (2,0)	1,3 (1,3)	< 0,001*
Peor PaO₂/FIO₂ en el ingreso	220,7 (101,1)	249,5 (101,4)	< 0,001*
Tratamientos en el ingreso, n (%)			
Hidroxicloroquina	355 (89%)	474 (91,2%)	0,3
Lopinavir/Ritonavir	148 (37%)	203 (39%)	0,5
Azitromicina	267 (66,8%)	343 (65,8%)	0,8
Anticoagulación			
Sí	355 (88,7%)	474 (91%)	0,3
No	45 (11,3%)	47 (9%)	
Corticoides	228 (57%)	244 (46,8%)	0,002*
Tratamiento biológico	22 (5,5%)	42 (8,1%)	0,1
Otras terapias inmunomoduladoras	39 (9,8%)	51 (9,8%)	0,9
Estancia hospitalaria (días)	8,9 (6,2)	8,7 (6,7)	0,6

ARA2: antagonista del receptor de angiotensina 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina; IL-6: interleucina 6; LDH: lactato deshidrogenasa; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PCR: proteína C reactiva; SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; US: ultrasensible.

* p < 0,005.

Datos expresados como número absoluto (porcentaje) o media (desviación estándar).

Tabla 2
Incidencia de eventos intrahospitalarios

	IECA o ARA2 previo (n = 400)			p ^a	Sin IECA o ARA2 previo (n = 521)			p	
	IECA (n = 159)	ARA2 (n = 241)			IECA (n = 60)	ARA2 (n = 85)			
Mortalidad	121 (30,3%)	51 (32,1%)	70 (29%)	0,5	127 (24,4%)		0,046*		
VMI	19 (4,8%)	5 (3,1%)	14 (5,8%)	0,2	24 (4,6%)		0,9		
Mortalidad + VMI	126 (31,5%)	53 (33,3%)	73 (30,3%)	0,5	138 (26,5%)		0,09		
	IECA o ARA2 en hospitalización (n = 145)						Sin IECA o ARA2 en hospitalización (n = 776)	p	
	IECA o ARA2 mantenido (n = 121)	Retirada del fármaco (n = 279)	p ^b	IECA (n = 60)	ARA2 (n = 85)	p ^c			
Mortalidad	39 (26,9%)	32 (26,4%)	89 (31,9%)	0,3	14 (23,3%)	25 (29,4%)	0,4	209 (26,9%)	0,9
VMI	10 (6,9%)	7 (5,8%)	12 (4,3%)	0,5	2 (3,3%)	8 (9,4%)	0,2	33 (4,3%)	0,2
Mortalidad + VMI	44 (30,3%)	35 (28,9%)	91 (32,6%)	0,5	15 (25%)	29 (34,1%)	0,2	220 (28,4%)	0,6

ARA2: antagonistas del receptor de angiotensina 2; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; VMI: ventilación mecánica invasiva.

^a Valor de p de comparación entre subgrupos con IECA y ARA2 previo al ingreso.

^b Valor de p de comparación entre pacientes a los que se les suspendió IECA o ARA2 al ingreso y los que no.

^c Valor de p de comparación entre subgrupos con IECA y ARA2 durante la hospitalización.

* p < 0,05.

Datos expresados como número absoluto (porcentaje).

