

Diferencias entre fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes hipertensos ingresados por COVID-19

Differences among renin-angiotensin system inhibitor drugs in prognosis of hypertensive patients with COVID-19

Martín Negreira-Caamaño^{1*}, Jorge Martínez-Del-Río¹, Patricia Nieto-Sandoval-Martín-de-la-Sierra², Daniel Águila-Gordo¹, Cristina Mateo-Gómez¹, Marta Rodríguez-Martínez², Daniel Salas-Bravo¹ y Jesús Piqueras-Flores^{1,3}

¹Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Ciudad Real; ²Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Ciudad Real; ³Facultad de Medicina, Universidad de Castilla-La Mancha. Castilla-La Mancha, España

Resumen

Antecedentes: Han surgido dudas sobre la seguridad de los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Aunque estudios recientes han demostrado la seguridad de este grupo de fármacos, la evidencia sobre la comparativa de los diferentes fármacos inhibidores del SRA es escasa, sobre todo en pacientes hipertensos. **Objetivo:** Nuestro objetivo fue analizar el pronóstico de los pacientes hipertensos tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) que presentaron COVID-19. **Método:** Se analizaron 582 pacientes hipertensos con COVID-19. Se registró la incidencia del evento combinado de muerte o necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) durante la hospitalización. De forma secundaria, se analizó la incidencia de eventos de manera independiente y se realizó un análisis de supervivencia para analizar el tiempo hasta los eventos. **Resultados:** 155 pacientes recibían tratamiento previo con IECA y 237 con ARA II. Durante la hospitalización por COVID-19, se observó una incidencia del evento combinado del 31.6%. No se detectaron diferencias entre los pacientes que recibían tratamiento con IECA y los tratados con ARA II (33.5 vs. 30.9%; $p = 0.51$). En el análisis de supervivencia, no se hallaron diferencias en el tiempo hasta el evento combinado ($p = 0.91$). La mortalidad intrahospitalaria fue similar en ambos grupos (32.3 vs. 29.1%; $p = 0.51$), así como la necesidad de VMI (3.2 vs. 5.9%; $p = 0.23$). **Conclusiones:** El tipo de inhibidor del SRA no se asoció a diferencias pronósticas significativas entre los pacientes hipertensos ingresados con COVID-19.

Palabras clave: Hipertensión arterial. COVID-19. Inhibidores del sistema renina-angiotensina. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). Antagonistas del receptor de angiotensina (ARA II).

Abstract

Background: Concerns have been raised about Renin-angiotensin system inhibitors (RASi) in patients with COVID-19. Although recent trials have proved its security, evidence regarding intrinsic differences between RASi is lacking, especially in patients with arterial hypertension. **Objective:** Our objective was to analyse the prognosis of hypertensive patients who received angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi) or angiotensin-2 receptor blockers (ARBs) and were hospitalized due to COVID-19.

***Correspondencia:**

Martín Negreira-Caamaño
E-mail: martin.negcam@gmail.com

Fecha de recepción: 01-06-2021
Fecha de aceptación: 02-02-2022
DOI: 10.24875/ACM.21000185

Disponible en internet: 06-04-2022
Arch Cardiol Mex. 2023;93(Supl 6):58-65
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Methods: 392 consecutive patients with hypertension and COVID-19 were analysed. Incidence of the combined event (death or mechanical ventilation need) was the primary endpoint. Secondary, incidence of each event and time to event were analysed. **Results:** 155 received ACEi and 237 ARBs. During the hospitalization, the combined event was observed in the 31,6 % of patients. No differences were observed between those previously treated with ACEi and ARBs (33.5 vs. 30.9%; $p = 0.51$). In the survival analysis, no differences were observed regarding time to combined event ($p = 0.91$). In-hospital mortality was similar in both groups (32.3 vs. 29.1%; $p = 0.51$), as well as the need of mechanical ventilation (3.2 vs. 5.9%; $p = 0.23$). **Conclusions:** The type of RASi was not associated with in-hospital major events in patients with arterial hypertension hospitalized due to COVID-19.

