



## **EL COVID 19 Y LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

**Autores:** Dra. Lisandra Del Toro Guevara<sup>1</sup>, Dr. Carlos Manuel Villanueva Madrigal<sup>2</sup>, Dra. Gloria Mérida Bravo Rovira<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en medicina General Integral, Hospital Militar "Joaquín Castillo Duany", Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral, Residente de 2do año de Fisiología Normal y Patológica, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas de la Facultad de Medicina No.2, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>3</sup> Especialista de Primer Grado en medicina General Integral, Especialista de Primer grado en Anatomía Humana, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas de la Facultad de Medicina No.2, Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Santiago de Cuba, Cuba.

**Email:** adolfo51@nauta.cu

### **RESUMEN**

Introducción: Se conoce que el virus causante de la COVID-19 entra en las células humanas a través de la enzima convertidora de angiotensina 2. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de la angiotensina-II son medicamentos comúnmente usados en la prevención y tratamiento de condiciones cardiovasculares. Objetivos: exponer las últimas investigaciones relacionadas con el Covid 19 y los inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes con enfermedad cardiovascular. Materiales y métodos: se realizó una revisión de una serie de bibliografías de los últimos meses sobre la Covid 19 en torno al sistema cardiovascular y específicamente el uso de IECA/ARAI. Se utilizaron las bases de datos de PubMed/Medline, SciELO y Clínica Key. Conclusiones: el uso previo de los antihipertensivos no se asoció significativamente con el diagnóstico de COVID-19 o con mortalidad o enfermedad grave en pacientes



diagnosticados con COVID-19. Los datos disponibles no respaldan la interrupción de estos medicamentos clínicamente indicados en el contexto de la pandemia de COVID-19.

## **INTRODUCCIÓN**

A finales del año 2002, la aparición de un nuevo proceso infeccioso causante del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS) se extendió a muchas regiones a nivel global. Dicho proceso estuvo causado por un virus de la familia Coronaviridae.<sup>1</sup>

A 17 años de este evento, en Wuhan (China) se documentaron por primera vez unos casos de neumonías causadas por un nuevo coronavirus.<sup>2</sup> El 7 de enero de 2020, el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) fue oficialmente reconocido por las autoridades chinas como el agente causal de una serie de casos de neumonía diagnosticados en Wuhan, China, durante el mes previo (diciembre/2019).<sup>3</sup> El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad COVID-19 (acrónimo del inglés Coronavirus Disease 2019) como una pandemia mundial causada por un nuevo coronavirus que ha sido denominado SARS-CoV-2.<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas comunes, encontradas en varios estudios, incluyen fiebre (88,7%), tos predominantemente seca (67,8%), fatiga/astenia (38,1%), tos con expectoración (33,4%), disnea (18,6%), odinofagia (13,9%) y cefalea (13,6%); además, una parte de los pacientes han manifestado síntomas gastrointestinales, como diarrea (3,8%) y vómitos (5,0%), así como rinorrea (4,8%), dolores musculares, confusión mental, anosmia y ageusia.<sup>5,6</sup>

La investigación sobre los factores de riesgo modificables potencialmente vinculados a una mayor susceptibilidad a la infección o a peores resultados entre quienes padecen la enfermedad se ha centrado en la comorbilidad cardiovascular, la hipertensión y la diabetes.<sup>7</sup>

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que incluyen sexo masculino, edad avanzada, hipertensión, diabetes y obesidad, sin olvidar la dislipemia y el tabaquismo, así como aquellos con enfermedad cardiovascular (ECV) y cerebrovascular previa, han sido identificados como poblaciones particularmente vulnerables para una mayor morbimortalidad cuando sufren la COVID-19.<sup>8</sup>



Se conoce que el virus SARS-CoV-2 causante de la COVID-19 entra en las células humanas a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) . Este receptor es una proteína de membrana cuyo rol fisiológico se relaciona con la regulación de la vasoconstricción y se expresa en las células epiteliales de los pulmones, riñones, intestinos y vasos sanguíneos.<sup>9</sup>

Entre los FRCV, la hipertensión arterial (HTA) aparece en todas las series como el más prevalente en el paciente COVID-19. Se desconocen los mecanismos que subyacen en la posible relación entre la HTA y la COVID-19, pero teniendo en cuenta el importante papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)/ECA2 (enzima convertidora de la angiotensina 2) en la fisiopatología de la HTA, es posible que la disregulación del sistema sea una causa importante.