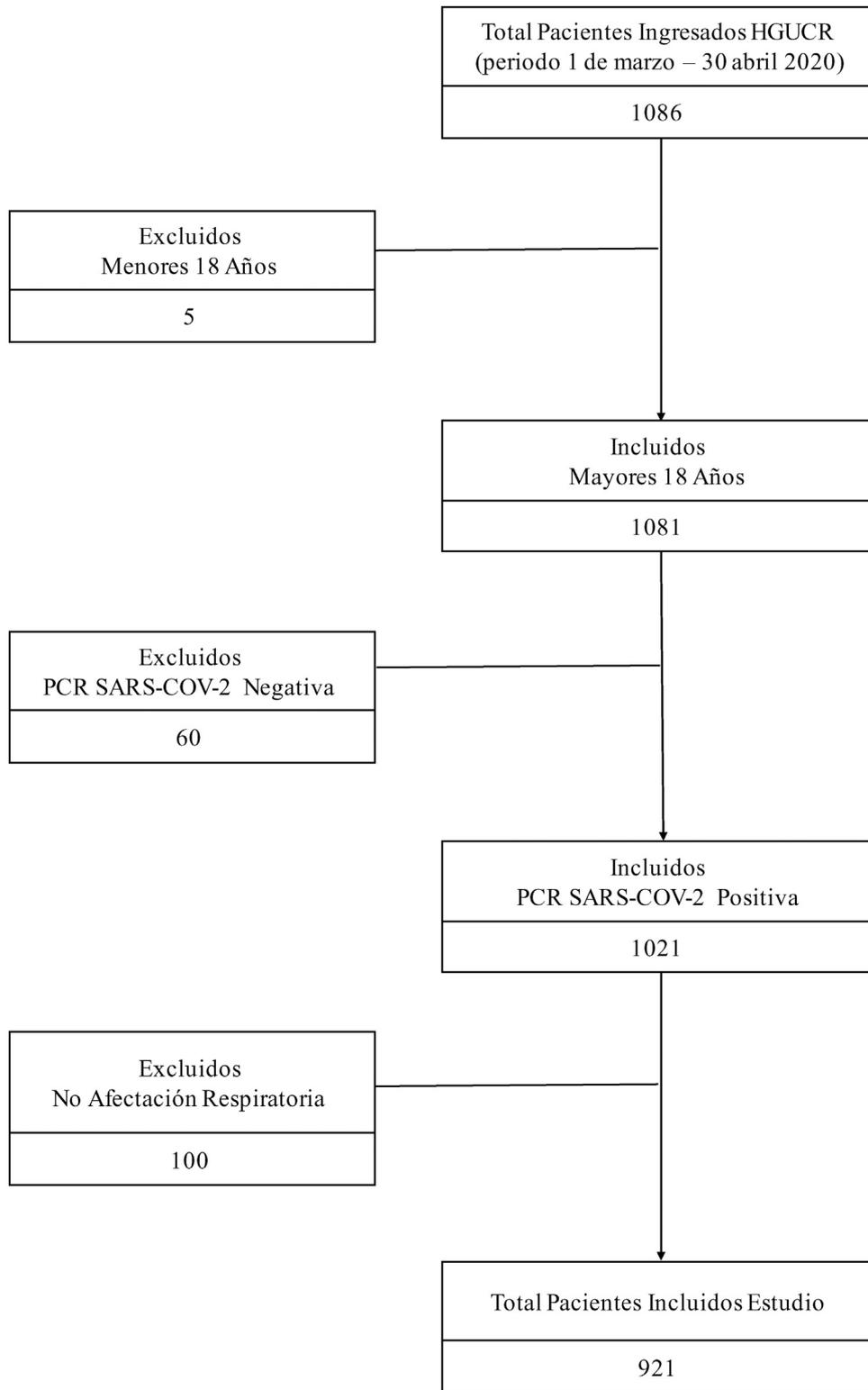


Figura 1. Flujo de pacientes incluidos en el estudio.

PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

de limitación del esfuerzo terapéutico, dadas las citadas diferencias en términos de edad entre ambos grupos (tabla 3).

En cuanto al desarrollo el evento primario durante el ingreso, los que lo presentaron tenían mayor edad, así como mayor prevalencia de factores de riesgo y enfermedad cardiovascular. Cabe destacar que se observó una mayor afectación respiratoria (tanto al ingreso como durante la evolución) y peores parámetros analíticos (mayor

linfopenia, mayores cifras de parámetros inflamatorios y de deterioro de función renal) en estos pacientes, en comparación con los que no desarrollaron el evento primario. Estas últimas diferencias fueron similares a las observadas en la comparación entre los que requirieron soporte ventilatorio invasivo respecto a los que no. El análisis comparativo de las características clínicas basales, parámetros analíticos y terapias recibidas durante el ingreso en función

Tabla 3
Comparación de características clínicas basales, analíticas y terapéuticas en función de la mortalidad hospitalaria

