

APÉNDICE

**ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LOS INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-
ANGIOTENSINA Y LA EVOLUCIÓN DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR
INFECCIÓN RESPIRATORIA COVID-19**

Jorge Martínez-del Río^a MD; Jesús Piqueras-Flores^a PhD MD; Patricia Nieto-Sandoval Martín de la
Sierra^b, PharmD; Martín Negreira-Caamaño^a MD; Daniel Águila-Gordo^a MD; Cristina Mateo-
Gómez^a; Daniel Salas-Bravo^a PhD MD; Marta Rodríguez-Martínez^b PharmD.

- a. Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España
- b. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real, España

Tabla A.1
Características clínicas de la población de estudio

	Población del estudio (n=921)
Edad (años)^{&}, Mediana (RIC)	78 (68-85)
Sexo, n (%)	
Hombre	500 (54,3%)
Mujer	421 (45,7%)
Antecedentes personales, n (%)	
Hipertensión arterial	545 (59,2%)
Diabetes Mellitus	190 (20,6%)
Tabaquismo	145 (15,7%)
Obesidad	145 (15,7%)
EPOC	68 (7,4%)
Asma	39 (4,2%)
SAHS	69 (7,5%)
ERC	108 (11,8%)
Cardiopatía isquémica	74 (8%)
Insuficiencia cardíaca	75 (8,2%)
Fibrilación auricular	92 (10%)
Tratamiento antihipertensivo previo, n (%)	543 (59%)
IECA/ARA2	400 (42,2%)
ARM	40 (4,3%)
ACA	143 (15,5%)
Betabloqueante	170 (18,5%)
Diurético de asa	147 (16%)
Alfabloqueante	46 (5%)
PaO₂/FIO₂ al ingreso	342,9 (78,8)
Escala CURB65, n (%)	
0-1	520 (61%)
2-3	292 (34,3%)
4-5	40 (4,7%)
Parámetros analíticos en el ingreso	
Leucocitos máximos (10 ³ /μL)	10,2 (6,9)
Linfocitos mínimos (10 ³ /μL)	1,0 (1,3)
IL-6 (pg/mL)	228,6 (488,4)
Ferritina (ng/mL)	956,3 (1149,6)
Dímero D (μg/mL)	4,3 (11,7)
Fibrinógeno (mg/dL)	684,0 (172,8)
PCR (mg/dL)	12,8 (9,5)
Pico Troponina I ultrasensible (ng/L)	618,1 (2167,3)
LDH (UI/L)	546,7 (470)
Creatinina (mg/dL)	1,4 (1,6)
SDRA	
Leve (PaO ₂ /FIO ₂ 201-300)	181 (20,3%)
Moderado (PaO ₂ /FIO ₂ 101-200)	283 (31%)
Grave (PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 100)	124 (13,6%)
Tratamiento antihipertensivo en el ingreso, n (%)	
IECA/ARA2	183 (19,9%)
ARM	25 (2,7%)
ACA	319 (34,7%)
Betabloqueante	157 (17,1%)
Diurético de asa	196 (21,3%)
Alfabloqueante	40 (4,3%)

Tabla A.1 (Continuación)

	Población del estudio (n=921)
Otros tratamientos en el ingreso, n (%)	
Hidroxiclороquina	831 (90,2%)
Lopinavir/Ritonavir	351 (38,1%)
Azitromicina	610 (66,2%)
Anticoagulación terapéutica	101 (11%)
Corticoides	472 (51,2%)
Tratamiento biológico	64 (6,9%)
Otras terapias inmunomoduladoras	90 (9,8%)
Eventos intrahospitalarios, n (%)	
Objetivo primario	264 (28,7%)
Mortalidad global	248 (26,9%)
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	43 (4,7%)
Estancia hospitalaria (días)	8,8 (6,5)

Datos expresados como número absoluto (porcentaje) o media (desviación estándar). ACA (calcioantagonista); ARA2 (antagonista del receptor de angiotensina 2); ARM (antagonista del receptor de mineralocorticoides); EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); ERC (enfermedad renal crónica); FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno); IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina); IL-6 (interleucina 6); LDH (lactato deshidrogenasa); PaO₂ (presión arterial de oxígeno); PCR (proteína C reactiva); SAHS (síndrome apnea-hipopnea del sueño); SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo); & (edad [años] expresada como media [desviación estándar]: 69,9 [15,9]).

