

¿Existe relación entre los bloqueantes del sistema renina-angiotensina y el diagnóstico o pronóstico de la COVID-19?

Soler MJ, Ribera A, Marsal JR, Méndez AB, Andrés M, Azancot MA, et al. Association of renin-angiotensin system blockers with COVID-19 diagnosis and prognosis in patients with hypertension: a population-based study. *Clin Kidney J.* 2021;15:79-94.

Análisis crítico: **Lemis Arocha Martínez, María José Soler Romeo, Sheila Bermejo García**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

NefroPlus 2022;14(1):33-36

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo, tipo pragmático y basado en datos recogidos por el Institut Català de la Salut (ICS). Se realizó seguimiento del 1 de marzo al 14 de agosto de 2020 hasta la aparición de los eventos primarios, fallecimiento de los pacientes o final del estudio.

■ Ámbito



87 áreas de salud de atención primaria pertenecientes a la ciudad de Barcelona, del ámbito del ICS.

■ Recogida de datos

Se recopilaron datos del sistema informático del ICS, correspondientes a áreas de atención primaria, hospitales y registros de mortalidad, utilizando la codificación del Sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a versión (CIE-10). Todo dato extraído fue anonimizado antes del análisis.

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 y 95 años con diagnóstico de hipertensión arterial (HTA) y tratados con bloqueantes del sistema renina-angiotensina (BSRA) al menos desde 3 meses antes del inicio del estudio.

■ Criterios de exclusión

- Menores de 18 años y mayores de 95 años.
- Uso de doble bloqueo del SRA.

■ Objetivos

- Determinar la asociación entre el uso de los BSRA y el riesgo de infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).
- Determinar la asociación entre los BSRA y el riesgo de un peor pronóstico en pacientes diagnosticados de la enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19, *coronavirus disease 2019*) en términos de hospita-

lización, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) o muerte.

■ Evaluaciones

Inicialmente se realizó un análisis de las características basales tipo demográficas y comorbilidades en los grupos de hipertensos con BSRA (subgrupo con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA] y antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II]) y en el grupo control (hipertensos sin BSRA) consistente en casos apareados 1:1 sin reemplazo y con la menor diferencia del *Propensity Score*.

Respecto al primer objetivo del estudio sobre determinar la asociación entre el uso de BSRA en pacientes hipertensos y el diagnóstico de la COVID-19 se realizó seguimiento a todos los pacientes incluidos hasta obtener un diagnóstico positivo (probable o confirmado) o hasta el final del estudio, utilizando datos de centros de atención primaria.

En cuanto al segundo objetivo del estudio sobre determinar la asociación entre el uso de BSRA y el pronóstico de la COVID-19 se realizó seguimiento desde el diagnóstico de la infección hasta la muerte o el final del estudio, recopilando datos de hospitalización (ingreso en UCI, soporte ventilatorio invasivo o necesidad de soporte hemodinámico invasivo) y certificados de defunción.

■ Variables de resultado

Respecto al primer objetivo del estudio, la variable de resultado fue la positividad a una reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) por SARS-CoV-2 o la sospecha clínica sin PCR de SARS-CoV-2 en pacientes hipertensos con o sin BSRA. En cuanto al segundo objetivo del estudio, la variable de resultado fue la necesidad de soporte ventilatorio invasivo o mortalidad asociada a la infección por SARS-CoV-2.

■ Análisis estadístico

Se analizaron las medias y derivaciones estándares para las variables cuantitativas continuas, mediante la prueba de la *t* de Student y las frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas mediante la prueba de la χ^2 .

Para evaluar la asociación entre el uso de BSRA y el riesgo de padecer COVID-19, se utilizó el análisis de regresión de Cox, y para evaluar el pronóstico de los pacientes con infección de SARS-CoV-2 y la toma de BSRA, el modelo logístico de efectos mixtos.

