



Desde enero de 2020, Elsevier ha creado un centro de recursos COVID-19 con información gratuita en inglés y mandarín sobre el nuevo coronavirus COVID-19. El centro de recursos COVID-19 está alojado en Elsevier Connect, el sitio web público de noticias e información de la empresa.

Por el presente, Elsevier otorga permiso para hacer todos sus productos relacionados con COVID-19 investigación disponible en el centro de recursos COVID-19, incluido esto contenido de investigación: disponible de inmediato en PubMed Central y otros repositorios financiados con fondos públicos, como la base de datos COVID de la OMS con derechos para la reutilización y análisis sin restricciones de la investigación en cualquier forma o por cualquier medio con reconocimiento de la fuente original. Estos permisos son otorgado gratuitamente por Elsevier mientras el centro de recursos COVID-19 permanece activo

Listas de contenidos disponibles en [ScienceDirect](#)

Diario de infección

revista Página de inicio: www.elsevier.com/locate/jinf

Estimación de Sistema de renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) - Efecto inhibitor en COVID-19 resultado: A Metaanálisis

Carlos J. Pirola [una](#), [sl](#), [1](#), [*](#), [*](#), Silvia Sookoian [una](#), [C](#), [1](#), [*](#)

una Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación Médica A Lanari, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

a Nacional Científico y Consejo de Investigación Técnica (CONICET) - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigación Médica (IDIM), Departamento de Genética Molecular y Biología de Enfermedades Complejas, Ciudad

Autónoma de Buenos Aires, Argentina

c Nacional Científico y Consejo de Investigación Técnica (CONICET) - Universidad de Buenos Aires, Instituto de Investigación Médica (IDIM), Departamento de Clínica y Molecular, Hepatología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,

Argentina.

artículo

informacion

resumen

Artículo historia:

Aceptado el 24 de mayo de 2020

Disponible en línea xxx

Palabras claves:

Diabetes

hipertensión

COVID-19

cardiovascular pronóstico de la enfermedad RAAS inhibidores de la

angiotensina Inhibidores de la enzima convertidora II Angiotensina II bloqueadores

del receptor tipo 1

Antecedentes y justificación: Algunos estudios de pacientes hospitalizados sugirieron que el riesgo de muerte y / o enfermedad grave debido a COVID-19 no está asociado con el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y / o bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA). Sin embargo, aún existe cierta controversia y existe información limitada sobre el tamaño del efecto de los ACEI / ARB sobre el pronóstico de COVID-19.

Objetivo y métodos: Nuestro objetivo fue medir el efecto de los IECA y / o los BRA sobre la enfermedad clínica grave de COVID-19 mediante un metanálisis. La búsqueda de literatura incluyó todos los estudios publicados desde que comenzó el brote de COVID-19 (diciembre 2019) hasta mayo 9, 2020. Analizamos la información de los estudios que incluyeron pacientes evaluados con COVID-19 con hipertensión arterial como comorbilidad antes del ingreso al hospital y antecedentes de tomar IECA, BRA o IECA / BRA.

Resultados: Se incluyeron 16 estudios que involucraron 24,676 pacientes con COVID-19, y comparamos pacientes con pacientes críticos ($n = 4134$) vs. no crítico ($n = 20,542$) resultados. La evaluación general al estimar los efectos aleatorios muestra que el uso de IECA / BRA no está asociado con un mayor riesgo de muerte hospitalaria y / o enfermedad grave entre pacientes hipertensos con infección por COVID-19. Por el contrario, la estimación del efecto muestra un efecto protector general de los inhibidores / bloqueadores de RAAS (IECA, BRA y / o IECA / BRA) con ~

23% de riesgo reducido de muerte y / o enfermedad crítica (O: 0,768, IC 95%: 0.651-0.907, $p = 0.0018$). El uso de IECA (OR: 0.652, IC 95%: 0.478-0.891, $p = 0.0072$) pero no ACEI / ARB (OR: 0.867, IC 95%: 0.638-1.179, $p = NS$) o ARB solos (OR: 0.810, IC 95%: 0.629-1.044, $p = NS$) puede explicar la protección general que muestra la intervención RAAS combinada.

Conclusión: Los inhibidores de RAAS pueden estar asociados con un mejor pronóstico de COVID-19.

© 2020 La Asociación Británica de Infecciones. Publicado por Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

Introducción

A pesar de que COVID-19 pandemia tiene solo unos pocos meses, la magnitud de clínico la información sobre el espectro de la enfermedad es abrumador. ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) es presumiblemente el anfitrión receptor del nuevo coronavirus SARS-CoV-2. [1](#)

Aunque el efecto es reducido significativamente ajustando por edad, [2](#) arterial la hipertensión parece ser uno de los factores de riesgo más comunes asociado con Mortalidad por COVID-19, [3](#), [4](#), [4](#). De hecho, 56.6% de un

Serie de casos de 5700 pacientes con COVID-19 ingresados en 12 hospitales de la ciudad de Nueva York [3](#) y 30% de pacientes con COVID-19 en Wuhan, China [4](#) [4](#) presentó hipertensión arterial como comorbilidad.

