

Artículo de revisión

<http://dx.doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.405>

COVID-19 e hipertensión arterial: ¿existe evidencia para suspender antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona? *COVID-19 and arterial hypertension: is there evidence to suspend renin-angiotensin-aldosterone system blockade?*

 Ignacia Villanueva Bendek¹,  Roberto Ramírez Marmolejo²,  Juan Diego Montejo³,
 Joaquín Rodelo Ceballos^{4,5},  Luis Puello González⁶,  María Vélez-Verbel⁷,
 Laura Gómez Franco⁸

¹Unidad Renal Davita Autopista, Bogotá D.C., Colombia.

²Unidad renal Davita Cali Norte, Cali, Colombia.

³Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

⁴Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵Departamento de Nefrología, Hospital San Vicente Paul, Medellín, Colombia.

⁶Unidad Renal RTS, Cartagena, Colombia.

⁷Facultad Medicina, Universidad libre Seccional Barranquilla, Barranquilla, Colombia.

⁸Facultad Medicina, Universidad Santiago Cali, Cali, Colombia.

Resumen

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, presenta una alta mortalidad en pacientes con enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión, trastornos que comparten la fisiopatología subyacente relacionada con el sistema renina-angiotensina (RAS). El SARS-CoV-2 utiliza la proteína de la membrana angiotensina I y convierte a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) en un receptor de entrada celular; por tanto, el RAS, regulado por ACE y ACE2, puede verse alterado en pacientes con COVID-19. Sin embargo, aún no es claro si el uso de fármacos antihipertensivos inhibidores de la ACE2 y bloqueadores del receptor de angiotensina II podría potencializar el daño ocasionado por el virus o contrarrestar su efecto, sobre todo a nivel pulmonar. El desafío se ve agravado por la información exagerada publicada en diferentes revistas científicas, la cual podría llevar a acciones inapropiadas, por lo que es importante diferenciar rápidamente la verdadera epidemia de hipótesis falsas, que podría llevar a conductas medicas potencialmente dañinas.

Palabras clave: COVID-19, enzima convertidora de angiotensina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sistema renina-angiotensina-aldosterona (DeCS).

doi: <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.405>

Abstract

The new coronavirus SARS-CoV-2, which causes the disease COVID-19, has a high mortality in patients with cardiovascular diseases, diabetes and hypertension, disorders that share the underlying pathophysiology related to the renin-angiotensin system (RAS). SARS-CoV-2 uses the membrane protein angiotensin I and converts angiotensin converting enzyme type 2 (ACE2) into a cellular entry receptor, therefore, RAS, regulated by ACE and ACE2, can be altered in COVID-19 patients. However, it is not yet clear whether the use of antihypertensive drugs ACE2 inhibitors and angiotensin II receptor blockers could potentiate the damage caused by the virus or counteract its effect, especially in the lungs. The challenge is compounded by the exaggerated information published in different scientific journals, which could lead to inappropriate actions, so it is important to quickly differentiate the true epidemic from false hypotheses, which could lead to potentially harmful medical behaviors.

Keyword: COVID-19, Angiotensin Converting Enzyme, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, Renin-Angiotensin-Aldosterone System (MeSH).

doi: <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.405>



Citación: Villanueva Bendek I, Ramírez Marmolejo R, Montejo JD, Rodelo Ceballos J, Puello González L, Vélez-Verbel. COVID-19 e hipertensión arterial: ¿existe evidencia para suspender antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona?. Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl. 2): 211-220. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.405>

Correspondencia: Ignacio Villanueva Bendek, VillanuevaBendek@davita.com

Recibido: 31.03.20 • **Aceptado:** 22.04.20 • **Publicado en línea:** 24.04.20

Introducción

El mundo está atravesando una de las peores pandemias de las que la humanidad actual tenga conocimiento. Al 15 de agosto de 2020 se registraban a nivel mundial 21.026.758 pacientes con diagnóstico de COVID 19 (entidad ocasionada por el virus SARS-CoV-2) y 755.786 muertes por esta causa. En Colombia, a esta misma fecha, el número de pacientes confirmados era 456.689, de los cuales 14.810 fallecieron.

