



## Artículo Original

# Uso previo de antagonistas de la angiotensina II en pacientes hipertensos hospitalizados y mortalidad por COVID-19

## Previous use of angiotensin-II receptor blockers in hospitalized hypertensive patients and COVID-19 mortality

DOI

<https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1335>

Teodoro J. Oscanoa<sup>1,2,3a,b</sup>, José Amado-Tineo<sup>2,4,a,b</sup>,  
Javier Matta-Pérez<sup>4,b</sup>, Waldo Taype-Huamani<sup>4,c</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Actualmente existe un gran interés en establecer la relación entre la severidad de la infección por SARS-COV-2 en pacientes hipertensos usuarios de antagonistas de la angiotensina II (ARAII). **Objetivo.** Estudiar la relación entre el uso previo de antagonistas de la ARA II en pacientes hipertensos y la mortalidad por COVID-19. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio observacional retrospectivo en un hospital de referencia en Lima, Perú, en pacientes hipertensos hospitalizados en marzo del 2021 por COVID-19 severo. **Resultados.** Ingresaron al estudio 101 pacientes, con una media de edad de 70,1 + 12,0 y sexo masculino 48%. Los usuarios de ARAII fueron 45 (45,6%) y no los tomaban 56 (54,4%). El índice de comorbilidad de Charlson fue mayor en el grupo ARAII (3,6 + 1,56 vs 3,04 + 1,24) ( $p < 0,05$ ). La mortalidad total y por sexo (varones vs mujeres), entre los que usaban ARAII o no, fueron 57,8% vs 62% ( $p = 0,633$ ) y 36,36% vs 63,64 % ( $p < 0,05$ ), respectivamente. La media de la concentración de deshidrogenasa láctica fue menor en los que tomaban ARAII comparado con los no usuarios, 394,18 + 152,3 vs 503,5 + 252,7 ( $p < 0,05$ ); no se observó diferencia significativa en el recuento de leucocitos, niveles séricos de Proteína C Reactiva, Ferritina, dímero D y fibrinógeno. **Conclusión.** Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 con hipertensión, el uso previo de ARAII no se asoció con riesgo de mortalidad.

**Palabras Clave:** COVID-19; SARS-COV-2; Antagonistas de Receptores de Angiotensina; mortalidad (Fuente: DeCS-BIREME).

### ABSTRACT

**Background:** There is currently great interest in establishing the relationship between the severity of SARS-COV-2 infection in hypertensive patients who use angiotensin II antagonists (AIIAs). **Objective:** To study the relationship between the previous use of angiotensin II antagonists (ARB) in hypertensive patients and mortality from COVID-19. **Materials and methods:** A retrospective observational study was carried out in a tertiary care hospital in Lima, Peru, in hypertensive patients hospitalized in March 2021 for severe COVID-19. **Results:** A total of 101 patients entered the study, with a mean age of 70.1 + 12.0 and 48% male. ARB users and non-users were 45 (45.6%) and 56 (54.4%), respectively. The Charlson Comorbidity Index was higher in the ARB group (3.6 + 1.56 vs 3.04 + 1.24) ( $p < 0.05$ ). Total and male vs women mortality, among those using ARBs or not, were 57.8% vs 62% ( $p = 0.633$ ) and 36.36% vs 63.64% ( $p < 0.05$ ), respectively. Mean lactate dehydrogenase concentration was lower in those taking ARBs compared to non-users, 394.18 + 152.3 vs 503.5 + 252.7 ( $p < 0.05$ ); No significant difference was observed in the leukocyte count and serum levels of C-Reactive Protein, Ferritin, D-dimer and fibrinogen. **Conclusion:** Among hospitalized COVID-19 patients with hypertension, prior use of ARBs was not associated with mortality risk.

**Keywords:** COVID-19, SARS-COV-2; hypertension, Angiotensin Receptor Antagonists; mortality. (Source: DeCS-BIREME).

### FILIACIÓN

1. Universidad de San Martín de Porres, Facultad de Medicina Humana. Centro de Investigación de Seguridad del Medicamento, Lima, Perú.
2. Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina. Lima, Perú.
3. Hospital Nacional Guillermo Almenara, EsSalud, Lima, Perú.
4. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.
  - a. Doctor en Medicina.
  - b. Médico internista.
  - c. Médico especialista en Medicina de Emergencias y Desastres.