Por lo tanto, el / los efecto / s de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y / o los bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA) sobre el curso clínico de la enfermedad han estado en la cima de los debates clínicos debido a la regulación putativa de ACE2 ejercida por estos fármacos. [5](#)

Cuatro grandes estudios, incluidos pacientes hospitalizados de Europa y EE. UU. [6-9](#) De manera convincente demostró que el riesgo de muerte grave por COVID-19 y / o en el hospital entre las personas infectadas no está asociado con el uso de IECA y / o BRA. Del mismo modo, los resultados de grandes estudios de Asia sugirieron que es poco probable que el uso hospitalario de IECA / BRA se asocie con un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19. [10](#), [11](#)

* Correspondiente autores: Carlos J. Pirola, Ph.D. y Silvia Sookoian, MARYLAND,

Doctor., Dirección actual / permanente: Instituto de Investigaciones Médicas, IDIM-UBACONICET, Combatientes de Malvinas 3150, CABA-1427, Argentina. Teléfono: 54-1152873903 / 5.

Correo electrónico direcciones: pirola.carlos@conicet.gov.ar

(CJ Pirola)

ssookoian@intramed.net (S. Sookoian).

[†] CJP y SS debiera ser considerados autores principales conjuntos.

<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.052>

0163-4453 / © 2020 The British Infection Association. Publicado por Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

Mientras que la evidencia muestra resultados consistentes, hay información limitada sobre el tamaño de efecto de IECA / BRA en el pronóstico de COVID-19. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es proporcionar un cuantitativo estimación del efecto de los ACEI y / o ARB, solos o ACEI / ARB (fármaco indistinto) en COVID-19 enfermedad clínica grave en pacientes con arterial hipertensión por un metaanálisis

Para identificar los estudios que arrojaron resultados que tuvieron una influencia desproporcionadamente significativa en la estimación del efecto, repetimos el análisis después de eliminar un estudio a la vez.

Realizamos una inspección visual de los gráficos en embudo, pero el sesgo de publicación se probó formalmente utilizando la prueba de correlación de rango de Begg y Mazumdar y el método de Egger.

Se asumió significación estadística para $p < 0.05$. Todos los cálculos se realizaron con el programa informático de metaanálisis integral (Biostat, Englewood, NJ, EE. UU.).

Métodos

Nosotros seguimos el método apropiado para realizar un metaanálisis de estudios observacionales (MOOSE) (Tabla suplementaria S1)

Evaluación de la calidad del estudio

La calidad de los estudios incluidos en el metaanálisis se evaluó mediante la Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) (Tabla suplementaria S2)

Buscar estrategia

los literatura buscar incluyó todos los estudios publicados desde el COVID-19 brote comenzó (Diciembre 2019) hasta mayo 9, 2020, sin país restricciones impuso. Identificar estudios para su inclusión en el metaanálisis, nosotros buscado estudios publicados en PubMed, Ovid-Medline y Google Scholar utiliza la siguiente consulta: (RAAS O ACE O enzima convertidora de angiotensina O ACE O ATR1 O angiotensina II receptor tipo 1 O ATR O AGTR1 O AGT1R) Y (inhibidor - O bloqueador -) O (ACEI - O BRAZOS O lisinopril O fosinopril O losartan OR irbesartan O ramipril O olmesartán O perindopril O captopril O telmisartan) O hipertensión Y (coronavirus O SARS O COVID-19 O SARS-CoV) Y (clínica O resultados O muerte - O hospitalización -) Y (2019 O 2020). Además, nosotros realizó una búsqueda en repositorios en línea bajo los siguientes condiciones "COVID-19 Y hipertensión y RAAS".

Selección de estudio

siguiendo la estrategia de búsqueda descrita anteriormente, 29 artículos fueron identificados inicialmente como potencialmente relevantes para la presente investigación, con base en la evaluación de títulos y resúmenes. Se excluyeron trece estudios porque no cumplían con todos los criterios de inclusión (Figura complementaria S1) Por lo tanto, los 16 estudios restantes se incluyeron en el metaanálisis, 3, 6-20 que obtuvo una buena puntuación en términos de criterios de selección, comparabilidad de COVID-19 crítico y no crítico sobre la base del diseño o análisis, y la determinación de la exposición (Tabla suplementaria S2)

Detalles de la buscar La estrategia y los estudios incluidos se muestran en

Suplementario Figura S1. Los autores (CJP y SS) revisaron todos los resúmenes independientemente a determinar la alineación con la elegibilidad criterios, o para establecer el adecuación del tema de investigación. Si estas se cumplieron los criterios, el artículo fue recuperado y revisado en su totalidad. No había discrepancias en este proceso.