Keywords: Arterial hypertension. COVID-19. Renin-angiotensin system inhibitors. Angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEi). Angiotensin-2 receptor blockers (ARBs).

Introducción

En diciembre de 2019 se reportaron los primeros casos de infección por un nuevo tipo de coronavirus, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)¹.

La interacción del virus con el sistema cardiovascular es estrecha y algunos factores de riesgo vascular como la hipertensión arterial han demostrado asociarse a una evolución más grave en los pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2, o COVID-19^{2,3}. En estos pacientes, la administración de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) suponen uno de los pilares de tratamiento⁴. Teniendo en cuenta la relación del SARS-CoV-2 con el sistema renina-angiotensina (SRA), se ha debatido extensamente sobre los potenciales riesgos y beneficios de su administración⁵⁻⁸.

El SRA supone una pieza clave en la fisiopatología de la enfermedad, dado que el virus emplea la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-2) y su receptor para internarse en la célula huésped^{9,10}. Esta enzima se expresa en múltiples tejidos (alveolar, renal, epitelio gastrointestinal, miocárdico, endotelio vascular, etc.), lo que puede relacionarse con el espectro multiorgánico de la COVID-19¹¹. Los niveles circulantes de ECA-2 se encuentran incrementados en pacientes con hipertensión arterial respecto a sujetos sanos, lo que hace este grupo poblacional poseedor de un elevado interés clínico¹².

La evidencia respecto de la seguridad del tratamiento con inhibidores del SRA proviene mayoritariamente de estudios observacionales, existiendo únicamente un estudio aleatorizado que evalúa la seguridad de mantener estos tratamientos de forma grupal^{3,13-19}. Asimismo, la mayoría de los estudios no realizan comparación directa entre IECA o ARA II. Sin embargo, los IECA y los ARA II presentan diferencias en su efecto sobre la angiotensina

II, el principal sustrato de la ECA-2²⁰. Basándonos en ello, la repercusión clínica de la COVID-19 podría diferir entre pacientes tratados con IECA o ARA II.

Además, recientes estudios ponen de manifiesto disparidades geográficas en el efecto de IECA y ARA II en los pacientes con COVID-19, siendo este aspecto escasamente evaluado en cohortes españolas²¹.

En el presente trabajo se pretende analizar la existencia de diferencias pronósticas entre el tratamiento con IECA y el tratamiento con ARA II en los pacientes hipertensos que presentan ingreso hospitalario por COVID-19.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se trata de un estudio de tipo observacional y carácter retrospectivo en el que se analizaron todos los pacientes hipertensos ingresados por COVID-19 entre el 3 de marzo y el 30 de abril de 2020 en nuestra institución, que constituye el centro de referencia para una población provincial.

Se excluyeron para el análisis los pacientes que no presentaron afectación respiratoria, aquellos menores de 18 años, y los pacientes que no recibían tratamiento previo con IECA o ARA II.

El protocolo del estudio se diseñó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario de Ciudad Real, que eximió de la necesidad de entregar consentimiento informado.

Definiciones

Se consideraron como COVID-19 aquellos casos con diagnóstico de sospecha al ingreso y positividad en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para SARS-CoV-2.

Los pacientes hipertensos fueron definidos como aquellos que presentaban diagnóstico previo de hipertensión arterial o bien presentaban toma de medicamentos antihipertensivos durante más de un mes previo al ingreso sin otra patología que justificase su uso. Se consideraron tratamientos antihipertensivos los IECA, ARA II, diuréticos de asa, tiazidas, betabloqueantes, antagonistas del receptor mineralocorticoide, calcioantagonistas y la doxazosina.

