

Artículo original

Impacto de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas del receptor de la angiotensina II en la COVID-19 en una población occidental. Registro CARDIOVID



Diego López-Otero^{a,b,c,*}, Javier López-Pais^{a,b,c}, Carla Eugenia Cacho-Antonio^a, Pablo José Antúnez-Muiños^a, Teba González-Ferrero^a, Marta Pérez-Poza^a, Óscar Otero-García^a, Brais Díaz-Fernández^{a,b,c}, María Bastos-Fernández^{a,b,c}, Noelia Bouzas-Cruz^{a,c}, Xoan Carlos Sanmartín-Pena^{a,b,c}, Alfonso Varela-Román^{a,b,c}, Manuel Portela-Romero^d, Luis Valdés-Cuadrado^e, Antonio Pose-Reino^f y José Ramón González-Juanatey^{a,b,c}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares, CIBERCV, Madrid, España

^cInstituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDICHUS), Santiago de Compostela, España

^dCentro de Salud Concepción Arenal, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^eServicio de Neumología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^fServicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Historia del artículo:

Recibido el 19 de abril de 2020

Aceptado el 27 de mayo de 2020

On-line el 19 de julio de 2020

Palabras clave:

Antagonistas del receptor de la angiotensina II

Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
COVID-19

RESUMEN

Introducción y objetivos: La Organización Mundial de la Salud calificó la enfermedad por coronavirus (COVID-19) como una pandemia global. No está claro si el tratamiento previo con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II) tiene un impacto en el pronóstico de los pacientes infectados con COVID-19. El objetivo fue evaluar la implicación clínica del tratamiento previo con IECA/ARA-II en el pronóstico de la COVID-19.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico, de cohortes basado en todos los habitantes del área de salud. El análisis de los resultados principales (mortalidad, insuficiencia cardíaca, hospitalización, ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y eventos cardiovasculares agudos mayores [un compuesto de mortalidad e insuficiencia cardíaca]), se ajustó mediante modelos de regresión logística multivariada y modelos de coincidencia de puntaje de propensión.

Resultados: De una población total, 447.979 habitantes, 965 pacientes (0,22%), fueron diagnosticados de infección por COVID-19, 210 (21,8%) estaban bajo tratamiento con IECA o ARA-II en el momento del diagnóstico. El tratamiento con IECA/ARA-II (combinado e individualmente) no tuvo efecto sobre la mortalidad (OR = 0,62; IC95%, 0,17-2,26; p = 0,486), insuficiencia cardíaca (OR = 1,37; IC95%, 0,39-4,77; p = 0,622), tasa de hospitalización (OR = 0,85; IC95%, 0,45-1,64; p = 0,638), ingreso en UCI (OR = 0,87; IC95%, 0,30-2,50; p = 0,798) y cardiopatía aguda grave eventos (OR = 1,06; IC95%, 0,39-2,83; p = 0,915). En el análisis del subgrupos de pacientes que requirieron hospitalización, el efecto se mantuvo neutral.

Conclusiones: El tratamiento previo con IECA/ARA-II en pacientes con COVID-19 no tuvo efecto sobre la mortalidad, la aparición de insuficiencia cardíaca, ni en la necesidad de hospitalización ni ingreso en UCI. La supresión de IECA/ARA-II en pacientes con COVID-19 no estaría justificada en ningún caso, de acuerdo a las recomendaciones actuales de las sociedades científicas y las agencias gubernamentales.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on COVID-19 in a western population. CARDIOVID registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: Coronavirus disease (COVID-19) has been designated a global pandemic by the World Health Organization. It is unclear whether previous treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) affects the prognosis of COVID-19 patients. The aim of this study was to evaluate the clinical implications of previous treatment with ACEI/ARB on the prognosis of patients with COVID-19 infection.

Methods: Single-center, retrospective, observational cohort study based on all the inhabitants of our health area. Analyses of main outcomes (mortality, heart failure, hospitalization, intensive care unit

Keywords:

Angiotensin-converting enzyme inhibitors
Angiotensin receptor blockers
COVID-19

* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Rúa da Choupana s/n, 15703 Santiago de Compostela, A Coruña, España.

Correo electrónico: birihh@yahoo.es (D. López-Otero).

[ICU] admission, and major acute cardiovascular events [a composite of mortality and heart failure]) were adjusted by multivariate logistic regression and propensity score matching models.

Results: Of the total population, 447 979 inhabitants, 965 patients (0.22%) were diagnosed with COVID-19 infection, and 210 (21.8%) were under ACEI or ARB treatment at the time of diagnosis. Treatment with ACEI/ARB (combined and individually) had no effect on mortality (OR, 0.62; 95%CI, 0.17–2.26; $P = .486$), heart failure (OR, 1.37; 95%CI, 0.39–4.77; $P = .622$), hospitalization rate (OR, 0.85; 95%CI, 0.45–1.64; $P = .638$), ICU admission (OR, 0.87; 95%CI, 0.30–2.50; $P = .798$), or major acute cardiovascular events (OR, 1.06; 95%CI, 0.39–2.83; $P = .915$). This neutral effect remained in a subgroup analysis of patients requiring hospitalization.

Conclusions: Previous treatment with ACEI/ARB in patients with COVID-19 had no effect on mortality, heart failure, requirement for hospitalization, or ICU admission. Withdrawal of ACEI/ARB in patients testing positive for COVID-19 would not be justified, in line with current recommendations of scientific societies and government agencies.

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 COVID-19: enfermedad por coronavirus de 2019
 ECA: enzima de conversión de la angiotensina
 SARS: síndrome respiratorio agudo grave
 SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave
 UCI: unidad de cuidados intensivos

INTRODUCCIÓN

Hasta el 1 de abril de 2020, la enfermedad producida por el coronavirus 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)^{1–4}, denominada COVID-19 (enfermedad por coronavirus de 2019), se había propagado a más de 200 países en los que ha infectado a más de 1 millón de personas, y la OMS la ha considerado una pandemia mundial⁵.