A la luz de esto, se ha propuesto que el tratamiento de la HTA con bloqueadores de SRAA (BSRAA) puede influir en la unión del SARS-CoV-2 a ECA2, promoviendo la enfermedad.<sup>10</sup>

Esto se basa en algunos hallazgos experimentales que muestran que los BSRAA causan un aumento compensatorio en los niveles tisulares de ECA2, y que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) podrían ser perjudiciales en pacientes expuestos al SARS-CoV-2.<sup>11</sup>

Sin embargo, no hay evidencia clara de que el uso de IECA o de bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARAI) conduzca a una disregulación de ECA2 en tejidos humanos. Pero al comienzo de la pandemia, existía la preocupación de que medicamentos específicos para la tensión arterial alta podrían estar relacionados con peores resultados para los pacientes con Covid-19.<sup>12</sup>

## **OBJETIVO**

Exponer las últimas investigaciones relacionadas con el Covid 19 y los inhibidores del sistema renina-angiotensina en pacientes con enfermedad cardiovascular.

## **MÉTODO**

Se realizó la revisión de una serie de bibliografías de los últimos 10 meses sobre la Covid 19. Se profundizó en los efectos de la Covid en torno al sistema cardiovascular y específicamente el uso de IECA/ARAI y su supuesta en relación con un incremento en el riesgo de infección por el virus, infecciones más graves o mayor mortalidad. Se



utilizaron las bases de datos de PubMed/Medline, SciELO y Clínica Key con los descriptores:

Covid 19 y Enfermedad Cardiovascular, Antihipertensivos y Covid 19, Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

## **DESARROLLO**

Muchos de los enfermos infectados por COVID-19 son pacientes de edad avanzada que tienen patologías de base (HTA, Diabetes Mellitus, cardiopatía isquémica), las cuales a su vez son factores de riesgo de una mayor gravedad y mortalidad por COVID-19, por lo que es esperable que muchos de ellos estén tratados con IECA o ARAII.<sup>13</sup>

En los últimos años se han publicado distintos estudios sobre los posibles efectos beneficiosos que podría tener la ECA2 a nivel cardiovascular, renal y pulmonar<sup>14,15</sup> que se han relacionado con su efecto supresor de la angiotensina II. Imai et. al.<sup>16</sup> observaron que la angiotensina II empeoraba el distress respiratorio en distintos modelos experimentales y que esta mala evolución mejoraba con el bloqueo del receptor 1 de la angiotensina II (AT1). También observaron que la evolución era peor si se producía un descenso en la expresión de ECA2, como sucedía en las infecciones por coronavirus, argumentando que esta evolución desfavorable sería debida en parte a un descenso de la regulación de la angiotensina II por esta enzima.

En esta hipótesis, el bloqueo de la producción de angiotensina II con los IECA podría ser una alternativa para disminuir sus niveles y su potencial inflamatorio a nivel pulmonar y secundariamente la expresión de ECA2, lo que dificultaría la infectividad del virus en las primeras fases de la enfermedad y en los contactos, al disminuir los receptores disponibles para que el virus SARS-CoV-2 pueda entrar en las células.