El ingreso en el hospital se realizó a criterio del facultativo responsable en la atención urgente, siguiendo las recomendaciones del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España vigentes en el momento (saturación oximétrica < 90%, presión arterial de oxígeno < 90 mmHg, taquipnea > 30 respiraciones por minuto, presencia de infiltrados pulmonares en pruebas radiológicas o la presencia de alguna disfunción orgánica).

Se definió como objetivo principal analizar la incidencia del evento combinado de muerte y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI).

Como objetivos secundarios, se definieron la incidencia de los eventos de forma independiente, así como el tiempo hasta el evento combinado y los eventos independientes.

El seguimiento se realizó en días y abarcó desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.

Recogida y tratamiento de datos

Se recogieron variables demográficas, clínicas y analíticas de los pacientes estudiados.

La información clínica se obtuvo de los informes y notas de evolución médica mediante un sistema informático digital. El tratamiento que recibieron los pacientes previos al ingreso y durante el ingreso se confirmó con una herramienta de prescripción farmacológica digital. La información analítica se obtuvo de una aplicación digital independiente propia del sistema.

Los datos del paciente se incluyeron en una base disociada diseñada a fin de preservar el anonimato de los participantes.

Análisis estadístico

Se analizó la normalidad de cada variable mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas fueron expresadas como número y valor porcentual. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las que no cumplían normalidad se expresaron como media (rango intercuartílico).

Los análisis comparativos entre variables cualitativas se realizaron con la prueba de chi cuadrada o el test de McNemar, y para variables cuantitativas con el test t de Student o el test de Wilcoxon. Se consideró significativo un valor probabilístico $p < 0.05$ y los intervalos de confianza (IC) se estimaron con un nivel de confianza del 95%. Se llevó a cabo un análisis de supervivencia mediante el modelo de Kaplan-Meier y se empleó la prueba de Log-Rank para la comparación entre grupos. Se realizaron análisis multivariantes para aquellas diferencias observadas en las comparaciones univariantes y se incluyeron todas las variables relacionadas con distribución heterogénea ($p < 0.1$). Se realizaron análisis de regresión logística binaria para las variables dicotómicas y se realizó un modelo de regresión de Cox para el análisis de supervivencia.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS, versión 25.0 (SPSS, IBM, Nueva York).

Resultados

En el periodo analizado se registraron 582 pacientes hipertensos ingresados por COVID-19. Cinco pacientes presentaron < 18 años, 32 no presentaron afectación respiratoria y 153 no recibían tratamiento previo con IECA o ARA II previamente. Trescientos noventa y dos pacientes fueron incluidos en el análisis, entre los cuales 155 seguían tratamiento previo con IECA y 237 con ARA II.

Características basales

Un 52.5% de los pacientes fueron varones y la edad media de la muestra fue de 75.9 ± 12.1 años. La prevalencia de otros factores de riesgo vascular fue elevada, existiendo un 17.9% de fumadores, un 30.3% de diabéticos y un 20.8% de obesos. La prevalencia de patologías previas fue similar en ambos grupos. La [tabla 1](#) muestra las características basales de la población.

Junto con los IECA/ARA II, los diuréticos tiazídicos fueron el tratamiento más habitual (38.8%), seguido por los betabloqueantes (25.5%) y los calcioantagonistas (24.7%). Una mayor proporción de pacientes que seguían tratamiento con ARA II estaban tratados con tiazidas (49.8 vs. 21.3; $p < 0.01$), sin apreciarse diferencias en los demás antihipertensivos. En las tablas suplementarias 1-3 se muestra la información referente al tratamiento antihipertensivo basal de los pacientes.