Además, con el fin de disminuir el sesgo de confusión se optó por emparejamiento 1:1 por edad, sexo y área

de salud en la fase de diseño (paciente tratado frente a no tratado) y en el análisis del *Propensity Score* estimado, utilizando modelos multivariante de regresión logística. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico R Studio.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio fue financiado parcialmente por CIBER de Epidemiología y Salud Pública. La Dra. Soler declara recibir honorarios por parte de Novo Nordisk, Janssen, Boehringer, Eli Lilly, AstraZeneca, Esteve, Fresenius Medical Care, Mundipharma y Vifor, además de formar parte del comité editorial del *Clinical Kidney Journal*.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

De una población de 1.365.215 habitantes se incluyó en el estudio a 305.972 pacientes hipertensos, de los cuales 201.131 (66%) tenían prescritos BSRA al menos 3 meses antes del inicio del estudio. Entre ellos, 127.532 (41,6%) recibían IECA y 73.599 (24,4%), ARA-II.

Respecto a las características basales de la población, la media de edad fue de $68,86 \pm 13,41$ años y el 51,3% eran mujeres. El grupo que tomaba BSRA presentó más comorbilidades, como obesidad, diabetes, dislipidemia, fibrilación auricular, eventos cardiovasculares isquémicos, ictus, enfermedad renal crónica y enfermedades vasculares periféricas, además de una mayor proporción de toma de medicamentos concomitantes respecto al grupo control que solamente presentó mayor proporción en el hábito tabáquico y en comorbilidades como demencia y cáncer. Todos los pacientes incluidos en el estudio vivían en áreas con una incidencia de la infección por SARS-CoV-2 similar.

En el estudio se observó que los pacientes que recibían BSRA presentaron una incidencia acumulada a los 6 meses de COVID-19 menor que el grupo control que no recibían BSRA (intervalo de confianza del 95% [IC95%] de 3,78 [3,69-3,86] frente a 4,53 [4,40-4,65]; $p < 0,001$). De los pacientes con diagnóstico de COVID-19, se realizó el subanálisis de los resultados primarios de hospitalización, episodios graves y muerte, en la población general y en las muestras emparejadas por edad, sexo y *Propensity Score*. En el caso de la hospitalización, se evidenció una menor incidencia acumulada en los pacientes que recibían BSRA (IECA y ARA-II) (IC95%: 20,5 [18,7-22,3] frente a 21,9 [19,6-24,2] y 23,8 [20,7-26,9], respectivamente). Se evidenció el mismo hallazgo respecto a los episodios graves, de tal forma que se mostró una menor incidencia en los pacientes bajo tratamiento con BSRA (IECA y ARA-II) (IC95%: 1,9 [1,3-2,5] frente a 2,0 [1,2-2,8] y 3,0 [1,8-4,2] respectivamente). Respecto a la mortalidad, se demostró una incidencia acumulada mayor en el grupo control respecto a los que recibían BSRA (IECA y ARA-II) (IC95%: 6,5 [5,4-7,6] frente a 4,4 [3,3-5,5] y 7,0 [5,1-8,9], respectivamente).

El uso de BSRA entre los 12.344 pacientes con diagnóstico de COVID-19 no se asoció a un riesgo mayor de hospitalizaciones con necesidad de soporte respiratorio o muerte (*hazard ratio* [HR] = 0,91 (0,71-1,15); $p = 0,426$). Posteriormente, se analizaron los efectos brutos y ajustados del uso de BSRA frente al grupo control de la población general y las muestras emparejadas mediante el *Propensity Score* por edad, sexo y área de salud. Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas comparando dichos grupos en relación a la hospitalización (HR95%: 1,39 [1,27-1,51] y 1,22 [1,12-1,34] respectivamente), mortalidad (HR95%: 0,65 [0,56-0,76] y 0,69 [0,59-0,82], respectivamente) y episodios graves (HR95%: 1,66 [1,31-2,13]) con un valor $p < 0,001$.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de BSRA en pacientes hipertensos no se asocia con un mayor riesgo de padecer COVID-19 ni tampoco se ha evidenciado asociación con un peor pronóstico de esta.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Al principio de la pandemia se especuló que la toma de BSRA podría asociarse con mayor riesgo de padecer COVID-19 o con un peor pronóstico, ya que se creía que los BSRA podrían aumentar los niveles de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2)

circulantes y la ECA2 es uno de los receptores del SARS-CoV-2. Por este motivo se han diseñado varios estudios para comprobar esta hipótesis previa de causalidad, incluyendo el presente estudio y estudios para valorar si realmente los BSRA modifican la expresión de ECA2 en el neumocito tipo II en el pulmón.

