

Telmisartán y losartán: las marcadas diferencias entre sus propiedades químicas y farmacológicas pueden explicar la diferencia en la eficacia terapéutica en pacientes hospitalizados con covid-19

Dres Rodolfo Pedro Rothlin,¹ Facundo Germán Pelorosso,² Mariano Duarte,^{3,4} Liliana Nicolosi,⁵ Ignacio Eloy Fernandez Criado,⁶ María Victoria Salgado,^{7,8} Héctor Vetulli⁹

¹Sociedad Argentina de Farmacología Clínica, Asociación Médica Argentina, Argentina.

²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Alta Complejidad El Calafate SAMIC, Argentina.

³Laboratorio de Hipertensión, División de Cardiología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

⁴Segunda Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

⁵División de Cardiología, Hospital Español de Buenos Aires, Argentina.

⁶Sección de Tecnología Educativa e Informática Médica, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

⁷Centro de Estudios de Estado y Sociedad, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁸Servicio de Medicina Familiar, Hospital de Alta Complejidad El Calafate SAMIC, Argentina.

⁹Servicio de Electrofisiología Cardíaca, Arritmias y Marcapasos, Sanatorio Otamendi y Miroli, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Resumen

El objetivo de este artículo es comparar las propiedades químicas y farmacológicas del telmisartán y el losartán, y su metabolito activo EXP3174, con el fin de entender por qué el telmisartán es efectivo en pacientes hospitalizados con covid-19 mientras que el losartán no lo es. Se llevó a cabo una revisión bibliográfica exhaustiva de las propiedades químicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas de ambos fármacos y se destacaron las diferencias más importantes que podrían estar relacionadas con su efectividad en pacientes con covid-19. Se concluyó que las

propiedades farmacológicas del telmisartán, como su mayor afinidad por el receptor AT1, su duración de acción prolongada y su capacidad para modular la inflamación podrían explicar su efectividad en pacientes con covid-19. Por otro lado, las propiedades farmacológicas del losartán, como su menor afinidad por el receptor AT1 y su rápido metabolismo, pueden limitar su efectividad en pacientes con covid-19. Estos resultados resaltan la importancia de comprender las propiedades químicas y farmacológicas de los medicamentos para identificar posibles candidatos terapéuticos efectivos en el tratamiento de covid-19.

Palabras claves. Telmisartan, losartan, Covid-19, ECA.

Telmisartan and Losartan: Marked Differences in Chemical and Pharmacological Properties May Explain Differences in Therapeutic Efficacy in Hospitalized Patients with COVID-19

Summary

The objective of this article is to compare the chem-

Correspondencia. Rodolfo P. Rothlin
Correo electrónico: safc@ama-med.org.ar

ical and pharmacological properties of telmisartan and losartan and their active metabolite EXP3174 to understand why telmisartan is effective in hospitalized patients with COVID-19 while losartan is not. A comprehensive literature review of the chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of both drugs was done to highlight the most important differences that may be related to their efficacy in patients with COVID-19. It was concluded that the pharmacological properties of telmisartan, such as its higher affinity for the AT1 receptor, its long duration of action and its ability to modulate inflammation, could explain its efficacy in patients with COVID-19. On the other hand, the pharmacological properties of losartan, such as its lower affinity for the AT1 receptor and its rapid metabolism, may limit its efficacy in patients with COVID-19. These results highlight the importance of understanding the chemical and pharmacological properties of drugs to identify potential effective therapeutic candidates for the treatment of COVID-19.

Keywords. Telmisartan, losartan, Covid-19, ACE.