Aunque la infección puede causar una enfermedad grave en cualquier persona, uno de los análisis más amplios llevados a cabo hasta la fecha⁶ ha descrito unos resultados más graves (ingreso en unidad de cuidados intensivos [UCI], ventilación mecánica y muerte) en los pacientes con hipertensión, enfermedad coronaria o diabetes mellitus.

La interacción entre el SARS-CoV-2 y el sistema renina-angiotensina-aldosterona es una piedra angular en la infección de la COVID-19. El virus se une a la enzima de conversión de la angiotensina 2 (ECA2) ligada a la membrana y se interna en las células por la acción de proteasas transmembranarias^{7,8}. La angiotensina I produce un aumento de una metaloproteasa (ADAM-17) que eleva la solubilidad de la ECA2 (una forma no válida para la unión del SARS-CoV-2)^{9,10} y también libera citocinas proinflamatorias que reducen la expresión de la ECA2 en la superficie celular, con lo que disminuye la capacidad del SARS-CoV-2 de causar daños¹¹.

Dada la posible mayor susceptibilidad de los pacientes tratados con IECA en la pandemia de COVID-19, se ha propuesto que deba suspenderse esta medicación¹². En este momento hay controversia respecto al impacto que tienen los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) en la evolución clínica de la COVID-19^{3,7,13–17}. Cuando se realizaba el presente estudio, las sociedades científicas y los organismos gubernamentales recomendaban continuar con este tratamiento, dada la falta de evidencia que respaldara la hipótesis^{18,19}.

Falta evidencia en este campo, y la mayor parte de los datos existentes se basan en estudios observacionales llevados a cabo en

China; ninguno de ellos se ha basado en una población completa y hay poca información sobre cómo el virus afecta a la población occidental.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio de cohortes, observacional, retrospectivo y unicéntrico en un hospital universitario que presta servicio a una ciudad y su área metropolitana, cuya población ha estado confinada durante el periodo de estudio bajo el estado de alarma a partir del 14 de marzo de 2020. Se incluyeron todos los casos de infección por SARS-CoV-2 con confirmación mediante análisis de laboratorio que se identificaron en la zona, según lo establecido en la orientación provisional de la Organización Mundial de la Salud²⁰, con independencia de su evolución clínica. El diagnóstico de COVID-19 se basó en pruebas de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real de muestras nasofaríngeas obtenidas con escobillón, que tienen gran sensibilidad para la detección del virus; sin embargo, la sensibilidad puede disminuir si la carga vírica del paciente es baja o hay alguna deficiencia en la obtención de la muestra. Esto podría afectar al tamaño de la muestra, pero probablemente no a los resultados, puesto que su distribución es homogénea en la población.

Este estudio cumplió lo establecido en la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de Medicamentos de Galicia.

Obtención de los datos

Se utilizaron formularios estandarizados para crear la base de datos, que incluía información demográfica, datos epidemiológicos, análisis realizados, fármacos administrados durante el ingreso hospitalario y al alta según el criterio de los médicos, así como otras informaciones clínicas pertinentes. La información clínica se obtuvo de los registros médicos electrónicos que permitían acceder a la totalidad de la historia clínica, desde la atención primaria hasta la hospitalaria, así como a las prescripciones electrónicas, para confirmar la adherencia al tratamiento.

Parámetros de valoración

Este estudio se realizó para tipificar de manera adecuada las consecuencias clínicas del tratamiento crónico previo con IECA/ARA-II en el pronóstico de la COVID-19. El objetivo primario fue el impacto del tratamiento crónico previo con IECA y ARA-II en el pronóstico, y se evaluó mediante la mortalidad, la insuficiencia cardiaca, la necesidad de hospitalización y de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y los eventos adversos cardiovasculares mayores (un combi-

Tabla 1

Distribución por edad y sexo de la población afectada por la COVID-19

	Población	COVID-19 (% de la población)	Hospitalización (% de casos)	UCI (% de casos)	Mortalidad (% de casos)	MACE (% de casos)
	N = 447.979	n = 965	n = 234	n = 33	n = 38	n = 35
0-14 años	53.627	15 (0,03)	1 (6,67)	0	0	0
Mujeres (% del SGE)		9	1 (100)	—	—	—
Varones (% del SGE)		6	0	—	—	—
15-64 años	286.951	508 (0,18)	79 (15,55)	10 (1,97)	0	0
Varones (% del SGE)		221	44 (55,70)	9 (81,82)	—	—
Mujeres (% del SGE)		287	35 (44,30)	2 (18,18)	—	—
> 64 años	107.401	442 (0,42)	154 (34,84)	23 (5,20)	38 (8,60)	29 (6,56)
Varones (% del SGE)		198	93 (60,39)	15 (65,22)	30 (78,95)	17 (58,62)
Mujeres (% del SGE)		244	61 (39,61)	8 (34,78)	8 (21,05)	12 (41,38)

MACE: eventos adversos cardiovasculares mayores (síndrome coronario agudo, miocarditis, parada cardíaca arrítmica, ictus, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca y mortalidad cardiovascular); SGE: subgrupo de edad; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los valores expresan n (%).

nado de muerte e insuficiencia cardíaca). La insuficiencia cardíaca se definió según lo indicado en la guía vigente²¹, con base en los datos clínicos, analíticos y radiológicos. También se estudió si la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona mantenida durante más de 1 año podía modificar los resultados.

Análisis estadístico

Para la comparación de los pacientes tratados y no tratados con IECA/ARA-II, las variables continuas (expresadas en forma de media \pm desviación estándar) se analizaron con la prueba de la t de Student y las variables cualitativas (expresadas en porcentajes) se evaluaron con la prueba de la χ^2 o la prueba exacta de Fisher según procediera.

