

Telmisartán para el tratamiento de pacientes con Covid-19: un ensayo clínico multicéntrico, abierto y aleatorizado

Mariano Duarte ^{a, b,1}, Facundo Pelorosso ^{c,d,1}, Liliana N. Nicolosi ^{e,1}, M. Victoria Salgado ^{f,g}, Hector Vetulli^h, Analía Aquieri^a, Francisco Azzatoⁱ, Marcela Castro^j, Javier Coyle^k, Ignacio Davolos^k, Ignacio Fernandez Criado^l, Rosana Gregori^m, Pedro Mastrodonatoⁿ, María C. Rubio^e, Sergio Sarquis^o, Fernando Wahlmann^p, Rodolfo P. Rothlin^{c,q,*}

^a Laboratorio de Hipertensión, División de Cardiología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

^b Segunda Cátedra de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

^c Asociación Argentina de Medicamentos, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^d Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Alta Complejidad El Calafate SAMIC, Argentina

^e División de Cardiología, Hospital Español de Buenos Aires, Argentina

^f Centro de Estudios de Estado y Sociedad, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^g Servicio de Medicina Familiar, Hospital de Alta Complejidad El Calafate SAMIC, Argentina

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

ⁱ Departamento de Medicina, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

^j Laboratorio de Terapia Intensiva y Urgencias, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

^k División de Cardiología, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

^l Sección de Tecnología Educativa e Informática Médica, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

^m Servicio de Guardia, Hospital Español de Buenos Aires, Argentina

ⁿ Laboratorio Central, Hospital Español de Buenos Aires, Argentina

^o Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina

^p Departamento de Medicina Interna, Hospital Español de Buenos Aires, Argentina

^q Sociedad Argentina de Farmacología Clínica, Asociación Médica Argentina, Argentina

EClinicalMedicine, <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100962>, 18 de junio, 2021

RESUMEN

Antecedentes. Se ha postulado a los bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARA), como el telmisartán, para tratar la inflamación pulmonar inducida por el Covid-19.

Métodos. Este es un ensayo de superioridad multicéntrico, adaptativo, aleatorizado, de 2 brazos, de etiqueta abierta y de grupos paralelos, con una proporción de asignación de 1: 1. Los participantes incluidos fueron pacientes de 18 años, hospitalizados con Covid-19, con 4 o menos días desde el inicio de los síntomas inscriptos en una universidad y un hospital comunitario en Buenos Aires, Argentina. Los criterios de exclusión incluyeron el ingreso previo a la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el uso de ARB / inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina al momento de la aleatorización. El brazo de control recibió la atención estándar sola, y el brazo de tratamiento, telmisartán 80 mg dos veces al día durante 14 días, además de la atención estándar. Los resultados primarios fueron los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR) el día 5 y 8 después de la aleatorización. Los

resultados secundarios incluyeron el tiempo hasta el alta dentro de los 15 días, ingreso en UCI y fallecimiento a los 15 y 30 días. NCT04355936 (Completado).

Hallazgos. Se tomó una decisión pragmática de finalizar el estudio antes de que se tomara el tercer análisis intermedio el 30 de octubre, debido a una fuerte reducción del enrolamiento. Se aleatorizó un total de 162 pacientes. 158 pacientes inscriptos entre el 14 de mayo y el 30 de octubre del 2020, se incluyeron en el análisis, 80 en la atención estándar y 78 en la rama del telmisartán agregado a la atención estándar.

Los niveles séricos de PCR absoluta basales fueron $5,53 \pm 6,19$ mg / dL (IC del 95%: 6,91 a 4.15, n = 80) y 9.04 ± 7.69 (95% CI 9.04 a 10.82, n = 74) en el grupo de atención estándar y telmisartán agregado a la atención estándar, respectivamente.

Los niveles de PCR del grupo de control del día 5 fueron $6,06 \pm 6,95$ mg / dL (IC del 95% 7,79 4,35, n = 66) mientras que el grupo de telmisartán fue de $3,83 \pm 5,08$ mg / dL (IC del 95%: 5,08 2,59, n = 66, p = 0,038).

Los niveles de PCR del día 8 fueron 6.30 ± 8.19 mg / dL (95% CI 8.79 3.81, n = 44) y 2.37 ± 3.47 mg / dL (95% CI 3.44 1.30, n = 43, p = 0,0098) en los grupos de control y telmisartán, respectivamente (todos los valores expresados como media \pm DE).

El análisis de Kaplan- Meier mostró que los pacientes tratados con telmisartán tenían una mediana de tiempo hasta el alta más baja (control = 15 días; telmisartán = 9 días).

La muerte al día 30 se redujo en el grupo tratado con telmisartán (control 22,54%, 16/71; telmisartán 4,29%, 3/70 participantes; p = 0,0023). Se observó una reducción en el resultado compuesto de ingreso a UCI, ventilación mecánica o muerte en la rama de tratamiento con telmisartán en los días 15 y 30. No se informaron eventos adversos.

Interpretación. Nuestro estudio sugiere que el ARB telmisartán, un fármaco antihipertensivo ampliamente utilizado, es seguro y podría reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes hospitalizados infectados con SARS-CoV-2, por sus efectos antiinflamatorios. Se necesitan más estudios que empleen telmisartán para confirmar nuestros resultados y definir su verdadero valor terapéutico como herramienta contra Covid-19.

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

El virus SARS-CoV-2 ingresa a las vías respiratorias y se une a través de proteínas S (pico) a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de las células alveolares y por endocitosis, se internaliza, perdiendo su función de transformar la angiotensina II en angiotensina 1 7. Como consecuencia, aumenta la concentración tisular de angiotensina II (receptores AT1, estimulantes proinflamatorios) y disminuye el de la angiotensina 1 7 (receptores MAS, estimulantes antiinflamatorios). Estudios experimentales previos demostraron que fármacos clásicos, como los inhibidores de la ECA y bloqueadores del receptor AT1 de angiotensina II

aumentaban la expresión de ACE2, e inmediatamente se postuló que podían ser perjudiciales, favoreciendo la entrada del SARS-CoV-2 y la gravedad del COVID-19.

Por otro lado, se planteó la hipótesis opuesta considerando que estas drogas pueden ser beneficioso en el COVID-19, al antagonizar la producción de la angiotensina II o su efecto proinflamatorio a través de los receptores AT1. Nos adherimos a esta última hipótesis y pensamos que su evaluación en un ensayo clínico sería posible eligiendo una herramienta farmacológicamente adecuada (telmisartán), que utilizando una dosis efectiva (160 mg / día), en una etapa temprana de la enfermedad (4 días desde el inicio de los síntomas) en pacientes hospitalizados, no ingresado en cuidados intensivos.