Puesto que uno de los puntos fuertes que lo diferencia del resto de estudios es el diseño del estudio en cuanto a la inclusión de pacientes, ya que es un estudio poblacional y no solo incluye a pacientes hospitalizados, sino a todos los pacientes afectados por hipertensión del área metropolitana de Barcelona, esto conlleva la ventaja de que los resultados pueden ser extrapolados a la población, lo que aumenta la validez externa de este y evita el sesgo de Berkson que se pudiera observar en caso de selección única de pacientes hospitalarios.

Además, al disponer de un tamaño muestral grande, disminuye el error aleatorio, aumentando así la validez externa y alcanzando la significación estadística en los resultados analizados.

A su vez, este estudio también presenta limitaciones de un estudio observacional tipo cohorte retrospectivo en el que se limita la interpretación causal respecto a estudios analíticos prospectivos, además de poder sobrevalorarse el efecto final. Por ejemplo, el grupo que toma BSRA al considerarse de alto riesgo por presentar más comorbilidades, como se demostró en los análisis demográficos iniciales, es posible que hayan cumplido mejor las medidas de protección y aislamiento respecto al grupo control, disminuyendo así la exposición y, por tanto, el número de positivos en este grupo.

Otra observación sería que, al principio de la pandemia, el número de pruebas diagnósticas realizadas eran relativamente pocas, especialmente entre pacientes con pocos síntomas, por lo que el número de pacientes infectados probablemente era mucho mayor. Esto pudiera conllevar una subestimación de pacientes infectados incluidos en el estudio y una sobreestimación de la proporción de los pacientes con episodios graves o muerte entre ellos. Por esta razón, en este estudio se incluyó a pacientes con diagnóstico de COVID-19 mediante PCR positiva o sospecha clínica y se compararon con el grupo control. Con la idea de aumentar la validez interna del estudio, se podría haber realizado un análisis comparando los subgrupos de pacientes con diagnóstico clínico y con PCR positiva con el grupo control, y demostrar si los resultados son superponibles entre ellos.

Además, en el tiempo del estudio no existía un claro consenso de las sociedades científicas respecto a la actitud indicada con el tratamiento con BSRA, por lo que el hecho de retirar el BSRA durante la infección de COVID-19 era a criterio del facultativo responsable sin ninguna evidencia científica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados de este estudio avalan el hecho de mantener el uso de BSRA en los pacientes infectados de COVID-19, dado que no se ha evidenciado un mayor riesgo de infección en aquellos pacientes que estaban bajo tratamiento y tampoco se ha evidenciado un riesgo mayor de presentar complicaciones graves derivadas de la COVID-19 en forma de hospitalización, ingreso en UCI o muerte. Así pues, los pacientes deben seguir beneficiándose del efecto protector a nivel cardiovascular y renal del uso de BSRA y, de entrada, no suspenderlos en la infección por SARS-CoV-2.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Relación entre la COVID-19 y el uso de los BSRA

Tema: COVID-19

Tipo de artículo: Efecto de medicamentos

Palabras clave: Estudio cohorte retrospectivo. Diagnóstico de COVID-19. Pronóstico de COVID-19. Bloqueantes del sistema renina-angiotensina

NIVEL DE EVIDENCIA: II b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

S. B. G. reporta conflictos de interés con AstraZeneca, Boehringer y Mundipharma. M. J. S. R. reporta conflictos de interés con AstraZeneca, Novo Nordisk, Esteve, Vifor, Bayer, Mundipharma, Ingelheim Lilly, Jansen, ICU Medical y Boehringer. L. A. M. declara que la investigación se realizó en ausencia de cualquier relación comercial o financiera que pudiera interpretarse como un potencial conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker use with COVID-19 diagnosis and mortality. *JAMA*. 2020;324:168-77.
- Lopes RD, Macedo AVS, De Barros E, Silva PGM, et al.; BRACE CORONA Investigators. Effect of discontinuing vs. continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:254-64.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382:2431-40.