Se utilizaron modelos de regresión logística para explicar la asociación independiente entre el tratamiento con IECA/ARA-II y el ingreso hospitalario, el ingreso en UCI, la mortalidad y la insuficiencia cardíaca. Para el ajuste multivariante, se incluyeron todas las variables que mostraban una asociación significativa ($p < 0,05$) con los eventos en los análisis univariantes (véase la [tabla 1](#) y la [tabla 2 del material adicional](#)), sin aplicar ninguna selección. Todos los modelos multivariantes seleccionados tuvieron una buena discriminación (estadístico $c > 0,85$ para la población total y $> 0,80$ para los pacientes hospitalizados) y una buena calibración (Hosmer-Lemeshow, $p > 0,6$ para la población total y $p > 0,40$ para los pacientes hospitalizados). Los resultados se expresan en forma de *odds ratio* (OR) con sus intervalos de

confianza del 95% (IC95%). En todas las pruebas de hipótesis, la hipótesis nula se rechazó con un error de tipo I o error alfa $< 0,05$.

Dadas las diferencias sustanciales existentes en las características basales de los pacientes tratados y no tratados con IECA/ARA-II, el análisis se complementó con un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión. Se emparejó a los pacientes según el tratamiento con IECA/ARA-II según las puntuaciones de propensión. Se aplicó un algoritmo de emparejamiento ambicioso 1:1, sin sustitución, con un margen de 0,1. Las puntuaciones de propensión se calcularon con un modelo de regresión logística sin limitación del número de variables, tomando el tratamiento como variable dependiente y las características que diferían ($p < 0,05$) entre los pacientes tratados y no tratados con IECA/ARA-II ([tabla 1](#)) como covariables. Se realizó un emparejamiento por puntuación de propensión para todos los pacientes y se repitió solamente para los pacientes con ingresos hospitalarios. Tras el emparejamiento por puntuación de propensión, se identificó a un total de 164 pacientes emparejados con unas características basales bien equilibradas y no hubo diferencias significativas en función del tratamiento con IECA/ARA-II (desviación estándar $< 0,1$ para todas las variables). En la población emparejada mediante puntuación de propensión, los resultados se compararon mediante un modelo de regresión logística estratificado.

Se repitieron análisis similares con la inclusión solo de los pacientes hospitalizados, utilizando tanto regresión logística como emparejamiento por puntuación de propensión (con 58 pacientes emparejados). El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS 25.0.

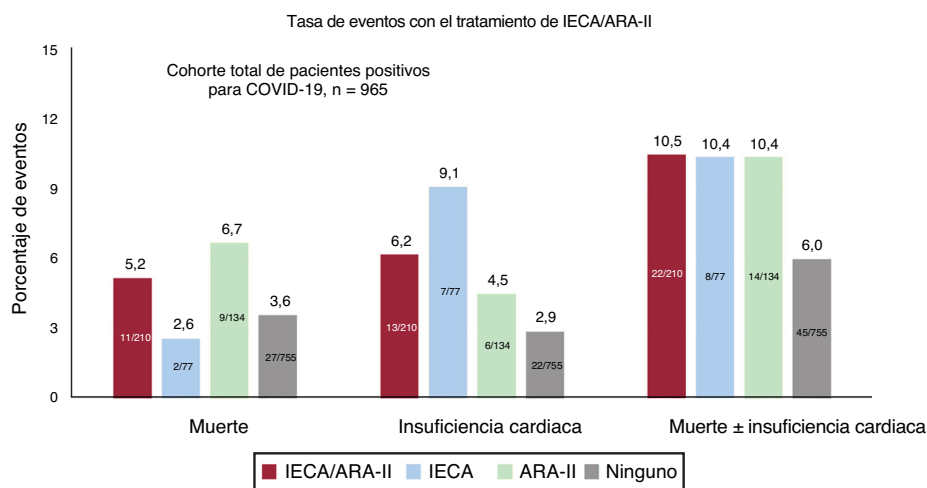


Figura 1. Eventos en la cohorte positiva para la COVID-19 en función del tipo de tratamiento. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

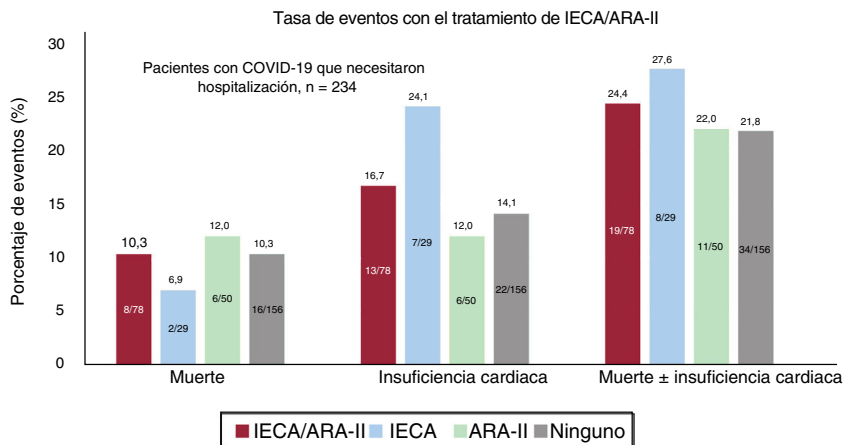


Figura 2. Eventos en la cohorte hospitalizada por COVID-19 en función del tipo de tratamiento. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

RESULTADOS

Entre el 10 marzo y el 6 de abril, se diagnosticó COVID-19 a 965 pacientes (0,22%) de un total de 447.979 habitantes del área atendida por el hospital universitario. De los pacientes con COVID-19, 234 (24,25%) necesitaron hospitalización y 33 de ellos (14,1%) precisaron el ingreso en UCI. Durante el periodo de estudio, fallecieron 38 pacientes (3,94%), de los que 35 (3,6%) sufrieron insuficiencia cardiaca (figura 1, figura 2 y figura 3).