Valor agregado de este estudio

La marcada reducción de las concentraciones séricas del biomarcador de inflamación, la proteína C reactiva (PCR), y los importantes efectos clínicos beneficiosos que reducen la morbilidad y la mortalidad, pueden constituir una contribución significativa al restringido arsenal terapéutica frente a la pandemia del COVID-19. Además, representan evidencia a favor de la implicación del Sistema Renina Angiotensina (RAS) en el desarrollo del proceso inflamatorio en los pacientes con COVID-19. Sin embargo, se necesitan más estudios que empleen telmisartán para confirmar nuestros resultados y definir su verdadero valor terapéutico como herramienta en el COVID-19.

Implicaciones de toda la evidencia disponible

Nuestro estudio sugiere que el ARB telmisartán, un fármaco antihipertensivo, es seguro y podría reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes hospitalizados infectados con SARS-CoV-2, por sus efectos antiinflamatorios. Otros estudios sobre telmisartán son necesarios para la confirmación de nuestros resultados, y para definir su valor terapéutico contra el COVID-19.

1. Introducción

El virus SARS-CoV-2 ingresa a las vías respiratorias y se une a la célula huésped (célula alveolar tipo 2) a través de la interacción de la proteína estructural S (Spike) con la proteína-membrana ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) [1]. El complejo virus-ACE2 se internaliza por endocitosis (aparente regulación a la baja), y la ACE2 a su vez pierde su función de catalizar la degradación de la angiotensina II a angiotensina 1-7. La angiotensina II, actuando sobre los receptores AT1, provoca vasoconstricción, apoptosis, efectos proinflamatorios y fibrosis [2, 3].

La angiotensina 1-7, al actuar sobre los receptores MAS provoca efectos opuestos: media vasodilatación y acciones antiinflamatorias [4]. El Covid-19, la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, está asociada con morbilidad y mortalidad relacionadas con las vías respiratorias, así como con la elevación de marcadores bioquímicos inflamatorios sistémicos [5]. Entre ellos, uno de los más relevantes es la proteína C reactiva (PCR) cuyos niveles séricos se pueden utilizar como factor independiente para predecir la severidad y la progresión de la enfermedad [6,7].

La elevación de angiotensina II en otros tejidos parece desempeñar un papel en la promoción de la inflamación y la lesión tisular (aterosclerosis, miocarditis, lesión renal, etcétera) [2]. La

hipótesis de la implicación del sistema renina angiotensina en el proceso inflamatorio desencadenado por la entrada del SARS-CoV-2 en los tejidos (pulmón en primer lugar), considera que la regulación a la baja de la ACE2 causa un desequilibrio, que resulta en una elevación de las concentraciones tisulares de angiotensina II (proinflamatoria), y una reducción concomitante de la angiotensina 1-7 (antiinflamatoria) [8-10]. Este desequilibrio podría inducir el desarrollo de procesos dependientes del receptor AT1, que conducen a la liberación de citoquinas proinflamatorias [6,11], desencadenando una cascada que conduce, en los casos graves, al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) [12].

Entre estos, la IL-6 es particularmente relevante, ya que sus niveles plasmáticos están directamente relacionados con la gravedad del Covid-19 y también induce al gen de la proteína C reactiva, lo que aumenta su producción [6,13]. En los pacientes con Covid-19, Liu et al. demostraron que los niveles plasmáticos de angiotensina II están relacionados positivamente con la carga viral y la lesión pulmonar [6]. De acuerdo con estos resultados, en los pacientes con Covid-19, Villard et al. mostraron que los niveles plasmáticos de aldosterona y la PCR al ingreso fueron significativamente mayores en los pacientes con un curso clínico severo, en comparación con aquellos con un curso clínico leve o moderado [14]. Considerando que la aldosterona se sintetiza en la corteza suprarrenal en respuesta a la angiotensina II, a través de la estimulación de los receptores AT1, estos resultados sugieren fuertemente que se corresponden a un aumento de los niveles plasmáticos de angiotensina II.

Los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), un conocido grupo de fármacos antihipertensivos que bloquea el receptor AT1, se han postulado como agentes farmacológicos tentativos para tratar la inflamación pulmonar inducida por el covid-19 [8]. Datos de estudios retrospectivos de pacientes con Covid-19 han proporcionado alguna evidencia para apoyar esa hipótesis [15-20]. Sin embargo, no hay disponibles datos concluyentes de un estudio prospectivo aleatorizado sobre el uso de ARB en pacientes con Covid-19. Un análisis farmacológico realizado por Rothlin et al. [21,22] sugirió que el telmisartán podría ser el mejor candidato para estudiar. Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo evaluar si el telmisartán 80 mg, dos veces al día, sería eficaz para reducir la inflamación pulmonar y los niveles de PCR a los 5 y 8 días de tratamiento, en los pacientes hospitalizados por Covid-19.

2. Métodos

2.1. Ética

El protocolo del estudio y sus modificaciones fueron aprobados por el comité de ética del Hospital de Clínicas “José de San Martín”, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (Argentina) y por la Junta de Revisión Institucional del Hospital Español de Buenos Aires (Argentina).

2.2. Diseño del estudio

Llevamos a cabo un ensayo de 2 brazos, multicéntrico, aleatorizado, abierto, adaptativo controlado en 2 hospitales académicos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina: Hospital de Clínicas “José de San Martín” o sitio 1 (HCJSM, hospital principal de la Universidad de Buenos Aires) y Hospital Español de Buenos Aires o sitio 2 (HEBA, un hospital de comunidad).

No se utilizó placebo debido a las limitaciones logísticas en su provisión. El comité de ética aprobó el protocolo en el HCJSM y la junta de revisión institucional en el HEBA. El ensayo fue financiado por los hospitales participantes. El laboratorio Elea Phoenix S.A. donó y suministró los medicamentos del ensayo, proporcionó fondos para la publicación y proporcionó el soporte administrativo para el registro de este ensayo en www.ClinicalTrials.gov. Los autores dan fe de la integridad y precisión de los datos, y la fidelidad del ensayo al protocolo. El protocolo de prueba se puede encontrar como archivo complementario.

2.3. Participantes

Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito antes de la aleatorización. El ensayo incluyó participantes que tenían 18 años o más, y que habían sido hospitalizados por Covid-19 con 4 o menos días desde el inicio de los síntomas.

Los criterios de exclusión fueron: ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) previo a la aleatorización, más de 4 días desde la fecha de inicio de síntomas antes de la aleatorización, embarazo, lactancia, hipersensibilidad mayor a los BRA (por ejemplo, anafilaxia o angioedema), presión arterial sistólica <100 mm Hg, potasio sérico superior a 5,5 mEq / L, AST y / o ALT > 3 veces el límite superior normal, creatinina sérica superior a 3 mg / dL, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o ARA al ingreso. Los pacientes que ya recibían IECA o ARB fueron excluidos del estudio según el protocolo. Se continuaron los bloqueadores de canales de calcio, betabloqueantes y / o diuréticos, y no se hizo un ajuste a estos fármacos.