### ORCID

1. Teodoro J. Oscanoa / [0000-0001-9379-4767](https://orcid.org/0000-0001-9379-4767)
2. Jose Amado-Tineo / [0000-0002-3286-4650](https://orcid.org/0000-0002-3286-4650)
3. Javier Matta-Pérez / [0000-0002-4059-0637](https://orcid.org/0000-0002-4059-0637)
4. Waldo Taype-Huamani / [0000-0002-8559-2513](https://orcid.org/0000-0002-8559-2513)

### CORRESPONDENCIA

Teodoro J. Oscanoa  
Dirección: Alameda del Corregidor 1531, La Molina 15024, Lima Perú.  
Teléfono: (01) 3652300

### EMAIL

[tjoscano@gmail.com](mailto:tjoscano@gmail.com)

### CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores niegan conflictos de interés.

### FINANCIAMIENTO

Autofinanciamiento.

### AGRADECIMIENTOS

A todo el personal de salud del Servicio de Emergencia del Hospital Rebagliati en Lima Perú.

### REVISIÓN DE PARES

Recibido: 10/03/2022  
Aceptado: 24/09/2022

### COMO CITAR

Oscanoa TJ, Amado-Tineo J, Matta-Pérez J, Taype-Huamani W. Uso previo de antagonistas de la angiotensina II en pacientes hipertensos hospitalizados y mortalidad por COVID-19. Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet]. 24 de septiembre de 2022 [citado 26 de enero de 2023];15(3). DOI: [10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1335](https://doi.org/10.35434/rcmhnaaa.2022.153.1335)



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.  
Versión Impresa: ISSN: 2225-5109  
Versión Electrónica: ISSN: 2227-4731  
Cross Ref. DOI: 10.35434/rcmhnaaa  
OJS: <https://cmhnaaa.org.pe/ojs>

## INTRODUCCIÓN

Los antagonistas de la angiotensina II (ARAII), conocidos como los “sartanes” (Vgr. losartan, valsartan, candesartan, irbesartan, telmisartan, etc), son una clase de medicamentos de uso frecuente para el tratamiento de la hipertensión arterial, falla cardíaca e insuficiencia renal crónica<sup>(1)</sup>. La angiotensina II es un péptido vasoactivo que forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que actúa sobre dos receptores denominados AT1 y AT2. La estimulación de los receptores AT1 está asociada a un aumento de la presión arterial debido a la contracción del músculo liso vascular, aumento de la resistencia vascular sistémica, aumento de la actividad simpática, sodio y retención de agua debido al aumento de la reabsorción de en el túbulo contorneado proximal<sup>(2,3)</sup>. Los ARB tienen acción inhibitoria de los receptores de angiotensina II tipo 1 (receptor AT1).

Durante la pandemia del COVID-19, los ARAII han cobrado interés debido a dos observaciones contradictorias. Primero, en los primeros meses de iniciado la pandemia se lanzó la hipótesis que los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los ARAII podrían estar asociados a formas severas de infección por SARS-CoV-2<sup>(4,5)</sup> porque aparentemente -según estudios hechos antes de la pandemia por COVID-19- estos fármacos aumentarían la expresión de ARNm de ACE2 (enzima convertidora de angiotensina II) a nivel cardíaco<sup>(6)</sup>. Actualmente es ampliamente conocido que el mecanismo de entrada del SARS-CoV-2 en la célula huésped humana es a través del receptor ACE2. Segundo, en el transcurso de la pandemia varios estudios “metanalíticos”<sup>(7-10)</sup>, han mostrado que esta hipótesis no tiene evidencia que lo apoyen, y por contrario, en muchos estudios el uso de estos antihipertensivos estuvo asociado a disminución en la severidad y mortalidad del COVID-19. Los estudios que se basaron en estos metaanálisis analizaron en su mayoría en forma conjunta IECA y ARAII y provinieron de diversos países, ninguno de Latinoamérica, por consiguiente, hacen falta estudios focalizados sólo en ARAII y en pacientes hipertensos.

