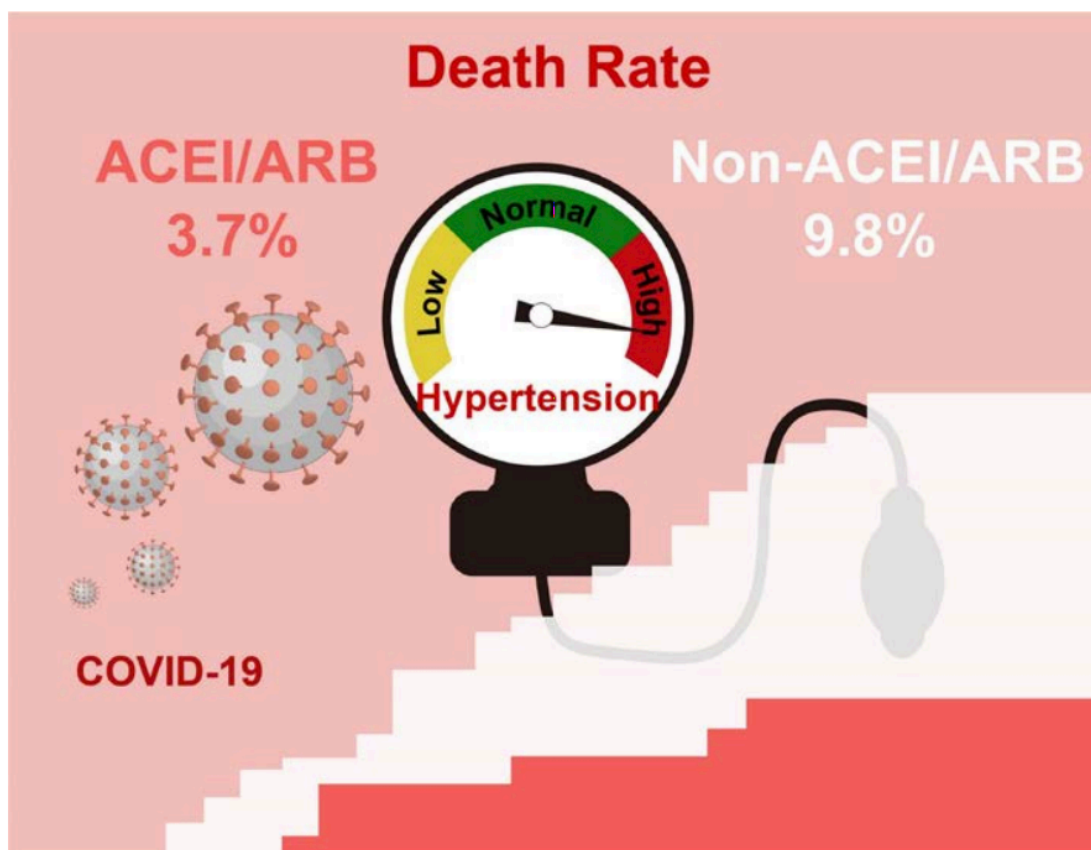


Los pacientes **hipertensos** hospitalizados por COVID 19 que están en **tratamiento con IECAs o ARAs** parecen tener **menos mortalidad** que los que no los utilizan

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.



## **Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19**

Peng Zhang; Lihua Zhu; Jingjing Cai; Fang Lei; Juan-Juan Qin; Jing Xie; Ye-Mao Liu; Yan-Ci Zhao; Xuwei Huang; Lijin Lin; Meng Xia; Ming-Ming Chen; Xu Cheng; Xiao Zhang; Deliang Guo; Yuanyuan Peng; Yan-Xiao Ji; Jing Chen; Zhi-Gang She; Yibin Wang; Qingbo Xu; Renfu Tan; Haitao Wang; Jun Lin; Pengcheng Luo; Shouzhi Fu; Hongbin Cai; Ping Ye; Bing Xiao ; Weiming Mao; Liming Liu; Youqin Yan; Mingyu Liu; Manhua Chen; XiaoJing Zhang; Xinghuan Wang; Rhian M. Touyz; Jiahong Xia; Bing-Hong Zhang; Xiaodong Huang; Yufeng Yuan; Loomba Rohit; Peter P. Liu; Hongliang Li.