En el conjunto de la población, 72.527 (16,19%) estaban en tratamiento crónico con IECA (26.617 [36,7%]) o ARA-II (48.085 [66,3%]). De los pacientes con COVID-19, 210 (21,8%) estaban en tratamiento con IECA o ARA-II en el momento del diagnóstico y, de ellos, 165 (78,57%) habían recibido esta medicación durante más de 1 año. En la tabla 1 se resume la distribución por edad y sexo de la población afectada por la COVID-19.

En la tabla 2 se presentan de manera resumida las características basales de los pacientes con COVID-19 y se muestra una comparación de la cohorte de pacientes que estaban en tratamiento con IECA/ARA-II con la de los pacientes que no recibían este tratamiento. La cohorte de pacientes en tratamiento con IECA/ARA-II era de más edad ($72,1 \pm 13,2$ frente a $56,0 \pm 20,5$ años; $p < 0,01$) y presentaba más factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes, tabaquismo y dislipemia) y también más comorbilidades cardiovasculares (enfermedad coronaria y disfunción ventricular) que la cohorte de pacientes no tratados con IECA/ARA-II. Había un número inferior de mujeres en el grupo de IECA/ARA-II (el 43,8 frente al 59,5%; $p < 0,01$). La disfunción renal y la vasculopatía periférica tenían también una mayor prevalencia en los pacientes tratados con IECA/ARA-II. Al ingreso, los pacientes con un tratamiento previo con IECA/ARA-II mostraban una menor oxigenación (saturación de O_2 periférica $< 95\%$ en el 31,9 frente al 19,7%; $p < 0,01$; insuficiencia respiratoria en el 43,9 frente al 26,9%; $p < 0,01$) y tenían concentraciones más altas

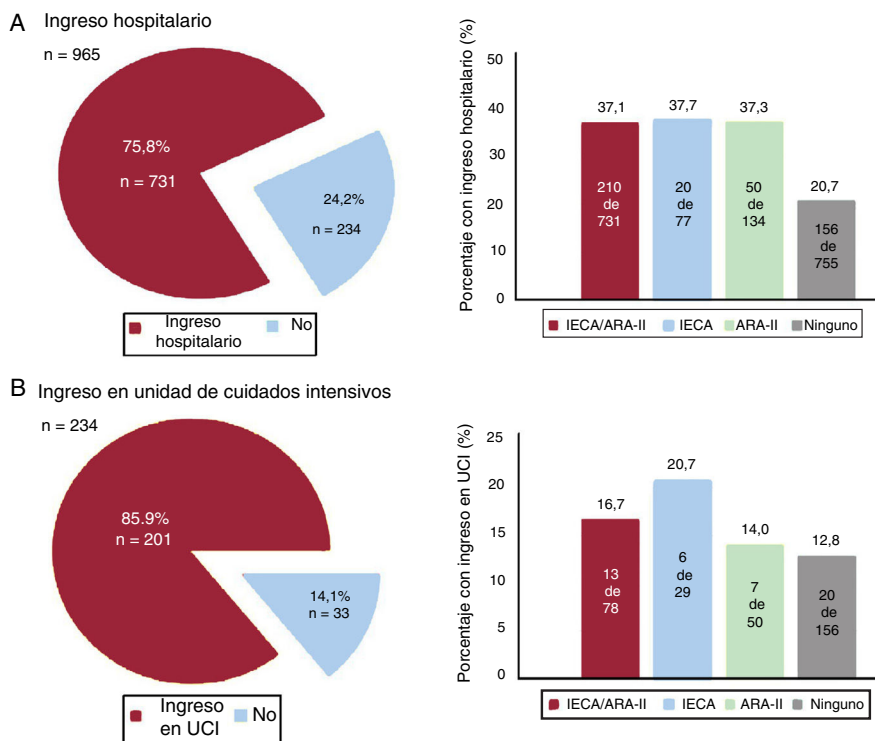


Figura 3. Ingresos hospitalarios según el tipo de tratamiento. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 2
Características basales

	Cohorte total (n=965)	Con IECA/ARA-II (n=213 [21,8%])	Sin IECA/ARA-II (n=755 [78,2%])	p
<i>Presentación clínica</i>				
Días con síntomas	6,1 ± 4,6	5,9 ± 4,3	6,2 ± 4,7	0,418
Fiebre, %	59,9	59,5	60,0	0,901
SaO ₂ < 95%, %	22,4	31,9	19,7	< 0,001
<i>Características demográficas</i>				
Edad (años)	59,5 ± 20,3	72,1 ± 13,2	56,0 ± 20,5	< 0,001
Mujeres, %	56,1	43,8	59,5	< 0,001
Obesidad, %	6,6	16,7	3,8	< 0,001
Profesionales de la salud, %	13,1	4,3	15,5	< 0,001
Personas internadas, %	11,4	12,4	11,1	0,613
Demencia, %	7,4	5,7	7,8	0,302
Dependencia para los cuidados, %	14,1	16,7	13,4	0,226
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>				
Fumadores activos, %	2,4	0,0	3,0	0,010
Hipertensión, %	30,9	98,6	12,1	< 0,001
Diabetes, %	12,8	27,6	8,7	< 0,001
Dislipemia, %	28,2	60,0	19,3	< 0,001
Enfermedad arterial periférica, %	2,7	2,7	1,5	< 0,001
<i>Cardiopatía</i>				
Enfermedad coronaria, %	4,4	11,4	2,4	< 0,001
FEVI reducida, %	1,6	4,8	0,7	< 0,001
Valvulopatía significativa, %	1,8	5,7	0,7	< 0,001
Fibrilación auricular, %	3,8	8,6	2,5	< 0,001
<i>Enfermedad pulmonar</i>				
Enfermedad pulmonar, %	11,9	12,9	11,7	0,635
EPOC/asma, %	8,9	7,6	9,3	0,457
SAHOS, %	2,5	5,2	1,7	0,004
<i>Comorbilidad</i>				
TFG < 30 ml/min, %	3,0	6,7	2,0	0,001
Ictus/AIT, %	3,1	5,7	2,4	0,014
Cáncer activo, %	2,5	3,8	2,1	0,164
Hipotiroidismo, %	4,8	2,9	5,3	0,142
Enfermedad autoinmunitaria, %	2,9	3,3	2,8	0,673
<i>Análisis de laboratorio (solo pacientes ingresados)</i>				
pO ₂ < 60 mmHg, %	30,9	43,9	26,9	< 0,001
pCO ₂ > 45 mmHg, %	2,2	3,8	1,8	0,129
Hemoglobina (g/dl)	13,2 ± 1,9	12,9 ± 2,0	13,4 ± 1,8	0,071
Leucocitos (×1.000/μl)	6,5 ± 3,5	6,3 ± 3,6	6,6 ± 3,4	0,551
Linfocitos (×1.000/μl)	0,9 ± 0,8	0,9 ± 0,9	1,0 ± 0,8	0,352
Plaquetas (×1.000/μl)	199,4 ± 97,0	195,6 ± 88,6	201,2 ± 101,0	0,658
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 0,9	1,4 ± 1,1	1,1 ± 0,8	0,019
Troponina (ng/ml)	0,12 ± 0,43	0,14 ± 0,38	0,11 ± 0,46	0,595
Concentraciones de troponina elevadas, %	18,2	25,9	14,5	0,028
Dímero D (ng/ml)	2720,2 ± 10.247,8	2537,9 ± 5008,7	2809,7 ± 12.025,8	0,846
Ferritina (ng/ml)	914,8 ± 990,6	969,1 ± 965,8	886,3 ± 1005,5	0,559
Proteína C reactiva (mg/dl)	11,9 ± 13,3	13,6 ± 12,0	11,1 ± 13,9	0,164
Interleucina 6 (pg/ml)	112,5 ± 407,0	110,2 ± 285,4	113,7 ± 457,9	0,955
<i>Tratamiento previo</i>				
Tratamiento antiagregante plaquetario, %	9,9	23,8	6,1	< 0,001
Anticoagulantes, %	5,7	13,8	3,4	< 0,001
Bloqueadores beta, %	9,1	26,2	4,4	< 0,001
Corticoides, %	3,7	2,4	4,1	0,243