Al comienzo de la pandemia de covid-19, Gurwitz,¹ teniendo en cuenta que el virus SARS-CoV-2 entra en las células después de unirse a ACE2 (enzima convertidora de angiotensina),² propuso la hipótesis de la participación del sistema RAS (sistema renina angiotensina) en la fisiopatología de esta enfermedad. Nuestra adhesión a la hipótesis llevó al diseño de un ensayo clínico que seleccionó el telmisartán entre los bloqueadores de los receptores de angiotensina AT1 (ARB), a una dosis de 80 mg dos veces al día, por vía oral, durante 14 días, para el tratamiento de pacientes hospitalizados con covid-19.² Por otro lado, también a partir de abril de 2020, se diseñó un ensayo clínico con losartán, otro ARB, en pacientes hospitalizados con covid-19, administrando una dosis de 50 mg por vía oral, dos veces al día durante 10 días (NCT04312009). Recientemente, Liu *et al.*³ publicaron los resultados obtenidos después de analizar 54 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon 13 fármacos para el tratamiento de pacientes con covid-19 frente a placebo o tratamiento estándar. Entre los fármacos seleccionados para el análisis se incluyeron dos ARBs, el telmisartán y el losartán. Para evaluar la eficacia de los fármacos incluidos, se evaluaron todas las causas de mortalidad a 5-8, 14/15, 21-, 25-, 28/30, 35-, 45-, 60-, 70 y 90 días.

En comparación con el grupo de control, solo cuatro fármacos mostraron una eficacia estadísticamente significativa en la reducción de la mortalidad. Entre estos cuatro fármacos, se destaca el antagonista del receptor AT1 de angiotensina II, el telmisartán, que mostró una reducción del 81% en el riesgo de mortalidad a los 30 días luego de la administración oral en dosis de 80 mg, dos veces al día durante 14 días, y en

pacientes hospitalizados con covid-19 no admitidos en una unidad de cuidados intensivos y no más de 4 días después del inicio de los síntomas.⁴ Por el contrario, el losartán no mostró eficacia oral a una dosis de 50 mg dos veces al día durante 10 días en pacientes hospitalizados con covid-19.⁵

Por otro lado, un artículo reciente⁶ informó los resultados de un ensayo clínico aleatorizado del tratamiento con telmisartán en pacientes con covid-19. Este estudio se llevó a cabo principalmente en India (el 99% de todos los sujetos) durante el período comprendido entre el 3 de mayo y el 13 de noviembre de 2020, cuando estaba presente la variante delta del SARS-CoV-2. El telmisartán (40 mg al día) no logró reducir la mortalidad. Solo el 24% de todos los sujetos tenían > 60 años (edad media de 49 años) y solo el 3% tenía enfermedad cardiovascular subyacente. El ensayo se detuvo después de 14 días, debido a la futilidad. Las tasas de mortalidad generales fueron solo de 10/368 (2,72%) en el grupo de telmisartán y 6/378 (1,58%) en el grupo de placebo. Los resultados del ensayo tienen un impacto bajo tanto para la práctica clínica como para la evaluación del papel del bloqueo del RAS en covid-19, teniendo en cuenta que los participantes del estudio eran relativamente jóvenes, la gravedad de la enfermedad y la mortalidad eran bajas, y la dosis de telmisartán utilizada fue cuatro veces menor que las dosis efectivas previamente descritas en pacientes hospitalizados con covid-19.⁴ En línea con la falta de efectividad clínica del telmisartán 40 mg/día, se encuentran los resultados obtenidos por Bähr *et al.*,⁷ en los cuales solo el tratamiento con dosis alta (160 mg/día) de telmisartán induce genes diana del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPARgamma) en monocitos de pacientes con síndrome metabólico.

Estos resultados han planteado una gran pregunta en la comunidad científica internacional acerca de por qué entre dos fármacos del mismo grupo farmacológico (ARBs) utilizados en dosis equivalentes como antihipertensivos, se observa que uno de ellos (telmisartán) es efectivo y que el otro (losartán) no lo es en pacientes hospitalizados con covid-19.⁸⁻¹¹

El objetivo de este manuscrito es comparar las propiedades químicas y farmacológicas del telmisartán y el losartán, las cuales, debido a sus marcadas diferencias, respaldan los resultados obtenidos con la administración de ambos agentes en pacientes hospitalizados con covid-19.

La Tabla 1 muestra las principales propiedades químicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas del telmisartán, el losartán y su metabolito activo EXP3174. Además, se realiza un análisis comparativo entre estos bloqueadores de los receptores de angiotensina AT1, indicando las diferencias más importantes entre ellos, que consideramos relacionadas con la efectividad del telmisartán, por un lado, y la falta de efectividad del losartán, por el otro, en pacientes hospitalizados con covid-19.

Tabla 1. Comparación de las propiedades químicas y farmacológicas entre Telmisartán, Losartán y EXP3174.