2.4. Aleatorización e intervención

Los pacientes fueron asignados al azar en una proporción de 1:1 para recibir atención estándar (grupo de control), o atención estándar más telmisartán 80 mg dos veces al día, durante 14 días o hasta el alta. Se realizó aleatorización simple utilizando el sitio web GraphPad QuickCalcs por un estadístico sin contacto con la atención al paciente (MVS). LNN y MD accedieron a la secuencia de aleatorización y a los participantes asignados a las intervenciones inmediatamente después de la inscripción independiente por parte de RG, MCR, FW, AA y JC. Los pacientes que recibieron plasma de pacientes convalecientes fueron censurados a partir de la fecha de administración del plasma.

2.5. Resultados

Se eligió la reducción de los niveles de proteína C reactiva en los días 5 y 8 como resultado primario.

Los resultados secundarios incluyeron el ingreso a la UCI dentro de los 15 y 30 días posteriores a la aleatorización, el requerimiento de ventilación mecánica (VM) dentro de los 15 y 30 días posteriores a la aleatorización, muerte dentro de los 15 y 30 días desde la aleatorización, y el resultado compuesto de ingreso en UCI, VM o muerte dentro de los 15 y 30 días de la aleatorización, proporción de pacientes que no requieren oxígeno suplementario en el día 15, tiempo desde la aleatorización hasta el alta hasta el día 15 de la aleatorización y diferencias significativas en los niveles de LDH en el día 5 y 8. Todos los resultados del ensayo fueron evaluados por los investigadores del sitio, que estaban al tanto del grupo de asignación del ensayo. La construcción de la base de datos fue realizada por FP y MVS. La curaduría estuvo a cargo de RR.

2.6. Cálculo del tamaño de la muestra y cambios de protocolo

Para los cálculos del tamaño de la muestra, usamos nuestro nivel de resultado principal como referencia (PCR) y un modelo de medidas repetidas. Los cálculos fueron hechos usando GLIMMPSE (Potencia de modelo mixto lineal general y Sample Size) [23], disponible gratuitamente en <https://glimmpse.samplesizeshop.org/>. Determinamos una potencia de 0,80 y una tasa de error de tipo I de 0,05 y eligió la prueba Hotelling Lawley Trace. Asumimos un nivel inicial de PCR de 6 mg / dl en ambos grupos, con una elevación el día 5 en el grupo de control (hasta 7,2 mg / dL, 20% más) y una reducción en el grupo de telmisartán a 3,6 mg / dl (40% menos). Entonces asumimos que el valor medio disminuyó el día 8 en ambos grupos. La desviación estándar inicial se estableció en 3,3 mg / dl. Teniendo en cuenta la variabilidad de estos supuestos, utilizamos un factor de escala de 0,5 para la media y 2 para la desviación estándar. Aunque los niveles séricos de PCR se pueden utilizar como un factor independiente para predecir la gravedad y la progresión de la enfermedad [6,7], este nivel de reducción de la PCR fue un objetivo diferencial. Obtuvimos una muestra de población total de 390 participantes (195 en cada grupo), que aproximamos aproximadamente a 400 (200 en cada grupo). No se hizo un margen de tolerancia para ajustar el tamaño de la muestra sobre la base de un análisis intermedio.

Los cambios en el protocolo se muestran en la **Tabla S1**. El diseño inicial incluyó la comparación del nivel de PCR en el día 8 y 15. Sin embargo, dada la evolución clínica de la población de estudio (es decir, tiempo medio hasta el alta en el grupo de control) y la dinámica de la PCR en los pacientes con Covid-19, las mediciones se realizaron el día 5 y el día 8 para proporcionar un conjunto de datos más completo, ya que muchos pacientes serían dados de alta antes del día 15. Por lo tanto, los puntos finales se restablecieron en el día 5 y 8. La ocurrencia del resultado compuesto de ingreso en UCI, VM o muerte entre aleatorización y los 15 y 30 días, la proporción de los pacientes que no requirieron oxígeno suplementario el día 15 y el tiempo hasta el alta desde la aleatorización a los 15 días, también se agregaron como resultados secundarios en ese punto.

2.7. análisis estadístico

Este es un ensayo aleatorio, de etiqueta abierta, de 2 brazos, que prueba una hipótesis de superioridad con una tasa de error de tipo I bilateral de 0,05. El análisis descriptivo se realizó utilizando las estadísticas de resumen adecuadas (por ejemplo, proporciones para datos categóricos, medias con un 95% de intervalos de confianza para los datos continuos, mediana para los datos de tiempo transcurrido hasta el evento). La comparación de los niveles de PCR y lactato deshidrogenasa (LDH) en el día 1, 5 y 8 se analizaron ajustando un modelo mixto.

Los cambios medios con respecto al valor inicial se analizaron mediante medidas repetidas basadas en máxima verosimilitud (REML) con un alfa de 0,05. No se asumió la esfericidad y se utilizó la corrección de Geisser-Greenhouse. Los análisis incluyeron el efecto fijo y categórico del tratamiento, el tiempo transcurrido de tratamiento y el tratamiento por tiempo de interacción [24]. Se realizaron múltiples comparaciones entre los valores de PCR en diferentes tiempos de tratamiento y los valores de P corregidos, utilizando pruebas de hipótesis estadísticas con el método de prueba de comparaciones múltiples de Holm-Sidak [25]. No se tuvo en cuenta la deserción.

El análisis del tiempo hasta el alta se realizó calculando las proporciones con el método de Kaplan Meier, y las curvas resultantes se compararon mediante una prueba de rango logarítmico. Las diferencias en proporciones (UCI, VM, muerte, necesidad de suplementación

de oxígeno en el día 15) fueron comparados por la prueba exacta de Fisher. Utilizando modelos de regresión logística multivariante, evaluamos la asociación entre la mortalidad a 30 días y la edad, género, PCR inicial, grupo de tratamiento, requerimiento de O₂ en el momento de la aleatorización y presencia de comorbilidades (definido por la suma de un punto por presencia de hipertensión, enfermedad coronaria, obesidad, diabetes o enfermedad crónica enfermedad pulmonar obstructiva [EPOC]). En modelos ajustados, cada variable independiente se ajustó para todas las demás. Los análisis fueron realizados con GraphPad Prism versión 8.4.3 (686) para Windows.

Se realizó un primer análisis intermedio el 31 de julio del 2020 con 82 pacientes. Se realizó un segundo análisis intermedio en el momento enrolamiento de 140 pacientes el 12 de septiembre del 2020. Se planeó un tercer análisis intermedio después de la acumulación de 200 pacientes. Se definió la indicación de una parada anticipada por eficacia al alcanzar diferencias significativas entre los grupos en nuestro principal resultado. Para controlar a través de análisis repetidos para el error tipo I, establecido en 0.05, se definieron los valores críticos para las pruebas intermedias basado en los límites de O'Brien-Fleming. Se llevó a cabo un análisis intermedio publicado por FP y revisado por RPR y MVS. Ninguno de estos miembros participó en actividades en el sitio, como la recopilación de datos, la inscripción y tratamiento. No se compartió información específica de los datos sobre cómo manejar el ensayo, gestionar los pacientes individuales del estudio o realizar las evaluaciones del estudio con los investigadores in situ. Después del segundo análisis intermedio, RPR, MD, FP y LNN tomaron una decisión pragmática para detener el ensayo en 162 pacientes (30 de octubre del 2020) debido a una fuerte disminución en el reclutamiento de pacientes.

