



Artículo de investigación

Pronóstico de los pacientes hospitalizados por COVID-19 que utilizaban inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina II

Prognosis of patients hospitalized due to covid-19 who were taking angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers

John Jaime Sprockel MD^a
Luis Oswaldo Martínez MD^b
Edna Carolina Araque MD^c
Juan José Diaztagle MD^b
Walter Gabriel Chaves MD^b

^a Servicio de Medicina Interna Hospital de San José, Unidad de Cuidados Intensivos de la Subred Integrada de Servicios de Salud del Sur - Hospital El Tunal, Bogotá DC, Colombia.

^b Servicio de Medicina Interna Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

^c Medicina Internista Hospital Infantil Universitario de San José. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

Introducción: existe controversia acerca de la seguridad del uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en pacientes con COVID-19, debido a que la ECA-2 sirve de entrada del virus a la célula. **Objetivo:** evaluar la asociación del antecedente del uso de iECA o ARA II con el ingreso a UCI o la muerte intrahospitalaria. **Metodología:** cohorte prospectiva multicéntrica que incluyó pacientes adultos hospitalizados por coronavirus COVID-19 en tres hospitales de Bogotá, Colombia, entre abril y noviembre 2020. Se realizó un análisis univariado evaluando la asociación de los iECA y ARA II con el ingreso a UCI o la muerte intrahospitalaria. **Resultados:** se incluyeron 592 pacientes de los cuales 225 (38.0%) cursaban con hipertensión arterial, 108 (18.2%) diabetes y 50 (8.4%) enfermedad cardiovascular crónica, 160 (27.0%) ingresaron a UCI y 107 (18.1%) fallecieron, 32% tenía el antecedente de uso de iECA o ARA II. En el análisis univariado no se obtuvo ninguna asociación con ingreso a UCI o muerte intrahospitalaria, uso de inhibidores de la ECA OR= 1.017 (IC95% 0.887 - 1.152, p=0.800), OR=1.072 (0.952 - 1.19, p=0.968) respectivamente;

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: mayo 11 de 2021
Fecha aceptado: julio 12 de 2021

Autor para correspondencia:
Dr. John Jaime Sprockel
jjsprockel@fucsalud.edu.co

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1214

uso de ARA II OR= 0.998 (IC95% 0.913-1.086, p=0.968), OR=1.045 (IC95% 0.969 - 1.122, p=0.235), respectivamente. **Conclusiones:** el antecedente del uso de los iECA o ARA II no se asoció con el ingreso a UCI o la muerte intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19.

Palabras clave: COVID-19, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, pronóstico, muerte, cuidados intensivos.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ABSTRACT

Introduction: controversy remains about the safety of using angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin II receptor blockers (ARBs) in patients with COVID-19, since ACE2 receptor mediates the entry of the virus into the cell. **Objective:** to evaluate the association of past history of ACEIs or ARBs use with admission to the ICU or in-hospital death. **Methodology:** prospective multicenter cohort that included adult patients hospitalized due to COVID-19 coronavirus in three hospitals in Bogota, Colombia, between April and November 2020. A univariate analysis was performed evaluating the association of ACEIs and ARBs with ICU admission or in-hospital death. **Results:** 592 patients were included of whom 225 (38.0%) had hypertension, 108 (18.2%) diabetes and 50 (8.4%) chronic cardiovascular disease, 160 (27.0%) were admitted to the ICU and 107 (18.1%) died, 32% had a history of prior ACEIs or ARBs use. In the univariate analysis no association was found with ICU admission or in-hospital death, ACEIs use OR= 1.017 (CI95% 0.887 - 1.152, p=0.800), OR=1.072 (0.952 - 1.19, p=0.968) respectively; use of ARBs OR= 0.998 (CI95% 0.913-1.086, p=0.968), OR=1.045 (CI95% 0.969 - 1.122, p=0.235), respectively. **Conclusions:** a history of prior ACEIs or ARBs use was not associated with admission to the ICU or in-hospital death in patients hospitalized due to COVID-19.