A raíz de esta pandemia se viene publicando una gran cantidad de documentos en los que se recopilan aspectos frente a la patogenia, el diagnóstico, las medidas de prevención y el tratamiento de la COVID-19; sin embargo, hay varios aspectos que han llamado la atención y sobre los cuales todavía no hay respuestas certeras; algunas de estas cuestiones son ¿cuál es el riesgo de la población con hipertensión arterial (HTA) para contraer COVID 19?, ¿la HTA es un factor de riesgo para la severidad y la mortalidad por COVID 19?, ¿hay alguna relación entre el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y adquirir la enfermedad, o incluso incrementar su severidad? y ¿la COVID 19 incrementa las complicaciones cardiovasculares?

Estos interrogantes fueron la motivación para que el comité de HTA de la Asociación Colombiana de Nefrología desarrollara esta revisión de tema, la cual se basó en las diferentes publicaciones que se han escrito al respecto.

Los coronavirus son una familia de virus RNA con capacidad de mutación y recombinación rápida que pertenecen a la subfamilia *Coronavirinae*. Dentro de estos se identifican 4 grupos, uno de ellos son los coronavirus humanos (HCoV), de los cuales los primeros se identificaron en los años 60. A la fecha se han identificado 7 diferentes cepas de CoV que infectan los humanos, siendo los más conocidos el SARS-CoV (síndrome respiratorio agudo severo), el MERS-CoV (síndrome respiratorio de Oriente Medio este coronavirus) y el SARS-CoV 2, que es el que en la actualidad está causando infecciones respiratorias letales en humanos¹.

Del SARS-CoV se sabe que se une a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2), una molécula de superficie que se expresa en células endoteliales de arterias y venas, en el músculo liso arterial y en el epitelio de tracto respiratorio e intestino delgado; de esta manera, el virus aprovecha esta enzima para entrar a las células e infectarlas. Durante su epidemia, el SARS-CoV afectó 8.096 personas en 29 países, de las cuales murieron 774; en ese momento se encontraron como factores de mortalidad: edad mayor a 60 años, diabetes *mellitus*, enfermedad cardiovascular establecida, cáncer y enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹.

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 es similar a su antecesor en su estructura molecular, pues también utiliza la molécula ACE2 para ingresar a las células huésped. Esta infección afecta generalmente a adultos y hay pocos casos reportados en población menor a 15 años, además las edades promedio varían entre países. Las tasas de mortalidad también han sido muy diferentes entre naciones (3,8 % en China, 8 % en Italia y 0,6 % en Corea del Sur) y, de acuerdo a algunos reportes, hay mayor prevalencia en hombres. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos y disnea¹.

La pandemia actual causada por COVID-19 muestra un futuro incierto, pues el síndrome respiratorio agudo que ocasiona ha afectado una parte importante de la población y hasta el momento no ha sido posible contener el virus que la ocasiona; por tanto, no se puede afirmar con certeza si la trayectoria de la enfermedad, epidemiológicamente hablando, seguirá el curso de muchos países como China, Italia o España, los cuales ya alcanzaron y superaron el pico de contagio²⁻⁵.

Las tasas de infección y los patrones de manifestaciones de gravedad de la COVID-19 evidencian que los actuales sistemas de salud de los países más afectados están enfrentando desafíos extremos como falta de camas (sobre todo en cuidados intensivos) y de todo lo necesario para el manejo de la enfermedad: ventiladores mecánicos, equipo de protección personal, medicamentos y personal de enfermería y médico⁶.

Han transcurrido nueve meses desde la aparición del primer caso por COVID-19 en Wuhan, China⁷, y algunos estudios e informes de casos ya han sido publicados en las principales revistas científicas y médicas⁸⁻¹⁰. Muchos de estos informes han comenzado a responder interrogantes clínicos respecto a la evolución de la enfermedad, los resultados de algunas terapias, los posibles factores de riesgo y los hallazgos clínicos, de laboratorio e imagenológicos; sin embargo, todavía falta una revisión sistemática en la que se consolide lo aprendido de cada estudio o caso reportado. De igual forma, una vez termine esta pandemia se necesitarán bastantes revisiones sistemáticas y meta-análisis que incluyan ensayos clínicos aleatorizados y cuyo objetivo fundamental sea proporcionar una estimación más precisa del efecto de los tratamientos, pues de momento se dispone únicamente de los datos reportados por estudios observacionales o descriptivos¹⁰.