Tabla 1. Características de la población

	Toda la población (n = 392)	IECA (n = 155)	ARA II (n = 237)	p
Sexo masculino (%)	206 (52.6)	92 (59.4)	114 (48.1)	0.029
Edad (años)	75.9 ± 12.1	77.7 ± 12.1	74.8 ± 11.9	0.019
Diabetes <i>mellitus</i> (%)	125 (31.9)	47 (30.3)	78 (32.9)	0.381
Historia de tabaquismo (%)	70 (17.9)	26 (16.8)	44 (18.6)	0.651
Obesidad (%)	81 (20.8)	28 (18.1)	53 (22.4)	0.304
EPOC (%)	31 (7.9)	12 (7.7)	19 (8.0)	0.921
Asma (%)	17 (4.3)	7 (4.5)	10 (4.2)	0.888
SAHOS (%)	39 (9.9)	17 (11.0)	22 (9.3)	0.595
Insuficiencia cardiaca (%)	45 (11.5)	21 (13.5)	24 (10.1)	0.299
Fracción de eyección reducida (%)	11 (2.8)	5 (3.2)	6 (2.5)	0.989
Cardiopatía isquémica (%)	53 (13.5)	27 (17.4)	26 (11.0)	0.068
Fibrilación auricular (%)	52 (13.3)	21 (13.5)	31 (13.3)	0.894
Enfermedad renal crónica (%)	65 (16.6)	23 (14.8)	42 (17.7)	0.453
Cáncer activo (%)	21 (5.4)	10 (6.5)	11 (4.6)	0.554

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.

Situación clínica y terapia recibida

La mayoría de los pacientes presentaron < 1 semana de síntomas previo a su consulta en urgencias (60.2%), y el patrón radiológico más frecuente fue el de consolidación bilateral, presente en el 73.0%.

La severidad clínica, medida por la escala CURB-65 (confusión, urea, respiración, presión sanguínea [*blood pressure*] y edad mayor o igual a 65 años) fue de 1.88 ± 1.1 y similar en ambos grupos ($p = 0.867$). Un 47.3% de pacientes cumplían criterios de distrés respiratorio agudo al momento del ingreso.

El 65.3% de los pacientes presentaban linfopenia en el momento del ingreso. Los niveles de proteína C reactiva, lactato deshidrogenasa (LDH), fibrinógeno, dímero D y troponina I ultrasensible fueron similares entre ambos grupos. Las características clínicas y analíticas de los pacientes en el momento del ingreso se muestran en la [tabla 2](#).

En la [tabla 3](#) se muestran las terapias recibidas durante el ingreso hospitalario. Todos los pacientes analizados recibieron alguna terapia dirigida a la COVID-19, siendo la hidroxiquina el más frecuente (83.2%). Encontramos una mayor proporción de pacientes que recibieron tratamiento con hidroxiquina en los pacientes que estaban en tratamiento con ARA II, aunque

el tratamiento con hidroxiquina no se asoció de forma independiente a la presentación del evento combinado en el análisis multivariante.

Eventos adversos

Tras un seguimiento medio de 8.8 ± 6.2 días (similar entre grupos; $p = 0.89$), un total de 124 pacientes (31.6%) presentaron el evento combinado. No se detectaron diferencias significativas en la incidencia del evento combinado entre los pacientes que recibían tratamiento con IECA y aquellos tratados con ARA II (33.5 vs. 30.9%; $p = 0.510$). En el análisis de supervivencia tampoco se hallaron diferencias en el tiempo libre del evento combinado ($p = 0.914$).

Ciento diecinueve pacientes (30.4%) fallecieron durante el ingreso hospitalario, de forma similar en ambos grupos (32.3 vs. 29.1%; $p = 0.508$), mientras que 19 pacientes (4.8%) precisaron VMI (3.2 vs. 5.9%; $p = 0.227$). El análisis de supervivencia no demostró diferencias en el tiempo libre de muerte ni tiempo libre de VMI ($p = 0.813$ y $p = 0.218$, respectivamente).

La [tabla 4](#) recoge los eventos durante la hospitalización, mientras que las características de los pacientes que presentaron el evento combinado se aportan en las tablas suplementarias 1-3.

