

# TRABAJO FIN DE GRADO



---

## Universidad de Valladolid

### Facultad de Medicina

Influencia del tratamiento previo con antihipertensivos sobre la mortalidad y gravedad clínica de los pacientes con COVID-19

ALUMNO: Pablo Salas González

TUTOR: Eduardo Tamayo Gómez

COTUTOR: Pedro José Martínez de Paz

## **TABLA DE CONTENIDO**

<b>RESUMEN.....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>6</b>
Diseño del estudio y selección de pacientes.....	6
Datos del estudio.....	6
Análisis estadístico .....	7
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>8</b>
Características de la muestra .....	8
Enfermedad por SARS-CoV-2 .....	9
Modelos de asociación .....	12
Modelos de supervivencia .....	12
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>18</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>18</b>
<b>PÓSTER .....</b>	<b>22</b>

## **RESUMEN**

**Introducción:** La ECA-2 (enzima conversor de angiotensina-2) tiene un papel beneficioso regulando el eje RAA (renina-angiotensina-aldosterona), y además actúa como receptor funcional del SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), agente etiológico de la COVID-19 (*coronavirus disease 2019*), el cual disminuye su disponibilidad ocasionando mayor morbimortalidad. Los inhibidores del enzima conversor de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina-II (ARA-II) son antihipertensivos ampliamente utilizados, y por su mecanismo de acción podrían ser beneficiosos en la COVID-19. El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de los efectos de los IECA y ARA-II en la enfermedad producida por SARS-CoV-2.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico con un total de 680 pacientes con enfermedad confirmada mediante PCR por SARS-CoV-2 ingresados entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de septiembre de 2020. Se compararon diferentes variables de gravedad clínica y mortalidad en los pacientes en función de la toma de IECA o ARA-II usando modelos descriptivos, de asociación y funciones de supervivencia.

**Resultados:** Los pacientes con toma crónica de IECA o ARA-II presentaron un índice significativamente mayor de comorbilidades previas. La mediana de edad fue más de 10 años mayor en los pacientes que tomaban la medicación antihipertensiva. La mortalidad en el grupo a estudio y en el control fue del 20,4% y 14,5% respectivamente, siendo significativamente mayor en el grupo que tomaba los fármacos ( $p$ -valor=0,044). Los síntomas más frecuentes en ambos grupos fueron fiebre, cansancio, tos seca y disnea, siendo la fiebre y la tos seca significativamente más frecuentes en el grupo control. En cuanto a la gravedad respiratoria, el empleo de *Ventimask®* (VMK) o mascarilla fue significativamente más frecuente en el grupo tratado con IECA o ARA-II ( $p$ -valor=0,008), mientras que la respiración espontánea sin necesidad de soporte ventilatorio estuvo más asociado al grupo control ( $p$ -valor=0,018). Analíticamente, los pacientes del grupo control presentaron niveles significativamente más elevados de dímero-D ( $p$ -valor=0,008) y creatinina ( $p$ -valor=0,000). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la mortalidad de ambos grupos a los 28 días del inicio de los síntomas.

**Conclusiones:** Los pacientes con enfermedades cardiovasculares en tratamiento con IECA o ARA-II que contraigan COVID-19, no deben suspender estos fármacos, ya que por el momento no existe evidencia de que estos produzcan efectos deletéreos en la infección por SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; IECA; ARA-II; ECA-2.

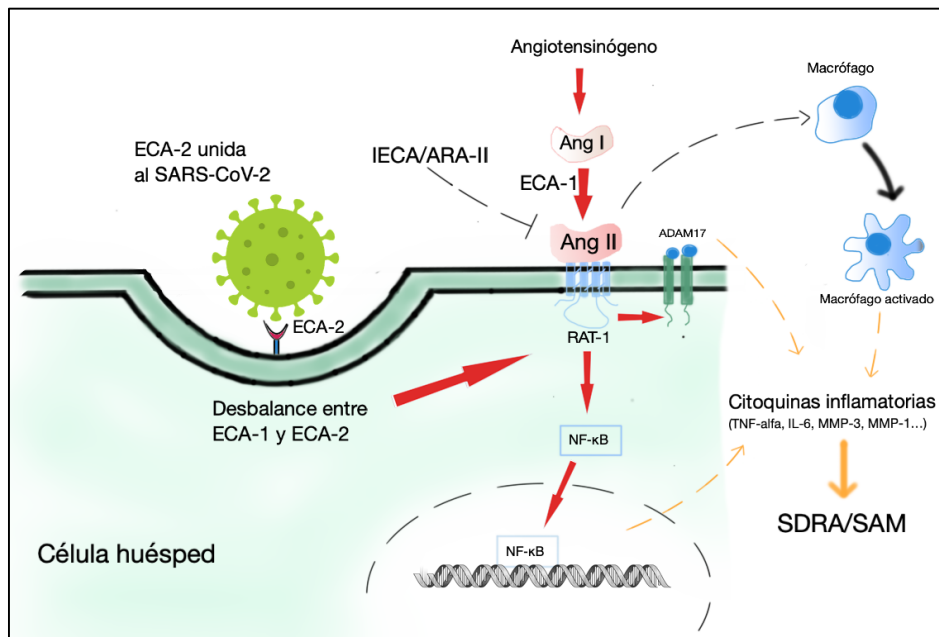
## **INTRODUCCIÓN**

La ECA-2 tiene un papel protector como enzima contra reguladora del eje RAA, previniendo enfermedades respiratorias, renales, cardíacas y hepáticas(1). Esta misma enzima actúa como receptor funcional del SARS-CoV-2(2)(3), agente causante de la pandemia de COVID-19 iniciada en Wuhan en diciembre del 2019(4).

El SARS-CoV-2 tiene gran afinidad al unirse con la ECA-2, utilizándola como mecanismo de entrada en la célula, pero a la vez disminuyendo su expresión(5), lo que da lugar a un desbalance en el eje RAA, pudiendo contribuir a la patogénesis del síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) que pueden sufrir los pacientes (6)(7).