Los estudios publicados hasta el momento se han realizado con muestras que van desde los 1.000 hasta los 40.000 pacientes, y en estos se ha encontrado que las comorbilidades más frecuentes son HTA con un 14,9-30 %, diabetes con 7,4-10 % y enfermedad cardiovascular con 4-15 %. Otro hallazgo fundamental respecto a esta infección, sobre todo en los paciente críticos, es la existencia de mayor riesgo de mortalidad en pacientes mayores de 65 años o con múltiples comorbilidades como HTA, diabetes, cardiopatías o enfermedades pulmonares; de igual forma, se ha propuesto como un probable factor de riesgo para mortalidad el uso de drogas inhibitoras de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)^{2,9,11-13}.

La investigación más grande la hicieron Wu & McGoogan¹³ con 44.672 pacientes, y evidenció una mortalidad total de 2,3 %; sin embargo, la tasa de mortalidad para los pacientes con comorbilidades fue mayor: 6 % para el grupo de HTA y 7,3 % para el de diabetes. Estas cifras de mortalidad asociadas a comorbilidades fueron mucho más alarmantes en el estudio de Zhou *et al.*¹⁴, el cual se realizó en China con una corte más pequeña y registró un porcentaje para HTA del 48 %, para diabetes del 31 % y para enfermedad coronaria del 24 %.

En la mayoría de los reportes los principales factores de riesgo asociados a mortalidad son la edad mayor a 60 años, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades¹⁵. Por su parte, trastornos como la HTA y la diabetes *mellitus* (DM) son 2 a 4 veces más frecuentes en los pacientes con COVID-19 que ingresan a UCI y tienen los peores desenlaces^{16,17}.

Otro aspecto interesante de las infecciones por SARS-CoV y por SARS-CoV 2 es que pueden desencadenar síndromes coronarios agudos, arritmias y falla cardíaca¹. En pacientes con COVID-19 se observa un incremento de lesiones miocárdicas, por lo que se ha propuesto que el virus puede afectar directamente el miocardio y causar miocarditis. Al respecto, Guo *et al.*¹⁸, en un reporte de 187 pacientes, indican que el 28 % de la muestra tuvo criterios de lesión miocárdica, y que dentro de los factores de riesgo para lesión miocárdica grave estuvo la HTA, la enfermedad coronaria y la enfermedad renal crónica (ERC). En dicho estudio el uso de bloqueadores del RAAS no se asoció a incremento en la mortalidad¹⁸.

Wu *et al.*¹⁹ encontraron que la HTA tuvo un riesgo de 1,70 para la muerte y de 1,82 para el síndrome de dificultad respiratoria aguda en 201 pacientes con COVID-19. Asimismo, Zhou *et al.*¹⁴ encontraron en 191 pacientes con COVID-19 que la HTA tiene una razón de riesgo de 3,05 para la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, ninguno de estos estudios ajustó las variables de confusión y por lo tanto no quedó claro si esta asociación se relaciona con la patogénesis de la hipertensión u otra comorbilidad o tratamiento.

En la actualidad, hay una creciente preocupación debido a una hipótesis planteada en china por Fang *et al.*²⁰, la cual propone que el uso de los bloqueadores del RAAS en pacientes con HTA, DM o enfermedades cardiovasculares puede representar un factor de riesgo para casos severos de COVID-19. Estos autores han creado una gran incertidumbre, no solo entre médicos alrededor del mundo, sino también en pacientes consumidores de estos medicamentos quienes tienen libre acceso a medios de información²⁰.

El vínculo con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (IECA) y los

bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA) se debe a la asociación conocida entre la ACE2 y el SARS-CoV-2 y el SARS CoV, pues se ha demostrado que la ACE2 es un correceptor necesario para la entrada de estos virus y tiene un papel en la patogénesis de COVID-19²¹.

El receptor de la ACE2 tiene una amplia distribución en los diferentes tejidos del cuerpo humano y una fuerte expresión en el sistema gastrointestinal, en el corazón, en el riñón y sobre todo en las células alveolares del pulmón²², siendo este último el principal órgano comprometido.