Tabla 2. Características de los pacientes al ingreso

	Toda la población (n = 392)	IECA (n = 155)	ARA II (n = 237)	p
Parámetros clínicos				
Tiempo de evolución de clínica:				
< 1 semana (%)	236 (60.2)	96 (61.9)	140 (59.1)	0.367
≥ 1 semana (%)	138 (35.2)	49 (31.6)	89 (37.5)	
Desconocida (%)	18 (4.6)	10 (6.4)	8 (3.4)	
Patrón radiológico:				0.065
Sin infiltrados pulmonares (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Infiltrados unilaterales (%)	88 (22.4)	42 (27.1)	46 (19.4)	
Infiltrados bilaterales (%)	286 (73.0)	105 (67.7)	181 (76.4)	
Insuficiencia respiratoria (%)	87 (22.2)	31 (20.0)	56 (23.9)	0.362
Taquipnea (%)	83 (21.5)	31 (20.5)	52 (23.0)	0.569
Hipotensión (%)	15 (3.8)	7 (4.5)	8 (3.4)	0.573
Escala CURB –65:	1.88 ± 1.1	1.85 ± 1.2	1.89 ± 1.1	0.867
0 puntos (%)	55 (15.1)	17 (11.7)	38 (17.4)	0.344
1 punto (%)	127 (34.9)	55 (37.9)	72 (32.9)	
2 puntos (%)	119 (32.7)	46 (31.7)	73 (33.3)	
3 puntos (%)	40 (11.0)	14 (3.8)	26 (11.9)	
4 puntos (%)	18 (4.9)	10 (6.9)	8 (2.2)	
5 puntos (%)	5 (0.9)	3 (2.1)	2 (0.9)	
SDRA:				0.524
No (%)	93 (23.9)	32 (20.6)	61 (26.0)	
Leve (%)	42 (10.8)	16 (10.3)	26 (11.1)	
Moderado (%)	42 (10.8)	13 (8.4)	29 (12.4)	
Severo (%)	9 (2.3)	3 (1.9)	6 (2.6)	
Parámetros analíticos				
Linfocitos (células/ml)	1095.5 ± 169.8	1200.4 ± 154.3	1026.9 ± 838.3	0.151
Linfopenia (%)	256 (65.3)	102 (65.8)	154 (65.0)	0.866
Fibrinógeno (mg/dl)	647.9 ± 146.1	650.7 ± 148.0	646.1 ± 153.9	0.768
Niveles anormales (%)	344 (90.8)	137 (90.1)	207 (91.2)	0.727
Dímero D (mg/dl)	2852.5 ± 893.0	3104.7 ± 1139.0	2683.3 ± 865.3	0.684
Niveles anormales (%)	217 (80.1)	91 (83.5)	126 (77.8)	0.249
Proteína C reactiva (ng/dl)	12.3 ± 9.0	12.1 ± 9.0	12.5 ± 9.1	0.657
Niveles anormales (%)	327 (86.5)	127 (85.2)	200 (87.3)	0.559
LDH (mg/dl)	310.6 ± 20.6	323.9 ± 27.1	301.8 ± 15.1	0.320
Niveles anormales (%)	149 (40.8)	62 (17.0)	87 (23.8)	0.429
Troponina I ultrasensible (ng/l)	43.4 ± 9.5	66.9 ± 14.6	24.2 ± 2.4	0.510
Valores > percentil 99 (%)	8 (40.0)	3 (33.3)	5 (25.0)	0.592

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; LDH: lactato deshidrogenasa; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; CURB –65: confusión, urea, respiración, presión sanguínea (*blood pressure*) y edad mayor o igual a 65 años.

Se realizó un análisis multivariante en el cual el tipo de tratamiento bloqueador del SRA no se asoció de forma independiente con la incidencia del evento combinado, así como tampoco de muerte o necesidad de VMI. La edad, la escala CURB-65 y la presencia de niveles elevados de LDH al ingreso se asociaron de forma independiente con la variable combinada. En las tablas suplementarias 1-3 se incluye el modelo multivariante empleado.