Los efectos beneficiosos de la inhibición de la ECA a nivel pulmonar se han demostrado en diversos estudios, tanto a nivel experimental —efecto antiinflamatorio del enalapril en un modelo animal de toxicidad pulmonar inducida en la afectación pulmonar secundaria a sepsis.<sup>17</sup>— como clínico, mediante un metaanálisis en el que se observa un efecto protector de los IECA en el riesgo de neumonías.<sup>18</sup>



Partiendo del esquema de funcionamiento del sistema renina-angiotensina (Figura 1 en Anexo 1) la hipótesis radica en que tanto el nuevo coronavirus (COVID-19) como el patógeno protagonista de la epidemia en 2002-2003 (SARS-CoV) parecen utilizar a la enzima convertidora de angiotensina 2 como receptor para facilitar la entrada viral y posterior replicación en las células humanas. Se especula que la unión del COVID-19 a la ECA2 reduciría la disponibilidad de esta isoenzima en el organismo, disminuyendo la acción biológica vasodilatadora de la angiotensina-1-7 (Ang 1-7).<sup>19, 20</sup> Paralelamente se incrementaría la actividad de la angiotensina II sobre el receptor AT1, provocando un aumento de los factores inflamatorios, daño tisular pulmonar y desarrollo de insuficiencia pulmonar aguda.<sup>21</sup>

La intervención del sistema renina-angiotensina a través de la administración de los antagonistas del receptor para angiotensina II subtipo 1 (ARA-II) supone un incremento de los niveles plasmáticos de angiotensina II debido a la pérdida de la retroalimentación negativa de la actividad de la renina o por la competencia con la angiotensina II por el receptor AT1.<sup>22</sup>

Sin embargo, poco se sabía sobre el efecto de estos fármacos en el aumento o disminución de los niveles de los otros componentes del sistema renina-angiotensina contrarregulatorio.

Es importante señalar que incluso si existiese una mayor expresión de ECA-2 en pacientes hipertensos, no significa necesariamente una mayor susceptibilidad a una infección viral. Un estudio del año 2005 realizado con el SARS-CoV en ratones muestra que la infección viral induce una disminución de la expresión de ECA-2 en tejidos pulmonares. Esto cobra relevancia pues la ECA-2 no solo se propone como un mediador en la interacción virus-célula, sino también en el desarrollo de la patología pulmonar.<sup>23</sup>

De hecho, según el estudio publicado en *Current Atherosclerosis Reports*, estos fármacos para la presión arterial alta incluso podrían mejorar las tasas de supervivencia de Covid-19 y reducir la gravedad de la infección.<sup>12</sup>

Un estudio observacional a nivel nacional de pacientes en Dinamarca hasta el 4 de mayo de 2020, examinó si el uso de IECA/ARA estaba asociado con la susceptibilidad a COVID-19 y con el riesgo de muerte o infección grave entre aquellos con COVID-19 teniendo en cuenta las comorbilidades y la edad de los pacientes. Entre los pacientes diagnosticados con COVID-19, este estudio no encontró una asociación significativa



entre el uso previo de IECA/ARA y la mortalidad o enfermedad grave después de ajustar la demografía inicial y las comorbilidades.

En los análisis de susceptibilidad, el uso de IECA/ARA no se asoció con una mayor tasa de incidencia de diagnóstico de COVID-19 en comparación con los usuarios de otros medicamentos antihipertensivos.

Li et al.<sup>24</sup> examinaron una serie de casos de hospitales en Wuhan, China, y no encontraron asociación entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina y COVID-19. Se han informado resultados similares con diseños comparables en sistemas de atención de salud seleccionados de América del Norte e Italia.

Reynolds et al.<sup>25</sup> estudiaron pacientes con COVID-19 e hipertensión y no encontraron diferencias significativas en los resultados de COVID-19 con el uso de IECA/ARA en relación con otros fármacos antihipertensivos. El estudio encontró que la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, así como el uso de IECA/ARA, fueron más frecuentes entre los pacientes con edad avanzada. A su vez, el uso de IECA/ARA se asoció con peores resultados de COVID-19 en análisis no ajustados. Sin embargo, al tener en cuenta la edad, esta asociación ya no era significativa, y esto también se mantuvo después de un ajuste multivariable adicional.<sup>7</sup>

Hippisley-Cox et al.<sup>26</sup> realizaron un estudio de cohorte prospectivo que utilizó datos recolectados de manera rutinaria de 1205 consultorios generales en Inglaterra con participantes entre 20 y 99 años. Se evaluó la asociación entre la exposición a los IECA y los ARA-II, ajustada por factores sociodemográficos, comorbilidades, medicamentos concurrentes y región geográfica, con el riesgo de:

- a) Test Rapido- PCR (RT-PCR) positiva para SARS-CoV-2 y
- b) COVID-19 que requirió admisión a UCI.