El SARS-CoV-2 utiliza la ACE2 para ingresar a las células huésped; esta enzima cataliza la conversión de angiotensina II a angiotensina 1-7 que actúa como un vasodilatador, lo cual ejerce un papel protector en el sistema cardiovascular. En modelos animales el uso de bloqueadores del RAAS genera una sobreexpresión de ACE2 y en humanos incrementa los niveles urinarios de ACE2. Aunque no hay datos contundentes que confirmen la anterior asociación, estos hallazgos han hecho pensar a algunos investigadores que la sobreexpresión de ACE2 puede incrementar la carga viral del SARS-CoV-2 y representar un desenlace adverso. Al respecto, hay estudios en ratones infectados con SARS-CoV donde se documenta un descenso de los receptores ACE2 y mayor lesión pulmonar, lo cual podría ser atenuado con el uso de bloqueadores del RAAS¹⁶.

A diferencia de la población mayor, los niños y los jóvenes tienen una alta densidad de receptores ACE2 en el tejido pulmonar, lo que en pacientes que utilizan bloqueadores del RAAS puede ser un mecanismo de defensa contra la infección por SARS-CoV-2. Esto, en parte, podría explicar la menor severidad de la COVID-19 en la población joven²³.

La ACE2 regula negativamente el RAAS inactivando el angiotensinógeno II, lo cual podría jugar un papel protector en el desarrollo de las complicaciones pulmonares severas; sin embargo, aún no se sabe si al modular este receptor se puede cambiar el curso de la enfermedad, ni si el uso de bloqueadores del RAAS beneficia a los pacientes con COVID 19. Para determinar esto se están adelantando dos investiga-

ción en las que se está utilizando losartán con ACE2 recombinante humano^{1,16,24}.

Las investigaciones en modelos experimentales en animales demostraron un aumento en el número de receptores ACE2 en la circulación cardiopulmonar después de infusiones intravenosas de inhibidores de la IECA. Una hipótesis que podría explicar dicho aumento es que estos inhibidores pueden actuar directamente sobre estas enzimas; sin embargo, la ACE2 funciona como una carboxipeptidasa y no es inhibida por los IECA prescritos clínicamente²⁵.

Además, existe la preocupación de que el uso de IECA y bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARA II) aumente la expresión de la ACE2 y la susceptibilidad del paciente a la entrada y propagación de la célula del virus, pues tanto en modelos animales, como en humanos, se ha evidenciado una mayor expresión de la ACE2 en pulmones, corazón, cerebro e incluso en orina después del tratamiento con ARA II²⁶; sin embargo, la evidencia que muestra cambios en los niveles séricos o pulmonares de ACE2 es limitada, además la importancia de la expresión de ACE2 en la patogénesis y mortalidad de la COVID-19 se desconoce hasta la fecha, aunque sí se sabe que la ACE2 actúa principalmente para contrarrestar el efecto de ACE, la cual genera angiotensina II a partir de angiotensina I. Por su parte, la ACE2 genera angiotensina (1-7) a partir de angiotensina II que, después de unirse ampliamente al receptor, cambia el equilibrio de la vasoconstricción con angiotensina II a la vasodilatación con activación de su receptor en el lecho vascular afectado (Figura 1 y 2)²⁷. El papel de este efecto vasodilatador en la patogénesis de la COVID-19 no está claro, pero algunos datos en animales sugieren un vínculo, pues se ha encontrado que la ACE2 y la angiotensina 1-7 son protectoras en lesiones pulmonares²⁴.

En la Figura 1 se muestra la entrada inicial del SARS-CoV-2 a las células, principalmente de tipo II neumocitos, luego de unirse a su receptor funcional, la ACE2. Después de la endocitosis del complejo viral, la superficie de la ACE2 está regulada más negativamente, lo que resulta en una acumulación de angiotensina II sin oposición. La activación local del RAAS puede mediar las respuestas de lesión pulmonar a las agresiones virales.