Discusión

El presente estudio muestra la ausencia de diferencias en el pronóstico hospitalario de los pacientes hipertensos que ingresan por COVID-19 entre aquellos que reciben tratamiento previo con IECA y los que reciben ARA II.

Hasta nuestro conocimiento, el presente estudio constituye el primer trabajo que analiza directamente las diferencias entre el tratamiento previo con IECA e

Tabla 3. Terapias recibidas durante la hospitalización

	Toda la población (n = 392)	IECA (n = 155)	ARA II (n = 237)	p
Cualquier tratamiento (%)	365 (100.0)	142 (100.0)	223 (100.0)	ND
Hidroxiclороquina (%)	347 (88.7)	129 (83.2)	218 (92.4)	0.005
Azitromicina (%)	262 (66.8)	101 (65.2)	161 (67.9)	0.569
Lopinavir - ritonavir (%)	146 (37.2)	48 (31.0)	98 (41.4)	0.038
Corticosteroides (%)	170 (43.4)	91 (58.7)	131 (55.3)	0.502
Interferón β (%)	29 (7.4)	8 (5.2)	21 (8.9)	0.171
Inmunoglobulinas (%)	10 (2.6)	3 (1.9)	7 (3.0)	0.532
Alguna terapia biológica (%)	25 (5.6)	7 (4.2)	18 (7.4)	0.226
Tocilizumab (%)	21 (5.4)	6 (3.9)	15 (6.3)	0.291
Baricitinib (%)	3 (0.9)	1 (0.3)	2 (0.8)	0.373
Anakinra (%)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0.418
Colchicina (%)	6 (1.6)	1 (0.3)	5 (2.1)	0.550
Heparina de bajo peso molecular (%)				
No (%)	45 (11.5)	26 (16.8)	19 (8.0)	0.043
Dosis profilácticas (%)	260 (66.6)	100 (64.1)	160 (67.5)	
Dosis intermedias (%)	34 (8.7)	10 (6.5)	24 (10.1)	
Dosis terapéuticas (%)	53 (13.5)	19 (12.3)	34 (14.3)	

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ND: no disponible.

Tabla 4. Incidencia de eventos adversos durante la hospitalización por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)

	Toda la población (n = 392)	IECA (n = 155)	ARA II (n = 237)	p	OR (IC 95%)
Incidencia de eventos					
Evento combinado (muerte o VMI) (%)	124 (31.6)	52 (33.5)	72 (30.9)	0.510	1.15 (0.65-1.78)
Mortalidad (%)	119 (30.4)	50 (32.3)	69 (29.1)	0.508	1.16 (0.75-1.80)
Necesidad de VMI (%)	19 (4.8)	5 (3.2)	14 (5.9)	0.227	0.53 (0.19-1.51)
Análisis de supervivencia: tiempo libre de evento					
Evento combinado (muerte o VMI) (días)	5.9 ± 5.3	6.8 ± 6.5	5.3 ± 4.1	0.914	1.02 (0.71-1.46)
Mortalidad (días)	7.4 ± 6.5	7.7 ± 7.1	7.1 ± 5.9	0.813	1.11 (0.77-1.60)
Necesidad de VMI (días)	4.3 ± 3.7	3.3 ± 2.5	4.7 ± 4.1	0.218	1.18 (0.68-1.52)

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; HR: *hazard ratio*; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; VMI: ventilación mecánica invasiva; OR: *odds ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

inhibidores de la ARA II en una población de hipertensos con COVID-19. Nuestro grupo demostró recientemente que el tratamiento con inhibidores del SRA se asoció con un menor riesgo de mortalidad intrahospitalaria dentro de una cohorte de pacientes hipertensos con COVID-19²². Sin embargo, no se dispuso del análisis independiente de los pacientes tratados con IECA y ARA II.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo refuerzan los hallazgos de algunos trabajos sobre población general que incluyen la valoración independiente de IECA y ARA II.