Papel de la fuente de financiación: la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, brindó soporte material a través del permiso para usar Instalaciones del Hospital de Clínicas para realizar el ensayo. Además, todas las pruebas bioquímicas del Hospital de Clínicas se realizaron en su Laboratorio Central. El Hospital Español de Buenos Aires proporcionó apoyo material mediante el permiso para utilizar sus instalaciones para realizar el ensayo. Todos los ensayos bioquímicos en este sitio se llevaron a cabo en el Laboratorio Central del Hospital Español. El laboratorio Elea Phoenix proporcionó las tabletas de telmisartán utilizadas para el estudio, proporcionó el apoyo para las tarifas de publicación y la asistencia en la presentación del registro de este ensayo a www.ClinicalTrials.com.

Los patrocinadores no tuvieron ningún papel en el diseño de este estudio ni tampoco acceso a los datos ni ningún papel durante su ejecución, análisis, interpretación de los datos, o la decisión de enviar los resultados. FP, MVS y RPR tuvieron acceso al conjunto de datos. La decisión de enviar para publicación fue tomada por RPR, FP, MD y LNN.

3. Resultados

3.1. Características de los participantes

Reclutamos a 162 participantes con Covid-19 confirmado. El número de pacientes inscriptos fue de 107 y 55 en el sitio 1 y el sitio 2, respectivamente. Un total de 80 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir telmisartán y 82 pacientes para recibir atención estándar (grupo de control) (**Figura 1**). Se excluyeron 4 pacientes después de la aleatorización (3 pacientes cumplieron criterios de exclusión y 1 paciente no recibió el tratamiento).

El primer paciente fue aleatorizado el 14 de mayo de 2020. No se inscribieron pacientes después del 30 de octubre debido a una fuerte reducción en los casos en Ciudad Autónoma de

Buenos Aires, Argentina; El seguimiento terminó el 30 de noviembre. En esta etapa, se tomó una decisión pragmática de finalizar el estudio. Las características demográficas y clínicas de los participantes se muestran en la **Tabla 1**. Los análisis de los resultados del primer periodo intermedio se presentaron previamente como un informe preliminar [26]. Se puede encontrar una breve descripción de los resultados preliminares en el **Apéndice**.

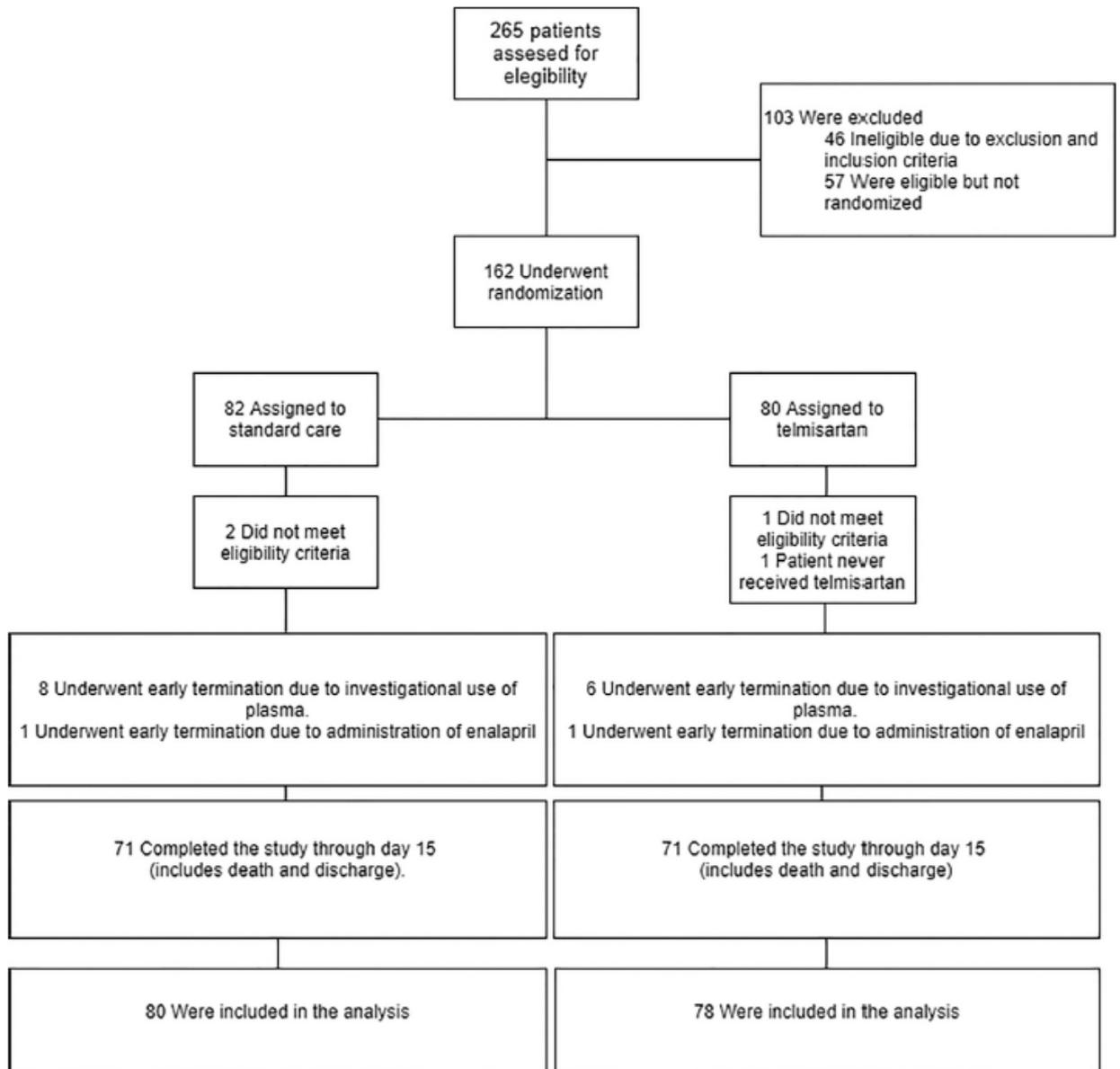


Fig. 1. Trial profile.

Table 1

Demographic and clinical characteristics at baseline. COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; CRP, C-reactive protein; LDH, lactate dehydrogenase. ESR, Erythrocyte Sedimentation Rate; LMWH, low molecular weight heparin.