	Muerte por cualquier causa (n = 248)	No muerte (n = 673)	p
Edad (años), media (DE)	78,7 (12,3)	66,7 (15,8)	< 0,001*
Sexo, n (%)			
Hombre	137 (55,2%)	363 (53,9%)	0,7
Mujer	111 (44,8%)	310 (46,1%)	
Antecedentes personales, n (%)			
Hipertensión arterial	182 (73,4%)	363 (53,9%)	< 0,001*
Diabetes mellitus	65 (26,2%)	125 (18,6%)	0,01*
Tabaquismo	51 (20,6%)	94 (14%)	0,02*
Obesidad	46 (18,5%)	99 (14,7%)	0,2
EPOC	29 (11,7%)	39 (5,8%)	0,002*
Asma	9 (3,6%)	30 (4,5%)	0,6
SAHS	27 (10,9%)	42 (6,3%)	0,02*
ERC	54 (21,8%)	54 (8%)	< 0,001*
Cardiopatía isquémica	21 (8,5%)	53 (7,9%)	0,8
Insuficiencia cardíaca	30 (12,1%)	45 (6,7%)	0,01*
Fibrilación auricular	40 (16,1%)	52 (7,7%)	< 0,001*
Antihipertensivo previo			
IECA o ARA 2	121 (48,8%)	279 (41,5%)	0,046*
ARM	19 (7,7%)	21 (3,1%)	0,003*
ACA	44 (17,7%)	99 (14,7%)	0,3
Betabloqueante	62 (25%)	108 (16%)	0,002*
Diurético de asa	65 (26,2%)	82 (12,2%)	< 0,001*
Doxazosina	17 (6,9%)	29 (4,3%)	0,1
PaO₂/FIO₂ al ingreso	292 (96,7)	361,8 (61,1)	< 0,001*
Escala CURB65 (puntos)	2,3 (1,1)	0,9 (0,9)	< 0,001*
Parámetros analíticos (ingreso)			
Leucocitos máximos (10 ³ /μl)	12,8(10,2)	9,3 (5)	< 0,001*
Linfocitos mínimos (10 ³ /μl)	0,7 (0,6)	1 (1,5)	< 0,001*
IL-6 (pg/ml)	479,2 (714,4)	73,6 (146,1)	0,07
Ferritina (ng/ml)	1465,9 (1510)	853,9 (1034,8)	< 0,001*
Dímero D (μg/ml)	8,9 (17,3)	2,8 (8,7)	< 0,001*
Fibrinógeno (mg/dl)	683,8 (187,3)	684 (167,7)	1
PCR (mg/dl)	18,7 (10)	10,7 (8,4)	< 0,001*
Pico troponina I US (ng/l)	766,8 (2.229,6)	493,5 (2.122,2)	0,5
LDH (U/l)	770,9 (3.234,3)	170,8 (655,1)	0,01*
Creatinina (mg/dl)	726,6 (869,6)	484,9 (227,2)	< 0,001*
Peor PaO₂/FIO₂ en el ingreso	129,4 (56,4)	276,7 (85,3)	< 0,001*
Tratamiento antihipertensivo en el ingreso, n (%)	173 (69,8%)	359 (53,3%)	< 0,001*
IECA o ARA2	52 (21%)	131 (19,5%)	0,6
ARM	10 (4%)	15 (2,2%)	0,1
ACA	80 (32,4%)	252 (37,4%)	0,2
Betabloqueante	57 (23,1%)	100 (14,9%)	0,003*
Diurético de asa	93 (37,5%)	103 (15,3%)	< 0,001*
Doxazosina	12 (4,9%)	28 (4,2%)	0,6
Otros tratamientos en el ingreso, n (%)			
Hidroxiclороquina	201 (81,7%)	628 (93,3%)	< 0,001*
Lopinavir/Ritonavir	79 (31,9%)	272 (40,4%)	0,02*
Azitromicina	146 (58,9%)	464 (68,9%)	0,01*
Anticoagulación, n (%)			
Sí	216 (87,1%)	613(91,1%)	0,07
No	32 (12,9%)	60 (8,9%)	
Corticoides	150 (60,5%)	322 (47,8%)	0,001*
Tratamiento biológico	23 (9,3%)	41 (6,1%)	0,09
Terapias inmunomoduladoras	34 (13,7%)	56 (8,3%)	0,02*

ACA: calcioantagonista; ARA2: antagonista del receptor de angiotensina 2; ARM: antagonista del receptor de mineralocorticoides; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IL-6: interleucina 6; LDH: lactato deshidrogenasa; PaO₂: presión arterial de oxígeno; PCR: proteína C reactiva; SAHS: síndrome apnea-hipopnea del sueño; US: ultrasensible.