Características del estudio

Se incluyeron 16 estudios que involucraron 24,676 pacientes con COVID-19, y comparamos pacientes con pacientes críticos ($n = 4134$) vs. no crítico ($n = 20,542$) resultados. Las características del estudio, incluido el criterio clínico utilizado para la diferenciación entre pacientes críticos y no críticos, se muestran en tabla 1. Los 16 estudios incluyeron pacientes adultos de ambos sexos, con una edad media / mediana estimada de 50 a > 70 años. Ocho estudios incluyeron pacientes de China, 10, 11, 15-18, 20, 21 cuatro estudios incluyeron pacientes de América del Norte, 3, 8, 9, 9, 12 tres estudios incluyeron pacientes de Europa, 6, 6, 13, 14

Inclusión y Exclusión Criterios y recopilación de datos

los siguiendo los criterios de inclusión del metaanálisis se consideraron cuando evaluando el elegibilidad de los estudios identificados:

De observación estudios de pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmado infección que: 1) incluidos COVID-19 pacientes con arteria hipertensión como comorbilidad previa al ingreso hospitalario y antecedentes de tomando IECA, BRA o ACEIs / ARBs (los autores no revelaron droga individual información en el momento de la prueba COVID-19, y 2) revelado información sobre resultados clínicos definidos como críticos o fatal versus enfermedad no crítica

y un estudio incluyó datos extraídos de un registro internacional. 7.7 Los detalles completos del diseño del estudio y los tamaños de muestra se revelan en su totalidad en tabla 1.

Estimación de los tamaños del efecto de inhibidores / bloqueadores de RAAS

La evaluación general al estimar los efectos aleatorios muestra que el uso de IECA / BRA no está asociado con un mayor riesgo de muerte hospitalaria y / o enfermedad grave entre pacientes hipertensos con infección por COVID-19. Por el contrario, las estimaciones del efecto muestran un efecto protector general por inhibición de RAAS (IECA, BRA o ACEI / BRA) de ~ 23% de riesgo reducido de muerte y / o enfermedad crítica (O: 0,768, IC 95%: 0.651-0.907, $p = 0,0018$) (Figura 1) De nota,

Estadístico Análisis

UNA aleatorio modelo de efecto se adoptó al resumir estadística síntesis; Este modelo asume que el efecto del tratamiento no es el mismo a través de todas estudios incluido en el análisis.

por cada En el análisis, se generó una parcela forestal para mostrar los resultados. La heterogeneidad fue evaluado a través de la estadística Q y I^2 estadística, que es un transformación de Q que estima el porcentaje de la variación en tamaños de efecto que se deben a heterogeneidad. Como un I^2

el uso de IECA (OR: 0.652, IC 95%: 0.478-0.891, $p = 0,0072$) pero no ACEI / ARB (OR: 0.867, IC 95%: 0.638-1.179, $p = NS$) o ARB solos (OR: 0.810, IC 95%: 0.629-1.044, $p = NS$) puede conferir un significado ~ Reducción

del 35% en el riesgo de muerte / enfermedad crítica (Figura complementaria S2) y explique la protección general que muestra la inhibición de RAAS combinada.

valor de 0% indicado no observado heterogeneidad, valores mayores denotados creciente heterogeneidad. Los análisis de subgrupos se realizaron para determina el presencia de potencial Fuentes de heterogeneidad. Identificamos características que permitieron estratificar los estudios en subconjuntos con efectos homogéneos Como hipotetizamos que el RAAS clase de inhibidor, origen étnico y proceso revisado por pares puede proporcionar un importante fuente de variabilidad, la estimación del promedio efecto de los estudios fueron adicionalmente estratificado por estos moderadores variables

Heterogeneidad general evaluada por las estadísticas Q ($p = 0.0001$, $I^2 = 63.1$) no se mitigó al agrupar los estudios por IECA, ARA o el fármaco indistinto (IECA / ARA) ($p = 0.004$, $I^2 = 66.1$; $p = 0.021$, $I^2 = 59.8$; $p = 0.013$, $I^2 = 58.6$, respectivamente). Sin embargo, la estratificación de los estudios por país de origen mostró una heterogeneidad significativa en los resultados relacionados con los estudios que incluyeron pacientes del norte

tabla 1

Características de los estudios incluidos en el metanálisis.