Tabla A.2

Comparación de características clínicas basales, analíticas y terapéuticas en función del desarrollo del evento primario combinado

	Evento primario combinado (n=264)	No evento primario combinado (n=657)	Sig. Estadística
Edad (años), M (DE)	77,3 (13,4)	67 (15,9)	< 0,001*
Sexo, n (%)			
Hombre	144 (54,5%)	356 (54,2%)	0,9
Mujer	120 (45,5%)	301 (45,8%)	
Hipertensión arterial,	188 (71,2%)	357 (54,3%)	< 0,001*
Diabetes Mellitus	67 (25,4%)	123 (18,8%)	0,03*
Tabaquismo	52 (19,7%)	93 (14,2%)	0,04*
Obesidad	52 (19,7%)	93 (14,2%)	0,04*
EPOC	29 (11%)	39 (5,9%)	0,01*
Asma	10 (3,8%)	29 (4,4%)	0,7
SAHS	28 (10,6%)	41 (6,3%)	0,02*
ERC	54 (20,5%)	54 (8,2%)	< 0,001*
Cardiopatía isquémica	21 (8%)	53 (8,1%)	1
Insuficiencia cardíaca	30 (11,4%)	45 (6,9%)	0,02*

Tabla A.2 (Continuación)

	Evento primario combinado (n=264)	No evento primario combinado (n=657)	Sig. Estadística
Fibrilación auricular	40 (15,2%)	52 (7,9%)	0,001*
Antihipertensivo previo			
IECA o ARA2	126 (47,7%)	274 (41,7%)	0,1
ARM	20 (7,6%)	20 (3%)	0,002*
ACA	45 (17%)	98 (14,9%)	0,4
Betabloqueante	63 (23,9%)	107 (16,3%)	0,01*
Diurético de asa	68 (25,8%)	79 (12%)	< 0,001*
Doxazosina	17 (6,4%)	29 (4,4%)	0,2
PaO₂/FIO₂ al ingreso	292,5 (96,0)	363,3 (59,6)	< 0,001*
Escala CURB65 (puntos)	2,2 (1,2)	0,9 (0,9)	<0,001*
Parámetros analíticos (ingreso)			
Leucocitos máximos (10³/μL)	13,2 (10)	9 (4,8)	< 0,001*
Linfocitos mínimos (10³/μL)	0,7 (0,6)	1,1 (1,5)	< 0,001*
IL-6 (pg/mL)	458,5 (690,7)	67,7 (147,4)	0,06
Ferritina (ng/mL)	1412,6 (1458,9)	850,7 (1039)	< 0,001*
Dímero D (μg/mL)	9,3 (17,4)	2,5 (8,1)	< 0,001*
Fibrinógeno (mg/dL)	694,6 (193,6)	680 (164,3)	0,3
PCR (mg/dL)	18,9 (10)	10,5 (8,2)	< 0,001*
Pico Troponina I US (ng/L)	785,6 (2203,8)	398,2 (2118,7)	0,32
LDH (UI/L)	717,3 (842,9)	482,4 (226,6)	< 0,001*
Creatinina (mg/dL)	2 (1,7)	1,2 (1,6)	< 0,001*
Urea (mg/dL)	102 (77,3)	54,7 (38,6)	< 0,001*
Peor PaO₂/FIO₂ en el ingreso	130,6 (58)	279,8 (83,1)	< 0,001*
Tratamiento antihipertensivo en el ingreso	184 (69,7%)	348 (53%)	< 0,001*
IECA o ARA2	57 (21,6%)	126 (19,2%)	0,4
ARM	10 (3,8%)	15 (2,3%)	0,2
ACA	88 (33,5%)	244 (37,1%)	0,3
Betabloqueante	59 (22,4%)	98 (14,9%)	0,01*
Diurético de asa	100 (37,9%)	96 (14,6%)	< 0,001*
Doxazosina	13 (4,9%)	27 (4,1%)	0,6
Otros tratamientos en el ingreso			
Hidroxycloroquina	217 (82,8%)	612 (93,2%)	< 0,001*
Lopinavir/Ritonavir	93 (35,2%)	258 (39,3%)	0,2
Azitromicina	159 (60,2%)	451 (68,6%)	0,02*
Anticoagulación	232 (87,9%)	597 (90,9%)	0,2
Corticoides	166 (62,9%)	306 (46,6%)	< 0,001*
Tratamiento biológico	26 (9,8%)	38 (5,8%)	0,03*
Terapias inmunomoduladoras	42 (15,9%)	48 (7,3%)	< 0,001*

Datos expresados como número absoluto (porcentaje) o media (desviación estándar). ACA (calcioantagonista); ARA2 (antagonista del receptor de angiotensina 2); ARM (antagonista del receptor de mineralocorticoides); EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); ERC (enfermedad renal crónica); FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno); IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina); IL-6 (interleucina 6); LDH (lactato deshidrogenasa); PaO₂ (presión arterial de oxígeno); PCR (proteína C reactiva); SAHS (síndrome apnea-hipopnea del sueño); SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo); US (ultrasensible).