Key words: COVID-19, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, prognosis, death, intensive care.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La controversia acerca de la seguridad o beneficio del uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) se ha soportado en la evidencia de que el ACE (angiotensin-converting enzyme)-2 es el receptor funcional de los coronavirus para la entrada del SARS-CoV-2 a la célula.¹ Esta enzima se encuentra expresada en la superficie de las células alveolares de tipo II y en los linfocitos, lo que explica la mayor afectación pulmonar. La ACE2 también se expresa en células procedentes de diversos órganos que han sido implicadas en la disfunción de estos, en especial las del corazón, riñón e hígado.²

Al principio se postuló que los iECA o ARA II podrían tener un impacto negativo en el curso del COVID-19 derivado del incremento significativo de la expresión del RNA mensajero de la ACE2 cardíaca.^{3,4} Otros por el contrario, han planteado que pueden tener un efecto benéfico mediado por la angiotensina I al producir la elevación de la metaloproteína ADAM-17, que produce el aumento de la solubilidad de la ACE2⁵, además de inducir a la liberación de citocinas proinflamatorias que reducen la expresión de la ACE2 en la superficie celular.⁶

Varias organizaciones profesionales de la salud han publicado documentos de posición que afirman que no hay evidencia para cambiar el uso de iECA o ARA II para el manejo de la hipertensión arterial buscando evitar o tratar la infección por COVID-19, entre ellos la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)⁷ y la Sociedad Americana de Corazón/Colegio Americano de Cardiología (AHA/ACC).⁸ Teniendo en cuenta las posibles implicaciones derivadas del abandono de las terapias efectivas en la prevención o tratamiento de la enfermedad cardiovascular, planteamos el siguiente estudio con el objetivo de evaluar la asociación del antecedente del uso de iECA o ARA II con el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) o la muerte intrahospitalaria.

METODOLOGÍA

Llevamos a cabo un estudio de cohorte observacional prospectivo multicéntrico en el que se incluyeron individuos mayores de 18 años hospitalizados por infección por SARS-CoV-2/COVID-19, confirmado por una prueba de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) durante

los meses de abril a noviembre de 2020 en tres hospitales de cuarto nivel de atención en Bogotá, Colombia, Hospital El Tunal, Hospital de San José y Hospital Infantil Universitario de San José. Se excluyeron los que ingresaron directamente a cuidados intensivos, los que fueron remitidos tras 72 horas de estancia en otro hospital, las mujeres en estado de gestación y los que tuvieran alguna condición que afectara de manera grave su supervivencia a corto plazo.

Los pacientes fueron identificados a partir de los censos de hospitalización de cada centro y las listas de epidemiología de individuos a los que se les solicitó la prueba de RT-PCR para SARS-CoV-2. Se registraron los datos clínicos en la historia de ingreso a medicina interna y los laboratorios tomados dentro de las 72 horas del ingreso a hospitalización. Para el análisis estadístico descriptivo las variables cualitativas fueron reportadas con frecuencias absolutas y porcentajes, y las cuantitativas con medidas de tendencia central y dispersión. Los desenlaces evaluados fueron: a) el traslado a la UCI y b) la muerte intrahospitalaria. Se condujo un análisis univariado tomando como variable independiente la historia de consumo de iECA o ARA II en caso de que la asociación fuera considerada significativa (valor de $p < 0.1$) se planeó un análisis de regresión logística múltiple.

Los análisis se llevaron a cabo en el programa estadístico R versión 4.0.2 (R Foundation, Vienna, Austria). El trabajo fue aprobado por los comités de ética e investigaciones de cada una de las instituciones y se consideró que no era necesario firmar consentimiento informado. Se recibió financiación por parte de la convocatoria Fomento a la Investigación DI-I-0631-20 de la División de Investigaciones de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud.