* p < 0,05.

Datos expresados como número absoluto (porcentaje) o media (desviación estándar).

del desarrollo del evento primario combinado o de necesidad de ventilación mecánica invasiva se muestra en las [tablas A.2 y A.3](#), respectivamente.

Inhibición del sistema renina-angiotensina y eventos en la evolución

El tratamiento previo con IECA o ARA2, en combinación o por separado, mostró un efecto neutro sobre la variable principal en el análisis univariado ([tabla 4](#)). Sin embargo, en el modelo de regresión logística ajustado a aquellas variables que se asociaron con el

evento combinado ([tabla A.4](#)) el empleo previo de IECA o ARA2 se relacionó con un menor riesgo de desarrollo del mismo, al igual que ocurrió con la prescripción previa exclusiva de ARA2 ([tabla 4](#)).

Respecto de la mortalidad intrahospitalaria, el análisis univariado evidenció un mayor riesgo de la misma asociado al uso previo de IECA o ARA2 (OR 1,35; IC 95%: 1,01-1,80; p = 0,047), si bien esta relación desapareció tras el análisis ajustado ([tabla 4](#)).

El empleo de IECA o ARA2 durante la hospitalización no mostró impacto en el riesgo de desarrollar la variable principal ni de muerte por cualquier causa, ni en el análisis univariado ni tras realizar el ajuste por las variables predictoras de cada uno de los eventos. No

Tabla 4
Relación entre IECA/ARA2 y eventos intrahospitalarios

	Mortalidad + VMI			Mortalidad			VMI		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
<i>Análisis univariado</i>									
IECA o ARA2 previo	1,28	0,96-1,70	0,10	1,35	1,01-1,80	0,047*	1,03	0,58-1,91	0,92
IECA previo	1,31	0,91-1,88	0,15	1,35	0,94-1,96	0,11	0,62	0,24-1,60	0,32
ARA2 previo	1,11	0,81-1,54	0,52	1,15	0,83-1,60	0,39	1,38	0,72-2,67	0,33
IECA o ARA2 durante el ingreso	1,10	0,75-1,62	0,63	0,99	0,67-1,49	0,99	1,67	0,80-3,46	0,17
IECA durante el ingreso	0,82	0,45-1,50	0,53	0,82	0,44-1,52	0,53	0,71	0,17-3,00	0,64
ARA2 durante el ingreso	1,33	0,83-2,14	0,24	1,15	0,70-1,88	0,58	2,45	1,09-5,47	0,029*
<i>Análisis multivariado^a</i>									
IECA o ARA2 previo	0,52	0,32-0,85	0,009*	0,60	0,36-1,01	0,052	1,49	0,60-3,67	0,39
IECA previo	0,88	0,54-1,45	0,62	0,87	0,52-1,46	0,59	1,15	0,33-3,99	0,82
ARA2 previo	0,62	0,39-0,99	0,043*	0,72	0,44-1,17	0,18	1,40	0,57-3,47	0,47
IECA o ARA2 durante el ingreso	0,83	0,49-1,38	0,47	0,69	0,40-1,20	0,19	1,55	0,55-4,36	0,40
IECA durante el ingreso	0,60	0,28-1,27	0,18	0,52	0,24-1,15	0,11	0,50	0,07-3,72	0,50
ARA2 durante el ingreso	1,11	0,58-2,10	0,76	0,94	0,48-1,87	0,87	2,34	0,75-7,31	0,14

ARA2: antagonistas del receptor de angiotensina 2; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; OR: odds ratio; VMI: ventilación mecánica invasiva.