La fecha de inicio fue el primero de enero del 2020 y los pacientes fueron censurados al momento de su muerte, fecha en la que abandonaron el consultorio general, fecha final del estudio (27 de abril 2020) o fecha del desenlace de interés. De los 10 594 500 pacientes registrados a la fecha de inicio la mayoría (78%) estaban dentro del rango de edad. El estudio incluyó pacientes sintomáticos lo suficientemente enfermos como para justificar valoración y atención intrahospitalaria. El uso de IECA o ARA-II se definió como tres o más formulas y por lo menos una dispensación del medicamento en los 90 días anteriores a la entrada al cohorte. Se obtuvo que:



- El uso previo de IECA y ARA-II se asoció con un menor riesgo de adquirir infección por SARS-CoV-2.
- El uso previo de IECA y ARA-II no se asoció con admisión a UCI.

La RS de Bin Abdulhak evaluó la evidencia publicada entre diciembre de 2019 y el 3 de mayo de 2020, sobre el efecto del tratamiento con IECA o ARA-II en la gravedad de la enfermedad o muerte en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los autores identificaron un total de nueve estudios (8 estudios de cohorte y uno de casos y controles de base poblacional) que cumplieron con el criterio de reportar la asociación entre uso previo de IECA o ARA-II y los desenlaces en pacientes con la COVID-19, e incluyeron 58 615 pacientes. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- El uso previo de IECA o ARA-II se asoció con una reducción significativa del riesgo de muerte hospitalaria entre pacientes con infección por SARS-CoV-2.
- El uso previo de IECA o ARA-II se asoció con una reducción del riesgo del desenlace combinado crítico o fatal en pacientes con infección por SARS-CoV-2.<sup>27</sup>

En un estudio observacional realizado en España se analizó si existía diferencia en la hospitalización de pacientes en tratamiento con IECA o ARA II respecto a los tratados con otros antihipertensivos. Los pacientes hospitalizados por COVID-19 procedían de siete hospitales y los controles poblacionales se obtuvieron de la base de datos BIFAP (Base de Datos para la Información Farmacoepidemiológica en Atención Primaria). No se observaron diferencias en cuanto al requerimiento de hospitalización por COVID-19 en pacientes tratados con IECA o ARAII respecto a los tratados con otros medicamentos antihipertensivos.<sup>13</sup>

También se han publicado recientemente varios estudios que analizan si el uso de IECA/ARA II supone un factor de riesgo para contraer la infección (si su uso se asocia con el resultado positivo en el test para COVID-19), de severidad de la enfermedad o de mortalidad en pacientes infectados. En ninguno de estos estudios se observó un aumento de riesgo asociado al uso de IECA o ARAII en las variables estudiadas.<sup>24, 25, 28</sup>

También parece que, en modelos experimentales, los bloqueadores del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (BSRAA) pueden tener una influencia potencialmente protectora. Esta hipótesis está basada en la demostración de que la unión del virus a ECA2 conduce a una baja regulación de ECA2, que aumenta la producción de angiotensina II pero reduce la angiotensina 1-7. Esto contribuye al aumento de la permeabilidad vascular pulmonar mediada por AT1,



lo que agravaría la clínica pulmonar. Por lo tanto, una mayor expresión de ECA2 después de la terapia crónica con BSRAA puede proteger a los pacientes con COVID-19 de la permeabilidad de las lesiones pulmonares agudas. Dos mecanismos complementarios pueden explicar tal hipótesis: los BSRAA continuarán bloqueando la activación excesiva del receptor de la angiotensina (ATR) debido a la infección viral y, en paralelo, regularán al alza ECA2, aumentando así la producción de angiotensina 1-7.

