

## **REPORTE BREVE N° 08**

# **USO DE INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECA) Y ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA II (ARA II) E INFECCIÓN POR COVID-19**

*Última actualización: 21 de marzo de 2020*

## USO DE IECAS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID-19

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) son productos farmacéuticos útiles para el control de la presión arterial en pacientes hipertensos. Estas tecnologías actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, compitiendo de forma específica y reversible con la enzima que convierte la angiotensina I a angiotensina II (péptido que produce un efecto vasoconstrictor y natriurético); así, se produce una disminución de la presión arterial (Maroto 2000).

Se viene planteando a la fecha que el COVID-19 (SARS-CoV-2) se une a sus células diana a través de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2), enzima expresada por las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón, y vasos sanguíneos. Los reportes de casos de pacientes con COVID-19 señalan que, entre las principales comorbilidades de estos pacientes se encuentra la hipertensión arterial, los cuales eran tratados con IECAs (Fang, Karakiulakis, and Roth 2020, Garani AR 2020).

Se señala que la expresión de ACE2 aumenta en pacientes tratados con IECAs y bloqueadores del receptor de angiotensina tipo II, lo que produciría el aumento de la expresión de ACE2, facilitándose la infección con COVID-19 (Wan et al. 2020, Ferrario et al. 2005). En base a lo descrito, algunos profesionales de la salud tienen la hipótesis que el tratamiento para la hipertensión con IECAs podría aumentar el riesgo de desarrollar COVID-19, y de igual forma, el número de pacientes con casos graves de COVID-19. Al respecto se identificó y revisó la siguiente evidencia científica:

### REVISIONES SISTEMÁTICAS SOBRE IECAs Y COVID.

No se encontró revisiones sistemáticas sobre IECAs y COVID.

### ESTUDIOS EXPERIMENTALES (ENSAYOS CLÍNICOS) SOBRE IECAs y COVID.

No se encontró estudios experimentales sobre IECAs, ARA II y COVID-19. En el portal ClinicalTrials (ClinicalTrials 2020) figuran dos ensayos clínicos: “Prognostic Factors in COVID-19 Patients Complicated With Hypertension” (NCT04272710) y “Recombinant Human Angiotensin-converting Enzyme 2 (rhACE2) as a Treatment for Patients With COVID-19” (NCT04287686). Al 21 de marzo del 2020, ambos ensayos clínicos figuran en el portal como retirados (“withdrawn”), lo que significa que fueron suspendidos antes de haber enrolado al primer paciente.

### ESTUDIOS OBSERVACIONALES SOBRE IECAs y COVID.

No se encontró estudios observacionales sobre IECA, ARA II y COVID-19.

### OTROS DOCUMENTOS SOBRE IECAS Y COVID.

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC, por sus siglas en inglés) en su *Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers (Sociedad Europea de Cardiología 2020)*, destaca la falta de evidencia que apoye el efecto perjudicial de los IECA y ARA II (antagonistas del receptor de angiotensina II) en el contexto de este brote pandémico de COVID-19 (publicado el

## USO DE IECAS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID-19

13 de marzo del 2020). ESC menciona que la hipótesis de este efecto perjudicial proviene de observaciones efectuadas durante la epidemia previa del SARS (2003), la que fuera causada por el SARS-CoV, un coronavirus distinto al COVID-19, pero que también se uniría a la enzima llamada ACE2 en las células infectadas, enzima que estaría aumentada en pacientes en tratamiento con IECA o ARA II. ESC señala que no existe evidencia sobre esta conjetura, señalando incluso que estudios en animales sugieren que estos fármacos pueden tener un efecto protector contra las complicaciones pulmonares graves de los pacientes con COVID-19, aunque a la fecha no exista resultados en humanos sobre este efecto. ESC concluye su declaración señalando la falta de evidencia sobre el efecto perjudicial de los IECA y ARA II en el brote pandémico de COVID-19, recomendando a los médicos y los pacientes continuar el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial con sus antihipertensivos habituales al no haber evidencia clínica ni científica que sugiera que los IECA y ARA II deban ser suspendidos debido a riesgo de infección por COVID-19 o en pacientes con COVID-19.

La American Heart Association (AHA), la Heart Failure Society of America (HFSA) y el American College of Cardiology (ACC) redactaron una declaración conjunta a raíz de las preocupaciones públicas (en redes sociales) sobre el uso de IECA o ARA II en pacientes con COVID-19 (HFSA, ACC, and AHA 2020) (publicado el 17 de marzo del 2020). La AHA, la HFSA y el ACC recomiendan la continuación de los IECA o ARA II para todos los pacientes ya recetados para indicaciones como insuficiencia cardíaca, hipertensión o cardiopatía isquémica. Estas organizaciones señalan que los pacientes con enfermedades cardiovasculares diagnosticados con COVID-19 deben ser evaluados antes de agregar o eliminar cualquier tratamiento y que cualquier cambio en su tratamiento debe basarse en la evidencia científica más reciente, siendo que la toma de decisiones debe ser compartida por el paciente, su médico y el equipo de atención médica. En esta declaración se señala que la evidencia no confirma la necesidad de suspender IECA o ARA II, recomendando a los médicos que consideren las necesidades individuales de cada paciente antes de realizar cambios en los regímenes de tratamiento de IECAs o ARA II. Adicionalmente, señalan que no hay resultados de estudios experimentales o clínicos que demuestren resultados beneficiosos o adversos entre los pacientes con COVID-19 que usan IECA o ARA II. Estas instituciones señalan la necesidad de priorizar la investigación para mejorar la atención de pacientes con enfermedades cardiovasculares en riesgo de contraer COVID-19.