RESULTADOS

Del 15 de abril al 30 de noviembre se identificaron 592 pacientes hospitalizados por COVID-19 con datos completos: 118 provenían del Hospital El Tunal, 234 al Hospital de San José y 240 al Hospital Infantil Universitario de San José. Entre ellos 160 (27.0%) requirieron traslado a UCI y 107 (18.0%) fallecieron. Las características más importantes se resumen en la **tabla 1** encontrando que el promedio de edad fue 59.6 años (DE 15.5), 236 (39.9%) eran de género femenino y la duración de los síntomas previo al ingreso fue 7.7 días (DE 6.3) en promedio. Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial (225, 38.0%), diabetes (108, 18.2%) y enfermedad pulmonar crónica (79, 13.3%), la obesidad estuvo presente en 31.7% de los pacientes y el tabaquismo en 21.6%. El promedio de la ferritina fue de 1118 (DE 1933), de los linfocitos fue de 1000 cel/ μ L (DE 600), de la deshidrogenasa láctica 475 (DE 282) y de la Pa O₂/Fi O₂ de 210 (DE 93). La troponina fue positiva en 122 de 546 pacientes en los que se midió (22.3%).

De los pacientes, 49 (8.3%) tenían historia de uso de iECA, 145 (24.5%) ARA II y 190 (32.1%) alguno de los dos. Entre los 160 que ingresaron a UCI 14 (8.8%), 39

(24.4%) y 52 (32.5%) usaban iECA, ARA II o alguno de los dos. Entre los 107 pacientes que fallecieron 12 (11.2%), 31 (29.0%) y 41 (38.3%) usaban iECA, ARA II o alguno de los dos respectivamente. Se encontraron 273 pacientes que padecían enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial o diabetes, entre ellos 80 (29.3%) ingresaron a UCI y 59 (21.6%) fallecieron. De ellos, 181 usaban iECA o ARA II entre los que al ingreso a UCI se dio en 48 (26.5%) y la muerte se presentó en 38 (21.0%); comparado con 32 (34.8%) ingresos a UCI y de 21 (23.1%) muertes entre los 92 en los que no se usó iECA o ARA II.

La **tabla 2** muestra los resultados de los diferentes análisis univariados evaluando la asociación entre el uso de iECA o ARA II con los diversos desenlaces. Ninguna de las diversas asociaciones evaluadas alcanzó significancia estadística para el ingreso a UCI o la muerte por lo que no se llevó a cabo un análisis multivariado.

DISCUSIÓN

Se ha documentado la alta prevalencia de comorbilidades en los pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización, entre ellas las enfermedades cardiovasculares crónicas como hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad renal crónica, estando presentes hasta en 50% de los casos.^{9,10} Se tiene claro cómo la presencia de alguna de estas comorbilidades aumenta el riesgo de complicaciones o muerte en pacientes con COVID-19.^{11,12}, también es muy frecuente que se indique el uso de iECA o ARA II en estas patologías. En el presente estudio se reportan cifras muy similares de prevalencia de estas condiciones con 46% que presentaban alguna de ellas (38% de hipertensión arterial, 18% de diabéticos y 8% de enfermedad cardiovascular crónica).

Existen reportes de que hasta 59% de los hipertensos se les prescribe iECA o ARA II¹³, esta cifra puede ser de 32% entre los diabéticos¹⁴ y de 50 a 87% en pacientes con falla cardíaca¹⁵ siendo de 68% el uso en una de las instituciones del estudio.¹⁶ En el presente estudio se prescribió iECA o ARA II en 80% de los hipertensos, 49% de los diabéticos y 64% de los que tenían enfermedad cardíaca crónica.

Los resultados de la presente cohorte no demostraron ninguna asociación con el empeoramiento clínico o la muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19. Diversos estudios han evaluado la relación entre el uso de medicamentos, en especial los que actúan sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona y los resultados clínicos en pacientes con COVID-19. Un estudio que incluyó 5.894 pacientes ambulatorios entre los cuales 17% desarrollaron una enfermedad severa, no pudo demostrar asociación entre alguna clase de medicación antihipertensiva con un incremento del riesgo de enfermedad severa.¹⁷ Un estudio poblacional italiano de casos y controles con 6.272, documentó que el uso de iECA y ARA II fue más frecuente entre los pacientes con COVID-19 que entre los