Por otro lado, la suspensión de los tratamientos muy probablemente no se traduciría en una reducción inmediata de ECA2, por lo que de ser cierta la hipótesis, el efecto no sería inmediato y sí podría aumentar a corto plazo el riesgo de complicaciones relacionadas con la patología que se está tratando.<sup>8</sup>

Por lo tanto, en este momento no se dispone de evidencia clínica contrastada para realizar recomendaciones o promover cambios en los tratamientos actuales de los pacientes que reciben IECA o ARAII.<sup>13</sup>

## **CONCLUSIONES**

El uso previo de IECA/ARA no se asoció significativamente con el diagnóstico de COVID-19 en pacientes con hipertensión o con mortalidad o enfermedad grave. Hasta la fecha no hay evidencia clínica que respalde los efectos adversos o beneficiosos de los BSRAA en pacientes con COVID-19. Los datos disponibles no respaldan la interrupción de los medicamentos IECA/ARA que están clínicamente indicados en el contexto de la pandemia de COVID-19.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Pearson H, Clarke T, Abbott A, Knighy J, Cyranoski D. SARS: what have we learned? Nature [Internet]. 2003 Jul 10 [cited 2020 Nov 29];424(6945):121-6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/12853923/>.
2. García Hernández RA, Rivero Seriel L, Aroche Aportela R, Aldama Pérez LI, Hernández Navas M. COVID-19: en torno al sistema cardiovascular. Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [Internet]; 10( 2) 2020 [citado 3 Dic, 2020]; Disponible en : <http://revistaccuba.sld.cu/indexphp/revacc/article/view/782/820>



3. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 [En línea 20 Mar 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2020.03.0011>.
4. Salazar M, Barochiner J, Espeche W, Ennis I. COVID-19, hipertensión y enfermedad cardiovascular. [Internet] *Hipertens Riesgo Vasc*. 2020;37(4):176---180 [citado 3 Dic, 2020] Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.06.003>
5. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res* [Internet]. 2020 [En línea 29 Nov 2020];7(1):11. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
6. Huang Y, Chen S, Yang Z, Guan W, Liu D, Lin Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Clinical Samples of Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 [En línea 29 Nov 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0572le>
7. Fosbøl E, Butt J, Østergaard L. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality [Internet]. *IntraMed*, 2020;324(2):168-177 [citado 3 Dic, 2020] Disponible en: <http://www.intramed.net/contenido.asp?contenidoid=96442>
8. Pallarés Carratalá V, Gorriz Zambrano C, Morillas Ariño C, Llisterri Caro J.L, Gorriz J.L. COVID-19 y enfermedad cardiovascular y renal: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos? [Internet]. *Semergen*. 2020;46(S1):85---94 [citado 4 Dic, 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2020.05.005>
9. 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* (80- ) [Internet]. 2020 Mar 27;367(6485):1444 - 1448. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/367/6485/1444.abstract>
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497---506
11. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111:2605---10, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>



12. Fernández Rúa JM. Antihipertensivos y Covid-19: ¿Fin de la controversia? [Internet]. Sep 3, 2020. [citado 3 Dic, 2020]. Disponible en: <http://biotechmagazineandnews.com/antihipertensivos-y-covid-19-fin-de-la-controversia>
13. Mehra MR et al. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. [Internet]. N Engl J Med; 2020. [citado 3 Dic, 2020]. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621
14. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. PLoS One. 2018;13:e0198144, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0198144>.
15. Wysocki J, Ye M, Rodriguez E, González-Pacheco FR, Barrios C, Evora K, et al. Targeting the degradation of angiotensin ii with recombinant ACE2: prevention of angiotensin ii-dependent hypertension. Hypertension. 2010;55:90–8, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138420>.
16. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome Cell Mol Life Sci. 2007;64:2006–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-007-6228-6>.
17. Wang SL, Yuan B, Dan QQ, Yang XY, Meng BL, Zhang YH. Effects of enalapril on IL-1beta, IL-6 expression in rat lung exposure to acrolein Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010;41:1003–100, 1038.
18. Lamas Barreiro J.M, Alonso Suárez M, Fernández Martín JJ, Saavedra Alonso JA. Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-CoV-2: una propuesta terapéutica. [Internet]. Nefrología 2020;40(3):213–216 [citado 4 Dic, 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.006>
19. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res 2020;1-4. Doi:10.1002/ddr.21656
20. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? Eur Heart J 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa235