Propiedades	Telmisartán	Losartán	EXP3174	Análisis comparativo
Químicas				
Peso molecular	514,61	422,91	436,90	Las equivalencias molares entre estos agentes y telmisartán son: losartán: 1,217; EXP3174: 1,178.
Estructura molecular	Bis-benzimidazol	Tetrazolo-bifenil	Tetrazolo-bifenil	Hay consenso respecto de que la diferencia en la estructura molecular del telmisartán (derivado bis-benzimidazol) y el losartán y su metabolito activo EXP3174 (derivados tetrazolo-bifenilo) es la causa de las diferencias en la solubilidad lipídica, la biodisponibilidad oral, el metabolismo, la vida media plasmática, el tiempo de residencia, la eliminación y la afinidad por el receptor angiotensina AT1. ¹²
Lipofilicidad. Coeficiente de partición: (log P octanol/Buffer pH 7,4)	3,2	1,19	-2,45	Telmisartán es el ARB más lipofílico. La alta lipofilia facilita y permite la penetración en los tejidos y células. Por el contrario, losartán y su metabolito activo EXP3174 son solubles en agua y no atraviesan las membranas celulares. ^{12,13}
Farmacocinéticas				
Biodisponibilidad oral	58%	33%	14%*	
Volumen de distribución (Vd)	500 L	34 L	10 L	La alta lipofilicidad de telmisartán resulta en un alto Vd y una extensa unión a los tejidos. ^{12,13} Por el contrario, debido a su marcada hidrofili- ciedad, tanto el losartán como su metabolito activo EXP3174 tienen valores muy bajos de distribución, lo que indica una baja penetración en los tejidos. ¹²
Vida media plasmática (t ½)	24 h	2 h	6-9 h	La relativamente larga vida media plasmática del telmisartán y su cinética de eliminación de primer orden causan un proceso de acumulación autolimitado en sangre y tejidos en los primeros 4-5 días de administración cada 12 horas, alcanzando un plateau teórico (en 4-5 t1/2) de 3,41 veces las concentraciones respectivas obtenidas con la primera dosis. Con una administración cada 12 horas de losartán, este fenómeno de acumulación no existe para la droga madre y no es significativo para su metabolito activo EXP3174. ¹⁴
Acumulación	Sí	No	No	
C _{max} plasmática (ng/ml)	1520	799	-	Se presentan valores de C _{max} en plasma después de la administración de telmisartán 160 mg/día por vía oral ¹⁵ o losartán 100 mg por vía oral en dosis única. ¹⁶ La acumulación observada con telmisartán, basada en su t1/2 de 24 horas, determina que alcanzará el doble de la concentración inicial en un estado estable.
C _{max} en equilibrio (ng/ml)	2871	-	-	
Permeabilidad de barrera hematoencefálica (BHE)	Sí	No significativa	No	Existe abundante información científica que indica que el telmisartán es el ARB con la evidencia más sólida de cruzar la BHE. ^{12,13,17,18}
Farmacodinámicas				
Antagonismo competitivo sobre el receptor AT1: pKi o pIC50	8,33	7,71	8,17	El telmisartán es un bloqueador del receptor AT1 con una afinidad (potencia) mayor que la observada tanto para el losartán como para su metabolito activo EXP3174. ¹³
Antagonismo no competitivo: vida media de disociación del receptor AT1	213 min	67 min	81 min	La disociación del telmisartán del receptor AT1 es muy lenta (mayor que la del losartán y el EXP3174), lo que prácticamente demuestra un antagonismo irreversible. ¹³
Agonismo parcial PPAR-γ: EC50	5 μM	50 μM	Indetectable	Además, el telmisartán, con las mismas concentraciones plasmáticas obtenidas en su uso antihipertensivo, demuestra comportarse como un agonista parcial de los receptores PPAR-γ, mientras que el losartán en dosis antihipertensivas prácticamente carece de este efecto. Teniendo en cuenta que los receptores PPAR-γ se encuentran en el núcleo celular, la alta lipofilia del telmisartán le permite atravesar las membranas y llegar al sitio de acción farmacológica (espacio intranuclear). La estimulación de los receptores PPAR-γ antagoniza las respuestas inflamatorias mediante la transrepresión de genes diana del factor nuclear Kappa B (NF-κB). ^{12,13,19}

*Solo el 14% de la dosis administrada oralmente de losartán se convierte en su metabolito activo, el EXP3174.