^a Análisis ajustado a las variables con $p < 0,05$ en el análisis univariado para cada evento (tabla A.4).

* $p < 0,05$.

obstante, la prescripción de fármacos ARA2 durante el ingreso se asoció a un mayor riesgo de necesidad de soporte ventilatorio invasivo (OR 2,45; IC 95%: 1,09-5,47; $p = 0,029$), aunque, finalmente, en el modelo de regresión logística ajustado demostró efecto neutro sobre dicho evento (tabla 4).

Análisis de supervivencia

En el análisis de supervivencia, comparando los pacientes que estaban bajo tratamiento ambulatorio con IECA o ARA2 con los pacientes que no lo tenían prescrito, no se observó mayor riesgo de presentar más precozmente ni el evento primario combinado (fig. 2A), ni muerte por cualquier causa (fig. 2B), ni necesidad de ventilación mecánica invasiva (fig. 2C).

Discusión

En el presente estudio se ha evaluado la influencia de la prescripción previa al ingreso y durante el mismo de fármacos IECA o ARA2 en el pronóstico intrahospitalario de pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2, habiéndose demostrado un efecto neutro en el riesgo de mortalidad por cualquier causa o de necesidad de ventilación mecánica invasiva. Asimismo, el empleo de estos fármacos antes del ingreso por infección respiratoria por SARS-CoV-2 se asoció a un menor riesgo de desarrollo del evento primario combinado en el análisis ajustado, resultado que apoyaría las recomendaciones realizadas por diferentes sociedades científicas de mantener el tratamiento con estos medicamentos²¹⁻²².

No se observaron diferencias en el análisis de supervivencia, si bien este resultado pudo verse influenciado por el corto periodo de seguimiento (solo el 38% presentaron estancia hospitalaria superior a 8 días), pudiendo justificarse este hecho por altas hospitalarias precoces debido a la saturación del sistema sanitario.

Los resultados observados podrían explicarse a partir de las hipótesis fisiopatológicas sobre la infección por SARS-CoV-2. El mayor porcentaje de pacientes fallecidos en el grupo de prescripción previa de IECA o ARA2 concuerda con la hipótesis de que los IECA y ARA2 promueven la expresión de la ECA2 a nivel del epitelio respiratorio, pudiendo aumentar la susceptibilidad de infección entre los pacientes con uso de dichos medicamentos^{4-6,8-11}. Asimismo, en el presente estudio se observó una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad cardiovascular entre los pacientes que desarrollan el evento primario, al igual que estudios observacionales previos en los que una peor evolución de

infección COVID-19 se asoció a estas condiciones, en las que los IECA y ARA2 son fármacos ampliamente utilizados^{2,12-14}. Sin embargo, en nuestro estudio el empleo previo de IECA o ARA2 no mostró un impacto negativo en el riesgo de muerte por cualquier causa o de necesidad de ventilación mecánica invasiva, e incluso se asoció a un menor riesgo de desarrollo del evento combinado. Este hecho podría ser explicado por la idea cada vez más aceptada de la función dual que desempeña la ECA2 en la infección COVID-19: aunque su sobreexpresión podría incrementar el riesgo de infección, la reducción de la expresión de la ECA2 asociada al envejecimiento y a comorbilidades cardiovasculares, y potenciada con la infección por SARS-CoV-2^{17,25}, dejaría a la angiotensina 2 sin oposición, ejerciendo efectos proinflamatorios en diversos tejidos. La enzima ECA2 actúa inhibiendo la angiotensina 2 y aumentando la producción de angiotensina 1-7, un péptido con efectos antiinflamatorios y vasodilatadores^{4,6}, habiéndose demostrado en estudios previos que los pacientes que sobreviven a distrés respiratorio agudo presentan niveles superiores de dicho péptido en comparación con los fallecidos²⁶. Esta hipótesis concuerda con los resultados del presente trabajo, pues no solo se evidenció un menor riesgo del evento primario combinado con el uso indistinto previo de IECA o ARA2, sino también entre los que solo tenían prescrito un fármaco ARA2.