21. Saiz Fernández LC. Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina como potencial terapia frente al COVID-19 [Internet]. Abr 7, 2020; [citado 4 Dic, 2020]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/340248723>
22. GAVRAS I, GAVRAS H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study. Eprosartan Multinational Study Group. *Curr Med Res Opin.* 1999; 15: 15-24.
23. Ramírez Sagredo A, Ramírez Reyes A, Paz Ocaranza M, Chiong M, Riquelme JA, Jalil JE. Antihipertensivos en pacientes con COVID-19. *Rev Chil Cardiol* vol.39 no.1 Santiago abr. 2020 Epub 01-Abr-2020. [citado 3 Dic, 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602020000100066>
24. Li J et al. 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*, april 23, 2020. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1624
25. Reynolds HR et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*, may 1, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975.
26. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, Channon KM, Tan PS, Harrison DA, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart.* 2020;
27. Torres LA, Rojas MX, Villar JC, Moreno K, Balcázar AM. En pacientes en tratamiento con IECA o ARA-II ¿es mayor el riesgo de desarrollar COVID-19 y sus complicaciones? [Internet]. Sep 21, 2020. [citado 3 Dic, 2020]. Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1m7FSoVAOGafoos-iDf-vxOuiEh2hQ6zd/view?usp=sharing>
28. Mehta N et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, Nov 29, 2020. DOI:10.1001/jamacardio.2020.1855



## Anexos

### Anexo 1

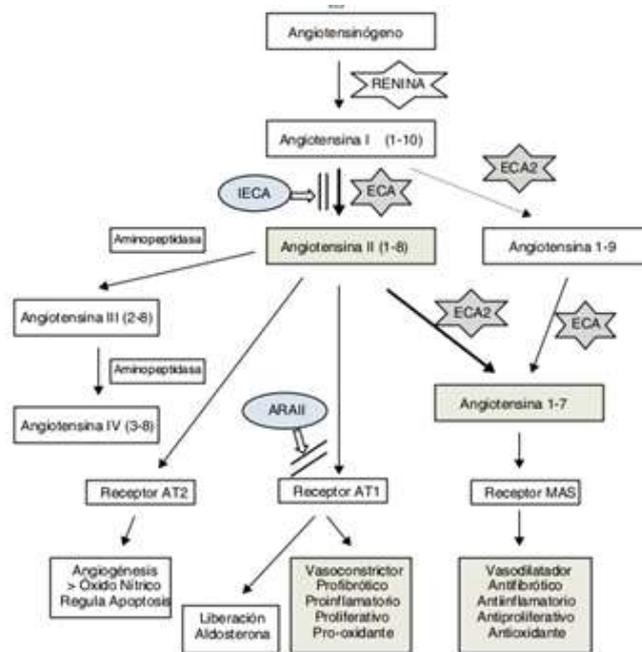


Figura 1 - Esquema del sistema renina-angiotensina. ARAII: antagonista del receptor AT1; AT1: receptor 1 de angiotensina II; AT2: receptor 2 de angiotensina II; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ECA2: enzima convertidora de angiotensina II; IECA: inhibidor de la ECA; MAS: receptor de ensamblaje mitocondrial.

Fuente: Lamas Barreiro J.M, Alonso Suárez M, Fernández Martín JJ, Saavedra Alonso JA. Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-CoV-2: una propuesta terapéutica.

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.