El eje RAA libera renina a nivel de las células del aparato yuxtaglomerular, que va a transformar el angiotensinógeno producido por los hepatocitos a angiotensina-I. La angiotensina-I a nivel del endotelio vascular y principalmente en el pulmón va a producir el octapéptido angiotensina-II por medio de la ECA-1 (enzima convertidor de angiotensina). La ECA-2 ha sido identificada como un componente más del eje RAA(8), tratándose de una proteína transmembrana de 805 aminoácidos que degrada angiotensina-II a angiotensina-(1-7). Tanto la ECA-1 como la ECA-2, pertenecen a la superfamilia de receptores acoplados a proteínas-G; receptor de angiotensina tipo-1 (RAT1) y receptor de angiotensina tipo-2 (RAT2). (9)(10)

La angiotensina-II ejerce la mayoría de sus funciones a través de RAT1; produce vasoconstricción arteriolar, estimula la secreción de aldosterona a nivel de la corteza suprarrenal (la cual produce en el riñón reabsorción de iones sodio, cloro y excreción de potasio, además de retención de agua), estimula la actividad simpática y estimula la hipófisis posterior produciendo liberación de ADH (hormona antidiurética) que actúa a nivel del túbulo colector renal reabsorbiendo agua. Sin embargo, en algunas ocasiones puede sobreactivarse causando daños sobre diferentes órganos. También está implicada en la baja disponibilidad de óxido nítrico, estrés oxidativo, y retención de sodio y líquidos(11). La ECA-2 balancea los efectos deletéreos de la interacción con RAT1, disminuyendo la biodisponibilidad de angiotensina-II(12). La ECA-2 también limita la expresión de varias citoquinas proinflamatorias *in vitro*, como TNF-alfa o IL-6(13). Con la interacción con el SARS-CoV-2, la expresión de ECA-2 disminuye al ser utilizada como receptor para la entrada en la célula. Debido a esto se produce un desbalance del eje RAA al disminuir la expresión de ECA-2, aumentando la biodisponibilidad de angiotensina-II para interactuar con RAT1. Esto incrementará la actividad de la metaloproteasa ADAM17, la expresión de citoquinas inflamatorias por la vía NF-κB y la activación de macrófagos, los cuales producirán más citoquinas. Finalmente, este estado proinflamatorio podría contribuir en gran medida al desarrollo de un síndrome de activación macrofágica (SAM), y un SDRA(14).



**Figura I.** Esquema de la fisiología del estado proinflamatorio que ocasiona el SARS-CoV2 al penetrar en la célula mediante ECA-2

Los IECA y los ARA-II son fármacos ampliamente utilizados en la hipertensión arterial (HTA) y que han demostrado reducir la morbilidad asociada a enfermedades cardiovasculares en este grupo de pacientes(15). Estos fármacos inhiben el paso de angiotensina-I a angiotensina-II o antagonizan el receptor de angiotensina-II, bloqueando así el eje y produciendo consecuentemente una bajada en la presión arterial.

Debido al alto porcentaje de la población que son tratados con fármacos IECA y ARA-II para el manejo de su hipertensión arterial y al desconocimiento de sus efectos sobre la COVID-19(16), en este estudio se plantea analizar cómo afectan dichos fármacos sobre la gravedad clínica y la mortalidad de estos pacientes. Además, y siguiendo el mecanismo de acción de estos fármacos y el papel que juegan en el eje RAA, se postula que tienen un efecto beneficioso/positivo en la infección por SARS-CoV-2 al reducir la hiperactivación de RAT1 y consecuentemente el estado proinflamatorio que esta produce. Por lo tanto, el objetivo final de este estudio es evaluar el efecto de los fármacos antihipertensivos IECA y ARA-II en la enfermedad producida por SARS-CoV-2.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio y selección de pacientes**

Este trabajo consiste en un estudio retrospectivo unicéntrico que incluye 680 pacientes mayores de 16 años y que desarrollaron enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Los pacientes fueron ingresados y tratados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) entre el 1 de marzo de 2020 y el 30 de septiembre de 2020. En este periodo de tiempo pueden diferenciarse dos periodos de mayor incidencia, denominándolos como “Primera ola”, que incluye a los pacientes ingresados del 1 de marzo de 2020 al 30 de abril de 2020, y “Segunda ola”, que incluye a los pacientes ingresados del 1 de junio de 2020 hasta el 30 de septiembre de 2020. Los criterios de inclusión en el estudio son la positividad de al menos una prueba PCR para SARS-CoV-2.

En el estudio se distinguieron dos grupos en función de la toma o no de antihipertensivos tipo IECA o ARA-II. El grupo de pacientes con toma de estos fármacos (n=265) se ha considerado como el grupo a estudio y los que no toman estos fármacos (n=415) se han considerado como grupo control.

Este trabajo cuenta con la aprobación del comité ético de investigación del HCUV (número de resolución (PI 21-2228).

### **Datos del estudio**

Los datos se recogieron revisando las historias clínicas de todos los pacientes, haciendo especial énfasis en el episodio de ingreso por COVID-19 y cumplimentando la información necesaria para el estudio en la base de datos.

Los datos recogidos incluyeron datos demográficos (edad, sexo), antecedentes (enfermedades previas importantes, como hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), medicación habitual, alergias, etc.), datos de la enfermedad actual por COVID-19 (cronología de la infección, síntomas, diagnóstico microbiológico, necesidad de medidas extraordinarias, gravedad respiratoria, fármacos empleados, etc.), datos analíticos y desenlace del episodio.

Para facilitar el análisis estadístico, las variables se agruparon en series que comparten similitudes de la siguiente forma:

- Cardiopatía: cardiopatía coronaria, valvulopatía, fibrilación auricular y otras cardiopatías.
- Diabetes: cualquier diabetes, diabetes insulino dependiente y diabetes no insulino dependiente.
- Enfermedad neurológica: ictus, ictus con secuelas, ictus sin secuelas, demencia y otra enfermedad neurológica.
- Enfermedad respiratoria: EPOC, asma, CPAP domiciliaria y CPAP nocturna.

- Cáncer: cáncer en los últimos 3 meses, metástasis, leucemia, linfoma y otros cánceres.
- Enfermedad renal crónica: insuficiencia renal crónica y diálisis.
- Corticoides: corticoides inhalados los últimos 3 meses y corticoides orales los últimos 3 meses.

### **Análisis estadístico**

La totalidad de los análisis estadísticos se han realizado con el programa IBM SPSS Statistics, versión 26.0 (IBM Corp, Chicago, Armonk, NY, USA). Todos los contrastes de hipótesis eran bilaterales y la significación estadística se definió como  $p < 0.05$ .

Para la descripción de la población del estudio se han realizado pruebas no paramétricas: U de Mann-Whitney, para las variables continuas, y Chi-cuadrado/prueba exacta de Fisher, para las variables categóricas.

Las variables categóricas se han descrito como número absoluto y porcentaje del total del grupo. Las variables cuantitativas se han descrito como mediana y rango intercuartílico como medida de dispersión.

Para evaluar las diferencias entre los dos grupos, se han comparado las comorbilidades, mortalidad global, gravedad global y respiratoria (expresada como requerimientos máximos de oxigenoterapia), constantes al ingreso, síntomas causados por la COVID-19 y parámetros analíticos.