Tabla 1. Características generales de la población

Característica	Población total (n= 592)	Ingresos a UCI (n= 160)	No Supervivientes (n= 107)
Sexo femenino, n (%)	236 (39.9%)	55 (34.4%)	42 (39.2%)
Edad (años) , promedio (DE)	59.6 (15.5)	60.2 (13.4)	70.6 (13.1)
Uso de iECA	49 (8.3%)	14 (8.8%)	12 (11.2%)
Uso de ARA II	145 (24.5%)	39 (24.4%)	31 (29.0%)
Uso de iECA o ARA II	190 (32.1%)	52 (32.5%)	41 (38.3%)
Obesidad, n/número pacientes con dato (%)	103/325 (31.7%)	39/99 (39.4%)	18/49 (36.7%)
Comorbilidades, n (%)			
promedio (DE)	1.3 (1.3)	1.4 (1.3)	1.8 (1.5)
al menos una	406 (68.6%)	117 (73.1%)	82 (76.6%)
hipertensión	225 (38.0%)	63 (39.4%)	50 (46.7%)
diabetes	108 (18.2%)	34 (21.2%)	26 (24.3%)
enfermedad cardíaca crónica (excepto hipertensión)	50 (8.4%)	14 (8.8%)	14 (13.1%)
enfermedad renal crónica	32 (5.4%)	9 (5.6%)	14 (13.1%)
tabaquismo	128 (21.6%)	44 (27.5%)	28 (26.2%)
enfermedad pulmonar crónica	79 (13.3%)	16 (10.0%)	18 (16.8%)
enfermedad neurológica crónica	44 (7.4%)	6 (3.8%)	15 (14.0%)
enfermedad hepática crónica	3 (0.5%)	2 (1.2%)	1 (0.9%)
Duración de la enfermedad antes del ingreso a hospitalización (días), media (DE)	7.7 (6.3)	7.9 (8.0)	8.3 (10.0)
Laboratorios			
recuento de glóbulos blancos ($\times 10^3$ cel por μ L), promedio (DE)	7.7 (6.5)	9.4 (7.8)	8.8 (6.1)
recuento de linfocitos ($\times 10^3$ cel por μ L), promedio (DE)	1.0 (0.6)	0.9 (0.6)	0.9 (0.8)
linfocitos menores de 1.0×10^3 cel por μ L (n, %)	341 (57.6%)	109 (68.1%)	74 (69.2%)
recuento de plaquetas ($\times 10^3$ cel por μ L), promedio (DE)	236 (91)	232 (86)	226 (93)
lactato (mmol/L), promedio (DE)	1.8 (0.8)	1.9 (1.0)	2.0 (1.1)
creatinina (mg/dL), promedio (DE)	1.4 (1.4)	1.3 (1.5)	1.6 (2.0)
aspartato aminotransferasa (U/L), promedio (DE)	63.7 (127.3)	89.8 (233.4)	88.5 (260.4)
alanina aminotransferasa (U/L), promedio (DE)	58.2 (71.2)	75.1 (118.6)	65.1 (120.4)
tiempo de coagulación prolongados más de 5 segundos, n/número pacientes con dato (%)	92/339 (27.1%)	38/118 (32.2%)	26/68 (38.2%)
proteína C-reactiva de alta sensibilidad (mg/L), promedio (DE)	68.0 (127.8)	93.4 (201.6)	95.5 (117.8)
ferritina (ng/mL), promedio (DE)	1118 (1933)	1631 (3375)	1284 (1367)
Dímero-D (μ g/mL), promedio (DE)	1684 (7588)	1818 (3809)	2759 (5130)
relación Pa O ₂ / Fi O ₂ , promedio (DE)	237 (86)	210 (93)	201 (93)
relación Pa O ₂ / Fi O ₂ menor de 100, n/número pacientes con dato (%)	41/570 (7.2%)	134/157 (85.3%)	19/104 (18.3%)
lactato deshidrogenasa (U/L), promedio (DE)	475 (282)	566 (339)	558 (264)
troponina I cardíaca de alta sensibilidad positiva, n/nro pacientes con dato (%)	122/546 (22.3%)	52/151 (34.4%)	39/100 (39.0%)
duración de la estancia hospitalaria (días), media (DE)	12.0 (10.3)	19.8 (27.0)	13.7 (10.80)
Escalas de predicción de riesgo al ingreso			
NEWS-2, promedio (DE)	4.9 (2.4)	5.8 (2.4)	5.7 (2.3)
SOFA, promedio (DE)	2.4 (1.7)	3.0 (2.0)	3.5 (2.3)
qSOFA, promedio (DE)	0.4 (0.5)	0.6 (0.6)	0.6 (0.7)
CURB-65, promedio (DE)	0.8 (0.9)	1.0 (1.0)	1.5 (1.0)