Sitio de acción farmacológica de telmisartán y losartán

La principal acción farmacológica tanto del telmisartán como del losartán es el bloqueo de los receptores AT1 de la angiotensina II. Los receptores AT1 son receptores de la membrana celular con una estructura de siete dominios transmembranales. Por lo tanto, para desarrollar la mencionada acción farmacológica, cada uno de los ARB debe llegar al llamado sitio de acción farmacológica o biofase, representado por el espacio extracelular en contacto íntimo con los receptores AT1.

Para ejercer su efecto antihipertensivo, el telmisartán y el losartán alcanzan concentraciones en la biofase (espacio extracelular en contacto con las células musculares lisas arteriales) farmacológicamente efectivas para contrarrestar la sobreestimulación de los receptores AT1 causada por la angiotensina II endógena (la Tabla 1 muestra la Cmax del telmisartán y el losartán en dosis orales de 160 mg y 100 mg, respectivamente, que son mayores que los valores de pKi o pIC50 como bloqueadores de los receptores AT1).

El virus SARS-CoV-2 ingresa a las vías respiratorias y se une, mediante la proteína S en su superficie, a la proteína de membrana ACE2 en las células alveolares de tipo 2. El complejo proteína S-ACE2 se internaliza por endocitosis, facilitando la entrada de cada virión al citoplasma. La consecuencia es una pérdida parcial o total de la función ACE2 en las células alveolares del pulmón en relación directa con la carga viral del inóculo de aire. La función de ACE2 es catalizar la transformación de angiotensina II en su antagonista fisiológico angiotensina 1-7 (actuando sobre los receptores Mas causa vasodilatación y efectos antiinflamatorios). La infección con el virus SARS-CoV-2 produce una desviación del equilibrio homeostático del sistema renina-angiotensina a favor del eje angiotensina II-receptor AT1, promoviendo efectos proinflamatorios.²

Por otro lado, se ha demostrado en cultivos celulares de Neuro-2A (una línea celular de neuroblastoma murino) que la estimulación del receptor AT1 puede facilitar la internalización de ACE2 y la degradación lisosomal, probablemente debido a la coendocitosis de ambas proteínas durante la internalización del receptor AT1 mediado por la angiotensina II. Además, este efecto fue inhibido por el bloqueador del receptor AT1, losartán.²⁰ Por lo tanto, la administración de un bloqueador del receptor AT1 en pacientes con covid-19 podría dificultar la internalización relacionada con ACE2 del SARS-CoV-2 en células infectadas, un efecto aditivo al bloqueo de los receptores AT1 que antagoniza los efectos proinflamatorios de la angiotensina II.²¹

Además, recientemente, Piplani *et al.*,²² basados en los resultados obtenidos con telmisartán utilizando un protocolo de acoplamiento *in silico* y dinámica molecular validado efectivo para identificar fármacos contra el SARS-CoV-2 capaces de unirse a la espiga, especulan que la efectividad clínica del telmisartán en nuestro ensayo clínico en pacientes con covid-19 puede deberse a su acción bloqueadora en el cambio conformacional requerido para que la espiga se una a ACE-2.

Existe una amplia evidencia científica de que los

macrófagos pulmonares poseen todos los componentes de un sistema RAS celular.^{23,24}

También existe información fisiopatológica sólida que implica a los macrófagos alveolares pulmonares en el desarrollo del proceso inflamatorio de covid-19 después de que cantidades significativas de SARS-CoV-2 llegan a los alvéolos y su captación por estas células induce fenotipos proinflamatorios.²⁵

Por lo tanto, el sitio de acción farmacológica de ambos ARB, para obtener un efecto antiinflamatorio pulmonar en pacientes con covid-19, es el espacio extracelular que rodea a los macrófagos pulmonares en contacto íntimo con los receptores AT1.