El presente estudio tiene el objetivo de describir la relación del uso previo de ARAII en pacientes hipertensos hospitalizados y la mortalidad por COVID-19 en Lima, Perú.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El presente es un estudio observacional retrospectivo, llevado a cabo en un hospital nivel 3 en Lima, Perú (Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud). Se revisó las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en marzo del 2021, durante la segunda ola de COVID-19 en Lima, Perú; incluyendo al estudio aquellos con diagnóstico de infección grave por SARS-CoV-2, confirmada mediante pruebas moleculares (reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa), que ameritó su hospitalización. La enfermedad grave por COVID-19 se definió como una saturación periférica de oxígeno al ingreso inferior al 93% (sin oxígeno suplementario) o afectación pulmonar superior al 30% (en la puntuación de gravedad total o TSS) en la tomografía pulmonar<sup>(11)</sup>.

**Criterios de Inclusión:** se incluyó al estudio a pacientes

adultos (mayores de 18 años) que tenían antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico.

**VARIABLES ESTUDIADAS:** en la revisión de la historia clínica se extrajeron datos como edad, sexo, antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, obesidad y otras comorbilidades, además de la sintomatología del ingreso y el alta o fallecimiento del paciente. Con los datos de comorbilidades y edad se calculó el Índice Combinado de Comorbilidad de Charlson<sup>(12)</sup>. Otros datos clínicos recopilados incluyeron información sobre tomografías computarizadas (TC) de tórax, recuento de linfocitos, niveles séricos de varios biomarcadores y medidas de tratamiento (por ejemplo, terapia antiviral, soporte respiratorio, anticoagulación, antibióticos y corticosteroides).

Para el estudio de estudio de medicamentos utilizados por cada paciente, se anotó todos los medicamentos que usaban los pacientes, incluyendo antihipertensivos. De acuerdo al uso previo a la hospitalización por más de 3 meses de ARAII o no, se dividió en dos grupos a los pacientes.

**Análisis estadístico:** las variables continuas se expresaron como media (desviaciones estándar) y se comparó los grupos de pacientes que usaban o no usaban ARAII mediante pruebas t. Las variables categóricas se resumieron como recuentos (porcentajes) y las diferencias de distribución se analizaron mediante pruebas de chi cuadrado o pruebas exactas de Fisher comparando el grupo que usaban o no ARAII. Para evaluar la relación entre el uso o no de ARAII con la mortalidad se calculó el Odds ratio considerándose significativa una  $p < 0.05$ . El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico EPI INFO 7.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación para COVID-19 mediante carta 676-GRPR-ESSALUD 2021. Se implementaron las estrategias necesarias para mantener la privacidad de la información del paciente

## RESULTADOS

Durante el mes de marzo del 2021 ingresaron al servicio de emergencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martin, en Lima, Perú, 327 pacientes con diagnóstico de COVID-19 (segunda ola en el Perú); fueron incluidos al estudio 101 que tenían diagnóstico de hipertensión arterial. Las características de los pacientes están descritas en la tabla 1. No hubo diferencia significativa entre los grupos con o sin uso de ARAII en edad y sexo. El índice Charlson fue mayor en los pacientes con ARAII ( $p < 0,05$ ). Los pacientes con uso de ARAII tuvieron mayor porcentaje de consumo de metformina, calcio-antagonistas y tiazídicos ( $p < 0,01$ ). No hubo diferencia en el puntaje de compromiso pulmonar por tomografía (Tomographic severity score, TSS), los marcadores de inflamación (Proteína C reactiva, ferritina, Dímero D), recuento de leucocitos y fibrinógeno entre los pacientes con o sin ARAII. Se observó disminución de la deshidrogenasa láctica sérica en pacientes con ARAII comparado con los que no lo usaban ( $p < 0,05$ ).