DE: Desviación estándar; NEWS: National Early Warning Score; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment.

Tabla 2. Asociación del uso de inhibidores de la ECA, ARA II o ambos con el ingreso a UCI o con la muerte

Factor de riesgo evaluado	Univariado para ingreso a UCI			Univariado para muerte		
	OR	IC del 95%	Valor de p	OR	IC del 95%	Valor de p
Uso de inhibidores de la ECA	1.017	0.887 - 1.152	0.800	1.072	0.952 - 1.196	0.968
Uso de ARA II	0.998	0.913 - 1.086	0.968	1.045	0.969 - 1.122	0.235
Uso de inhibidores de la ECA o ARA II	1.005	0.986 - 1.040	0.898	1.053	0.982 - 1.125	0.128

UCI: unidad de cuidados intensivos; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; ECA: enzima convertidora de la angiotensina; ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II. Fuente: los autores.

controles debido a una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular; sin embargo no hubo evidencia de que afectaran el riesgo de severidad o de muerte (OR de 0.83, IC del 95% de 0.63 – 1.10 para los ARA II y OR de 0.91, IC del 95% de 0.69 – 1.21 para los iECA).¹⁸ El registro español CARDIOVID sobre 965 pacientes con 210 (21.8%) que recibieron iECA o ARA II no tuvo efecto sobre la mortalidad en pacientes ambulatorios (OR de 0.62, IC del 95% 0.17-2.26, p: 0.486) ni del ingreso a UCI (OR de 0.87, IC del 95% 0.30-2.50, p: 0,798), el efecto se mantuvo neutral en pacientes hospitalizados.¹⁹

Algunos estudios han mostrado un beneficio en los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 relacionados con la utilización de iECA o ARA II. Un estudio realizado en Kuwait que incluyó 4.019 pacientes hospitalizados después del ajuste por edad, sexo, nacionalidad, enfermedad coronaria, diabetes e hipertensión, encontró que el ingreso a UCI se asoció inversamente con el uso de iECA (OR de 0.57, IC del 95% de 0.34 – 0.88, p: 0.01) y con la mortalidad (OR de 0.56, IC del 95% de 0.33-0.95, p: 0.032).²⁰ Una cohorte multicéntrica que incluyó 1.128 pacientes con hipertensión hospitalizados por COVID-19 encontró que el riesgo detectado de mortalidad por todas las causas fue menor en el grupo que recibió iECA o ARA II con un HR ajustado de 0.42 (IC del 95% de 0.19-0.92; p: 0.03).²¹ Un estudio danés con 4.480 pacientes encontró que en el grupo iECA o ARA II, el 18.1% murió dentro de los 30 días frente al 7.3%, pero esta asociación no fue significativa después del ajuste por edad, sexo e historial médico (HR de 0.83, IC del 95% de 0.67-1.03).²² Por último, en un análisis de metarregresión realizado entre 30 estudios, el uso de iECA o ARA II se asoció con una disminución significativa de la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 después de controlar los posibles factores de confusión al nivel del estudio durante la síntesis de datos (OR de 0.77 con IC del 95% de 0.62 – 0.96), sin dicho ajuste el resultado no obtuvo significancia estadística (OR de 0.87 con IC del 95% de 0.71 – 1.08).²³

Reconocemos como limitaciones del presente estudio que los pacientes procedían de hospitales de cuarto nivel de atención, lo que puede inducir a un sesgo de selección

al tratarse de casos con una severidad mayor de base. Las variables fueron evaluadas solo al momento de su ingreso a hospitalización lo que podría tener implicaciones en el desempeño presentado. Por otra parte, las indicaciones de ingreso a cuidados intensivos pueden haber variado entre los diversos centros o en el tiempo, dependiendo del estado de la pandemia o la disponibilidad de camas en cuidados intensivos. Apuntamos como fortalezas el carácter multicéntrico, el número amplio de pacientes y de desenlaces.