Tabla A.3

Comparación de características clínicas basales, analíticas y terapéuticas en función de la necesidad de soporte ventilatorio invasivo

	Ventilación mecánica invasiva (n=43)	No ventilación mecánica invasiva (n=878)	Sig. Estadística
Edad (años), M (DE)	56,8 (10,7)	70,6 (15,8)	< 0,001
Sexo, n (%)			
Hombre	27 (62,8%)	473 (53,9%)	0,2
Mujer	16 (37,2%)	405 (46,1%)	
Hipertensión arterial	21 (48,8%)	524 (59,7%)	0,2
Diabetes Mellitus	9 (20,9%)	181 (20,6%)	1
Tabaquismo	11 (25,6%)	134 (15,3%)	0,07
Obesidad	16 (37,2%)	129 (14,7%)	< 0,001*
EPOC	5 (11,6%)	63 (7,2%)	0,2
Asma	2 (4,7%)	37 (4,2%)	0,7
SAHS	8 (18,6%)	61 (7%)	0,01*
ERC,	2 (4,7%)	106 (12,1%)	0,1
Cardiopatía isquémica	3 (7%)	71 (8,1%)	1
Insuficiencia cardíaca	0	75 (8,6%)	0,04*
Fibrilación auricular	2 (4,7%)	90 (10,3%)	0,3
Antihipertensivo previo			
IECA o ARA2	19 (44,2%)	381 (43,4%)	0,9
ARM	2 (4,7%)	38 (4,3%)	0,7
ACA	6 (14%)	137 (15,6%)	0,8
Betabloqueante	3 (7%)	167 (19%)	0,05
Diurético de asa	4 (9,3%)	143 (16,3%)	0,2
Doxazosina	1 (2,3%)	45 (5,1%)	0,7
PaO₂/FIO₂ al ingreso	299,5 (91,6)	345,1 (77,5)	0,002*
Escala CURB65 (puntos)	1 (1,1)	1,28 (1,2)	0,1
Parámetros analíticos (ingreso)			
Leucocitos máximos (10 ³ /μL)	24,9 (14,4)	9,5 (5,4)	< 0,001*
Linfocitos mínimos (10 ³ /μL)	0,5 (0,5)	1 (1,3)	0,01*
IL-6 (pg/mL)	585,2 (762,8)	136,2 (354,1)	0,2
Ferritina (ng/mL)	1767,2 (1722,4)	913,6 (1097,2)	0,01*
Dímero D (μg/mL)	20,6 (26,1)	3,3 (9,5)	< 0,001*
Fibrinógeno (mg/dL)	797,8 (225,3)	677,9 (167,6)	0,001*
PCR (mg/dL)	23,9 (10,2)	12,2 (9,1)	< 0,001*
Pico Troponina I US (ng/L)	839,5 (1748,5)	510,1 (2347)	0,4
LDH (UI/L)	1160,5 (1742,4)	515,2 (286)	0,02*
Creatinina (mg/dL)	2,1 (2,2)	1,4 (1,6)	0,03*
Urea (mg/dL)	117 (99,7)	65,6 (52,5)	0,002*
Peor PaO₂/FIO₂ en el ingreso	118,1 (60,4)	242,9 (100,3)	< 0,001*
Tratamiento antihipertensivo en el ingreso	33 (76,7%)	499 (56,8%)	0,01*
IECA o ARA2	11 (25,6%)	172 (19,6%)	0,3
ARM	1 (2,4%)	24 (2,7%)	1
ACA	16 (38,1%)	316 (36%)	0,8
Betabloqueante	5 (11,9%)	152 (17,3%)	0,4
Diurético de asa	25 (58,1%)	171 (19,5%)	< 0,001*
Doxazosina	2 (4,8%)	38 (4,3%)	0,7

Tabla A.3 (Continuación)

	Ventilación mecánica invasiva (n=43)	No ventilación mecánica invasiva (n=878)	Sig. Estadística
Otros tratamientos en el ingreso			
Hidroxycloroquina	43 (100%)	787 (89,7%)	0,03*
Lopinavir/Ritonavir	33 (76,7%)	318 (36,2%)	< 0,001*
Azitromicina	28 (65,1%)	582 (66,3%)	0,9
Anticoagulación	43 (100%)	786 (89,5%)	0,02*
Corticoides	42 (97,7%)	430 (49%)	< 0,001*
Tratamiento biológico	17 (39,5%)	47 (5,4%)	< 0,001*
Terapias inmunomoduladoras	22 (51,2%)	68 (7,7%)	< 0,001*

Datos expresados como número absoluto (porcentaje) o media (desviación estándar). ACA (calcioantagonista); ARA2 (antagonista del receptor de angiotensina 2); ARM (antagonista del receptor de mineralocorticoides); EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); ERC (enfermedad renal crónica); FiO₂ (fracción inspirada de oxígeno); IECA (inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina); IL-6 (interleucina 6); LDH (lactato deshidrogenasa); PaO₂ (presión arterial de oxígeno); PCR (proteína C reactiva); SAHS (síndrome apnea-hipopnea del sueño); SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo); US (ultrasensible)