Conclusión

Si el proceso inflamatorio a nivel pulmonar sufrido por pacientes con covid-19 depende significativamente de la sobreestimulación de los receptores AT1 de los macrófagos pulmonares, la efectividad clínica que puede obtenerse con la administración de un ARB como el telmisartán o el losartán requiere que alcancen concentraciones efectivas en la biofase (en el espacio extracelular en contacto íntimo con los receptores AT1). El análisis comparativo de las principales propiedades químicas y farmacológicas de estos dos fármacos (Tabla 1) nos permite predecir que, administrados en dosis equivalentes para el tratamiento de la hipertensión, el telmisartán, al penetrar el intersticio pulmonar, alcanzará concentraciones efectivas en el tejido pulmonar que respalden la efectividad obtenida con el telmisartán,⁴ y podría explicar la falta de efectividad con el losartán⁵ en pacientes hospitalizados con covid-19.

Muchos estudios han demostrado que el uso de inhibidores de la ECA/ARB se asocia con una reducción de la mortalidad en los pacientes con covid-19.²⁶⁻³³ Teniendo en cuenta que el telmisartán es un ARB muy seguro (incluso en dosis altas presenta efectos adversos similares al placebo), barato y disponible prácticamente en todo el mundo, puede representar una herramienta terapéutica *off-label* en pacientes con covid-19, en especial en países con pocos recursos, para enfrentar las actuales y futuras oleadas de SARS-CoV-2.

Bibliografía

1. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;81(5):537-40. DOI:10.1002/DDR.21656
2. Rothlin RP, Vetulli HM, Duarte M, Pelorosso FG. Telmisartan as tentative angiotensin receptor blocker therapeutic for COVID-19. *Drug Dev Res.* 2020;81(7):768-70. DOI:10.1002/DDR.21679
3. Liu D, Wu P, Gu W, *et al.* Potential of angiotensin II receptor blocker telmisartan in reducing mortality among hospitalized patients with COVID-19 compared with recommended drugs. *Cell Discov.* 2022;8(1). DOI:10.1038/S41421-022-00454-7
4. Duarte M, Pelorosso F, Nicolosi LN, *et al.* Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: An open multicenter randomized clinical trial. *EclinicalMedicine.* 2021;37. DOI:10.1016/j.eclinm.2021.100962
5. Puskasich MA, Ingraham NE, Merck LH, *et al.* Efficacy of Losartan in Hospitalized Patients With COVID-19-Induced Lung Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(3):e222735-e222735. DOI:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.2735