CONCLUSIONES

El antecedente del uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de los antagonistas de los receptores de angiotensina II no se asoció con el desarrollo de empeoramiento clínico o la muerte intrahospitalaria en pacientes hospitalizados por enfermedad por coronavirus COVID-19. Este resultado no apoya la suspensión de esta terapia en pacientes que la venían recibiendo previamente ante una infección por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020;94(7) :e00127-20. doi: 10.1128/JVI.00127-20
2. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1222-30. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.03.026
3. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461

4. Sommerstein R. Re: Preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. *BMJ*. 2020;368:m810. doi: 10.1136/bmj.m810
5. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020;75(6):1382-5. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
6. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin Converting Enzyme 2: A Double-Edged Sword. *Circulation*. 2020;142(5):426-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049
7. de Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. 2020 [citado 2 de mayo de 2021]. 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)
8. Kirkwood M, Poko L, Napoli N. Patients taking ACE-i and ARBs who contract COVID-19 should continue treatment, unless otherwise advised by their physician [Internet]. American Heart Association. 2020 [citado 2 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contrast-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>
9. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-9. doi: 10.1001/jama.2020.6775
10. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985
11. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi: 10.1136/bmj.m1966
12. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors Associated With Death in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436-47. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3596
13. Johansen ME, Yun J, Griggs JM, Jackson EA, Richardson CR. Anti-Hypertensive Medication Combinations in the United States. *J Am Board Fam Med*. 2020;33(1):143-6. doi: 10.3122/jabfm.2020.01.190134
14. Ibrahim SL, Jiroutek MR, Holland MA, Sutton BS. Utilization of angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin receptor blockers (ARB) in patients diagnosed with diabetes: Analysis from the National Ambulatory Medical Care Survey. *Prev Med Rep*. 2016;3:166-70. doi: 10.1016/j.pmedr.2016.01.005
15. Teng T-HK, Tromp J, Tay WT, Anand I, Ouwerkerk W, Chopra V, et al. Prescribing patterns of evidence-based heart failure pharmacotherapy and outcomes in the ASIAN-HF registry: a cohort study. *Lancet Glob Health*. 2018;6(9):e1008-18. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30306-1
16. Chaves WG, Diaztagle JJ, Sprockel JJ, Hernandez JI, Benavidez J, Henao D, et al. Factores asociados a mortalidad en pacientes con falla cardiaca descompensada. *Acta Med Colomb*. 2014;39(4):314-20.
17. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2441-8. doi: 10.1056/NEJMoa2008975
18. Mancía G, Rea F, Ludernani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431-40. doi: 10.1056/NEJMoa2006923
19. López-Otero D, López-Pais J, Cacho-Antonio CE, Antúñez-Muiños PJ, González-Ferrero T, Pérez-Poza M, et al. 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*. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(2):175-82. doi: 10.1016/j.recesp.2020.05.030
20. ElAbd R, AlTarrah D, AlYouha S, Bastaki H, Almazeedi S, Al-Haddad M, et al. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers (ARB) Are Protective Against ICU Admission and Mortality for Patients With COVID-19 Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:600385. doi: 10.3389/fmed.2021.600385.
21. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020;126(12):1671-81. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
22. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA*. 2020;324(2):168-177. doi: 10.1001/jama.2020.11301
23. Lee T, Cau A, Cheng MP, Levin A, Lee TC, Vinh DC, et al. Angiotensin receptor blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors in COVID-19 -meta-analysis/meta-regression adjusted for confounding factors. *CJC Open*. doi: 10.1016/j.cjco.2021.03.001