Kalra et al. compararon ambos grupos entre sí, reportando una incidencia similar de ingresos hospitalarios *odds ratio* [OR]: 0.95; IC 95%: 0.62-1.95, necesidad de ingreso

en una unidad de cuidados intensivos [OR]: 1.15; IC 95%: 0.69-1.92 o requerimiento de VMI [OR]: 1.12; IC 95%: 0.59-2.15 en una cohorte de 381 pacientes con resultado positivo en la prueba de PCR para SARS-CoV-2²³. Sin embargo, no se facilitaron datos en pacientes hipertensos y tampoco se analizó la mortalidad total en el estudio.

Por otra parte, Mehta et al. analizaron una cohorte de 18,472 pacientes en los cuales 1.735 (9.4%) presentaron una prueba PCR positiva para SARS-COV-2²⁴. El estudio no observó diferencias en la incidencia de test positivos, necesidad de ingreso hospitalario o necesidad de VMI entre los pacientes que recibían tratamiento con IECA, así como tampoco entre los que recibían tratamiento con ARA II, al compararlos con pacientes que tomaban otros tratamientos antihipertensivos. Sin embargo, no se llevó a cabo una comparación directa entre IECA o ARA II, a pesar de que las cifras netas resultaron similares.

Gao et al. sí analizaron la mortalidad en un estudio que evaluó el impacto del tratamiento antihipertensivo previo con antagonistas del SRA en una cohorte de 2,877 pacientes hospitalizados por COVID-19, de los cuales el 29.5% eran hipertensos⁴. Además de analizar el impacto de los inhibidores del SRA como grupo, incluyeron un análisis entre IECA y ARA II donde no se apreciaron diferencias significativas entre cada uno de ellos y otros tratamientos antihipertensivos (*hazard ratio* [HR]: 0.96 [0.27-3.42], $p = 0.95$ y HR: 0.97 [0.12-7.66], $p = 0.98$, respectivamente para IECA y ARA II). Sin embargo, no se compararon ambos tratamientos entre sí, quizás debido a la baja incidencia de eventos observada, que los autores señalan como potencial limitación del estudio (1.9% de mortalidad entre pacientes con ARA II y 2.3% entre los que recibían IECA).

A nivel fisiopatológico, es posible que la ausencia de diferencias clínicas que hemos observado en este trabajo sea consecuencia de la escasa repercusión que ha demostrado tener ambos grupos terapéuticos sobre los niveles circulantes de ECA-2²¹. Estudios en animales demostraron escaso impacto del tratamiento con IECA en los niveles de ECA-2 circulantes²⁵. Similares resultados han sido reportados con el tratamiento con ARA II²⁶. Los estudios en humanos son, sin embargo, escasos, aunque existen trabajos que demostraron una actividad similar de la ECA-2 en pacientes con diversas condiciones cardiovasculares que reciben IECA o ARA II²⁷⁻²⁹. Carecemos de datos relativos a la expresión pulmonar de ECA-2 en pacientes tratados con estos fármacos.

En resumen, destacamos la ausencia de datos tanto clínicos como moleculares que apoyen la existencia de diferencias en el pronóstico asociado a la COVID-19 entre pacientes hipertensos tratados con IECA y aquellos tratados con ARA II.

Limitaciones

La principal limitación del presente estudio es su naturaleza observacional, que impide la valoración de potenciales factores de confusión no incluidos en el análisis. Por otra parte, destacamos la ausencia de datos sobre la adherencia al tratamiento recibido, dado que se basa en la prescripción realizada por medio de una aplicación electrónica. Por último, la ausencia de datos sobre las dosis de tratamiento puede afectar a los resultados al no analizar la dependencia de la dosis del efecto.