No se encontró diferencia significativa entre la mortalidad de pacientes hipertensos con o sin ARAII (OR=0,82; IC= 0,37 - 1,83;  $p=0,63$ ). Sin embargo, cuando se analizó la relación en

**Tabla 1. Características demográficas, uso de medicamentos y marcadores en pacientes hipertenso con COVID-19 severo hospitalizados.**

Característica	Total (n=101)	Antagonistas de la angiotensina II (ARAI)		p
		Si (n=45)	No (n=56)	
Edad, media (desviación estándar)	70,07 (12,01)	71,47 (11,26)	68,95 (12,57)	0,298
Sexo masculino	49(48,51%)	22 (48,89%)	27 (48,21%)	0,946
<b>Comorbilidades</b>				
Índice de comorbilidad de Charlson	3,29 (1,41)	3,6 (1,56)	3,04(1,24)	0,045
Diabetes Mellitus tipo 2	33 (32,67%)	17 (37,78%)	16 (28,57%)	0,329
Cáncer	7 (6,93%)	4(8,89%)	3(5,36%)	0,49
Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica	6 (5,94%)	3 (6,67%)	3(5,36%)	0,783
<b>Medicamentos usados previa a la hospitalización</b>				
Metformina	16 (15,84%)	14 (31,11%)	2 (3,57%)	0,0002
Inhibidores de la enzima convertasa de angiotensina	19 (33,93%)	0 (0%)	19 (18,81%)	0,0022
Betabloqueadores	4 (3,96%)	2 (4,44%)	2 (3,57%)	0,825
Calcioantagonistas	12(11,88%)	10 (22,22%)	2 (3,57%)	0,004
Tiazídicos	5 (4,95%)	5 (11,11%)	0 (0%)	0,01
Metildopa	1 (0,99%)	1 (2,22%)	0 (0%)	0,265
Estatinas	12 (11,88%)	7 (15,56%)	5 (8,93%)	0,309
Ácido acetilsalicílico	8 (7,92%)	4 (8,89%)	4 (7,14%)	0,747
inhibidores de la bomba protones	7 (6,93%)	4 (8,89%)	3 (5,36%)	0,49
<b>Marcadores sanguíneos</b>				
Proteína C Reactiva mg/dL	12,75 (9,46)	11,61 (9,21)	13,56 (9,65)	0,306
Ferritina ng/ml	786,24 (536,09)	735,54 (646,84)	818,51 (460,14)	0,454
Dímero D, ug/mL	2,08 (2,0764)	1,40 (3,23)	2,62 (4,77)	0,148
Deshidrogenasa Láctica U/L	453,33 (218,43)	394,18 (152,34)	503,48 (252,70)	0,012
Leucocitos x mm3	10563,21 (6249,27)	10315,73 (5893,98)	10776,73 (6591,23)	0,715
Fibrinógeno mg/dL	565,18 (182,95)	561,29 (177,65)	568,58 (189,28)	0,844
<b>Tratamiento durante hospitalización</b>				
Corticoides	49 (48,51%)	18(40%)	31(55,36%)	0,127
Enoxaparina	48 (47,52%)	17 (37,78%)	31(55,36%)	0,08
Antibióticos	15,84%	5(11,11%)	11 (19,64%)	0,246
Ventilación mecánica invasiva (VMI)	1(0,99%)	0 (0%)	1(1,79%)	0,369
Cánula binasal (CBN)	14 (13,86%)	8(17,78%)	6(10,71%)	0,309
Centros de alto flujo (CAF)	1(0,99%)	1(2,22%)	0 (0%)	0,265
Mascara de reservorio (MR)	66(66%)	30(66,67%)	55(65,45%)	0,9
<b>Resultados finales</b>				
Puntaje de severidad por Tomografía (Tomographic severity score, TSS)	51,99(24,76)	51,8 (25,17)	52,09 (24,66)	0,954
Mortalidad	61 (60,4%)	26 (57,78%)	35 (62,5%)	0,63

paciente de sexo masculino (ver tabla 2), se encontró disminución de la mortalidad en paciente que tomaban ARAII (OR=0,29; IC= 0,0877 - 0,9308; p< 0,05). Tampoco se encontró diferencia significativa entre los dos grupos en el tratamiento durante la hospitalización con corticoides, enoxaparina o terapia con oxígeno (Ver tabla 1).