Autor, País. diario	Diagnóstico de COVID-19 (detalles según lo especificado por los autores)	Escenografía y diseño del estudio.	Muestra total Talla (norte)	Criterio de inclusión para críticos o infección fatal	No severo / Muerte o enfermedad crítica (norte)
Mancia G, Italia. NEJM	Positivo hisopo nasofaríngeo especímenes probados con tiempo real transcriptasa inversa: ensayos de reacción en cadena de la polimerasa	Control de casos basado en la población estudio de pacientes mayores de 40 años; Región de Lombardia.	6272	Recibió ventilación asistida o muerto	5655/617
Mehra MR Asia, Europa y norte America. NEJM	Resultado positivo en alta secuenciación de rendimiento o en tiempo real transcriptasa inversa: ensayo de PCR de torunda nasal o faríngea especímenes	Datos extraídos de un registro internacional con 169 hospitales en 11 países.	8910	Registrado en el registro como haber muerto en el hospital	8395/515
Reynolds HR norte America. NEJM	Positivo para ARN del SARS-CoV-2	Estudio observacional; pacientes hospitalizados en el sistema NYU Langone Health.	2408	Admisión a los intensivos unidad de Cuidados; uso de ventilación mecánica invasiva o no invasiva, o muerte.	1195/1213
Li J China. Jamaica Cardiol	Transcripción inversa en tiempo real reacción en cadena de la polimerasa	Retrospectiva, centro único serie de casos Hospital Central de Wuhan (provincia de Hubei, China)	362	Uno de los siguientes: sangre niveles de saturación de oxígeno del 93% o menos, frecuencia respiratoria de 30 / min o mayor, una presión parcial de oxígeno arterial a una fracción de la proporción de oxígeno inspirado de menos de 300, el pulmón infiltra más del 50% en 24 a 48 horas, shock séptico, insuficiencia respiratoria y / o disfunción o falla de múltiples órganos.	247/115
Yang G China. Hipertensión	COVID-19 confirmado de acuerdo a la directriz de SARS-CoV-2 (La quinta versión de prueba de la Comisión Nacional de Salud de China)	Retrospectiva, centro único estudiar.	126	Uno de los siguientes: Insuficiencia respiratoria y ventilación mecánica, conmoción; otra falla orgánica que requiere cuidados intensivos en la unidad	83/43
Zhang P China Cir Res	Contrarrestar transcripción reacción en cadena de la polimerasa de acuerdo con la directriz del SARS-CoV-2 (la quinta versión de prueba de la Comisión Nacional de Salud de China)	Retrospectiva, multicéntrica estudiar; pacientes de 18 a 74 años.	1650	Muerte por todas las causas. ARDS y shock séptico	1288/362
Andrew Ip Norteamérica. medRxiv	Confirmado SARS-CoV-2 (métodos no especificados).	Retrospectiva, multicéntrica estudiar; Red Hackensack Meridian Health Nueva Jersey.	1129	Muerte	669/460
Feng Y China. Soy J Respir Crit Care Med	Muestras de frotis de garganta de el tracto respiratorio superior; ensayo de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real.	Retrospectiva multicéntrica estudio en el que participaron tres hospitales en Wuhan, Shanghai y Anhui.	97	Uno de los siguientes condiciones: (1) Se requiere insuficiencia respiratoria y ventilación mecánica; (2) Choque; (3) Pacientes con disfunción orgánica que necesitan unidad de cuidados intensivos	62/35
Guo T China. Jamaica Cardiol	Guía provisional del mundo Salud Organización.	Centro único retrospectivo series de casos; registros médicos electrónicos	187	Muerte	168/19
Liu Y China. medRxiv	Pautas de 2019-CoV infección de la salud nacional Comisión de la República Popular de China.	Retrospectiva multicéntrica estudiar; registros médicos de tres cohortes (pacientes adultos ≥ 18 años).	46	Las pautas de 2019-nCoV infección de la Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China.	18/28
Mehta N Norteamérica. Jamaica Cardiol	Nasofaríngeo y Muestras de torunda orofaríngea con SARS-CoV-2 confirmadas por pruebas de laboratorio utilizando los Centros para el Control de Enfermedades y la cadena de polimerasa de transcripción inversa reacción SARS-CoV-2 ensayo.	Análisis de cohorte retrospectivo de un estudio prospectivo, observacional; Sistema de salud de la Clínica Cleveland en Ohio y Florida	1705	Pacientes ingresados en una UCI; pacientes que requirieron ventilación mecánica / muerte	1494/211
Meng J China. Emerg Microbes Infect	UNA PCR comercial en tiempo real kit (GeneoDX Co., Ltd., Shanghai, China)	Análisis retrospectivo. de registros médicos; Hospital de la tercera gente de Shenzhen	42	Pautas establecidas por el Comisión Nacional de Salud de la República Popular de China.	25/17

(Continúa en la siguiente página)

Tabla 1 (continuado)

Autor, País, diario	Diagnóstico de COVID-19 (detalles según lo especificado por los autores)	Escenografía y diseño del estudio.	Muestra total Talla (norte)	Criterio de inclusión para críticos o infección fatal	No severo / Muerte o enfermedad crítica (norte)
Richardson S Norteamérica. Jamaica	Resultado positivo en polimerasa Prueba de reacción en cadena de una muestra nasofaríngea.	Serie de estuches COVID-19 pacientes hospitalizados; Sistema de salud académico de Northwell Health en Nueva York.	1366	Muerte	982/384
Zeng Z China. medRxiv	Clinicamente confirmado COVID-19 y ensayo de RT-PCR	Centro único, retrospectivo, estudio observacional (Hospital Hankou, Wuhan)	75	Muerte	47/28
Conversano A Italia. Hipertensión	Diagnóstico confirmado de Neumonía por SARS-CoV-2 mediante radiografía de tórax o tomografía computarizada y PCR en tiempo real	Retrospectiva, observacional estudio de un solo centro terciario (Milán); datos obtenidos de registros médicos electrónicos.	96	No sobrevivientes	62/34
Bean D Londres. medRxiv	Pacientes hospitalizados con resultados positivos para SARS-Cov2 por RT-PCR	Estudio de cohorte	205	Muerte o admisión a un unidad de cuidados críticos para soporte de órganos dentro de los 21 días posteriores al inicio de los síntomas.	152/53