La **Figura 2** muestra un diagrama esquemático del RAS. En la visión clásica, la angiotensina II media todos los efectos conocidos a través del receptor AT1, mientras que en la actualizada ACE2 degrada angiotensina I a angiotensina 1-9, y angiotensina II al vasodilatador angiotensina 1-7; esta última versión también media los efectos a través del receptor AT2 acoplado a la proteína G, mientras que la angiotensina 1-7 actúa a través del receptor Mas.

En modelos de ratones con lesión pulmonar²⁴ la regulación negativa de la ACE2 por SARS-CoV empeoró la patología de base, la cual mejoró con el tratamiento con ARA II. Aunque estos datos preclínicos sugieren que aumentar la expresión de ACE2 puede atenuar la lesión pulmonar inducida por SARS-CoV-2, no hay evidencia clínica directa que haya demostrado que la ACE2 sea un tratamiento eficaz para la lesión pulmonar inducida por el virus. Es de destacar que Khan *et al.*²⁹ hicieron un estudio piloto de infusión de ACE2 en 10 pacientes humanos con síndrome de dificultad respiratoria aguda, pero no tuvieron como objetivo demostrar eficacia en la función pulmonar y por tanto no hay información veraz al respecto.

A pesar de la controversia y falta de evidencia, hay muchos defensores tanto para el uso como para la suspensión de los IECA y/o los ARA 2 durante el tratamiento de COVID-19 en pacientes con HTA^{20,30,31}, lo cual llevaría a los pacientes a solicitar cambios en su formulación de medicamentos hipertensivos y a una creciente incertidumbre de los médicos sobre lo que se debe hacer. Un cambio en la medicación antihipertensiva en la situación actual requeriría que los pacientes y/o acudientes asistan a consulta y, posteriormente, al dispensario para la entrega de la nueva medicina, lo que aumentaría su exposición y riesgo de infección. Los cambios en la medicación antihipertensiva entre clases requieren además un ajuste de dosis frecuente, así como un manejo especial de los efectos adversos y del riesgo de errores médicos.

Ante la aparición de algunas publicaciones^{20,31} que sugieren que el tratamiento con antihipertensivos del tipo IECA y ARA II podría ser un factor de riesgo de gravedad para pacientes con COVID-19, di-

ferentes organizaciones de HTA, nefrología y cardiología³²⁻³⁴ han recomendado que quienes estén en tratamiento con estos fármacos deben continuar con él, ya que no está justificado un cambio.

A la fecha hay evidencia sólida y abundante de los beneficios en la morbimortalidad cardiovascular con los bloqueadores del RAAS, por lo que diferentes sociedades científicas en el mundo, incluyendo la Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión, no recomiendan discontinuar su uso en pacientes con HTA, DM O ERC, a no ser que sea por una situación clínica diferente que contraindique el uso de estas moléculas.

Tos por inhibidores enzima convertidora: dilema

Según la Organización Mundial de la Salud³⁵, la fiebre, la tos seca, la fatiga y la disnea son los síntomas más comunes de la COVID-19, pues afectan a casi el 90 %, 70 %, 40 % y 18,6 % de los pacientes, respectivamente.

Es importante recordar que la tos es un motivo de consulta frecuente³⁶ y que muchas veces plantea un desafío para el médico tratante, sobre todo en la actualidad bajo el contexto de una pandemia. Este síntoma constituye, asimismo, el efecto adverso más frecuente en pacientes tratados con un IECA y en menor proporción de los tratados con ARA II^{37,38}. Si bien otros medicamentos se han señalado como causa de tos, los IECA son los fármacos más asociados con este efecto. En este sentido, las distintas guías y revisiones de tos crónica^{36,39} recomiendan efectuar un interrogatorio exhaustivo acerca de los fármacos utilizados por los pacientes, especialmente de los IECA, por lo que es muy importante que el clínico haga un uso adecuado y racional de sus conocimientos a la hora de evaluar cada paciente antes de suspender, formular o cambiar ese tipo de medicamentos.

Se considera que los ARA-II bloquean la activación de los receptores de angiotensina II y son una alternativa cuando los eventos adversos de los IECA no son tolerables. Esto se aplica específicamente a la tos inducida por los IECA²¹.