**Tabla 2. Mortalidad por COVID19 entre los usuarios o no de Antagonistas de la angiotensina II (ARAI).**

Característica	Odds Ratio	IC 95%	p
Mortalidad	0,821	0,368 - 1,830	0,63
Sexo masculino	0,286	0,088 - 0,931	0,035
Sexo femenino	2,541	0,7383-8,747	0,134
<b>Grupo edad</b>			
>=65 años (n=69)	0,394	0,126-1,175	0,087
<65 años (n=32)	2,3	0,507-11,281	0,246

## DISCUSIÓN

El presente es el primer estudio en Latinoamérica, sobre el uso previo de ARA II en pacientes hipertensos hospitalizados y su relación con mortalidad por COVID-19, donde no se encontró relación con incremento de mortalidad, por el contrario, en pacientes varones parece disminuirla, adicionalmente estaría relacionado con una disminución de niveles de DHL. Es interesante señalar que los resultados sobre mortalidad en el grupo de usuarios de ARAII, es a pesar que el índice de comorbilidad de Charlson fue mayor en este grupo, es decir, tenían más comorbilidades que los que no usaban estos antihipertensivos.

Sobre el efecto en los resultados del COVID19 de los fármacos que actúan a nivel del SRAA, actualmente existe el consenso

según estudios que analizaron conjuntamente ARAll con IECA, que no están relacionado con incremento de mortalidad y, por contrario existen evidencias que lo disminuyen. El interés actual es encontrar evidencias si entre los ARAll y IECA, existen diferencias en sus resultados, por consiguiente, es importante los estudios en forma específica con cada uno de ellos. Las conclusiones de los estudios meta analíticos sobre estos dos grupo farmacológicos son heterogéneos, mientras que un metaanálisis encontró que los ARAll son superiores a IECA<sup>(13)</sup>, otro concluyó lo contrario<sup>(14)</sup>, y otros no han encontrado diferencia significativa<sup>(8,15-17)</sup>. Debe enfatizarse que las diferencias entre los resultados de los metaanálisis se deben, en gran parte, a las fechas de publicación, que, a su vez, está relacionado a la inclusión de más estudios recientes sobre el tema, que pueden modificar los resultados. Según estudios más recientes y no incluidos en los metaanálisis señalados arriba, se ha encontrado que los ARAll disminuyen la mortalidad y severidad en mayor medida que IECA<sup>(18-22)</sup>. Por otro lado, un estudio no ha encontrado relación entre los usuarios de ARAll con incremento de mortalidad y severidad<sup>(23)</sup>. Un estudio con pacientes jóvenes (media edad 35 años) con COVID19 encontró que los ARA y IECA, tendrían un efecto serio neutral, es decir, los resultados estarían más asociados a marcadores de inflamación (troponina, dímero D y proteína C reactiva), más que a la toma de antihipertensivos<sup>(24)</sup>.

El presente estudio ha encontrado una disminución en la mortalidad en los pacientes varones con ARAll; coincidiendo con los hallazgos de Rocheleau y col.<sup>(25)</sup>. Actualmente la relación con usuarios de ARAll y sexo, los resultados no son homogéneos en dos estudios no se han encontrado relación con el sexo con la mortalidad por COVID-19 en UK<sup>(21)</sup> ni en USA<sup>(26)</sup>. Es importante resaltar, que un reciente ensayo clínico encontró que el tratamiento con un ARAll durante la hospitalización, disminuyó la morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados infectados con SARS-CoV-2<sup>(27)</sup>.