AIT: accidente isquémico transitorio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; pCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; pO₂: presión parcial de oxígeno; SAHOS: síndrome de apneas-hipopneas obstructivas del sueño; SaO₂: saturación de oxígeno en sangre arterial; TFG: tasa de filtrado glomerular.

Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

de creatinina y de troponina. En la [figura 1](#) y la [figura 2](#) se muestran los eventos que se produjeron en el conjunto de los pacientes con COVID-19 y en los que fueron hospitalizados. En la [figura 3](#) se presentan los ingresos hospitalarios en función del tipo de tratamiento.

En la [tabla 3](#) se muestra que, en el análisis univariante, el tratamiento con IECA/ARA-II (en combinación o por separado) aumentaba significativamente el riesgo de hospitalización, pero esta asociación desaparecía en el análisis multivariante con regresión logística y también en el análisis realizado en el modelo con emparejamiento por puntuación de propensión para introducir un ajuste respecto a posibles factores de riesgo. En los pacientes hospitalizados que estaban en tratamiento con IECA/ARA-II, fue más frecuente la necesidad de más ingresos en UCI.

El tratamiento previo con IECA/ARA-II (en combinación o por separado) no tuvo repercusión alguna en la mortalidad o la insuficiencia cardiaca, ni en el análisis multivariante ni en el modelo ajustado mediante la puntuación de propensión. El hecho de recibir el tratamiento durante más de 1 año tampoco tuvo efecto alguno ([tabla 4](#)). Al analizar solo el subgrupo de pacientes que requirieron hospitalización, la ausencia de efecto en la mortalidad y la insuficiencia cardiaca se mantuvo tanto en el análisis multivariante como en el modelo de puntuación de propensión, y lo mismo ocurrió al evaluar el efecto del tratamiento tomado durante más de 1 año ([tabla 5](#)). La ausencia de efecto persistió al

Tabla 3

Asociación entre los IECA/ARA-II y los ingresos en el hospital y en la UCI

Eventos	Ingresos en la cohorte total			Ingresos en UCI en la cohorte total		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<i>Análisis univariante</i>						
IECA/ARA-II	2,27	1,63-3,16	<0,001	1,36	0,64-2,90	0,427
IECA/ARA-II ≥ 1 año	2,51	1,76-3,58	<0,001	1,81	0,84-3,90	0,127
IECA	2,01	1,24-3,28	0,005	1,72	0,64-4,61	0,281
IECA ≥ 1 año	1,89	1,10-3,27	0,022	2,57	0,93-7,14	0,070
ARA-II	2,09	1,42-3,08	<0,001	0,99	0,40-2,43	0,981
ARA-II ≥ 1 año	2,54	1,67-3,87	<0,001	1,19	0,48-2,96	0,703
<i>Análisis multivariante*</i>						
IECA/ARA-II	0,85	0,45-1,64	0,638	0,87	0,30-2,50	0,798
IECA/ARA-II ≥ 1 año	1,08	0,58-1,99	0,808	1,13	0,37-3,42	0,828
IECA	0,78	0,38-1,60	0,505	0,97	0,22-4,16	0,962
IECA ≥ 1 año	0,59	0,27-1,28	0,182	1,23	0,27-5,60	0,787
ARA-II	1,10	0,59-2,04	0,757	0,84	0,25-2,87	0,786
ARA-II ≥ 1 año	1,57	0,82-2,99	0,173	1,02	0,28-3,64	0,979
<i>Emparejamiento por puntuación de propensión</i>						
IECA/ARA-II	1,11	0,59-2,11	0,744	1,00	0,22-4,45	1,000
IECA/ARA-II ≥ 1 año	0,96	0,50-1,85	0,909	1,50	0,34-6,70	0,596
IECA	1,01	0,44-2,28	0,988	0,65	0,07-5,97	0,651
IECA ≥ 1 año	0,83	0,32-2,18	0,709	1,05	0,01-1,06	0,968
ARA-II	1,22	0,62-2,41	0,572	1,16	0,25-5,47	0,847
ARA-II ≥ 1 año	1,06	0,52-2,18	0,871	1,54	0,32-7,33	0,586

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; OR: *odds ratio*; UCI: unidad de cuidados intensivos.