Para encontrar las variables que se relacionan de manera independiente con la toma de IECA o ARA-II se ha empleado un modelo de regresión logística multivariante por pasos hacia delante (Modelo hacia delante de Wald). Este modelo consiste en ir seleccionando de entre todas las variables, aquellas que mejor predigan la variable de estudio, en este caso la toma o no de IECA o ARA-II. De esta manera, un modelo matemático selecciona la variable que tiene mayor correlación simple con el resultado y si esta mejora significativamente la capacidad de predicción del modelo, la retiene y continúa añadiendo variables hasta que todas las que mejoran de manera significativa la capacidad de predicción del modelo están incluidas. Aquellas variables que añade y que no mejoran la capacidad predictiva, no son retenidas por el modelo.

Por último, se realizó un análisis de la supervivencia a los 28 días del inicio de la enfermedad por el método de Kaplan-Meier en función de la toma de la mediación a estudio.

## RESULTADOS

### Características de la muestra

En la Tabla 1 se muestran las características demográficas, comorbilidades y medicaciones previas de los pacientes ingresados por COVID-19 en función de la toma o no de IECA o ARA-II. Como puntos más relevantes se observa que la mediana de edad de los pacientes que toman los fármacos es de 76 años, más de 10 años superior a la mediana de los que no toman esta medicación. La variable “exitus”, que representa la mortalidad global de los pacientes, se asocia más al grupo de los pacientes que toman IECA o ARA-II, con diferencias estadísticamente significativas. En las comorbilidades puede destacarse cómo el hábito tabáquico está asociado a no tomar la medicación a estudio, a pesar de ser un factor de riesgo bien establecido para el desarrollo de HTA(17). Por otro lado, se encuentran fuertes asociaciones entre la toma de IECA o ARA-II y la hipertensión arterial (95,1%), la obesidad (13,2%), la artropatía periférica (6,8%) y la enfermedad renal crónica (13,2%). Cerca del 30% de los pacientes que se medican con IECA o ARA-II han tenido un evento cardiovascular y/o son diabéticos. Además, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a enfermedades neurológicas.

**Tabla 1.** Descripción de las características demográficas y antecedentes de la muestra de 680 pacientes COVID-19 ingresados en el HCUV.

Características n (%)	NO TOMA IECAS+ARAII (n=415)	TOMA IECAS+ARAII (n=265)	p-valor
Edad	64,5 [26]	76 [16]	<b>&lt;,001</b>
Sexo (varón)	236 (57)	160 (60,4)	0,385
Primera ola	293 (73,4)	190 (73,9)	
Segunda ola	106 (26,6)	67 (26,1)	
Exitus	60 (14,5)	54 (20,4)	<b>0,044</b>
Estancia hospitalaria	11 [12]	11 [12]	0,957
<b>Comorbilidades n (%)</b>			
Fumador	43 (10,4)	13 (4,9)	<b>0,012</b>
Hipertensión arterial	92 (22,2)	252 (95,1)	<b>0,000</b>
Hepatopatía	12 (2,9)	6 (2,3)	0,619
Obesidad	23 (5,5)	35 (13,2)	<b>0,000</b>
Artropatía Periférica	9 (2,2)	18 (6,8)	<b>0,003</b>
Cardiopatía	63 (15,2)	74 (27,9)	<b>&lt;,001</b>
Diabetes	60 (14,5)	74 (27,9)	<b>&lt;,001</b>
Enfermedad neurológica	44 (10,6)	42 (15,8)	<b>0,045</b>
Enfermedad respiratoria	62 (14,9)	44 (16,6)	0,560
Cáncer	35 (8,4)	23 (8,7)	0,911
Enfermedad renal crónica	12 (2,9)	35 (13,2)	<b>&lt;,001</b>
Enfermedad Autoinmune	10 (2,4)	10 (3,8)	0,305



**Medicación previa n (%)**

Corticoides	47 (11,3)	31 (11,7)	0,882
Hormonas tiroideas	38 (9,2)	28 (10,6)	0,545
Estatinas previas	81 (19,5)	107 (40,4)	<b>&lt;,001</b>
Betabloqueantes	48 (11,6)	63 (23,8)	<b>0,000</b>

Los valores de las variables categóricas están expresados en número absoluto y porcentaje y los de las variables continuas en mediana y rango intercuartílico. En negrita se resaltan las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ).

**Enfermedad por SARS-CoV-2**

La Tabla 2 muestra la sintomatología que presentaron al ingreso los pacientes ingresados por COVID-19 en función de la toma o no de IECA o ARA-II. Los síntomas más frecuentes en ambos grupos, tomando o sin tomar la medicación, fueron: fiebre, tos seca, disnea, cansancio, y diarrea. Por otro lado, todos los síntomas analizados presentaron la misma frecuencia en ambos grupos a excepción de la fiebre, la tos seca y la anosmia, los cuales mostraron diferencias estadísticamente significativas. La fiebre, la tos seca y la anosmia son más frecuentes en el grupo que no estaba tomando IECA o ARA-II. Las mialgias y las artralgias también han sido más frecuentes en el grupo sin toma de medicación que en el que sí tomaba estos fármacos, pero sin llegar a ser estadísticamente significativo.

**Tabla 2.** Sintomatología referida en la muestra de pacientes COVID-19

Síntomas n (%)	NO TOMA IECAS+ARAI (n=415)	TOMA IECAS+ARAI (n=265)	p-valor
Fiebre	277 (66,7)	146 (55,1)	<b>0,002</b>
Cansancio	148 (35,7)	87 (32,8)	0,449
Tos seca	204 (49,2)	107 (40,4)	<b>0,025</b>
Anorexia	18 (4,3)	12 (4,5)	0,906
Mialgia/Artralgia	52 (12,5)	21 (7,9)	0,058
Disnea	176 (42,4)	115 (43,4)	0,800
Expectoración	44 (10,6)	29 (10,9)	0,889
Odinofagia	26 (6,3)	15 (5,7)	0,747
Mareo/Cefalea	25 (6)	19 (7,2)	0,554
Náuseas/Vómitos	47 (11,3)	23 (8,7)	0,268
Diarrea	98 (23,6)	53 (20)	0,269
Dolor Abdominal	19 (4,6)	16 (6)	0,401
Anosmia	51 (12,3)	14 (5,3)	<b>0,002</b>
Lesión cutánea	3 (0,7)	1 (0,4)	1,000

Los valores de las variables categóricas están expresados en número absoluto y porcentaje. En negrita se resaltan las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ).

Las constantes recogidas al ingreso de los pacientes ingresados por COVID-19 en función de la toma o no de IECA o ARA-II se muestran en la Tabla 3. Los pacientes en

el grupo que tomaba dicha medicación antihipertensiva presentan una presión arterial sistólica mayor que el grupo sin esta medicación de manera sistemática. Así mismo, se registró una frecuencia cardíaca significativamente más baja en el grupo de IECA o ARA-II que en el grupo control.