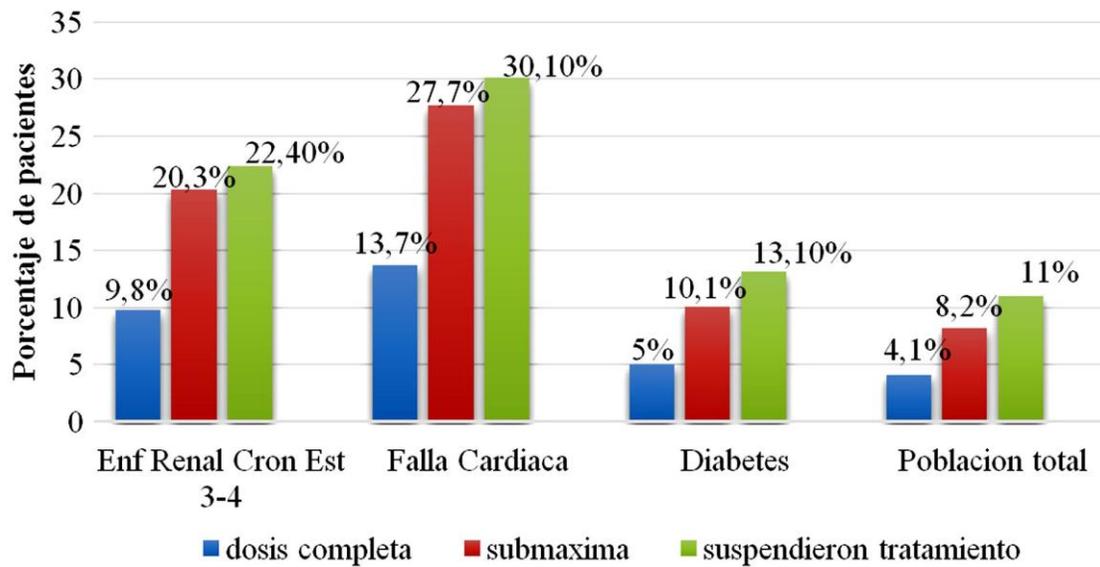


Figura 3. Porcentaje de mortalidad entre pacientes que continuaron tratamiento con inhibidores de sistema renina angiotensina versus los que lo suspendieron. Fuente: elaboración con base en Epstein M *et al.*⁴⁰

Riesgo de suspensión del tratamiento con inhibidores ECA O ARA II

Los IECA también son la base del tratamiento en insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico y nefropatía diabética, por lo que su suspensión o cambio podría causar un daño mayor⁴⁰, en particular en pacientes que lo vienen tomando en forma permanente. Al respecto, Epstein *et al.*⁴⁰ mostraron que los pacientes que recibieron una dosis submáxima o que descontinuaron los inhibidores del RAAS tuvieron el doble de mortalidad que los que mantuvieron la dosis del tratamiento, independientemente del estado de comorbilidad (Figura 3) o la edad del paciente: la mortalidad fue del 9,8 % en los pacientes con ERC en estadios 3 a 4 que no suspendieron el tratamiento con inhibidores del RAAS, mientras que aumentó al 22,4 % en quienes interrumpieron la terapia. Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca, la mortalidad fue del 13,7 % en los pacientes con dosis máximas de inhibidores de RAAS y de 30,1 % de los pacientes que no recibieron más dosis. Finalmente, en los pacientes diabéticos las tasas de mortalidad fueron más bajas: del 5 % para los pacientes que continuaron el tratamiento y del 13,1 % para los que lo interrumpieron.

Conclusión

Dada la naturaleza evolutiva del brote de la COVID-19, todavía faltan datos epidemiológicos sólidos. Por tanto, en vista que hasta la fecha no hay información clínica contundente que respalde las hipótesis de afirmar el probable daño o beneficio de los inhibidores de la ECA/ARA II en pacientes con esta enfermedad, la literatura disponible no debería influir en la práctica clínica ni en la prescripción de estos medicamentos, pues no se debe cambiar un régimen de tratamiento beneficioso con base en la especulación de un modelo animal o las hipótesis de artículos recientes.

De igual forma, las diversas hipótesis planteadas sobre el papel beneficioso de la ACE2 versus la predisposición de lesión a nivel pulmonar en pacientes con COVID-19 no han sido demostradas, por lo que se requieren más estudios que diluciden su papel en esta enfermedad y cómo podría utilizarse como potencial tratamiento.