En línea con lo recomendado por la ESC, AHA, HFSA y ACC, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL-Chile) sugiere en sus recomendaciones para la pandemia de COVID-19, en personas con hipertensión arterial que se encuentran en tratamiento con IECAs o ARA II, mantener el tratamiento antihipertensivo sin cambios respecto a indicar otros productos (Ministerio de Salud de Chile 2020). MINSAL- Chile señala que, a la fecha de su evaluación (19 de marzo del 2020), no existe evidencia que demuestre una asociación entre el uso IECAs o ARA II y el pronóstico de pacientes con COVID-19, ni en la pandemia actual de COVID-19 ni en la epidemia de SARS del 2003 (Recomendación condicional, Certeza de la evidencia muy baja).

### ANÁLISIS.

1. La evidencia sobre un efecto perjudicial del empleo de IECA o ARA II en pacientes hipertensos se sustenta en que la sobreexpresión de ACE2 por el uso de IECAs, facilitaría la infección con COVID-19, lo que incrementaría a su vez el número de casos graves por COVID-19.

**USO DE IECAS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID-19**

2. A la fecha (21 de marzo del 2020), no se dispone de evidencia de ensayos clínicos o de estudios observacionales que sustenten la necesidad de suspender el uso de IECA o ARA II en pacientes hipertensos o en pacientes hipertensos con comorbilidad por COVID-19 que usan este tipo de medicamentos.
3. A la fecha (21 de marzo del 2020), ninguna organización internacional, incluyendo instituciones como la AHA, ACC, HFSA y ESC, han establecido recomendaciones específicas para suspender el uso de IECA o ARA II en pacientes hipertensos con COVID-19, señalado estas instituciones que no existe evidencia para restringir el uso de estos medicamentos en pacientes con infección por COVID-19 y que el manejo de los pacientes debe ser realizado según las necesidades individuales de los mismos. La Organización Mundial de Salud no ha emitido pronunciamiento oficial sobre este tema.

**CONCLUSIÓN**

La recomendación de suspender la terapia con IECA o ARA II en pacientes hipertensos o en pacientes hipertensos que usan estos dos tipos de medicamentos con infección por COVID-19 se basa en la hipótesis que el tratamiento para la hipertensión con los mismos aumenta el riesgo de desarrollar COVID-19 debido a un incremento de la expresión de ACE2 por el tratamiento, y que, al incrementarse el número de pacientes con COVID-19, también incrementaría el número de casos graves por COVID-19. Sin embargo, no se dispone de resultados de ensayos clínicos o estudios observacionales que evidencien la necesidad de suspender la terapia en pacientes con hipertensión arterial o con hipertensión arterial en comorbilidad con COVID-19. Esta falta de evidencia es señalada de igual forma por instituciones como la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), American Heart Association (AHA), la Heart Failure Society of America (HFSA) y el American College of Cardiology (ACC), las que recomiendan que el manejo de los pacientes con COVID-19 en terapia con IECA y ARA II debe estar orientada según las necesidades individuales de las personas. Disponer de resultados de estudios en humanos que evalúen el uso de estos medicamentos en pacientes con COVID-19 permitirá establecer recomendaciones del uso de productos farmacéuticos de este grupo farmacológico en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, con la evidencia disponible a la fecha (21 de marzo 2020), no se sustenta la recomendación de suspender el uso de IECA o ARA II en pacientes hipertensos o en hipertensos con infección por COVID-19 que ya usan estos medicamentos.

**USO DE IECAS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE COVID-19****REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- ClinicalTrials. 2020. "Access Data." <https://clinicaltrials.gov/>.
- Fang, Lei, George Karakiulakis, and Michael Roth. 2020. "Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?" *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Ferrario, Carlos M, Jewell Jessup, Mark C Chappell, David B Averill, K Bridget Brosnihan, E Ann Tallant, Debra I Diz, and Patricia E Gallagher. 2005. "Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2." *Circulation* 111 (20):2605-2610.
- Garani AR. 2020. "Re: Preventing a covid-19 pandemic - Is there a magic bullet to save COVID-19 patients? We can give it a try!". <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-24>.
- HFSA, ACC, and AHA. 2020. "HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19." <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>.
- Maroto, Sol Díaz. 2000. "Inhibidores de la enzima angiotensina convertasa (IECA). Farmacología e indicaciones terapéuticas." *Offarm: farmacia y sociedad* 19 (3):80-88.
- Ministerio de Salud de Chile. 2020. "Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. CORONAVIRUS / COVID-19." <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/>.
- Sociedad Europea de Cardiología. 2020. "Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers." [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).
- Wan, Yushun, Jian Shang, Rachel Graham, Ralph S Baric, and Fang Li. 2020. "Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus." *Journal of virology* 94 (7).