Se han descrito diversos mecanismos potenciales por los cuales los ARAll podrían disminuir la mortalidad de pacientes con enfermedad severa por COVID-19, entre las cuales están la disminución de la acción deletérea de la angiotensina II, el cual disminuiría la inflamación multisistémica, así como la prevención de la aparición de hipopotasemia<sup>(28)</sup>, además, estos antihipertensivos también podrían eludir la regulación negativa de ACE2 inducida por SARS-CoV-2 en las células huésped, de modo que los efectos preventivos de ACE2 contra enfermedades graves se preservan<sup>(16)</sup>. Por otro lado, se ha descrito la atenuación de la fibrosis inducida por ventilación mecánica<sup>(29)</sup>. Recientemente se ha encontrado que losartán, en estudios in vitro con células Vero, inhibe la replicación del virus SARS-CoV-2<sup>(30)</sup>.

El estudio tiene algunas limitaciones, entre la cuales están el diseño retrospectivo que restringe el recojo de datos especialmente sobre marcadores de inflamación, además, no se han realizado exámenes como nivel de interleucina-6 en los pacientes. Además, el tamaño de la muestra es relativamente pequeña, aunque el objetivo fue analizar y comparar los pacientes hipertensos; debe recordarse que las indicaciones de ARAll también son falla cardiaca e insuficiencia renal. En relación con las conclusiones asociadas al uso de ARAll, debe señalarse que en estudios

posteriores debería aclararse el papel de otros antihipertensivos como calcio antagonistas y tiazidas, adicionalmente de otros medicamentos como metformina<sup>(31)</sup>; todos los cuales el grupo de usuarios de ARAll también lo utilizaron.

En conclusión, el presente estudio con pacientes hipertensos hospitalizados por COVID-19 severo, el uso previo de ARAll no se asoció con riesgo de mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Eckenstaler R, Sandori J, Gekle M, Benndorf RA. Angiotensin II receptor type 1 - An update on structure, expression and pathology. *Biochem Pharmacol.* 2021;192:114673. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114673.
- Cernes R, Mashavi M, Zimlichman R. Differential clinical profile of candesartan compared to other angiotensin receptor blockers. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:749-59. doi: 10.2147/VHRM.S22591.
- Hill RD, Vaidya PN. Angiotensin II Receptor Blockers (ARB). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited Jan 06 2022]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725712/>.
- Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *J Am Heart Assoc.* 2020;9(7):e016509. doi: 10.1161/JAHA.120.016509.
- 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. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
- 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(20):2605-10. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
- Oscanoa TJ, Vidal X, Carvajal A, Amado J, Romero-Ortuno R. Severity of SARS-COV-2 infection and angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis. *Arter Hypertens.* 2020;24(3):106-14. doi: 10.5603/AH.a2020.0013.
- Wang Y, Chen B, Li Y, Zhang L, Wang Y, Yang S, et al. The use of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors is associated with a lower risk of mortality in hypertensive COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(3):1370-7. doi: 10.1002/jmv.26625.
- Lee HW, Yoon C-H, Jang EJ, Lee C-H. Renin-angiotensin system blocker and outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2021;76(5):479-86. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215322.
- Lee T, Cau A, Cheng MP, Levin A, Lee TC, Vinh DC, et al. Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in COVID-19: Meta-analysis/Meta-regression Adjusted for Confounding Factors. *CJC Open.* 2021;3(7):965-75. doi: 10.1016/j.cjco.2021.03.001.
- Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol.* 2020;30(8):4407-16. doi: 10.1007/s00330-020-06817-6.
- Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol.* 1994;47(11):1245-51. doi: 10.1016/0895-4356(94)90129-5.
- Pranata R, Permana H, Huang I, Lim MA, Soetedjo NNM, Supriyadi R, et al. The use of renin angiotensin system inhibitor on mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):983-90. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.047.