Characteristic	Standard care	Telmisartan added to standard care
Age -yr	66.9 ± 17.2 [n = 80]	63.7 ± 17.0 [n = 78]
Female – no (%)	45 (56.3) [n = 80]	29 (37.2) [n = 78]
Coexisting conditions – no (%)		
Hypertension	35 (43.8) [n = 80]	35 (44.9) [n = 78]
Beta blockers	19 (23.8) [n = 80]	16 (20.5) [n = 78]
Calcium channel blockers	12 (15.0) [n = 80]	12 (15.4) [n = 78]
Diuretics	6 (7.5) [n = 80]	6 (7.7) [n = 78]
COPD	10 (12.5) [n = 80]	8 (10.3) [n = 78]
Diabetes	14 (17.5) [n = 80]	16 (20.5) [n = 78]
Oral hypoglycemics	8 (10.0) [n = 80]	6 (7.7) [n = 78]
Insulin	12 (15.0) [n = 80]	13 (16.7) [n = 78]
Obesity	8 (10.0) [n = 80]	16 (20.5) [n = 78]
Dyslipemia	12 (15.0) [n = 80]	14 (18.0) [n = 78]
Stroke	4 (5.0) [n = 80]	7 (9.0) [n = 78]
Asthma	3 (3.8) [n = 80]	2 (2.6) [n = 78]
Chronic kidney disease	0 (0) [n = 80]	5 (6.4) [n = 78]
Clinical characteristics at admission		
Required supplementary O ₂ - no (%)	51 (66.2) [n = 77]	55 (70.5) [n = 78]
Respiratory rate (bpm) mean ± SD	19.7 ± 3.1 [n = 36]	19.45 ± 2.0 [n = 40]
CRP (mg/dL) median (Q1 to Q3)	3.59 (1.27 to 6.23) [n = 80]	6.53 (3.38 to 12.11) [n = 74]
Lymphocyte count (10 ³ /μL) median (Q1 to Q3)	1.09 (0.79 to 1.49) [n = 76]	1.04 (0.74 to 1.54) [n = 71]
Platelet count (10 ³ /μL) median (Q1 to Q3)	214 (177 to 264) [n = 78]	199 (140 to 297) [n = 71]
Neutrophil to lymphocyte ratio median (Q1 to Q3)	2.91 (1.92 to 7.12) [n = 76]	3.40 (2.29 to 8.07) [n = 71]
LDH (U/L) median (Q1 to Q3)	483.5 (375.5 to 565.0) [n = 72]	513 (420 to 684) [n = 64]
ESR (mm/h) median (Q1 to Q3)	40.0 (27.5–66.0) [n = 76]	48.0 ± (27.0 to 84.0) [70]
D-Dimer (μg/mL) median (Q1 to Q3)	0.97 (0.55 to 2.19) [n = 42]	0.79 (0.45 to 1.50) [n = 37]
Ferritin (ng/mL) median (Q1 to Q3)	505.0 (227.0 to 1247.0) [n = 38]	775 (449.9 to 1479.5) [n = 36]
Standard care- no (%)		
Dexamethasone	41 (51.3)	39 (50.0) [n = 78]
LMWH	60 (75.0)	56 (71.8) [n = 78]
Antibiotic therapy	51 (63.8)	55 (70.5) [n = 78]

3.2. Medidas de resultado primarias

Los niveles séricos de PCR absoluta basales fueron $5,53 \pm 6,19$ mg / dL (95% IC 6,91 a 4,15, n = 80) y $9,04 \pm 7,69$ (IC del 95%: 9,04 a 10,82, n = 74) en las ramas de atención estándar sola, y telmisartán agregado a la atención estándar, respectivamente (todos los valores se expresan como media \pm DE). En el día 5, los pacientes en el grupo de telmisartán agregado la de atención estándar tuvieron un menor nivel absoluto de PCR en suero que los pacientes del grupo de atención estándar sola (atención estándar $6,06 \pm 6,95$ mg / dL, 95% CI 7,79 a 4,35, n = 66; telmisartán agregado a la atención estándar $3,83 \pm 5,08$ mg / dL, IC del 95%: 5,08 a 2,59, n = 66, p = 0.038, **Tabla 2** y **Fig. S1a**).

Además, los niveles séricos de PCR fueron menores en el día 8 en los pacientes tratados con telmisartán, que en los grupos de atención estándar (control: $6,30 \pm 8,19$ mg / dL, IC del 95% 8,79 a 3,81, n = 44; telmisartán: $2,37 \pm 3,47$ mg / dL, IC del 95% 3,44 a 1,30, n = 43, p = 0,0098, **Tabla 2** y **Fig. S1a**).

Constantemente, los niveles séricos del día 5 y 8 expresados como porcentaje del día 0 se muestran en la Fig. S1b (día 5: atención estándar PCR $5.5 \pm 122.2\%$, 95% CI 35.73 a 24.82, n = 66; telmisartán agregado a la atención estándar $57.6 \pm 56.2\%$, IC del 95% 43.83 a 71,46, n = 66; día 8: atención estándar CRP $13,9 \pm 148,2\%$, IC del 95% 58,96 a 31,14, n = 44; PCR de telmisartán agregado a la atención estándar $73,82 \pm 38,41\%$, IC del 95%: 62,00 a 85,64, n = 43, **Fig. S1b**).

Los efectos de telmisartán en los niveles de PCR de pacientes tratados con y sin dexametasona se muestran en la **Tabla S3**.

Table 2
Serum CRP levels in patients treated with telmisartan plus standard care and standard care alone at day 5 and day 8 after randomization. Data expressed as mg/dL.

	Standard care				Telmisartan added to standard care						
	mean (mg/dL)	SD	95% CI	n	mean (mg/dL)	SD	95% CI	n	means difference (mg/dL)	Standard error of difference	P-value
day 5	6.06	6.95	7.79 to 4.35	66	3.83	5.08	5.08 to 2.59	66	2.23	1.06	0.038
day 8	6.30	8.19	8.79 to 3.81	44	2.37	3.47	3.44 to 1.30	43	3.93	1.34	0.0098

3.3. Medidas de resultado secundarias

Los resultados de los 158 participantes analizados (78 asignados a telmisartán y 80 asignados a la atención estándar) indicaron que aquellos que recibieron telmisartán tuvieron un tiempo medio de alta de 9 días, en comparación con los 15 días de los que recibieron atención estándar (rango logarítmico (Mantel-Cox) p < 0,0001), la razón de riesgo (log-rank) para el alta telmisartán / control 2,193 (IC del 95%, 1,46 a 3,31) (**Figura 2**, **Tabla 3**).