**Tabla 3.** Constantes al ingreso correspondientes a los pacientes COVID-19

Constantes			NO TOMA IECAS+ARAI (n=415)	TOMA IECAS+ARAI (n=265)	p-valor
Temperatura corporal (°C)			37 [1]	36 [1]	0,008
Saturación de oxígeno basal (%)			95 [5]	94 [5]	0,130
Presión	arterial	sistólica	122 [27]	127 [33]	0,012
Presión	arterial	diastólica	75 [14]	75 [15]	0,713
Frecuencia	cardíaca		90 [23]	85,5 [24]	0,019
(latidos/minuto)					
PO2 (mmHg)			75 [10]	75 [5]	0,904

Los valores de las variables cuantitativas están expresados en mediana y rango intercuartílico. En negrita se resaltan las diferencias significativas ( $p < 0,05$ ). Abreviaturas: PO2 (presión parcial de oxígeno).

En la Tabla 4 se muestran las necesidades ventilatorias y otros parámetros indicadores de gravedad clínica de los pacientes ingresados por COVID-19 en función de la toma de los fármacos a estudio. Tal y como se puede observar, dentro de las medidas no relacionadas con el soporte respiratorio no hay diferencias significativas entre los dos grupos, siendo las medidas más utilizadas los vasopresores y el decúbito prono. Sin embargo, se observan diferencias significativas entre la respiración espontánea (35,9% y 27,2%) y los pacientes que necesitaron VKM o mascarilla (24,2% y 15,9%). En el resto de variables no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 4.** Descripción de la gravedad y necesidades de soporte ventilatorio en pacientes COVID-19

<b>Gravedad respiratoria</b> <b>n (%)</b>	<b>NO TOMA IECAS+ARAI</b> <b>(n=415)</b>	<b>TOMA IECAS+ARAI</b> <b>(n=265)</b>	<b>p-valor</b>
Respiración espontánea	149 (35,9)	72 (27,2)	<b>0,018</b>
Gafas nasales	144 (34,7)	100 (37,7)	0,421
VMK/mascarilla	66 (15,9)	64 (24,2)	<b>0,008</b>
VMNI/Cánulas alto flujo	3 (0,7)	1 (0,4)	0,566
VM	53 (12,8)	28 (10,6)	0,387
<b>Otros parámetros de gravedad n (%)</b>			

Vasopresores	24 (5,8)	10 (3,8)	0,241
Decúbito prono	28 (6,7)	17 (6,4)	0,865
ECMO	5 (1,2)	0 (0)	0,162
TRR	1 (0,2)	3 (1,1)	0,305

Los valores de las variables categóricas están expresados en número absoluto y porcentaje. En negrita se resaltan las diferencias significativas ( $p<0,05$ ). Abreviaturas: VMK (Ventimask), VMNI (ventilación mecánica no invasiva), VM (ventilación mecánica), ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea) TRR (terapia de reemplazo renal).

La Tabla 5 recoge los datos analíticos de los pacientes ingresados por COVID-19 en función de la toma o no de IECAS o ARA-II. Los pacientes que tomaban la medicación tienen cifras menores de colesterol con respecto al grupo control. Así mismo, también los pacientes que tomaban los fármacos antihipertensivos presentaron cifras de glucemia, de creatinina plasmática y de dímero-D más elevadas que los pacientes que no los tomaban. Por último, los valores de interleucina-6 (IL-6) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

**Tabla 5.** Datos analíticos pacientes COVID-19

Datos analíticos		NO TOMA IECAS+ARAI (n=415)	TOMA IECAS+ARAI (n=265)	p-valor
Leucocitos (cél/mm <sup>3</sup> )	absolutos	6590 [4690]	6900 [4360]	0,110
Linfocitos (cél/mm <sup>3</sup> )	absolutos	1080 [890]	1000 [750]	0,104
Neutrófilos (cél/mm <sup>3</sup> )	absolutos	4700 [4260]	4930 [4050]	0,063
Plaquetas (cél/mm <sup>3</sup> )		217000 [115000]	220000 [118500]	0,654
Triglicéridos (mg/dL)		120 [63]	118 [73]	0,845
Colesterol (mg/dL)		152 [57]	136 [44]	<b>0,008</b>
Ferritina (ng/dL)		640 [934]	560,9 [855]	0,532
Glucemia (mg/dL)		103,5 [46]	110 [59]	<b>0,040</b>
Creatinina (mg/dL)		0,84 [0,3]	1,02 [0,6]	<b>0,000</b>
Albúmina (g/dL)		3,6 [0,6]	3,5 [0,6]	0,210
Bilirrubina total (mg/dL)		0,5 [0,4]	0,535 [0,4]	0,112
Proteínas total (g/dL)		6,5 [0,8]	6,4 [0,9]	0,318
LDH (U/L)		244 [126]	238 [127]	0,974
CPK (U/L)		70 [70]	86,5 [122]	0,516
Dímero D (ng/mL)		727 [1053]	952 [1324]	<b>0,008</b>
PCR (mg/dL)		45,4 [95]	58,05 [127]	0,180
Procalcitonina (ng/mL)		0,15 [0,4]	0,155 [0,3]	0,445
Interleucina-6 (pg/mL)		19,3 [31]	21,45 [40]	0,253
Troponina-T (ng/mL)		16 [40]	32,75 [39]	0,205

Los valores de las variables cuantitativas están expresados en mediana y rango intercuartílico. En negrita se resaltan las diferencias significativas ( $p<0,05$ ). Abreviaturas: cél (células), LDH (lactato deshidrogenasa), CPK (creatinin-fosfo-kinasa), PCR (proteína C reactiva).

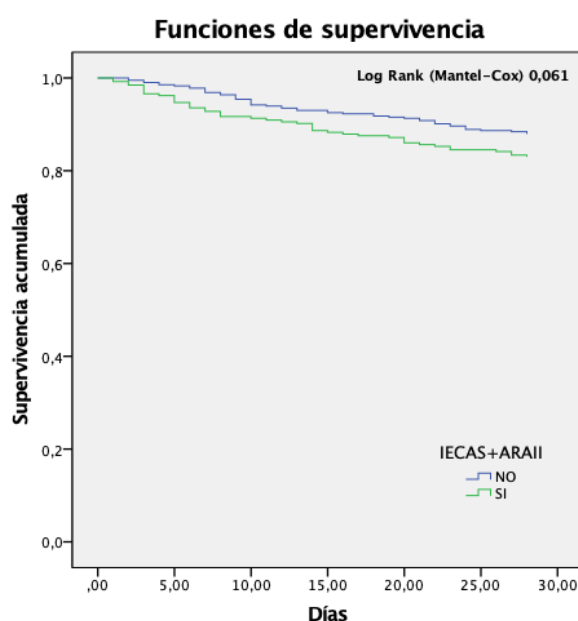
### Modelos de asociación

Los resultados del último paso de la regresión logística multivariante realizada se muestran en la Tabla 6. Las variables que predicen con mayor probabilidad la toma de IECA o ARA-II han sido la edad, la obesidad, la enfermedad renal crónica, haber padecido mareos o cefaleas y la toma previa de estatinas. Destacamos que el ser fumador es un predictor en nuestro modelo para no tomar IECA o ARA-II.