**Circulation Research. Publicado 17 Abril 2020.**

[0https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134)

**Antecedentes:** la epidemia ocasionada por la infección SARS-CoV-2 (COVID-19) ha mostrado que la hipertensión arterial incrementa la mortalidad en los pacientes ingresados. Rápidamente surgió la controversia en relación al uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y de los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) en los pacientes con COVID-19, Esto se justifica porque tanto los IECA como los ARA II incrementan la expresión del receptor ECA2 (enzima convertidora angiotensina2), que es el empleado por el SARS-CoV-2 como punto de entrada al organismo. Por otro lado, la expresión de los receptores ECA2 se ve disminuida por la infección SARS-CoV-2, lo que provoca la excesiva activación del RAAS (sistema renina-angiotensina) y la progresión de la neumonía. Por todo ello, desde el inicio de la epidemia, la preocupación por el uso de IECA y ARA II se ha extendido entre los médicos de todo el mundo.

**Objetivo:** determinar la asociación entre el uso de IECA/ARA II durante la estancia hospitalaria y la mortalidad por cualquier causa en pacientes hipertensos con COVID-19. Como objetivos secundarios fijaron el riesgo de desarrollar shock séptico y de coagulación intravascular diseminada (DIC).

**Material y método:** se trata de un estudio retrospectivo y multicéntrico. Se incluyeron 1128 pacientes hipertensos y diagnosticados de COVID-19. El criterio de inclusión fue estar diagnosticado de COVID-19 y tener una edad entre 18 y 74 años. Se excluyeron los registros en los que no constaran los datos requeridos y a los que tenían alguna enfermedad de base que incrementara el riesgo de muerte.

Se aceptaba como COVID-19 al paciente con diagnóstico mediante RT-PCR o/y lesiones en pulmón sospechosas de COVID-19 mediante TAC. La hipertensión arterial se definió como la Presión Arterial Sistólica  $\geq 140$  mmHg o Diastólica  $\geq 90$  mmHg.

Se recabaron los datos disponibles en los registros clínicos, incluyendo el dato sobre la toma o no de IECA/ARA II durante la estancia hospitalaria.

Surgieron dos grupos: pacientes hipertensos con IECA/ARA II durante la estancia hospitalaria y el de los que no los tomaban. Los pacientes en los que hubo que suspender el IECA/ARA II permanecieron, para la evaluación, en el mismo grupo. Se hizo un subgrupo de pacientes hipertensos, tanto los que tomaban IECA/ARA II como los que no, para hacer un análisis por pareamiento por puntaje de propensión (propensity score-matched cohort analysis). El subgrupo pareado de hipertensos se creó con las variables que podían llevar a confusión asociada con la exposición a IECA/ARA II: edad, sexo, fiebre, tos, disnea, comorbilidades (diabetes, enfermedad coronaria y enfermedad renal crónica), lesiones pulmonares bilaterales mediante TAC e

incremento de la PCR o la creatinina. Se ajustaron los desequilibrios de variables (Dímero-D, procalcitonina y lesiones unilaterales) y de medicaciones intrahospitalarias (fármacos antivirales e hipolipemiantes) entre los que tomaban IECA/ARA II y los que no los tomaban.

**Resultados;** se incluyeron 3430 pacientes COVID-19 (se excluyeron previamente 181 por no cumplir los requisitos) ingresados en 9 hospitales en Hubei (China). De ellos, 1128 eran hipertensos y 2302 normotensos (incluidos para posterior análisis). De los 1128 pacientes COVID-19 hipertensos, 188 tomaron IECA/ARA II (con media de edad 64 años siendo el 53,2% hombres) y 940 no tomaron IECA/ARA II (con media de edad 64 años siendo 53,5% hombres). Durante los 28 días de seguimiento, el control de la presión arterial fue similar entre ambos grupos. Los pacientes con IECA/ARA II tomaron porcentualmente más fármacos antivirales (88,8% vs 81,7%) e hipolipemiantes (22,9% vs 10,0%) que los que no tomaron IECA/ARA II.

99 de los 1128 hipertensos COVID-19 fallecieron. El riesgo de mortalidad por cualquier causa, durante los 28 días de seguimiento, fue menor entre los que tomaron IECA/ARA II frente a los que no los tomaron (3,7% vs 9,8%). Tras el ajuste por las variables establecidas, el uso de IECA/ARA II se asociaba con menor mortalidad por cualquier causa (**HR 0,42; 95%CI 0,19-0,92; P=0,03**).

Posteriormente se realizó un análisis por pareamiento (propensity score-matched analysis) intentando sortear las variables que provocaran confusión en los resultados. Se emparejaron 174 pacientes que tomaron IECA/ARA II en una relación 1:2 (348 hipertensos que no tomaron IECA/ARA II) sumando un total de 522 pacientes hipertensos. Los resultados se mantuvieron consistentes y estadísticamente significativos, demostrando el descenso de mortalidad por cualquier causa en el grupo de pacientes hipertensos que recibieron IECA/ARA II (**HR ajustada 0,37; 95%CI 0,15-0,89; P=0,03**) respecto a los que no los tomaron.