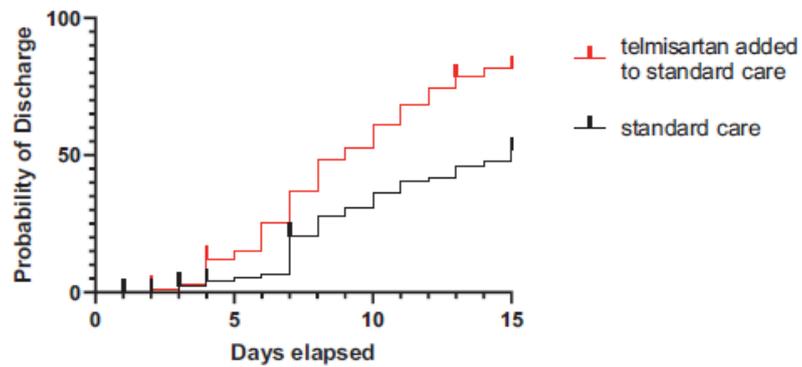
Los efectos del telmisartán sobre la probabilidad de alta de los pacientes tratados con y sin dexametasona se muestran en la **Fig. S2**. La proporción de pacientes hospitalizados que no necesitaban O2 suplementario el día 15 fue mayor en el grupo de telmisartán (4 de 6) que en el grupo de control (1 de cada 17; riesgo relativo 2,82; IC del 95%: 1,309 a 9,765; p = 0,0078) (**Tabla 3**).

Se redujo la ocurrencia de muerte al día 30 después de la aleatorización en el grupo tratado con telmisartán (control 22,54%, 16 de 71 participantes; telmisartán 4,29%, 3 de 70 participantes; riesgo relativo 5,26, IC del 95%: 1,741 a 16,42; $p = 0,0023$).

Además, la ocurrencia del resultado compuesto de ingreso a UCI, VM o muerte se redujo con el tratamiento con telmisartán en el día 15 ($p = 0,025$) y día 30 ($p = 0,0058$) después de la aleatorización (**Tabla 4**).

No se observaron diferencias en los niveles absolutos y de diferencia de LDH a los 5 y 8 días entre telmisartán y los grupos de control (**Fig. S3**).

No se observaron diferencias en la presión arterial, el potasio sérico, la creatinina sérica o el nitrógeno ureico en sangre entre los grupos telmisartán y de control el día 5 ni el día 8 (**Tablas 5, S4, S5 y S6**). Los índices hematológicos y los biomarcadores adicionales en el día 5 y el día 8 se muestran en el Apéndice complementario (**Fig. S4 y Tabla S7**).



Days elapsed	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Standard care																
At risk	80	80	79	78	73	69	68	67	56	51	49	45	42	41	38	37
Censored		1	1	3	3			1								34
Events				2	1	1	1	10	5	2	4	3	1	3	1	3
Telmisartan added to standard care																
At risk	78	78	77	73	71	61	59	52	44	36	33	27	22	18	14	12
Censored		1	3	1	3									1		12
Events			1	1	7	2	7	8	8	3	6	5	4	3	2	

Fig. 2. Probability of discharge up to day 15 after randomization in standard care (black) and telmisartan added to standard care treated participants (red). Vertical lines indicate censored points. Discharge curve and table were generated by the Kaplan–Meier method (For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.).

Table 3
Clinical evolution at 15 days.

	control	telmisartan
No. of hospital discharges by day 15 (%)	37 (46.3)	57 (73.1)
Median time to discharge (days)	15	9
Hazard ratio - discharge telmisartan/control (95% CI)	2.193 (1.455 to 3.307)	
Proportion of hospitalized patients not needing supplementary O ₂ at day 15	1/17	4/6*

* $p = 0.0078$.

Table 4
Death, intensive care unit (ICU) admission and mechanical ventilation (MV) in standard care and telmisartan added to standard care at 15 and 30 days after randomization.

	No of events/participants at risk (%)		Relative risk (95% CI)
	standard care	telmisartan added to standard care	
death by day 15	10/71 (14.08)	3/70 (4.29)	0.30 (0.09 to 0.97)
death by day 30	16/71 (22.54)	3/70 (4.29)	0.19 (0.06 to 0.57)
ICU admission by day 15	15/80 (18.75)	6/78 (7.69)	0.41 (0.17 to 0.97)
ICU admission by day 30	15/80 (18.75)	6/78 (7.69)	0.41 (0.17 to 0.97)
MV by day 15	4/80 (5.00)	4/78 (5.13)	1.03 (0.29 to 3.63)
MV by day 30	4/80 (5.00)	4/78 (5.13)	1.03 (0.29 to 3.63)
death, ICU admission or MV by day 15	21/80 (26.25)	9/78 (11.54)	0.44 (0.22 to 0.88)
death, ICU admission or MV by day 30	24/80 (30.00)	9/78 (11.54)	0.38 (0.19 to 0.75)

Table 5
Blood pressure measured in mmHg of enrolled patients at baseline, day 5 and day 8 after randomization by treatment group.

	Blood pressure					
	Baseline		Day 5		Day 8	
	Systolic Mean \pm SD (n)	Diastolic Mean \pm SD (n)	Systolic Mean \pm SD (n)	Diastolic Mean \pm SD (n)	Systolic Mean \pm SD (n)	Diastolic Mean \pm SD (n)
Standard care	120.0 \pm 14.5 (73)	70.5 \pm 8.1 (73)	118.7 \pm 10.8 (67)	70.1 \pm 7.2 (67)	116.8 \pm 13.7 (48)	69.7 \pm 8.9 (48)
Telmisartan added to standard care	122.2 \pm 11.32 (74)	72.4 \pm 9.1 (74)	118.7 \pm 12.0 (69)	69.6 \pm 7.1 (69)	115.9 \pm 13.4 (49)	69.4 \pm 8.6 (49)

3.4. Análisis multivariable

Se evaluaron por modelos exploratorios de regresión logística ajustados y no ajustados la asociación de edad, sexo, PCR inicial, brazo de control, número de comorbilidades importantes y requerimiento de O₂ al ingreso con el resultado de mortalidad a los 30 días (**Tabla 6**). En estos modelos los datos faltantes para las variables específicas redujeron el tamaño de la muestra para cada modelo por 7 (n final = 137). Los participantes tenían más probabilidades de haber muerto en los 30 días después del ingreso si estaban en el brazo de control (OR = 7,449; IC del 95%: 2,197 a 34,96).

Table 6
Unadjusted and adjusted logistic regression model for death at 30 days.

Variable	Death by day 30, OR (95% CI)			
	Unadjusted		Adjusted	
Age	1.039	(1.006 to 1.080)	1.033	(0.9969 to 1.077)
CPR at randomization	1.012	(0.9436 to 1.074)	1.025	(0.9459 to 1.104)
Standard care	7.27	(2.294 to 32.31)	7.449	(2.197 to 34.96)
Male	0.7786	(0.2941 to 2.014)	1.095	(0.3748 to 3.169)
O2 requirement at randomization	1.675	(0.6023 to 5.435)	1.983	(0.6380 to 7.093)
Sum of comorbidities	1.184	(0.7080 to 1.928)	1.097	(0.6051 to 1.945)

4. Discusión

Este ensayo clínico multicéntrico abierto, aleatorizado, de dos brazos sugiere que una terapia con ARB podría ser eficaz en el tratamiento del Covid-19.

Los pacientes del grupo de telmisartán (80 mg dos veces al día) tuvieron un menor nivel absoluto de PCR en suero que los pacientes del grupo de control en los días 5 y 8 (resultado primario).