### Modelos de supervivencia

En la Figura I se muestra el gráfico de supervivencia a los 28 días del inicio de los síntomas en los pacientes con COVID-19. Este análisis se llevó a cabo mediante el método de Kaplan-Meier. Las supervivencias a los 28 días en los grupos de estudio y control fueron de 83% y 88% respectivamente, con un *p*-valor de 0,061.

**Figura II.** Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier a los 28 días en pacientes COVID-19



Se muestra el gráfico del análisis de supervivencia realizado por el método de Kaplan-Meier. En el eje de ordenadas se muestra el porcentaje de supervivientes y en el eje de abscisas el tiempo transcurrido en días.

**Tabla 6.** Resultados del modelo de regresión logística multivariante en pacientes COVID-19

Variables asociación	<i>p</i> -valor	OR	I.C. 95%
Edad	0	1,05	1,036-1,064
Fumador	0,008	0,366	0,175-0,766
Obesidad	0	3,089	1,642-5,814
ERC	0,001	3,635	1,721-7,68

Mareo/Cefalea	0,017	2,435	1,172-5,06
Estatinas previas	0	2,114	1,436-3,111

Se muestran los resultados del último paso de una regresión logística multivariante, realizada por el método de pasos hacia delante (Modelo hacia delante de Wald). En la regresión se obtuvieron seis pasos. En la tabla se especifican las variables que han mostrado asociación positiva con su respectivo intervalo de confianza y considerando como significativo un  $p$ -valor < 0,05. *Abreviaturas: ERC (enfermedad renal crónica).*

## **DISCUSIÓN**

La epidemia de COVID-19 ha causado dificultades en muchos ámbitos a nivel mundial. Ha llegado a ser a día de hoy la amenaza más grande contra la salud pública a escala global, habiendo causado a fecha de 9 de mayo de 2021, 130 millones de casos declarados y 2,98 millones de fallecidos en todo el mundo(18).

Los coronavirus son virus con envoltura cuyo material genético es RNA monocatenario y no segmentado(19). Hasta la fecha se habían identificado seis coronavirus con capacidad infectiva en humanos. El SARS-CoV-2, agente etiológico de la COVID-19 ha sido identificado como el séptimo(20). El SARS-CoV-2 se introduce en el organismo a través de las células del epitelio alveolar, mediante la encima ECA-2. La ECA-2 está ampliamente distribuida en el cuerpo, y su acción principal es fragmentar la angiotensina-II para generar angiotensina-(1-7), la cual interviene en mecanismos protectores como vasodilatación, actividad antiinflamatoria y antiproliferativa, para contrarrestar los efectos deletéreos de la angiotensina-II, como contracción del músculo liso vascular, proliferación celular, fibrosis e inflamación vascular(1). Cuando el SARS-CoV-2 se une al receptor de la ECA-2 en la superficie del epitelio alveolar, la expresión de esta molécula disminuye debido a mecanismos de internalización, pérdida o replicación viral(5). De esta manera, la concentración aumentada de angiotensina-II predispone a un estado proinflamatorio con migración de neutrófilos y macrófagos, resultando en pérdida de la función pulmonar y dificultad para mantener la oxigenación(14). Al mismo tiempo, el virus causa una tormenta inflamatoria incrementando los niveles de citoquinas, como IL-4, IL-10 e IL-6, que en pacientes críticos puede tener consecuencias fatales(21).

En cuanto a los IECA y ARA-II, se ha sugerido que por su diana terapéutica dentro del eje RAA podrían tener un papel protector, limitando los efectos deletéreos que causa la angiotensina-II. Una revisión concluía que el uso de IECA o ARA-II no aumentaba el riesgo de infección, al mismo tiempo que tampoco aumentaba el riesgo de mortalidad en aquellos pacientes con COVID-19 (22). Sin embargo, en pacientes con HTA y toma crónica de IECA o ARA-II, la mortalidad fue menor que en pacientes con HTA controlada con algún otro antihipertensivo.

Por otro lado, hay artículos que afirman que en animales, los IECA y ARA-II al inhibir la vía principal del eje RAA mediada por la ECA-1, aumentan la expresión de la ECA-2 (22–24). De esta manera los pacientes que estén tomando esta medicación pueden ser más susceptibles a la infección. Por esta razón, si en el hipotético caso de que los IECA y ARA-II aumentasen la expresión de ECA-2 en humanos, ¿sería asumible retirar estos fármacos, con un consecuente descontrol de la tensión arterial por un riesgo de infección menor? En este sentido, la respuesta es que no se debería retirar estos fármacos, no sólo por el descontrol de la tensión arterial que por sí misma es un factor de riesgo de morbimortalidad en la COVID-19(22,25,26), sino porque los estudios no proveen evidencia de que los IECA y ARA-II influyan en la morbimortalidad en sí mismos, ya que el grupo que toma estos fármacos presenta más comorbilidades que han probado influir en la morbimortalidad. Esto puede ocurrir por dos razones: la primera es que los niveles de ECA-2 en plasma son inconsistentes, y la segunda es que ninguno de estos estudios evaluó el impacto de los IECA y ARA-II en la expresión de ECA-2 a nivel pulmonar. Para ser relevante a nivel de la infección por SARS-CoV-2 los efectos sobre la ECA-2 deberían estar presentes a nivel del epitelio pulmonar. Además, para apoyar esta teoría hay estudios que postulan que la interacción de la angiotensina-II con la ECA-2, induce cambios conformacionales en ésta última, limitando de esta manera su capacidad para actuar como receptor del SARS-CoV-2(27). Algunos estudios incluso afirman que la administración de ECA-2 soluble recombinante podría ser beneficioso para los pacientes afectados de COVID-19 que padezcan SARS(16). Así mismo, los pacientes con COVID-19 han demostrado tener niveles de angiotensina-II más elevados que sujetos sanos(28). Este incremento anormal de angiotensina-II fue relacionado con la HTA y el fallo respiratorio(29). Por otro lado, los inhibidores del eje RAA han sido asociados a una menor mortalidad en pacientes con sepsis(30).

Por el momento, y acorde a la evidencia disponible, parece haber consenso en que los IECA y ARA-II no incrementan el riesgo de infección, severidad, o mortalidad por COVID-19, y que por tanto los pacientes deberán seguir tomando esta medicación(16,29,31).