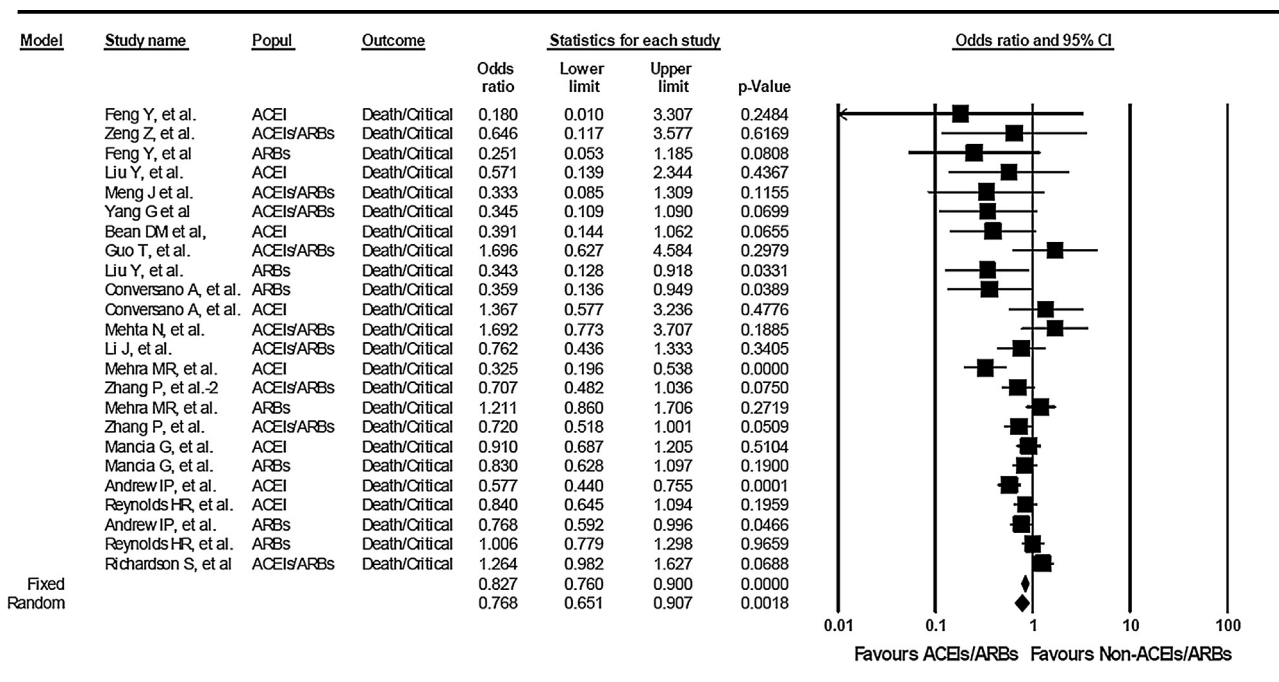


Figura 1) Cuantitativo estimación del efecto de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA), fármacos solos o no distinguidos (IECA / BRA) en COVID-19 enfermedad clínica grave. Análisis de asociación de muerte / enfermedad crítica versus enfermedad no crítica en pacientes con COVID-19 que reciben IECA, BRA o IECA / BRA sin discriminación. Para la variable dicotómica (crítico / no crítico), el efecto denota odds ratio (OR) y el correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%. Por el presencia de heterogeneidad, se adoptó un modelo de efectos aleatorios para estimar las RUP agrupadas. Este modelo supone que el efecto del tratamiento no es el mismo en todos los estudios. Includido en el análisis. El primer autor del estudio se muestra bajo el subtítulo "nombre del estudio". Popul: indica el uso de ACEI, ACEI / ARB o ARB. En el gráfico, el lleno los cuadrados denotan el efecto de los estudios individuales, y los diamantes rellenos expresan efectos combinados fijos y aleatorios.

América o Europa (p = 0.001, I2 = 66.8) pero no de estudios que involucren pacientes de China (p = 0.42, I2 = 2.3)

Sorprendentemente, no es significativo se encontró heterogeneidad en estudios recuperados

de en línea repositorios (p = 0.42, I2 = 0). Por el contrario, el la heterogeneidad permaneció significativa en meta-análisis de hallazgos principales

todos los estudios representando contribuciones revisadas por pares (p = 0.001, I2 = 64.1). los la

eliminación de un estudio a la vez muestra una estimación sólida de la agrupados efecto (OR

estimadas de 0.744 (IC 95%: 0.633-0.874) a 0.813 (IC 95%: 0.699-0.946), p = 0.003 a 0.0075) (Figura

2) los Begg y Rango de mazumdar prueba de correlación (tau de Kendall

- 0.23, p = 0.11) no muestra el sesgo de publicación.