* Cohorte total: ajuste para las variables con $p < 0,05$ en el análisis univariante (días con síntomas, fiebre, saturación de oxígeno en sangre arterial $< 95\%$, edad, sexo, personal sanitario, personas internadas, estado de dependencia, demencia, hipertensión, dislipemia, disfunción ventricular, enfermedad pulmonar, cáncer previo, hipotiroidismo, tratamiento antiagregante plaquetario). Cohorte ingresada en UCI: ajuste para las variables con $p < 0,05$ en el análisis univariante (saturación de oxígeno en sangre arterial $< 95\%$, diabetes mellitus, hipoxemia, hipercapnia, linfocitos, creatinina, elevación de troponina, ferritina, proteína C reactiva e interleucina 6) ([tabla 2 del material adicional](#)).

Tabla 4

Asociación del tratamiento con IECA/ARA-II con la mortalidad y la insuficiencia cardiaca en la cohorte total de pacientes positivos para la COVID-19

Eventos	Mortalidad			Insuficiencia cardiaca		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<i>Análisis univariante</i>						
IECA/ARA-II	1,49	0,73-3,06	0,276	2,20	1,09-4,44	0,028
IECA/ARA-II ≥ 1 año	1,78	0,85-3,74	0,128	2,00	0,94-4,25	0,071
IECA	0,63	0,15-2,67	0,532	3,07	1,29-7,28	0,011
IECA ≥ 1 año	0,40	0,05-2,95	0,367	3,36	1,34-8,43	0,010
ARA-II	1,99	0,92-4,31	0,080	1,30	0,53-3,18	0,571
ARA-II ≥ 1 año	2,69	1,23-5,84	0,013	1,06	0,37-3,06	0,916
<i>Análisis multivariante*</i>						
IECA/ARA-II	0,62	0,17-2,26	0,468	1,37	0,39-4,77	0,622
IECA/ARA-II ≥ 1 año	1,20	0,33-4,37	0,787	1,10	0,33-3,66	0,879
IECA	0,14	0,01-1,57	0,111	3,01	0,89-10,16	0,076
IECA ≥ 1 año	0,02	0,01-0,63	0,027	3,15	0,86-11,58	0,084
ARA-II	1,54	0,42-5,59	0,512	0,46	0,12-1,72	0,248
ARA-II ≥ 1 año	3,96	1,06-14,87	0,041	0,36	0,08-1,57	0,174
<i>Emparejamiento por puntuación de propensión</i>						
IECA/ARA-II	0,47	0,14-1,64	0,239	1,54	0,42-5,67	0,517
IECA/ARA-II ≥ 1 año	0,47	0,12-1,81	0,273	0,62	0,15-2,49	0,499
IECA	0,84	0,18-4,08	0,837	1,93	0,47-7,92	0,362
IECA ≥ 1 año	0,60	0,07-4,62	0,596	1,67	0,33-8,46	0,532
ARA-II	0,41	0,09-1,93	0,259	0,92	0,22-3,70	0,905
ARA-II ≥ 1 año	0,52	0,11-2,49	0,416	0,29	0,04-2,33	0,243

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; OR: *odds ratio*.

* Ajuste para las variables con $p < 0,05$ en el análisis univariante (fiebre, saturación de oxígeno $< 95\%$, edad, sexo, obesidad, personal sanitario, estado de dependencia, hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad arterial, cardiopatía, fibrilación auricular, neumonía, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad autoinmunitaria, anticoagulación, bloqueadores beta) ([tabla 1 del material adicional](#)).

aplicar los mismos modelos al parámetro combinado de mortalidad o insuficiencia cardiaca ([tabla 6](#)).

DISCUSIÓN

Hasta donde se sabe, este es uno de los pocos estudios en los que se ha analizado la repercusión de los IECA/ARA-II en el pronóstico de la COVID-19 basándose en una población occidental amplia que incluye todos los casos positivos identificados en un área de salud. Se trata también de la cohorte más amplia de pacientes estudiada hasta la fecha.

Los principales resultados son el efecto neutro de los IECA/ARA-II en la mortalidad, la insuficiencia cardiaca y la combinación de mortalidad e insuficiencia cardiaca. El tratamiento previo con IECA/ARA-II en pacientes con COVID-19 no mostró asociación con la necesidad de hospitalización o de ingreso en UCI. El hecho de recibir tratamiento con IECA/ARA-II durante más de 1 año tampoco tuvo efecto alguno. Todos estos resultados se confirmaron tanto en el análisis global de la muestra como en el modelo de puntuación de propensión. Sobre la base de estos datos, no estaría justificado retirar el tratamiento crónico con IECA/ARA-II a los pacientes que dan positivo para la COVID-19. Los datos existentes sobre el efecto de los IECA/ARA-II en la mortalidad de los pacientes con COVID-19 se han centrado principalmente en cohortes de pacientes ingresados y, sobre todo, hipertensos^{22,23}.