En lo que respecta al presente estudio, se han encontrado diferencias significativas comparando el grupo con toma de IECA o ARA-II con el control. Lo primero que cabría destacar es que la mediana de edad es más de 10 años más alta en el grupo con toma de estos fármacos, lo cual se puede atribuir a una mayor prevalencia de HTA en edades más avanzadas(32). Consecuentemente, la presencia de comorbilidades en este grupo es mucho mayor, siendo la presencia de HTA, obesidad, artropatía periférica, cardiopatías, diabetes mellitus, enfermedad neurológica y enfermedad renal crónica

significativamente mayor que en el grupo control. Así mismo, como consecuencia de estas comorbilidades, la toma de beta-bloqueantes y estatinas es muy superior en el grupo a estudio, mientras que la frecuencia de fumadores es menor, lo que puede suponerse que es debido a la suspensión del hábito tabáquico por recomendación médica.

También se encontraron diferencias significativas ( $p$ -valor 0,044) en la mortalidad, con unas cifras de 14,5% y 20,4% en el grupo control y en el grupo a estudio respectivamente, pero estas diferencias no fueron significativas en la supervivencia a los 28 días analizada con el método de Kaplan-Meier. Aunque estos datos contradicen a los estudios previamente referenciados(16,29,31), los resultados del presente estudio en cuanto a la mortalidad podrían atribuirse, entre otras cosas, al perfil clínico de los pacientes.

Las comorbilidades más comunes entre los pacientes afectados de COVID-19 son HTA (30%), diabetes mellitus (19%), y enfermedad coronaria (8%)(33), y se ha demostrado que los pacientes con COVID-19 de edad avanzada y/o con antecedentes de HTA, obesidad, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular tienen peor pronóstico y se acabarán deteriorando más frecuentemente, llegando a padecer neumonía y SDRA(22,25). Los pacientes del presente trabajo en tratamiento con IECA o ARA-II mostraron una frecuencia estadísticamente significativa mayor de las condiciones y comorbilidades asociadas a un peor pronóstico. Así mismo, pacientes ancianos, institucionalizados, con enfermedad renal crónica o cáncer, no solo tienen más riesgo de contraer el virus, sino que tienen un riesgo de mortalidad superior(22,25,26). Por otro lado, un metanálisis previo concluyó que los varones fumadores por encima de 65 años de edad podían tener más riesgo de desarrollar una situación crítica o incluso mortal(21).

Con estos antecedentes, se debería valorar la posibilidad de infraestimar el efecto protector de los IECA o ARA-II en la COVID-19, ya que el presente estudio, al igual que otros trabajos(22), tiene una distribución sesgada de la HTA, las cardiopatías y demás factores de riesgo cardiovascular que como se ha mencionado influyen de manera independiente en el pronóstico de los pacientes.

Los síntomas más frecuentes en los sujetos de este trabajo fueron fiebre, disnea, tos seca y cansancio. Sin embargo, se hallaron diferencias significativas en la frecuencia con la que los sujetos del estudio presentaban fiebre o tos seca, 55,1% y 40,4% respectivamente con respecto al grupo control, 66,7% y 49,2%.

Este hallazgo podría atribuirse a la terapia con IECA o ARA-II, que mediante su mecanismo de acción actúan atenuando la respuesta inflamatoria, presumiblemente a través de la inhibición de IL-6 y otras citosinas proinflamatorias y pirógenos

endógenos(29), teniendo en cuenta también que la tos seca es un efecto adverso de la toma de IECA(34), por lo que puede que la frecuencia de tos seca en el grupo a estudio esté sobreestimada, siendo responsable el fármaco y no la COVID-19. Las constantes al ingreso de la Tabla 3 reflejan de manera cuantitativa la diferencia de temperatura corporal entre los dos grupos. Otros hallazgos significativos son la mayor tensión arterial sistólica en el grupo a estudio, y una frecuencia cardíaca menor. Se puede asumir que la tensión arterial más elevada en el grupo de IECA o ARA-II se debe a la HTA que padece casi la totalidad del grupo y la menor frecuencia cardíaca por la toma concomitante de betabloqueantes en un 23,8% de la muestra.

En cuanto a la gravedad, se ha dividido en este estudio por un lado la gravedad respiratoria según el soporte respiratorio que precisaran los pacientes y, por otro lado, otros parámetros de gravedad entre los que no se encontraron diferencias significativas. Se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que no necesitaron ningún tipo de soporte ventilatorio y los que necesitaron VKM o mascarilla. El porcentaje de pacientes en respiración espontánea fue mayor en el grupo control y el porcentaje de pacientes que requirieron VMK o mascarilla fue mayor en el grupo a estudio. Esto podría indicar que la gravedad respiratoria del grupo tratado con IECA o ARA-II fue mayor, sin llegar a ser mortal. Este resultado podría ser debido a las múltiples comorbilidades que presenta el grupo a estudio y que como ha sido expuesto previamente, se asocian a mayor gravedad, pudiendo padecer neumonía o SDRA, para el tratamiento del cual son necesarios estos dispositivos de administración de oxígeno. De la misma manera, puede destacarse que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en los pacientes que requirieron intubación orotraqueal.

Los niveles de colesterol, glucemia y creatinina fueron significativamente diferentes en los dos grupos. El nivel de colesterol más bajo en el grupo a estudio está claramente relacionado con la toma de fármacos hipolipemiantes como las estatinas. La glucemia más elevada en el grupo a estudio se ve influenciada por la mayor frecuencia de pacientes diabéticos respecto al del grupo control. De la misma manera, el mayor porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica en el grupo con toma de IECA o ARA-II hace que los valores de creatinina plasmática sean más elevados con respecto al grupo control.

Por otro lado, hay estudios que afirman que los IECA o ARA-II pueden reducir la severidad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 y que este efecto está mediado principalmente por la reducción de los niveles de dímero-D en plasma(26). El estudio propone varias explicaciones para este fenómeno: 1) los IECA o ARA-II pueden reducir directamente los niveles de dímero-D por medio del tratamiento de la HTA, ya que esta es un estado pretrombótico(35); 2) los IECA o ARA-II pueden reducir los niveles de



dímero-D mediante una reducción de la respuesta inflamatoria, y el aumento de citoquinas inflamatorias llevaría a un aumento de los sistemas de coagulación(36); 3) los IECA o ARA-II pueden reducir los niveles de dímero-D reduciendo la severidad de la enfermedad. Con esta última explicación se consideraría a los niveles de dímero-D un indicador de severidad independiente en los pacientes con COVID-19(26). En el presente estudio se han encontrado diferencias significativas entre ambos grupos, pero al contrario de los estudios previos, los niveles de dímero-D en el grupo de IECA o ARA-II eran superiores al grupo control. Una de las explicaciones más factibles para este resultado, es que el efecto de los IECA o ARA-II haya sido insuficiente como para frenar la respuesta inflamatoria. De hecho, los niveles de IL-6 no reflejan diferencias significativas en los dos grupos. Considerando otras opciones, se podría argumentar que el dímero-D no juega un papel dentro del eje RAA y que no se ve influenciado por él, siendo simplemente un marcador independiente de severidad.