En base a los resultados obtenidos por un análisis exhaustivo de los resultados informados por 16 estudios, presentamos evidencia sólida sobre la falta de asociación entre el uso de inhibidores / bloqueadores de RAAS y la enfermedad clínica grave de COVID-19. Además, nuestros resultados demostraron que el uso de IECA / BRA está asociado con posibles efectos protectores sobre el pronóstico de COVID-19. El análisis se centró en la estimación del tamaño del efecto individual de cada grupo de fármacos, incluidos los IECA, los BRA o el fármaco indistinto.

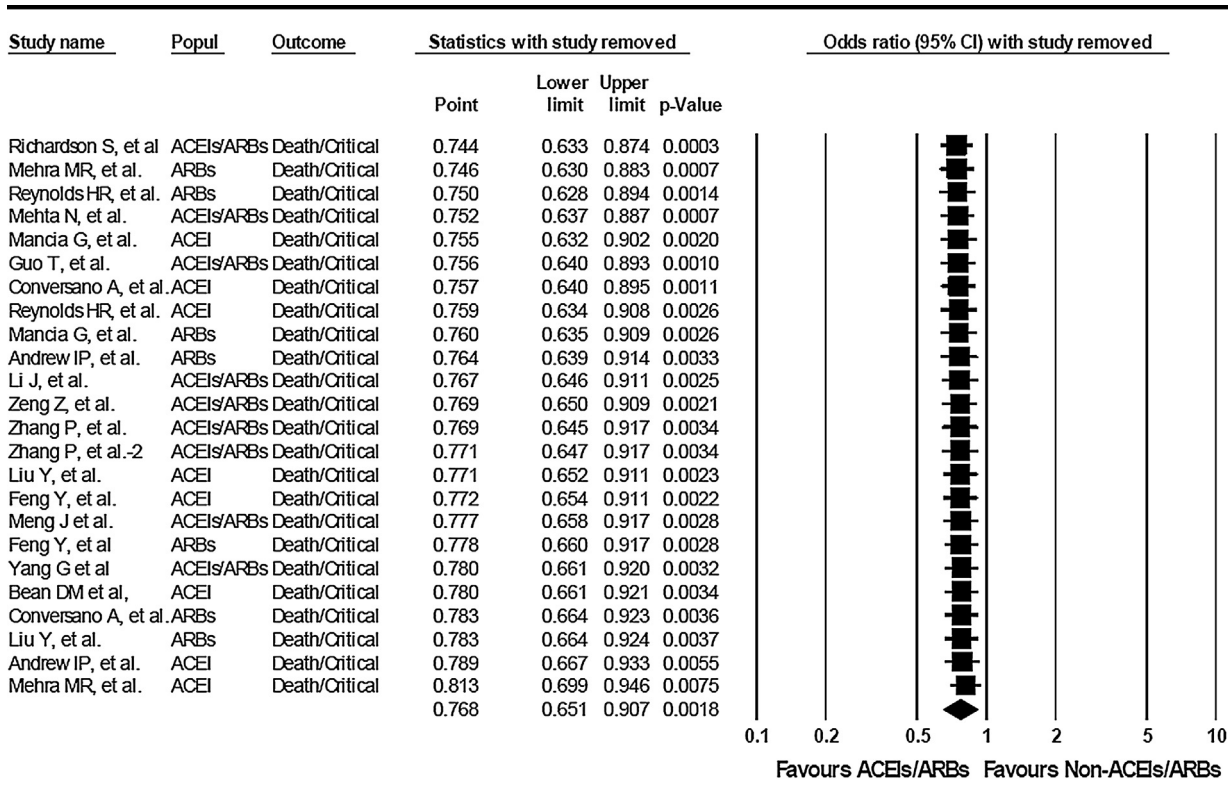


Figura 2) Cuantitativa estimación del efecto de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 (BRA), fármacos solos o no distinguidos (IECA / BRA) en COVID-19 enfermedad clínica grave después de eliminar el estudio indicado a la vez. El primer autor del estudio eliminado se muestra bajo el subtítulo "nombre del estudio". Popul: indica el uso de ACEI, ACEI / ARB o ARB.

(ACEI / ARB) sugirió que el efecto protector de los inhibidores de RAAS contra grave La enfermedad de COVID-19 puede explicarse por el uso de IECA. Está valor observando sin embargo, que ninguno de los estudios incluidos en este metanálisis fueron ensayos aleatorizados Por lo tanto, muchos no medidos No se pudieron evaluar los factores de confusión.

Además, análisis retrospectivo y extracción de datos de electrónica brezo los registros pueden haber introducido sesgo de selección y / o tratamiento clasificación errónea, que podría haber favorecido artificialmente la Los efectos protectores de los IECA para los ARB excesivos o el fármaco indistinto (ACEI / ARB) en contra de desarrollo de grave COVID-19. Otro no medido factores de confusión, por ejemplo, obesidad y gravedad del tipo 2 diabetes, es probable que influyan en los resultados.