El elevado interés en el efecto de la inhibición del eje renina-angiotensina en pacientes con infección COVID-19 ha promovido la publicación de diversos estudios observacionales, la mayoría evaluando el riesgo asociado al consumo de IECA o ARA2 de padecer infección COVID o ingresar por la misma. Dos de los trabajos más relevantes son los publicados recientemente por Abajo et al.²⁷ y por Mancia et al.²⁸. Ambos son estudios de casos y controles (realizados en una cohorte española e italiana, respectivamente) en los que el empleo de IECA o ARA2 previo al ingreso no supuso un incremento del riesgo de hospitalización por COVID-19²⁷⁻²⁸. Esto concuerda con los resultados obtenidos en el presente estudio. No obstante, en nuestro estudio destaca un mayor porcentaje de pacientes fallecidos entre los que tomaban previamente IECA o ARA2 en comparación con el resto, diferencias no objetivadas en los mencionados estudios de Abajo et al.²⁷ y Mancia et al.²⁸. En este sentido, cabe destacar que aproximadamente la mitad de los casos COVID-19 de la cohorte italiana considerados como «leves-moderados» (los que no requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos ni fallecieron) no requirieron ingreso hospitalario²⁸, mientras que el presente estudio analiza el posible efecto de IECA o ARA2 en el pronóstico únicamente de los pacientes hospitalizados. Otra posible justificación es la diferencia entre las características de las cohortes de

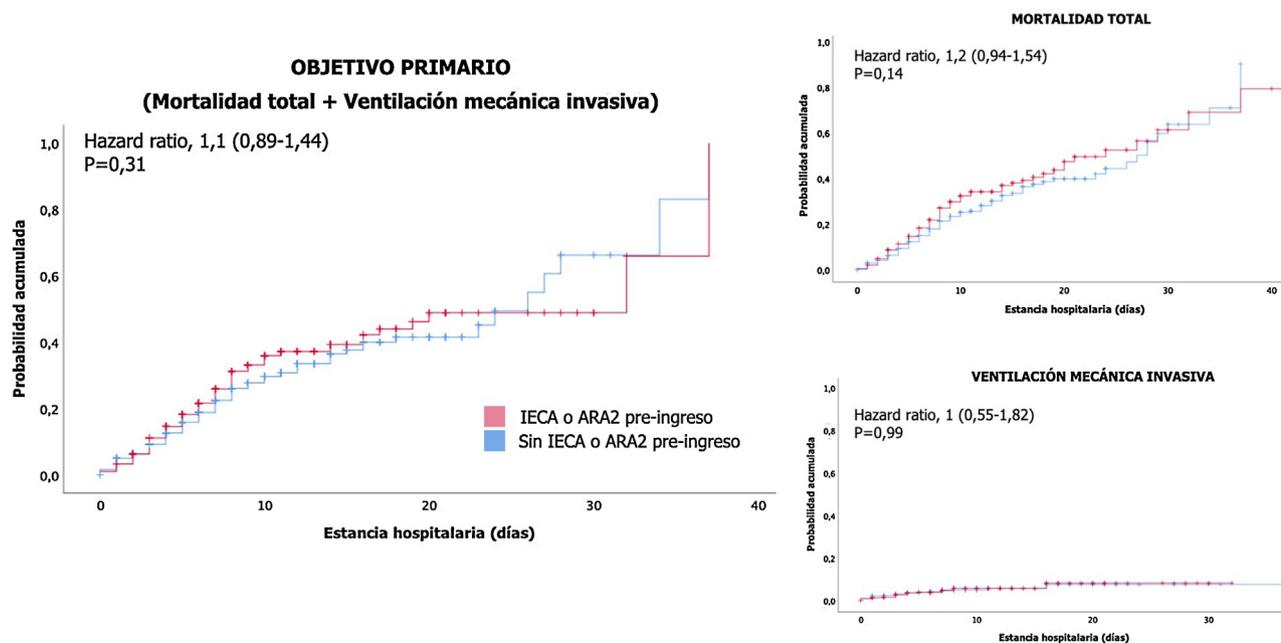


Figura 2. Curvas de incidencia acumulada de eventos estratificadas por la prescripción previa al ingreso de inhibidores del eje renina-angiotensina. ARA2: antagonista del receptor de angiotensina 2; IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina.