Tabla 5

Asociación del tratamiento con IECA/ARA-II con la mortalidad y la insuficiencia cardiaca en pacientes hospitalizados por una infección de COVID-19

Eventos	Mortalidad			Insuficiencia cardiaca		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<i>Análisis univariante</i>						
IECA/ARA-II	1,00	0,41-2,45	1,000	1,22	0,58-2,57	0,605
IECA/ARA-II ≥ 1 año	1,05	0,42-2,67	0,912	1,02	0,46-2,26	0,958
IECA	0,62	0,14-2,77	0,528	2,01	0,79-5,15	0,145
IECA ≥ 1 año	0,39	0,05-3,05	0,370	2,37	0,86-6,54	0,097
ARA-II	1,26	0,47-3,36	0,647	0,73	0,28-1,87	0,729
ARA-II ≥ 1 año	1,51	0,56-4,05	0,415	0,51	0,17-1,54	0,513
<i>Análisis multivariante*</i>						
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
IECA/ARA-II	1,04	0,16-6,57	0,966	1,53	0,33-6,98	0,583
IECA/ARA-II ≥ 1 año	1,13	0,15-8,53	0,907	0,55	0,11-2,65	0,459
IECA	0,58	0,04-9,45	0,699	3,82	0,73-20,09	0,114
IECA ≥ 1 año	0,02	0,00-1,95	0,094	3,65	0,60-9,40	0,194
ARA-II	1,38	0,20-9,40	0,745	0,50	0,10-2,39	0,385
ARA-II ≥ 1 año	4,75	0,49-45,68	0,177	0,17	0,03-1,09	0,062
<i>Emparejamiento por puntuación de propensión</i>						
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
IECA/ARA-II	1,00	0,23-4,45	1,000	1,30	0,31-5,44	0,717
IECA/ARA-II ≥ 1 año	1,50	0,34-6,70	0,596	1,16	0,28-4,86	0,839
IECA	1,75	0,30-10,27	0,535	1,46	0,26-8,38	0,668
IECA ≥ 1 año	1,05	0,11-10,06	0,968	0,90	0,10-8,48	0,924
ARA-II	0,59	0,11-3,25	0,547	0,94	0,21-4,24	0,937
ARA-II ≥ 1 año	1,54	0,32-7,33	0,586	1,25	0,27-5,70	0,773

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; OR: *odds ratio*.

* Ajuste para las variables con $p < 0,05$ en el análisis univariante (fiebre, saturación de oxígeno en sangre arterial $< 95\%$, edad, sexo, obesidad, profesional de la salud, dependencia, hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad arterial periférica, enfermedad coronaria, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar, deterioro de la función renal, ictus/accidente isquémico transitorio, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, creatinina, aumento de troponina, dímero D, ferritina, proteína C reactiva ultrasensible e interleucina 6 (tabla 1 del material adicional).

El SARS-CoV-2 entra en las células a través de una glucoproteína de su corona, que se une a la ECA2 de los neumocitos alveolares^{7,13}, lo que da lugar a su internalización tras el cebado producido por la proteasa transmembranaria serina 2^{7,8}. Una vez que el virus ha entrado en la célula, este libera su ARN y sus proteínas, y ello conduce a la formación de nuevas partículas víricas. La ECA2 se encuentra en un 2% en una forma soluble (que no es válida para la unión del SARS-CoV-2), tras la segmentación producida por la ADAM-17. La angiotensina I aumenta la ADAM-17, con lo que eleva las concentraciones de ECA2 soluble^{9,10}. Además, la ADAM-17 interviene también en la liberación a la circulación de precursores de citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma e interleucina 4) ligados a la membrana. La interacción entre el SARS-CoV-2 y la ECA2 desencadena una producción masiva de citocinas proinflamatorias, que atraen a leucocitos y macrófagos hiperactivos que liberan más citocinas, con lo que se induce la obliteración de los alvéolos y la aparición de las membranas hialinas características del síndrome de dificultad respiratoria aguda^{3,7,13,17}. Así pues, la reducción de la expresión de la ECA2 en la superficie celular hace que disminuya la capacidad del SARS-CoV-2 de causar daños¹¹. Los IECA y los ARA-II son fármacos muy recomendados para los pacientes con enfermedades cardiovasculares como la hipertensión refractaria, la insuficiencia cardiaca y la enfermedad coronaria^{18,19}. El tratamiento crónico con estas medicaciones aumenta la expresión de la ECA²⁴⁻²⁶.

Tabla 6

Asociación del tratamiento con IECA/ARA-II con el objetivo combinado de muerte e insuficiencia cardiaca

Evento	Muerte + insuficiencia cardiaca (cohorte total)			Muerte + insuficiencia cardiaca (hospitalizados)		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
<i>Análisis univariante</i>						
IECA/ARA-II	1,85	1,08-3,15	0,025	1,35	0,56-3,26	0,499
IECA/ARA-II ≥ 1 año	2,21	1,27-3,84	0,005	1,27	0,66-2,47	0,477
IECA	1,63	0,75-3,55	0,219	1,16	0,61-2,19	0,659
IECA ≥ 1 año	1,86	0,81-4,27	0,143	1,68	0,65-4,37	0,285
ARA-II	1,71	0,92-3,18	0,089	0,95	0,45-2,02	0,902
ARA-II ≥ 1 año	2,11	1,11-4,01	0,023	1,01	0,46-2,20	0,989
<i>Análisis multivariante*</i>						
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
IECA/ARA-II	1,06	0,39-2,83	0,915	1,07	0,25-4,64	0,927
IECA/ARA-II ≥ 1 año	1,57	0,58-4,26	0,369	1,03	0,23-4,60	0,964
IECA	1,15	0,40-3,36	0,807	1,18	0,24-5,83	0,840
IECA ≥ 1 año	1,25	0,39-4,06	0,708	0,98	0,17-5,67	0,976
ARA-II	0,94	0,36-2,47	0,895	0,92	0,22-3,89	0,912
ARA-II ≥ 1 año	1,35	0,51-3,56	0,544	1,05	0,24-4,53	0,945
<i>Emparejamiento por puntuación de propensión</i>						
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
IECA/ARA-II	0,78	0,29-2,08	0,618	1,20	0,37-3,89	0,764
IECA/ARA-II ≥ 1 año	0,72	0,26-2,02	0,528	1,93	0,59-6,24	0,279
IECA	1,26	0,38-4,13	0,704	1,29	0,29-5,77	0,743
IECA ≥ 1 año	1,34	0,35-5,06	0,669	1,17	0,20-6,77	0,862
ARA-II	0,58	0,18-1,87	0,583	0,35	0,27-3,24	0,913
ARA-II ≥ 1 año	0,51	0,14-1,86	0,310	1,94	0,56-6,70	0,295

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; OR: *odds ratio*.