Conclusiones

Nuestro trabajo no encontró diferencias significativas en la tasa de mortalidad o requerimiento de VMI de los pacientes hipertensos con COVID-19 que recibían tratamiento previo con IECA o ARA II. Dada la naturaleza del estudio, los resultados deben interpretarse con cautela.

Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/ACM.21000185. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Bibliografía

- 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. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Hamzah FAB, Lau CH, Nazri H, Ligot DV, Lee G, Tan CT, et al. CoronaTracker: World-wide COVID-19 outbreak data analysis and prediction [Internet]. Organización Mundial de la Salud, CoronaTracker Community Research Group; 2020 [consultado: 8 de octubre de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/bulletin/online_first/20-255695.pdf
- Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1798-800.
- Gao C, Gao C, Cai Y, Cai Y, Zhang K, Zhang K, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2058-66.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
- Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Pathophysiology. *Eur Heart J*. 2020;41:1801-3.
- Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Do angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? *J Am Heart Assoc*. 2020;9(7):e016509.
- Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med*. 2020;27(3):taaa041.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9.
- Li W, Moore MJ, Vaslijeva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
- 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):271-280.e8.
- Alexandre J, Cracowski JL, Richard V, Bouhanick B. Renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19 infection. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(2-3):63-7.
- Navar LG, Mitchell KD, Harrison-Bernard LM, Kobori H, Nishiyama A. Review: Intrarenal angiotensin II levels in normal and hypertensive states. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2001;2(1 suppl):S176-S184.
- Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):825-30.
- Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, 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(12):1671-81.
- Martínez-del Río J, Piqueras-Flores J, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, Negreira-Caamaño M, Águila-Gordo D, Mateo-Gómez C, et al. Comparative analysis between the use of renin-angiotensin system antagonists and clinical outcomes of hospitalized patients with COVID-19 respiratory infection. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(11):473-81.
- López-Otero D, López-Pais J, Cacho-Antonio CE, Antúnez-Muiños PA, Gonzalez-Ferrero T, Pérez-Poza M, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on COVID-19 in a western population. *CARDIOVID registry. Rev Esp Cardiol. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(2):175-82.
- Lopes RD, Macedo AVS, de Barros e Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa SG, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-The BRACE CORONA Trial: BRACE CORONA Trial: Rationale and Design. *Am Heart J*. 2020;226:49-59.
- de Abajo FJ, 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(10238):1705-14.
- Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *J Am Med Assoc*. 2020;324(2):168-77.
- Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J*. 2004;383(1):45-51.
- Negreira-Caamaño M, Piqueras-Flores J, Martínez-del Río J, Nieto-Sandoval-Martin-de la Sierra P, Águila-Gordo D, Mateo-Gómez C, et al. Impact of treatment with renin-angiotensin system inhibitors on clinical outcomes in hypertensive patients hospitalized with COVID-19. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2020;27(6):561-8.
- Kalra A, Hawkins ES, Nowacki AS, Jain V, Milinovich A, Joshua Saef B, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers. A comparison of outcomes in patients with COVID-19. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2020;13:7115.
- Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, et al. Association of use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(9):1020-6.
- Hamming I, van Goor H, Turner AJ, Rushworth CA, Michaud AA, Corvol P, et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. *Exp Physiol*. 2008;93(5):631-8.
- Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: Implications for future therapeutic directions. *Clin Sci*. 2012;123(11):649-58.
- Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, Francis GS, Sen S, Klein AL, et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: Relation with myocardial function and clinical outcomes. *J Card Fail*. 2009;15(7):565-71.
- Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: Increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace*. 2017;19(8):1280-7.
- Ramchand J, Patel SK, Kearney LG, Matalanis G, Farouque O, Srivastava PM, et al. Plasma ACE2 activity predicts mortality in aortic stenosis and is associated with severe myocardial fibrosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):655-64.