Este estudio tiene algunas limitaciones. Como estudio retrospectivo hay ocasiones en la que la cantidad o el tipo de datos han sido ligeramente insuficientes en significación estadística. Como estudio unicéntrico, solo estamos contando con los pacientes que fueron ingresados en el HCUV, pudiendo ser interesante añadir el perfil de pacientes de otros centros para tener una muestra más representativa. Al tratarse de un tema novedoso, hay limitadas publicaciones que en su mayoría han sido llevadas a cabo en una población en particular y con muestras limitadas. Este trabajo contaba con 680 sujetos, en su gran mayoría españoles y con unas características sociodemográficas similares. Los sujetos seleccionados habían sido ingresados, por lo tanto, la representatividad de la muestra a nivel poblacional baja al no haber incluido a aquellos sujetos que habiendo padecido COVID-19, no tuvieron la necesidad de ser ingresados. Utilizando la calculadora de tamaño muestral GRANMO(37), se obtuvo que, aceptando un riesgo alfa de 0.05 en un contraste bilateral con 415 sujetos en el primer grupo y 265 en el segundo, la potencia del contraste de hipótesis es de 40% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia que existe entre el 0.15 del primer grupo y el 0.2 del segundo. Por lo tanto, puede concluirse la presencia de una potencia estadística baja para detectar esas diferencias.

A pesar de la evidencia expuesta anteriormente, serían necesarios más estudios, con un mayor tamaño muestral y una muestra más representativa de la población general para confirmar ciertas hipótesis. Un estudio con criterios de inclusión más estrictos y con una tasa de comorbilidades similar en ambos grupos podría ayudar a aclarar el

papel de los inhibidores del eje RAA en la enfermedad por SARS-CoV-2, sin que otras comorbilidades influyeran en el resultado.

## **CONCLUSIONES**

El desbalance en el eje RAA ocasionado por la deficiencia de ECA-2 contribuye a la patogénesis de SARS y fallo respiratorio agudo en los pacientes con COVID-19. Disminuir los efectos deletéreos de la angiotensina-II mediante IECA o ARA-II y aumentar así la actividad de la ECA-2, parece una estrategia razonable para minimizar el daño pulmonar en los pacientes con COVID-19. Los pacientes con enfermedades cardiovasculares como HTA, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica que están en tratamiento con IECA o ARA-II no deberían suspenderlo, ya que por el momento no existe evidencia de que estos produzcan efectos deletéreos en la infección por SARS-CoV-2.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Cheng H, Wang Y, Wang G-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. J Med Virol. julio de 2020;92(7):726-30.
2. 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 [Internet]. 16 de abril de 2020;181(2):271-280.e8.
3. Gheblawi Mahmoud, Wang Kaiming, Viveiros Anissa, Nguyen Quynh, Zhong Jiu-Chang, Turner Anthony J., et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. Circ Res [Internet]. 8 de mayo de 2020;126(10):1456-74.
4. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet]. [citado 9 de marzo de 2021].
5. Glowacka I, Bertram S, Herzog P, Pfefferle S, Steffen I, Muench MO, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. J Virol. enero de 2010;84(2):1198-205.
6. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. Nat Med. agosto de 2005;11(8):875-9.
7. Kuba K, Imai Y, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Trilogy of ACE2: A peptidase

in the renin–angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. *Pharmacol Ther* [Internet]. octubre de 2010;128(1):119-28.

8. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 1 de septiembre de 2000;87(5):E1-9.

9. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. enero de 2007;292(1):C82-97.

10. Kittana N. Angiotensin-converting enzyme 2-Angiotensin 1-7/1-9 system: novel promising targets for heart failure treatment. *Fundam Clin Pharmacol*. febrero de 2018;32(1):14-25.

11. Imanishi T, Ikejima H, Tsujioka H, Kuroi A, Kobayashi K, Muragaki Y, et al. Addition of eplerenone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor effectively improves nitric oxide bioavailability. *Hypertens Dallas Tex* 1979. marzo de 2008;51(3):734-41.

12. Guang C, Phillips RD, Jiang B, Milani F. Three key proteases--angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin--within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis*. julio de 2012;105(6-7):373-85.

13. Patel VB, Mori J, McLean BA, Basu R, Das SK, Ramprasath T, et al. ACE2 Deficiency Worsens Epicardial Adipose Tissue Inflammation and Cardiac Dysfunction in Response to Diet-Induced Obesity. *Diabetes*. enero de 2016;65(1):85-95.

14. Banu N, Panikar SS, Leal LR, Leal AR. Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. *Life Sci* [Internet]. 1 de septiembre de 2020;256:117905.

15. Ma C, Cao J, Lu X-C, Guo X-H, Gao Y, Liu X-F, et al. Cardiovascular and cerebrovascular outcomes in elderly hypertensive patients treated with either ARB or ACEI. *J Geriatr Cardiol JGC* [Internet]. septiembre de 2012;9(3):252-7.

16. Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients. *eLife* [Internet]. [citado 9 de marzo de 2021];9.

17. Viridis A, Giannarelli C, Neves MF, Taddei S, Ghiadoni L. Cigarette smoking and hypertension. *Curr Pharm Des*. 2010;16(23):2518-25.

18. Los datos, gráficos y mapas más recientes a nivel global sobre el coronavirus [Internet]. [citado 9 de mayo de 2021].

19. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Coronaviruses* [Internet]. 12 de febrero de 2015;1282:1-23.

20. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J*

Med Virol [Internet]. 30 de marzo de 2020.

21. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. J Infect [Internet]. 1 de agosto de 2020;81(2):e16-25.
22. Zhang X, Yu J, Pan L, Jiang H. ACEI/ARB use and risk of infection or severity or mortality of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res [Internet]. agosto de 2020;158:104927.
23. Zheng Y-Y, Ma Y-T, Zhang J-Y, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol [Internet]. mayo de 2020;17(5):259-60.
24. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med [Internet]. 1 de abril de 2020;8(4):e21.
25. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. Sn Compr Clin Med [Internet]. 25 de junio de 2020;1-8.
26. Xue Y, Sun S, Cai J, Zeng L, Wang S, Wang S, et al. Effects of ACEI and ARB on COVID-19 patients: A meta-analysis. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS. diciembre de 2020;21(4):1470320320981321.
27. Towler P, Staker B, Prasad SG, Menon S, Tang J, Parsons T, et al. ACE2 X-ray structures reveal a large hinge-bending motion important for inhibitor binding and catalysis. J Biol Chem. 23 de abril de 2004;279(17):17996-8007.
28. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. Sci China Life Sci [Internet]. 2020;63(3):364-74.
29. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. Emerg Microbes Infect. diciembre de 2020;9(1):757-60.
30. Hsu Wan-Ting, Galm Brandon Patrick, Schrank Gregory, Hsu Tzu-Chun, Lee Shih-Hao, Park James Yeongjun, et al. Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors on Short-Term Mortality After Sepsis. Hypertension [Internet]. 1 de febrero de 2020;75(2):483-91.
31. Chung MK, Karnik S, Saef J, Bergmann C, Barnard J, Lederman MM, et al. SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy. EBioMedicine [Internet]. agosto de 2020;58:102907.
32. Ortiz Marrón H, Vaamonde Martín RJ, Zorrilla Torrás B, Arrieta Blanco F, Casado López M, Medrano Alberio MJ. Prevalencia, grado de control y tratamiento de la hipertensión arterial en la población de 30 a 74 años de la Comunidad de Madrid:

- Estudio PREDIMERC. Rev Esp Salud Pública [Internet]. agosto de 2011;85(4):329-38.
33. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet [Internet]. 15 de febrero de 2020;395(10223):497-506.
34. Yılmaz İ. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Induce Cough. Turk Thorac J [Internet]. enero de 2019;20(1):36-42.
35. Suo Y, Zhang Z, Fu H, Zhang Y, Yuan M, Wang Y, et al. Inhibition of renin-angiotensin axis reduces the risk of thrombus formation in the left atrial appendage in patients with hypertension complicated by atrial fibrillation. J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS [Internet]. 29 de junio de 2018;19(2).
36. van der Poll T, de Jonge E, Levi M. Regulatory role of cytokines in disseminated intravascular coagulation. Semin Thromb Hemost. diciembre de 2001;27(6):639-51.
37. Calculadora [Internet]. [citado 22 de marzo de 2021].

# Influencia del tratamiento previo con antihipertensivos sobre la mortalidad y gravedad clínica de los pacientes con COVID-19

Autor: Pablo Salas González

Tutores: Eduardo Tamayo Gómez, Pedro José Martínez de Paz



Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia

Facultad de Medicina

Universidad de Valladolid



## Introducción

- La ECA-2 tiene un papel protector regulando el eje RAA, teniendo efectos beneficiosos sobre el organismo.
- El SARS-CoV-2 utiliza la ECA-2 como mecanismo de entrada en la célula y disminuye su expresión.
- Al disminuir la expresión de la ECA-2, se produce un desequilibrio que contribuye al desarrollo de SDRA o SAM.
- Los IECA o ARA-II podrían ser beneficiosos por su mecanismo de acción

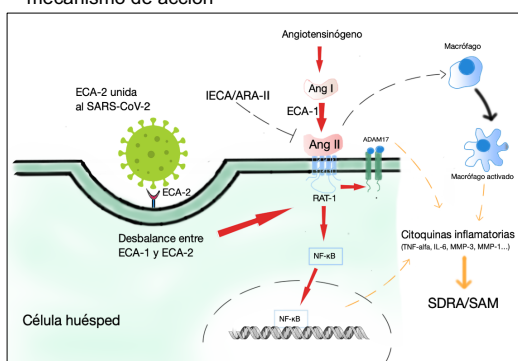


Figura I. Esquema de la fisiología del estado proinflamatorio que ocasiona el SARS-CoV2 al penetrar en la célula mediante ECA-

## Objetivos

Evaluar los efectos de los IECA y ARA-II sobre la morbimortalidad en la enfermedad producida por SARS-CoV-2.

## Material y métodos

- Estudio retrospectivo unicéntrico
- Recogida de variables:
  - Demográficas
  - Antecedentes
  - Episodio de COVID-19
- Análisis de los datos:
  - Estadísticos descriptivos
  - Modelo de regresión logística multivariante
  - Análisis de la supervivencia.

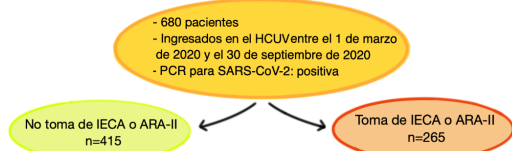


Figura II. Diseño del estudio y selección de pacientes

## Resultados

Características n (%)	NO TOMA IECAS+ARAII (n=415)	TOMA IECAS+ARAII (n=265)	p-valor
Edad	64,5 [26]	76 [16]	<.001
Exitus	60 (14,5)	54 (20,4)	0,044
<b>Comorbilidades n (%)</b>			
Hipertensión arterial	92 (22,2)	252 (95,1)	0,000
Obesidad	23 (5,5)	35 (13,2)	0,000
Artropatía Periférica	9 (2,2)	18 (6,8)	0,003
Cardiopatía	63 (15,2)	74 (27,9)	<.001
Diabetes	60 (14,5)	74 (27,9)	<.001
Enfermedad neurológica	44 (10,6)	42 (15,8)	0,045
Enfermedad renal crónica	12 (2,9)	35 (13,2)	<.001
<b>Síntomas n (%)</b>			
Fiebre	277 (66,7)	146 (55,1)	0,002
Cansancio	148 (35,7)	87 (32,8)	0,449
Tos seca	204 (49,2)	107 (40,4)	0,025
Disnea	176 (42,4)	115 (43,4)	0,800
<b>Gravedad respiratoria n (%)</b>			
Respiración espontánea	149 (35,9)	72 (27,2)	0,018
VMK/mascarilla	66 (15,9)	64 (24,2)	0,008
<b>Datos analíticos</b>			
Dímero D (ng/mL)	727 [1053]	952 [1324]	0,008
Interleukina-6 (pg/mL)	19,3 [31]	21,45 [40]	0,253

Tabla 1. Variables que diferencian el perfil de los pacientes

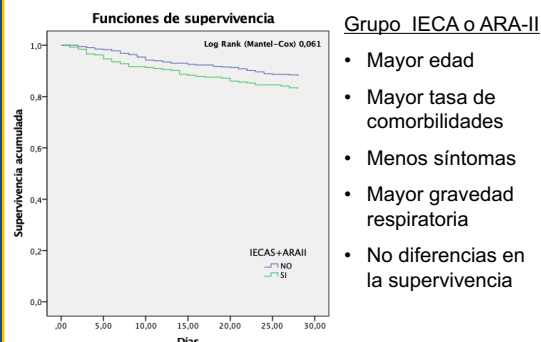


Figura III. Gráfico de supervivencia de Kaplan-Meier

## Conclusiones

- La deficiencia de ECA-2 contribuye a la patogénesis de SARS y fallo respiratorio agudo en los pacientes con COVID-19.
- Los pacientes en tratamiento con IECA o ARA-II no deben suspenderlo, ya que no existe evidencia de que estos produzcan efectos deletéreos en la infección por SARS-CoV-2.

## Bibliografía

- Banu N, Panikar SS, Leal LR, Leal AR. Protective role of ACE2 and its downregulation in SARS-CoV-2 infection leading to Macrophage Activation Syndrome: Therapeutic implications. Life Sci [Internet]. 1 de septiembre de 2020;256:117905
- Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients. eLife [Internet]. [citado 9 de marzo de 2021];9.