Teniendo en cuenta que la PCR basal fue mayor en el brazo de telmisartán, el tratamiento con el antagonista del receptor AT-1 resultó en una inversión de la PCR en los días 5 y 8. En el presente estudio, las diferencias observadas en los niveles plasmáticos de PCR entre telmisartán y los grupos de control sugieren un efecto antiinflamatorio del ARB. Este efecto puede haber sido clínicamente relevante, considerando que los pacientes con niveles altos de PCR tienen más probabilidades de tener complicaciones graves [27]. De acuerdo con esta hipótesis, los pacientes que recibieron telmisartán agregado a la atención estándar tuvieron un tiempo medio hasta el alta de 9 días, en comparación con 15 días en aquellos que recibieron solo el cuidado estándar. Además, la proporción de pacientes hospitalizados que no necesitaron O₂ suplementario en el día 15 fue mayor en el grupo de telmisartán que en el grupo control. Más importante aún, la mortalidad el día 30 después de la aleatorización se redujo en el grupo tratado con telmisartán.

Para evaluar la participación del sistema renina angiotensina aldosterona en la inflamación sistémica, y en la evolución clínica de los pacientes hospitalizados con Covid-19, este protocolo fue diseñado con telmisartán, un bloqueante del receptor AT1 [21,22]. El análisis comparativo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los ARB distingue claramente al telmisartán como la mejor herramienta farmacológica para obtener un efecto de bloqueo marcado y permanente de los receptores AT1, dependiendo de la dosis diaria administrada [22]. El telmisartán, que se absorbe bien después de la administración oral, es el ARA con la vida media plasmática más larga (24 h) entre sus congéneres (losartán 2 horas, valsartán 6 horas, candesartán 6 horas, irbesartán 11:15 horas y olmesartán 13 horas) [28], lo que promueve una concentración en los tejidos efectores con una menor variabilidad entre los intervalos de cada administración; alcanza las concentraciones tisulares más altas debido a su alta solubilidad en lípidos y un alto volumen de distribución (500 L, marcadamente mayor

que los obtenidos por los ARB restantes); y se disocia más lentamente después de unirse al receptor AT1, causando un aparente bloqueo irreversible [28,29]. Además, el telmisartan es el único ARB que exhibe una actividad agonista parcial sobre el Receptor gamma del proliferador de peroxisoma activado (PPAR-gamma), y diferentes investigaciones indican que su activación tiene propiedades antiinflamatorias y efectos antifibróticos en muchos órganos [30,31].

Se ha demostrado que los niveles de angiotensina II plasmática [5] y la aldosterona [14] están marcadamente elevados y se correlacionan con la gravedad en los pacientes con Covid-19. Estos hallazgos añaden apoyo a la justificación de un enfoque de dosis alta para los ARB en el Covid-19 (a mayor concentración en la biofase del agonista, mayor la dosis del antagonista). El escenario de dosis alta es posible debido al perfil de seguridad de esta clase terapéutica; los ARB son generalmente bien tolerados, sin reacciones adversas específicas de clase conocidas [32]. En este sentido, estudios previos apoyan el uso de "altas" dosis de telmisartán. Stangier y col. han demostrado que la incidencia de eventos adversos fue baja (que generalmente fueron de naturaleza inespecífica y leves en intensidad) en los pacientes normotensos de todas las edades, incluso en dosis únicas altas de 160 mg I.V o en dosis múltiples (7 días) de 320 mg / día administrado oralmente [33]; Aranda y col. utilizado 80 mg dos veces al día en pacientes no diabéticos hipertensos con nefropatías durante 2 años, y observaron una excelente tolerabilidad clínica y bioquímica [34], y McGill et al., utilizando 160 mg una vez al día durante 8 semanas como monoterapia o en combinación con hidroclorotiazida, registraron que la terapia era segura y bien tolerada [35]. Además de los resultados presentados anteriormente, el efecto del telmisartán en la presión arterial sistólica y diastólica los días 5 y 8 (**Tabla 5**) observado en nuestro ensayo es similar al publicados por Fogari et al. en los pacientes diabéticos hipertensos con microalbuminuria después de 48 semanas en tratamiento con la asociación de telmisartán 160 mg / día más amlodipina 2,5 mg [36]. Por otro lado, en este estudio se observó que la mayor tasa de excreción de albúmina urinaria para una mayor dosis de telmisartán (160 mg / día) fue independiente de la reducción de la presión arterial sistémica (la dosis máxima para este efecto fue de 80 mg / día). El papel de la inflamación en la patogénesis de la enfermedad renal crónica y la progresión se ha reconocido desde finales de la década de 1990 y la microalbuminuria es una indicación de un proceso inflamatorio de bajo nivel en curso.

Aranda y col. [34] también observó que la disminución de la proteinuria fue más pronunciada con una dosis "alta" (80 mg dos veces al día) de telmisartán en comparación con "estándar" (80 mg una vez al día). Estos resultados sugieren que la dosis antiinflamatoria máxima de telmisartán podría ser superior a su dosis antihipertensiva máxima recomendada (80 mg / día), por lo que proporciona un apoyo adicional a la justificación de la alta dosis de telmisartán en nuestro estudio (160 mg / día).

Las principales limitaciones del estudio son la falta de cegamiento y de placebo, la exclusión de pacientes de UCI en la aleatorización y el bajo número de los pacientes inscritos. Otra limitación es la restricción a los pacientes por un tiempo relativamente corto desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización. Es posible que la eficacia clínica de la aplicación de un BRA pueda estar condicionado por el lapso entre el inicio del proceso inflamatorio inducido por el SARS-CoV-2 y el momento de su administración.

Basado en nuestra hipótesis, el propósito del protocolo era tratar a los pacientes con Covid-19 en la etapa inicial del desarrollo del proceso inflamatorio causado por el aumento de las concentraciones tisulares de angiotensina II. Además, dado que la notificación de síntomas es muy subjetiva, no podemos descartar que algunos pacientes pudieran haber tenido una

curso de la enfermedad más largo en la aleatorización. Sin embargo, creemos que no existen diferencias entre brazos en este aspecto. Son necesarios estudios adicionales para determinar si los efectos del telmisartán se limitan a esta ventana de tiempo o si su uso puede expandirse a pacientes con una evolución de la enfermedad más larga.

Además, los pacientes asignados al azar a telmisartán tenían más probabilidades de ser hombres y de tener una PCR más alta al inicio del estudio. Estos desequilibrios pueden haber atemperado el efecto observado del telmisartán, ya que el sexo masculino ha sido identificado como un factor de riesgo de muerte e ingreso en la UCI [37].

Por último, no se hizo una previsión para tener en cuenta el potencial sesgo operacional introducido por un equipo familiarizado con la trayectoria de los resultados después del primer análisis intermedio.

Por lo tanto, son necesarios estudios adicionales que empleen telmisartán para la confirmación de nuestros resultados y para definir su verdadero valor terapéutico como herramienta en el Covid-19.