Finalmente uno podría especular sobre cualquier efecto diferencial clave de los IECA en el Fisiopatología del COVID-19 grave. Sin embargo, el falta de completar conocimiento sobre el mecanismo / s detrás crítico COVID-19 enfermedad pone en peligro la plausibilidad de cualquier producto biológico hipótesis, incluida la pregunta de si los ACEI o los ARB están mediados reducción de la producción de angiotensina II o el AT1R la activación podría explicar la clínica observaciones Ambas clases de drogas parece que arriba-regular ACE2 expresión en órganos relevantes, 22

y es implicaciones en Los resultados de COVID-19 han sido ampliamente discutidos. 5 5, 23

Hay uno aspecto notable que no podría ser ponderado específicamente en nuestro metaanálisis, que es el análisis de comorbilidades y tamaños de efecto para el tratamiento individual o la coadministración de IECA y BRA en pacientes de edad avanzada. Pacientes con subóptimo control de la presión arterial con cualquiera de las clases de drogas, incluidos los de los grupos de referencia (inhibidores no RAAS), también puede influyen en los resultados explorados.

Limitaciones y fortalezas a nivel de estudio, resultado y revisión

Se han mencionado algunas limitaciones de nuestro estudio, que están implícitas en los estudios incluidos, pero deben enfatizarse. De hecho, existen limitaciones y posibles fuentes de heterogeneidad impuestas por la calidad de los datos de observación. Por ejemplo, aunque muchos informes utilizaron pacientes de la misma edad y sexo, posibles factores de confusión y sesgo de selección, no solo no se pudo evaluar a los pacientes sino también las comparaciones de tratamiento debido a la información insuficiente. Por meta-regresión, la edad promedio de las poblaciones estudiadas no explicó los resultados, pero no se puede descartar una diferencia de no divulgación entre la edad de los grupos de inhibidores de RAAS tratados y no tratados.

En particular, la heterogeneidad sustancial estuvo presente en la mayoría de los estudios de América Norte y Europa, pero no entre los estudios de China. No se pudieron identificar las fuentes de heterogeneidad entre los estudios con pacientes con COVID-19 no asiáticos. Sin embargo, hay muchas explicaciones potenciales, desde las diferencias en las dosis de medicamentos antivirales y / o intervenciones para el tratamiento de COVID-19 grave hasta las diferencias en el reclutamiento y el momento de las mediciones de resultados.

Además, las características de los estudios (por ejemplo, las diferencias metodológicas en el diseño del estudio), o incluso las diferencias a nivel de la población (como factores ambientales desconocidos y / o comorbilidades subyacentes de la enfermedad), son sin duda variables muy importantes que pueden explicar la heterogeneidad de el conjunto de datos en su conjunto.

Desafortunadamente, como los autores de una gran mayoría de los estudios incluidos en el metanálisis no informaron los resultados para hombres

y hembra pacientes por separado, no pudimos realizar la estratificación del Resultados por sexo. En consecuencia, la posible presencia de sexual dimorfismo no pudo ser explorado. Del mismo modo, el efecto de potencial factores de riesgo de confusión, como obesidad y / o diabetes tipo 2, cuales podría probablemente coexista con hipertensión arterial, podría No ser evaluado como fuente potencial de heterogeneidad debido a falta de información en los estudios originales. Finalmente, la calidad de los estudios recuperado de en línea los repositorios pueden verse comprometidos porque las preimpresiones son informes preliminares de trabajo que no han estado certificado por revisión por pares. Sorprendentemente, el análisis de sensibilidad de estudios publicado en Las revistas revisadas por pares versus los informes previos a la impresión no mostraron heterogeneidad entre estos últimos

Perspectivas

Más los estudios son necesario para garantizar que nuestros resultados puedan ser generalizables para todos poblaciones Parece relevante replicar y con fi rmar estas hallazgos en estudios bien controlados con clara divulgación de covariables a proporcionar no solo recomendaciones clínicas precisas para pacientes con COVID-19 pero también estimaciones precisas del tratamiento efectos

Fuente de financiación: este estudio fue apoyado por números de subvención PICTO 2015-0551 y PICT 2016-0135 (Agencia Nacional de Promoción Científica Tecnológica, FONCyT), CONICET Proyectos Unidades Ejecutoras 2017, número de concesión PUE 0055.

Declaración de Interés en competencia

CJP: no conflicto de interés para declarar. SS: sin conflicto de interés para declarar

Suplementario materiales

Suplementario material asociado con este artículo se puede encontrar, en el en línea versión, en doi: 10.1016 / j.jinf.2020.05.052 .