Finalmente, se puede establecer que la HTA *per se* no constituye un factor favorecedor de COVID-19; sin embargo, sí es claro que los pacientes con

esta condición representan una población de mayor riesgo para severidad de la enfermedad, mayores ingresos a UCI y mayor posibilidad de muerte.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Conflictos de interés y financiación

Ninguna declarada por los autores.

Responsabilidades éticas

Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron en la investigación y elaboración.

Referencias

1. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* . 2020;5(7):831-40. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
3. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *Jama*. 2020;323(18):1775-6. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
4. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *Jama*. 2020;323(14):1334. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4344>.
5. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet*. 2020;395(10223):470-3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30185-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30185-9).
6. Adams JG, Walls RM. Supporting the Health Care Workforce during the COVID-19 Global Epidemic. *JAMA*. 2020;323(15):1439-1440. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.3972>.
7. Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The Novel Coronavirus Originating in Wuhan, China: Challenges for Global Health Governance. *JAMA*. 2020;323(8):709-10. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1097>.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
10. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Yn, Yan Yn, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;57(7):1730-41.
11. The novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiological Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID 19) - China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2(8):113-22.
12. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;94:91-5 <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
13. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019(COVID-19) outbreak in China : Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
15. Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19 - Navigating the Uncharted. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1268-9 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe2002387>.
16. 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;41(19):1801-3. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa235>.
17. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:531-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00392-020-01626-9>.
18. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):811-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
19. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-43. <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
20. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).

21. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
22. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett*. 2002;532(1-2):107-10. [http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793\(02\)03640-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0014-5793(02)03640-2).
23. Lo KB, McCullough PA, Rangaswami J. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):30156-9. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30156-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30156-9).
24. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112-6. <https://doi.org/10.1038/nature03712>.
25. Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme (ACE), its homologue ACE2 and neprilysin in angiotensin peptide metabolism. *Biochem J*. 2004;383(Pt 1):45-51. <http://dx.doi.org/10.1042/BJ20040634>.
26. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1267>.
27. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME. ACE2, a new regulator of the renin-angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(4):166-9. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2004.03.001>.
28. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer M, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>.
29. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21(1):234. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1823-x>.
30. Liu Y, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Cao M, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039586>.
31. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586-90. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
32. Sociedad Europea de Cardiología. Declaración de posición del Consejo ESC sobre Hipertensión en inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina. 2020 [citado marzo 20 2020]. Disponible en: <https://www.dicardiology.com/content/esc-council-hypertension-says-ace-i-and-arbs-do-not-increase-covid-19-mortality>.
33. Asociación americana del corazón. La declaración HFSA/ACC/AHA aborda las preocupaciones relacionadas con el uso de antagonistas de RAAS en COVID-19. 2020 [citado marzo 20 2020]. Disponible en: <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician>.
34. Sociedad Española de Cardiología. No hay evidencia clínica ni científica para suspender tratamientos de IECA y ARA debido a la infección por COVID-19. <https://secardiologia.es/institucional/socios/comunicados/comunicados-oficiales/11446-no-hay-evidencia-clinica-ni-cientifica-para-suspender-tratamientos-de-ieca-y-ara-debido-a-la-infeccion-por-covid-19>
35. World Health Organization (WHO). Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Geneva: WHO; 2020 [consultado marzo 10 2020] Disponible en <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
36. Lai K, Shen H, Zhou X, Qiu Z, Cai S, Huang K, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough-Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis*. 2018;10(11):6314-51. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2018.09.153>.
37. Dykewicz MS. Cough and angioedema from angiotensin-converting enzyme inhibitors: New insights into mechanisms and management. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(4):267-70. <http://dx.doi.org/10.1097/01.all.0000136759.43571.7f>.
38. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med*. 2000;343(23):1715-21. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200012073432308>.
39. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and Management of Cough Executive Summary: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(Suppl 1):1S-23S. http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
40. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the Treatment Gap Between Clinical Guidelines and the Utilization of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors. *Am J Manag Care*. 2015;21(Suppl 11):S212-20.