estudio. A pesar de la similitud entre las edades medias de las poblaciones a estudio, la edad media del grupo que fallece en nuestro trabajo es mayor que la de los pacientes con peor evolución de ambos estudios (78,7 [12,3] vs 75,3 [12,3] vs 75,0 [10,0] años). Por otro lado, la población del actual estudio con infección COVID presentaba una mayor prevalencia de diversos trastornos comórbidos, destacando las diferencias en tasas de enfermedad renal crónica (11,8% vs 7,8% vs 2,9%) y de insuficiencia cardíaca (8,2% vs 7% vs 5,1%). Asimismo, en comparación con el estudio de Mancia et al.²⁸, la cohorte del presente trabajo presentó mayor frecuencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7,4% vs 3%) o asma (4,2% vs 0,3%)²⁸.

Las publicaciones acerca del efecto de IECA o ARA2 en la evolución intrahospitalaria de los pacientes con infección COVID-19 son más escasas. En este sentido, uno de los trabajos más destacados es el de Gao et al.²⁹, en el que el empleo durante la hospitalización de IECA o ARA2 en pacientes hipertensos se asoció con un menor riesgo de mortalidad global en comparación con los pacientes que no fueron tratados con estos inhibidores del eje renina-angiotensina. En nuestro estudio, el efecto de estos fármacos sobre la mortalidad total fue neutro. No obstante, destacan las diferencias en cuanto a cifras de fallecidos entre ambos estudios. Concretamente, la tasa de mortalidad en el grupo tratado con IECA o ARA2 de la cohorte china fue del 3,7%, dato que contrasta con la mortalidad del 26,9% observada en los pacientes de nuestro estudio que recibieron IECA o ARA2 durante la hospitalización. Estas diferencias pueden justificarse por varios motivos. En primer lugar, la diferencia en los tamaños muestrales de ambas cohortes: mientras que nuestro estudio incluye 400 pacientes con toma previa de IECA o ARA2, la cohorte del estudio de Gao et al.²⁹ solo registró 188 pacientes con administración de estos fármacos. Además, esta disparidad en las cifras de mortalidad podría explicarse atendiendo a las diferencias en las características clínicas basales de ambas cohortes: mayor edad en nuestra cohorte de pacientes con toma de IECA o ARA2 (datos expresados en mediana y rango intercuartílico: 78 [68-85] vs 64 [55-68] años), mayor prevalencia de diabetes mellitus (31,5% vs 23,4%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (8% vs 0,5%) o enfermedad renal crónica (17% vs 3,7%).

En resumen, este trabajo constituye uno de los primeros estudios realizados en una cohorte española en el que se analiza el efecto

del uso, tanto domiciliario como durante el ingreso, de IECA o ARA2 sobre la mortalidad hospitalaria y la necesidad de soporte ventilatorio invasivo en pacientes con COVID-19. Los resultados descritos complementan a los de otras publicaciones recientes y apoyan la recomendación de las diferentes sociedades internacionales de no suspender estos fármacos. No obstante, el carácter observacional de todos estos trabajos limita su interpretación, siendo preciso el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados que aporten evidencia al respecto.

Limitaciones

El presente trabajo muestra varias limitaciones. En primer lugar, se revisó la prescripción farmacológica del mes previo al ingreso de los pacientes incluidos, si bien no se pudo garantizar una adecuada adherencia terapéutica. Además, no se evaluaron los efectos según diferentes dosis de los fármacos. Otra limitación fue la no disponibilidad de un grupo control sin infección COVID-19 establecida que permitiese comparar los resultados de nuestra cohorte de casos. Asimismo, la saturación de las unidades de cuidados críticos pudo influir en la selección de pacientes candidatos a medidas de soporte ventilatorio invasivo y, por ende, en la incidencia de los eventos analizados. Por otra parte, el periodo de seguimiento de los pacientes se limitó a su estancia hospitalaria, siendo un intervalo corto de tiempo. Finalmente, por el carácter observacional y unicéntrico del presente estudio no se puede descartar el efecto residual de posibles factores de confusión no conocidos o no estudiados.