6. Jardine MJ, Kotwal SS, Bassi A, *et al.* Angiotensin receptor blockers for the treatment of covid-19: pragmatic, adaptive, multicentre, phase 3, randomised controlled trial. *BMJ*. 2022;379:e072175. DOI:10.1136/bmj-2022-072175
7. Bähr I-N, Tretter P, Krüger J, *et al.* High-Dose Treatment With Telmisartan Induces Monocytic Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Target Genes in Patients With the Metabolic Syndrome. *Hypertension*. 2011;58(4):725-32. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173542
8. Tsampasian V, Corballis N, Vassiliou VS. Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors and COVID-19 Infection. *Curr Hypertens Rep*. 2022;24(10):425-33. DOI:10.1007/s11906-022-01207-3
9. Kow CS, Ramachandram DS, Hasan SS. Effects of Angiotensin II Receptor Blockers on the Risk of Mortality in Patients with COVID-19: An Updated Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Hypertens*. 2022;35(8):763-4. DOI:10.1093/ajh/hpac070
10. Theodorakopoulou MP, Alexandrou M-E, Boutou AK, Ferro CJ, Ortiz A, Sarafidis P. Renin-angiotensin system blockers during the COVID-19 pandemic: an update for patients with hypertension and chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2022;15(3):397-406. DOI:10.1093/ckj/sfab272
11. Gonçalves J, Santos CD, Fresco P, Fernandez-Llimos F. Potential use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors to reduce COVID-19 severity. *Rev Port Cardiol*. Marzo de 2023. DOI:10.1016/j.REPC.2022.02.014
12. Burnier M. Telmisartan: A different angiotensin II receptor blocker protecting a different population? *J Int Med Res*. 2009;37(6):1662-79. DOI:10.1177/147323000903700602
13. Michel MC, Foster C, Brunner HR, Liu L. A systematic comparison of the properties of clinically used angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Pharmacol Rev*. 2013;65(2):809-48. DOI:10.1124/pr.112.007278
14. Brocks DR, Mehvar R. Rate and extent of drug accumulation after multiple dosing revisited. *Clin Pharmacokinet*. 2010;49(7):421-38. DOI:10.2165/11531190-000000000-00000
15. Stangier J, Su CAPE, Roth W. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered telmisartan in healthy young and elderly volunteers and in hypertensive patients. *J Int Med Res*. 2000;28(4):149-67. DOI:10.1177/147323000002800401
16. Das AK, Dhanure S, Savalia AK, Nayak SK, Tripathy SK. Human bioequivalence evaluation of two losartan potassium tablets under fasting conditions. *Indian J Pharm Sci*. 2015;77(2):190-5. DOI:10.4103/0250-474x.156583
17. Noda A, Fushiki H, Murakami Y, *et al.* Brain penetration of telmisartan, a unique centrally acting angiotensin II type 1 receptor blocker, studied by PET in conscious rhesus macaques. *Nucl Med Biol*. 2012;39(8):1232-5. DOI:10.1016/j.NUCMEDBIO.2012.06.012
18. Petek B, Villa-Lopez M, Loera-Valencia R, *et al.* Connecting the brain cholesterol and renin-angiotensin systems: potential role of statins and RAS-modifying medications in dementia. *J Intern Med*. 2018;284(6):620-42. DOI:10.1111/joim.12838
19. Pascual G, Fong AL, Ogawa S, *et al.* A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR- γ . *Nature*. 2005;437(7059):759-63. DOI:10.1038/nature03988
20. Deshotel MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2014;64(6):1368-75. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743
21. Offringa A, Montijn R, Singh S, Paul M, Pinto YM, Pinto-Sietsma S-J. The mechanistic overview of SARS-CoV-2 using angiotensin-converting enzyme 2 to enter the cell for replication: possible treatment options related to the renin-angiotensin system. *Eur Hear Journal Cardiovasc Pharmacother*. 2020;6(5):317-25. DOI:10.1093/ehjcvp/pvaa053
22. Piplani S, Singh PK, Winkler DA, Petrovsky N. In silico comparison of SARS-CoV-2 spike protein-ACE2 binding affinities across species and implications for virus origin. *Sci Rep*. 2021;11(1):13063. DOI:10.1038/s41598-021-92388-5
23. Bullock GR, Steyaert I, Bilbe G, *et al.* Distribution of type-1 and type-2 angiotensin receptors in the normal human lung and in lungs from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histochem Cell Biol*. 2001;115(2):117-24. DOI:10.1007/S004180000235
24. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14-20. DOI:10.1016/j.EJIM.2020.04.037
25. Dockrell DH, Russell CD, McHugh B, Fraser R. Does autonomous macrophage-driven inflammation promote alveolar damage in COVID-19? *Eur Respir J*. Agosto de 2022;2201521. DOI:10.1183/13993003.01521-2022
26. Spannella F, Giulietti F, Di Pentima C, *et al.* Renin-Angiotensin-System Inhibitors Are Associated With Lower In-hospital Mortality in COVID-19 Patients Aged 80 and Older. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:916509. DOI:10.3389/fcvm.2022.916509
27. Baral R, Tsampasian V, Debski M, *et al.* Association Between Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2021;4(3):e213594. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.3594
28. Lam KW, Chow KW, Vo J, *et al.* Continued In-Hospital Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor and Angiotensin II Receptor Blocker Use in Hypertensive COVID-19 Patients Is Associated With Positive Clinical Outcome. *J Infect Dis*. 2020;222(8):1256-1264. DOI:10.1093/infdis/jiaa447
29. Zhang P, Zhu L, Cai J, *et al.* Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. Abril de 2020;CIRCRESAHA.120.317134. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.317134
30. Zhang G, Wu Y, Xu R, Du X. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on disease severity and mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(4):2287-300. DOI:10.1002/jmv.26695
31. Wang H-Y, Peng S, Ye Z, *et al.* Renin-angiotensin system inhibitor is associated with the reduced risk of all-cause mortality in COVID-19 among patients with/without hypertension. *Front Med*. 2022;16(1):102-10. DOI:10.1007/s11684-021-0850-9
32. Wang Y, Chen B, Li Y, *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:https://doi.org/10.1002/jmv.26625
33. Rizk JG, Wenziger C, Tran D, *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