14. Chu C, Zeng S, Hasan AA, Hoher C, Krämer BK, Hoher B. Comparison of infection risks and clinical outcomes in patients with and without SARS-CoV-2 lung infection under renin-angiotensin-aldosterone system blockade: Systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87(6):2475-92. doi: 10.1111/bcp.14660.
15. Patoulas D, Katsimardou A, Stavropoulos K, Imprialos K, Kalogirou M-S, Doumas M. Renin-Angiotensin System Inhibitors and COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence for Significant Geographical Disparities. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(11):90. doi: 10.1007/s11906-020-01101-w.
16. Bezabih YM, Bezabih A, Alamneh E, Peterson GM, Bezabhe W. Comparison of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors with other antihypertensives in association with coronavirus disease-19 clinical outcomes. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):527. doi: 10.1186/s12879-021-06088-6.
17. Bavishi C, Whelton PK, Mancia G, Corrao G, Messerli FH. Renin-angiotensin-system inhibitors and all-cause mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2021;39(4):784-794. doi: 10.1097/HJH.0000000000002784.
18. Graham DJ, Izurieta HS, Muthuri SG, Zhang D, Sandhu AT, Lu Y, et al. Risk of Covid-19-Related Hospitalization and More Severe Outcomes in Medicare Beneficiaries Treated with Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors for Hypertension. *J Gen Intern Med*. 2021;36(12):3802-3809. doi: 10.1007/s11606-021-07155-z.
19. Rizk JG, Wenziger C, Tran D, Hashemi L, Moradi H, Streja E, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin Receptor Blocker Use Associated with Reduced Mortality and Other Disease Outcomes in US Veterans with COVID-19. *Drugs*. 2022;82(1):43-54. doi: 10.1007/s40265-021-01639-2.
20. Gori M, Berzuini C, D'Elia E, Ghirardi A, Bernardinelli L, Gavazzi A, et al. Antecedent use of renin-angiotensin system inhibitors is associated with reduced mortality in elderly hypertensive Covid-19 patients. *J Hypertens*. 2022;40(4):666-674. doi: 10.1097/HJH.0000000000003059.
21. Ma Y, Zhang Y, Li S, Yang H, Li H, Cao Z, et al. Sex Differences in Association Between Anti-Hypertensive Medications and Risk of COVID-19 in Middle-Aged and Older Adults. *Drugs Aging*. 2021;38(10):921-930. doi: 10.1007/s40266-021-00886-y.
22. Blum S, Lampart M, Zhou Q, Mueller C, Osswald S, Kuster GM, et al. Antihypertensive medication and outcome in patients with COVID-19 compared to non-COVID respiratory infections. *Eur Heart J*. 2021;42 (Supplement\_1):2395. doi: 10.1093/eurheartj/ehab724.2395.
23. Safizadeh F, Nguyen TNM, Brenner H, Schöttker B. Association of Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibition with Covid-19 hospitalization and all-cause mortality in the UK Biobank. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2830-2842. doi: 10.1111/bcp.15192.
24. Kuzeytemiz M, Tenekecioglu E. Effect of renin-angiotensin system blocker on COVID-19 in young patients with hypertension. *J Investig Med*. 2022;70(3):786-791. doi: 10.1136/jim-2021-002036.
25. Rocheleau G, Lee T, Mohammed Y, Goodlet D, Burns K, Cheng M, et al. ARBS and ace inhibitors are associated with improved outcomes in males hospitalized with Covid-19. *Crit Care Med*. 2022;50(1):11. doi: 10.1097/01.ccm.0000806556.31179.02
26. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
27. Duarte M, Pelorosso F, Nicolosi LN, Victoria Salgado M, Vetulli H, Aquieri A, et al. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: An open multicenter randomized clinical trial. *E Clinical Medicine*. 2021;37:100962. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100962.
28. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, et al. Assessment of Hypokalemia and Clinical Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2001112. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122.
29. Zhao H, Li Y, Wang D, Yuan H. ARB might be superior to ACEI for treatment of hypertensive COVID-19 patients. *J Cell Mol Med*. 2021;25(23):11031-11034. doi: 10.1111/jcmm.17051.
30. Nejat R, Sadr AS, Freitas B, Crabtree J, Pegan SD, Tripp RA, et al. Losartan Inhibits SARS-CoV-2 Replication in Vitro. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:390-9. doi: 10.18433/jpps31931.
31. Oscanoa TJ, Amado J, Vidal X, Savarino A, Romero-Ortuno R. Metformin therapy and severity and mortality of SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *Clinical Diabetology* 2021;10(4):317-329. doi: 10.5603/DK.a2021.0035.