Referencias

- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Hentler T, Erichsen S, Schiergens TS et al. La entrada de células SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y es Bloqueado por un Inhibidor de proteasa clínicamente probado. *Célula* 2020; 181 (2): 271–80 .
- Pirola CJ, Sookoian S. La edad pero no el sexo pueden explicar el efecto negativo de la arteria hipertensión y diabetes en pronóstico COVID-19. *J infectar* 2020 11 de mayo pii: S0163-4453 (20) 30284-X. doi: 10.1016 / j.jinf.2020.05.010 .
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presentación Características, Comorbilidades y resultados entre 5700 pacientes Hospitalizado con COVID-19 en el área de la ciudad de Nueva York. *Jamaica* Epub 2020 antes de impresión. doi: 10.1001 / jama.2020.6775 .
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu G, Liu Z et al. Curso clínico y factores de riesgo para mortalidad de adultos pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: una cohorte retrospectiva estudio. *Lanceta* 2020; 395 (10229): 1054–62 28 .
- Danser AHJ, Epstein M, Batlle D . Bloqueadores del sistema renina-angiotensina y el Pandemia de COVID-19: actualmente no hay evidencia para abandonar los bloqueadores del sistema renina-angiotensina. *Hipertensión* 2020; 75 (6): 1382–5 .
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renina-Angiotensina-Bloqueadores del sistema de aldosterona y el riesgo de Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1056 / NEJMoa2006923 .
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Enfermedad cardiovascular, droga Terapia y mortalidad en Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1056 / NEJMoa2007621 .
- Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P y col. Asociación del uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores del receptor de angiotensina II con resultados positivos para la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1001 / jamacardio.2020.1855 .
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Itrurte E, Johnson SB, y col. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y riesgo de covid-19. *N Engl J Med* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1056 / NEJMoa2008975 .
- Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Asociación del sistema renina-angiotensina Inhibidores con gravedad o riesgo de muerte en pacientes con hipertensión hospitalizados por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) Infección en Wuhan. *China. JAMA Cardiol* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1001 / jamacardio.2020.1624 .
- Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xia J y col. Asociación de uso hospitalario de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina II con mortalidad entre pacientes con hipertensión hospitalizados con COVID-19. *Circ Res* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1161 / CIRCRESAHA.120.317134 .
- Ip Andrew, K Parikh, Parrillo J, Mathura S, Hansen E, Sawczuk Yo oro iceberg S. Hipertensión e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes con Covid-19. *preimpresión de medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20077388> .
- Bean D, Kraljevic Z , Searle T, Bendayan R, Encurtidos A, Folarin A et al. ACE-in los inhibidores y los bloqueadores del receptor de angiotensina-2 no están asociados con la infección grave por SARS-CoV19 en un hospital de agudos del Reino Unido de múltiples sitios. *medRxiv*. 2020 .
- Conversano A, Melillo F, Napolano A, Fominskiy E, Spessot M, Ciceri F, Agri reajuste salarial E. Inhibidores de RAAs y resultados en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Un estudio de serie de casos. *Hipertensión* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1161 / HIPERTENSION_AHA.120.15312 .
- Feng Y, Ling Y, Bai T, Xie Y, Huang J, Li J y col. COVID-19 con diferente gravedad: Un estudio multicéntrico de características clínicas. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1164 / rccm.202002-0445OC .
- Guo T, ventilador Y Chen M, Wu X, Zhang L, é T y col. Implicaciones cardiovasculares de resultados fatales de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1001 / jamacardio.2020.1017 .
- Liu Y, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Cao M y col. Angiotensina antihipertensiva Bloqueadores de los receptores II asociados a la mitigación de la gravedad de la enfermedad en pacientes ancianos con COVID-19. *preimpresión de medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039586> .
- Meng J, Xiao G , Zhang J, He X , Ou M , Bi J et al. Sistema de renina-angiotensina Los inhibidores mejoran los resultados clínicos de los pacientes con COVID-19 con hipertensión. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9 (1): 757–60 .
- Yang G, Tan Z, Zhou L, Yang M, Peng L, Liu J y col. Efectos de los BRA y los IECA Sobre infección viral, estado inflamatorio y resultados clínicos en pacientes con COVID-19 con hipertensión: un estudio retrospectivo de centro único. *YANG2020. Hipertensión* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1161 / HIPERTENSION_AHA.120.15143 .
- Zeng Z, Sha T, Zhang Y, Wu F, Hu H, Li H y col. Hipertensión en pacientes hospitalarios Talized con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio observacional retrospectivo de un solo centro. *medRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20054825> .
- Yang P , Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B , Lal C et al. La conversión de angiotensina zyme 2 (ACE2) media en la lesión pulmonar aguda inducida por el virus de la gripe H7N9. *Representante de ciencia* 2014; 4: 7027 .
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC , Averill DB , Brosnihan KB, Tallant EA et al. Efecto de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina II sobre la enzima convertidora de angiotensina cardíaca 2) *Circulación* 2005; 111 (20): 2605–10 .
- Gurwitz D. Bloqueadores del receptor de angiotensina como terapéutica tentativa del SARS-CoV-2. *Drug Dev Res* 2020 Epub antes de la impresión. doi: 10.1002 / ddr.21656 .