Conclusiones

Los pacientes con infección respiratoria por SARS-CoV-2 que ingresaron en el HGU y con prescripción previa al mismo de IECA o ARA2 presentaron un menor riesgo de desarrollo del evento primario combinado. Asimismo, el empleo previo al ingreso o durante el mismo de estos fármacos mostró un efecto neutro sobre la mortalidad total y sobre la necesidad de ventilación mecánica invasiva.

Financiación

No se ha percibido ningún tipo de financiación para la elaboración del presente trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores del presente documento declaran la ausencia de cualquier conflicto de interés relacionado con la publicación de este manuscrito.

Agradecimientos

Queremos dar las gracias a la Dra. Lourdes Porras Leal y al Dr. Francisco Javier González Gasca, responsables de la unidad de Enfermedades Infecciosas de nuestro centro. Además, queremos agradecer la gestión, el esfuerzo y el trabajo por parte de la Dirección Médica, de Enfermería y de la Dirección de la Gerencia de Atención Integral de Ciudad Real. Finalmente, damos las gracias a los compañeros de Medicina Interna, Medicina Intensiva y, en general, a todos los que participaron en la asistencia de pacientes con infección COVID-19.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.07.004>.

Bibliografía

- Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart*. 2020;30, <http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317056>.
- Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180:1–11, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- Sanchis-Gomar, Lavie F, Perez-Quilis CJ, Henry C, Lippi BMG. Angiotensin-converting enzyme 2 and antihypertensives (angiotensin receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors) in coronavirus disease. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:1222–30, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.026>.
- Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126:1671–81, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>.
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Itrrate E, Johnson SB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2441–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>.
- Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: A viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e016219, <http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.120.016219>.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2007;1:2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>.
- Kickbusch I, Leung G. Response to the emerging novel coronavirus outbreak. *BMJ*. 2020;368:M406, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m406>.
- Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8:e21, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
- Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38:781–2, <http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000002450>.
- Sommerstein R, Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ*. 2020;368, <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>.
- Wang X, Fang X, Cai Z, Wu X, Gao X, Min J, et al. Comorbid chronic diseases and acute organ injuries are strongly correlated with disease severity and mortality among COVID-19 patients: A systemic review and meta-analysis. *Research (Wash D C)*. 2020;2020:1–17, <http://dx.doi.org/10.34133/2020/2402961>.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–9, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- 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. *Lancet*. 2020;395:1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- Li C, Bo L, Li P, Lu X, Li W, Pan L, et al. Losartan, a selective antagonist of AT1 receptor, attenuates seawater inhalation induced lung injury via modulating JAK2/STATs and apoptosis in rat. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017;45:69–79, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pupt.2017.05.002>.
- He X, Han B, Mura M, Xia S, Wang S, Ma T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril prevents oleic acid-induced severe acute lung injury in rats. *Shock*. 2007;28:106–11, <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e3180310f3a>.
- 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*. 2005;11:875–9, <http://dx.doi.org/10.1038/nm1267>.
- Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J, et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (angiotensin-converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: A single-center retrospective study. *Hypertension*. 2020;76:51–8, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15143>.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653–9, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMsR2005760>.
- Arcos FS, Romero-Puche A, Vera TV. Controversias sobre el tratamiento con IECA/ARA-II y Covid-19. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73:516, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.014>.
- Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [nota de prensa]. Marzo 2020.
- A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19 [nota de prensa]. Marzo 2020.
- Situación de COVID-19 en España. Ministerio de Sanidad. <https://covid19.isciii.es/>.
- Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:572–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.11.036>.
- Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78:2166–2171, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2005.09.038>.
- Reddy R, Asante I, Liu S, Parikh P, Liebler J, Borok Z, et al. Circulating angiotensin peptides levels in acute respiratory distress syndrome correlate with clinical outcomes: A pilot study. *PLoS One*. 2019;14:e0213096, <http://dx.doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0213096>.
- Abajo FJ, de Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: A case-population study. *Lancet*. 2020;395:1705–14, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31030-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31030-8).
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2006923>.
- Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: A retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020;41:2058–66, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa433>.