En el grupo de los pacientes que no tomaron IECA/ARA II se encontró un 34% de pacientes que no tomaban ningún fármaco antihipertensivo. Para evitar sesgos en los resultados, se hizo un análisis de grupos pareados, en una relación 1:1, que incluyó a los 181 hipertensos que tomaron IECA/ARA II frente al grupo de 745 que no tomaban IECA/ARA II pero que, al menos, tomaron un fármaco antihipertensivo. De nuevo se demostró que cuando los pacientes hipertensos tomaron IECA/ARA II durante la estancia hospitalario disminuía la mortalidad por cualquier causa (**HR 0,29; 95%CI 0,12-0,69; P=0,005**).

Respecto a los objetivos secundarios del estudio, la incidencia de shock séptico (3,2% en el grupo IECA/ARA II vs 8,0% en los que no) y el DIC (0,0% vs 2,3%) fueron menores en el grupo IECA/ARA II. Mediante el modelo de riesgo proporcional de Cox (mixed-effect Cox model), el uso de IECA/ARA II se asoció con menor riesgo de shock séptico (HR ajustado 0,36; 95% CI 0,16-0,84; P=0,01). En el estudio por emparejamiento, el riesgo de shock séptico fue menor en el grupo IECA/ARA II (HR ajustado 0,32; 95%CI 0,13-0,80; P= 0,01) respecto al de los que no tomaron IECA/ARA II, permaneciendo el beneficio de manera consistente cuando se comparó con el grupo que al menos había tomado un fármaco antihipertensivo durante su estancia hospitalaria (HR 0,24; 95%CI 0,10-0,63; P= 0,003).

Los pacientes hipertensos, respecto a los normotensos, presentaron con mayor frecuencia disnea, comorbilidades y alteraciones analíticas al ingreso en el hospital y precisaron mayor número de intervenciones intrahospitalarias durante los 28 días de seguimiento. La mortalidad fue mayor en el grupo de los hipertensos (HR 1,41; 95%CI 1,03-1,94; P= 0,03) respecto al de los normotensos, al igual que afectación multiorgánica.

**A destacar:**

- los pacientes hipertensos COVID-19 tienen mayor mortalidad, comorbilidades y complicaciones que los no hipertensos.

- la toma de IECA/ARA II en los pacientes hipertensos, durante su estancia hospitalaria por COVID-19, disminuyó la mortalidad total, la incidencia de shock séptico y de coagulación intravascular diseminada.

- los autores refieren múltiples limitaciones del estudio: pequeña muestra de pacientes con IECA/ARA II, no ser capaces de diferenciar el posible beneficio diferencial entre IECA y el ARA II, desconocer si el beneficio IECA/ARA II sería el mismo en pacientes COVID-19 sin ingreso hospitalario, no disponer de los datos sobre la toma de fármacos previos al ingreso o no haber valorado la posible confusión de otros fármacos durante la hospitalización.

- el uso de hipolipemiantes era mayor en el grupo IECA/ARA II (22,9% vs 10,0%). Aunque el uso de hipolipemiantes fue corregido previamente al análisis de los resultados, no se especifica (ni en el original ni en el material suplementario) el porcentaje de estatinas en cada uno de los grupos. Esto pudiera constituir un factor de confusión puesto que se ha sugerido que las estatinas pudieran tener, aunque no demostrados, beneficios frente a la infección COVID-19. [Shu Yuan. Statins May Decrease the Fatality Rate of Middle East Respiratory Syndrome Infection. *mBio* 2015; 6(4): e01120-15doi: [10.1128/mBio.01120-15](https://doi.org/10.1128/mBio.01120-15)]

- el empleo de diuréticos también fue mayor en el grupo IECA/ARA II (30,9% vs 12,8%). Se ha descrito que el empleo de diuréticos del asa, en pacientes críticos con tratamiento vasopresor, reducía la mortalidad (Yanfei Shen, Weimin Zhang and Yong Shen. Early diuretic use and mortality in critically ill patients with vasopressor support: a propensity score-matching analysis. *Critical Care* (2019); 23:9. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2309-9>), por lo que desconocemos el sesgo que ello puede provocar en los resultados finales.

- desconocemos si los hipertensos que tomaron IECA/ARA II ya lo hacían previamente al ingreso o no, por lo que no se puede concluir si el beneficio es por su uso en hipertensos COVID-19 en la fase aguda o es un beneficio propiciado por el uso continuado. En última instancia, los autores dicen que al menos no son contraproducentes, lo que avala la opción de no suspenderlos ante el COVID-19 en aquellos pacientes hipertensos que los estaban tomando anteriormente.