* Cohorte total: ajuste para las variables con $p < 0,05$ en el análisis univariante (fiebre, saturación de oxígeno en sangre arterial $< 95\%$, edad, sexo, obesidad, profesional de la salud, dependencia para los cuidados, hipertensión, diabetes, dislipemia, enfermedad arterial periférica, cardiopatía, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar, disfunción renal, ictus/accidente isquémico transitorio). Cohorte ingresada en el hospital: ajuste para las variables con $p < 0,05$ en el análisis multivariante (fiebre, saturación de oxígeno en sangre arterial $< 95\%$, edad, sexo, obesidad, profesional de la salud, dependencia para los cuidados, hipertensión, diabetes, dislipemia, enfermedad arterial periférica, cardiopatía, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar, disfunción renal, ictus/accidente isquémico transitorio, hemoglobina, leucocitos, linfocitos, creatinina, elevación de las concentraciones de troponina, dímero D, ferritina, proteína C reactiva e interleucina 6) (tabla 1 del material adicional).

Basándose en este mecanismo, algunos autores han planteado la hipótesis de que una regulación negativa persistente del sistema renina-angiotensina-aldosterona pueda causar un daño al aumentar la expresión de la ECA2^{12,14}. Por otra parte, la angiotensina II participa en la respuesta inmunitaria contra el síndrome de dificultad respiratoria aguda, por lo que su depuración a través de la ECA2 puede tener efectos beneficiosos¹⁵⁻¹⁷. Cuando se realizaba este estudio, las sociedades científicas y los organismos gubernamentales recomendaban continuar con este tratamiento^{18,19}. Los resultados del presente estudio respaldan esta recomendación y elevan su grado de una recomendación basada en el consenso de expertos a una basada en la evidencia derivada de un registro de todos los casos de infección de COVID-19 de un área de salud occidental. Un ensayo clínico aleatorizado en curso con losartán en estos pacientes ayudará a establecer una recomendación más sólida (NCT04312009 y NCT04311177)²⁷.

Para presentar una perspectiva global de la relevancia de estos resultados, destaca que, en el área en la que se realizó el estudio, un total de 72.527 habitantes (16,19%) están en tratamiento crónico con IECA o ARA-II. De los pacientes con COVID-19, 210 (21,8%)

estaban tratados con IECA o ARA-II en el momento del diagnóstico. Según las estimaciones más recientes, es probable que al final del año hasta un 70% de la población española haya sido infectada por este nuevo coronavirus²⁸; de ahí la importancia de identificar los efectos que estos fármacos ampliamente utilizados tienen en el pronóstico de esta nueva enfermedad.

Limitaciones del estudio

Dado que se trata de un estudio observacional, podría haber factores de confusión no médicos que limiten la inferencia causal en el presente estudio. Los resultados falsos negativos de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa podrían haber afectado al tamaño de la muestra y haber dado lugar a una subestimación del número de individuos infectados por el virus.

CONCLUSIONES

No estaría justificado retirar el tratamiento crónico con IECA/ARA-II a los pacientes que dan positivo para la COVID-19. De manera coherente con las recomendaciones de las sociedades científicas y los organismos gubernamentales, este estudio respalda que se mantenga este tratamiento.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- No está claro si el tratamiento previo con IECA y ARA-II afecta al pronóstico de los pacientes con COVID-19 o no. El tratamiento crónico con estos medicamentos aumenta la expresión de la ECA. Basándose en este mecanismo, se ha planteado la hipótesis de que una regulación negativa persistente del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría ser nociva, ya que aumenta la expresión de la ECA2.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Nuestros datos indican que la administración crónica de IECA y ARA-II es segura para los pacientes con COVID-19, por lo que no debe recomendarse suspender estos tratamientos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la publicación de este artículo.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.030>

BIBLIOGRAFÍA

- Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382:1199–1207.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Articles Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan. *China Lancet*. 2020;395:497–506.
- Zhang N, He C, Wang L, et al. Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. *J Med Virol*. 2020;92:408–417.
- Riou J, Althaus CL. Pattern of early human-to-human transmission of Wuhan 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) December 2019 to January 2020. *Euro Surveill*. 2020. Disponible en: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.4.2000058>. Consultado 18 May 2020
- World Health Organization. *WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic*. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>. Consultado 25 May 2020
- Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708–1720.
- Zhou P, Yang X, Wang X, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270–273.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181:271–280e8.
- Ferrario CM, Chappell MC, Tallant EA, Brosnihan KB, Diz DI. Counterregulatory actions of angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 1997;30:535–541.
- Jan DAH, Murray E, Daniel B. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. *Hypertension*. 2020;75:1382–1385.
- Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation*. 2020. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049>
- 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. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016509>
- Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020;367:1444–1448.
- Díaz JH, Sciences OH, Orleans N, Díaz JH, Sciences OH. Hypothesis?: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe. *J Travel Med*. 2020;382:1653–1659 <https://doi.org/10.1093/jtm/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:e92.
- Liu Y, Huang F, Xu J, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *Med R*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039586>
- Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9:757–760.
- De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *European Society of Cardiology*. 2020. Disponible en: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Consultado 18 May 2020
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19*. 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/>. Consultado 25 May 2020
- World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected*. 2020. Disponible en: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Consultado 25 May 2020
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- Peng Z, LiHua Z, Jingjing C, 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
- 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. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>
- Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus – induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11:875–879.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;41:407–477.
- FC M, Jewell J, CM.F C., et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005;111:2605–2610.
- U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>. Consultado 2020.
- CoronaTracker Community Group; Hamzah FAB, Lau CH, Nazri H, et al. CoronaTracker: World-wide COVID-19 Outbreak Data Analysis and Prediction. 2020 Disponible en: https://www.who.int/bulletin/online_first/20-255695.pdf. Consultado 25 May 2020.