En síntesis, los presentes resultados apoyan la implicación del sistema renina angiotensina en el proceso inflamatorio observado en los pacientes con Covid-19 hospitalizados y sugiere que el ARB telmisartán, un conocido, seguro y económico fármaco antihipertensivo, administrado en dosis altas, podría reducir la morbilidad y la mortalidad en los pacientes hospitalizados infectados con SARS-CoV-2.

5. Intercambio de datos

Los datos de los participantes individuales que subyacen a los resultados informados en este artículo, después de la desidentificación (texto, tablas, figuras y apéndices) estarán disponibles tras su publicación durante 5 años en un sitio web de terceros (DOI: 10.5281/zenodo.3970223)

6. Referencias

[1] Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol* 2020;94(7):127–47.

[2] Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens* 2007;21(1):20–7.

[3] Cardoso VG, Gonçalves GL, Costa-Pessoa JM, Thieme K, Lins BB, Casare FAM, et al. Angiotensin II-induced podocyte apoptosis is mediated by endoplasmic reticulum stress/PKC- δ /p38 MAPK pathway activation and through increased Na⁺/H⁺ exchanger isoform 1 activity. *BMC Nephrol* 2018;19(1).

[4] Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(2):116–29.

- [5] Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):364–74.
- [6] Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127:104370.
- [7] Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* 2020;927:856–62.
- [8] Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;81(5):537–40.
- [9] Franco R, Rivas-Santisteban R, Serrano-Marín J, Rodríguez-Pérez AI, Labandeira-García JL, Navarro G. SARS-CoV-2 as a factor to disbalance the renin-angiotensin system: a suspect in the case of exacerbated IL-6 production. *J Immunol* 2020;205(5):1198.
- [10] Minato T., Hoshizaki, M., Yamaguchi, T., An, J., Niiyama, M., Nirasawa, S., Asaka, M. N., Fuk-Woo Chan, J., Imai, M., Takahashi, S., Utsumi, D., Kwok-Man Poon, V., Yasuhara, A., Chung-Sing Chan, C., Motoyama, S., Nagata, S., Penninger, J.M., Kamada, H., Yuen, K., Kawaoka, Y., Yasutomi, Y., Imai, Y., Kuba K. ACE2-like carboxypeptidase B38-CAP protects from SARS-CoV-2-induced lung injury. DOI 10.1203/rs3rs-124634/v1. 2020.
- [11] Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):769–77.
- [12] Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1334–49.
- [13] Patra T, Meyer K, Geerling L, Isbell TS, Hoft DF, Brien J, et al. SARS-CoV-2 spike protein promotes IL-6 trans-signaling by activation of angiotensin II receptor signaling in epithelial cells. *PLoS Pathog* 2020;16(12) e1009128-e.
- [14] Villard O, Morquin D, Molinari N, Raingeard I, Nagot N, Cristol J-P, et al. The plasmatic aldosterone and C-reactive protein levels, and the severity of Covid-19: the dyhor-19 Study. *J Clin Med* 2020;9(7) 2315-.
- [15] Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of renin-angiotensin-aldosterone-system (RAAS)-inhibitor effect on COVID-19 outcome: a meta-analysis. *J Infect* 2020;81(2):276–81. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.052.
- [16] Guo X, Zhu Y, Hong Y. Decreased mortality of COVID-19 with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors therapy in patients with hypertension: a meta-analysis. *Hypertension* 2020;76:e13–4 (Dallas, Tex: 1979). doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15572.
- [17] Lam KW, Chow KW, Vo J, Hou W, Li H, Richman PS, 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):1256–64.

- [18] Yan F, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Lv J, et al. Antihypertensive drugs are associated with reduced fatal outcomes and improved clinical characteristics in elderly COVID-19 patients. *Cell Discov* 2020;6(1):77.
- [19] Cipp_a PE, Cugnata F, Ferrari P, Brombin C, Ruinelli L, Bianchi G, et al. A data-driven approach to identify risk profiles and protective drugs in COVID-19. *Proc Natl Acad Sci* 2021;118(1):e2016877118.
- [20] Baral R, Tsampasian V, Debski M, Moran B, Garg P, Clark A, 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 -e.
- [21] 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.
- [22] Rothlin RP, Duarte M, Pelorosso FG, Nicolosi L, Salgado MV, Vetulli HM, et al. Angiotensin receptor blockers for COVID-19: pathophysiological and pharmacological considerations about ongoing and future prospective clinical trials. *Front Pharmacol* 2021;12:603736.
- [23] Kreidler SM, Muller KE, Grunwald GK, Ringham BM, Coker-Dukowitz ZT, Sakhadeo UR, et al. GLIMMPSE: online power computation for linear models with and without a baseline covariate. *J Stat Softw* 2013;54(10):i10.
- [24] H€ackl S, Koch A, Lasch F. Empirical evaluation of the implementation of the EMA guideline on missing data in confirmatory clinical trials: specification of mixed models for longitudinal data in study protocols. *Pharm Stat* 2019;18(6):636–44.
- [25] Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand J Stat* 1979;6(2):65–70.
- [26] Duarte M., Pelorosso F.G., Nicolosi L., Salgado M.V., Vetulli H., Aquieri A., et al. Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: an open randomized clinical trial. Preliminary report. medRxiv. 2020:2020.08.04.20167205-2020.08.04.
- [27] Chen W, Zheng KI, Liu S, Yan Z, Xu C, Qiao Z. Plasma CRP level is positively associated with the severity of COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020;19 (1):18.
- [28] 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;65:809–48.
- [29] Kakuta H, Sudoh K, Sasamata M, Yamagishi S. Telmisartan has the strongest binding affinity to angiotensin II type 1 receptor: comparison with other angiotensin II type 1 receptor blockers. *Int J Clin Pharmacol Res* 2005;25 (1):41–6.
- [30] Nobs SP, Kopf M. PPAR-g in innate and adaptive lung immunity. *J Leukoc Biol* 2018;104(4):737–41.

- [31] Villapol S. Roles of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on brain and peripheral inflammation. *Cell Mol Neurobiol* 2018;38(1):121–32.
- [32] Schumacher H, Mancina G. The safety profile of telmisartan as monotherapy or combined with hydrochlorothiazide: a retrospective analysis of 50 studies. *Blood Press* 2008;17(1):32–40 SUPPL.
- [33] Stangier J, Su CAPF, 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.
- [34] Aranda P, Segura J, Ruilope LM, Aranda FJ, Frutos MA, Lopez V, et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005;46(6):1074–9.
- [35] McGill JB, Reilly PA. Telmisartan plus hydrochlorothiazide versus telmisartan or hydrochlorothiazide monotherapy in patients with mild to moderate hypertension: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2001;23(6):833–50.
- [36] Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Preti P, Lazzari P, Destro M, et al. Effect of telmisartan + amlodipine combination at different doses on urinary albumin excretion in hypertensive diabetic patients with microalbuminuria. *Am J Hypertens* 2007;20(4):417–22.
- [37] Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun* 2020;11(1):6317.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)