



Uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de angiotensina II (ARA-II) en pacientes con COVID-19

PUNTOS CLAVE

- El SARS-CoV2 utiliza como receptor celular a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2).
- La hipertensión y la enfermedad coronaria se asocian con un curso grave en la infección por SARS-CoV-2.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de angiotensina II (ARA-II) se relacionan con aumento de los niveles de la ECA2.
- La evidencia es contradictoria en relación con los beneficios o riesgos asociados al uso de los IECA o ARA-II en el tratamiento de pacientes infectados por SARS-CoV-2.
- No se recomienda la suspensión o cambio de terapia de los IECA o ARA-II en pacientes crónicos hipertensos o con enfermedades cardiovasculares.

ANTECEDENTES

La enfermedad por el coronavirus (COVID-19) es una infección potencialmente severa de las vías respiratorias, que se puede presentar como un Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), y fue declarada una pandemia el 11 de marzo de 2020 por la OMS¹. Según el reporte de la OMS del 26 de abril del 2020, se han confirmado más de 2'804.796 casos en todo el mundo, con un total de 193.710 muertes por esta causa y una mortalidad del 6,9% aproximadamente².

Se han publicado algunas opciones de tratamiento; sin embargo, actualmente no se dispone de terapias con evidencia científica comprobada contra SARS-CoV-2, por lo que la atención médica es básicamente de soporte³. Entre los tratamientos se ha sugerido que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de receptores de angiotensina II (ARA-II) como el enalapril y el losartan respectivamente podrían ser beneficiosos; sin embargo, también pueden generar un riesgo adicional para los pacientes infectados por SARS-CoV-2 que experimentan neumonía.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es una cascada de péptidos vasoactivos con componentes circulantes y específicos que forman una red compleja de intersección de péptidos reguladores y contrarreguladores de la presión arterial. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es una enzima contrarreguladora clave que degrada la

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del Covid-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

angiotensina II a angiotensina 1-7, atenuando así sus efectos sobre la vasoconstricción, la retención de sodio, la fibrosis, el estrés oxidativo, entre otras al acoplarse a los receptores AT1⁴.

La ECA2 también actúa sobre la angiotensina I pero en menor intensidad produciendo la angiotensina 1-9, la misma que también posee efectos vasodilatadores y protectores al activar los receptores AT2. La ECA2 se expresa en varios tejidos como el corazón, los riñones, las células epiteliales alveolares, entre otros⁴.

PREGUNTA

¿En pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19), el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los bloqueadores de receptores de angiotensina (ARA-II) mejora o empeora su pronóstico?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica por revisores independientes en bases de datos de MEDLINE a través de PubMed, utilizando las palabras claves: angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, COVID-19. Además, se revisó consensos de expertos para manejo de COVID-19. Se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

("angiotensin-converting enzyme inhibitors"[Pharmacological Action] OR "angiotensin-converting enzyme inhibitors"[MeSH Terms] OR ("angiotensin-converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "angiotensin-converting enzyme inhibitors"[All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "converting"[All Fields] AND "enzyme"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "angiotensin converting enzyme inhibitors"[All Fields]) AND ("angiotensin receptor antagonists"[Pharmacological Action] OR "angiotensin receptor antagonists"[MeSH Terms] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "receptor"[All Fields] AND "antagonists"[All Fields]) OR "angiotensin receptor antagonists"[All Fields] OR ("angiotensin"[All Fields] AND "receptor"[All Fields] AND "blockers"[All Fields]) OR "angiotensin receptor blockers"[All Fields])) AND ("COVID-19"[All Fields] OR "COVID-2019"[All Fields] OR "severe

acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "2019-nCoV"[All Fields] OR "SARS-CoV-2"[All Fields] OR "2019nCoV"[All Fields] OR (("Wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12[PDAT] OR 2020[PDAT]))))

RESULTADOS

A partir del estudio genómico de muestras clínicas de 9 pacientes con neumonía viral en Wuhan-China, se pudo demostrar que la nueva enfermedad causada por SARS-CoV-2 usa como receptor celular a la ECA2⁵. La ECA2 juega un papel importante en el SARS, en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y en la inflamación multisistémica que presentan estos pacientes⁶. Esto se relaciona con la enfermedad COVID-19 ya que el SARS-CoV-2 ingresa a las células pulmonares después de unirse a la membrana de la ECA2⁷. Se habla que el aumento de la enzima convertidora de angiotensina y la angiotensina II pueden estar relacionadas con factores de mal pronóstico para la neumonía severa⁶.

Los IECA y los bloqueadores ARA-II al intervenir en el sistema renina – angiotensina – aldosterona pueden influir aumentando los niveles de la ECA2. En un estudio donde se analizó los niveles de angiotensina 1-7 en sangre venosa tras la administración de captopril (fármaco que pertenece al grupo de los IECA), se evidenció que 6 meses después se encontraron niveles más altos de Angiotensina 1-7⁸. Por otro lado, se menciona que los IECAs reducen las concentraciones plasmáticas de angiotensina II, que es el sustrato de ECA2⁹. Los fármacos ARA-II son cada vez más utilizados para el tratamiento de la hipertensión, estos aumentan la expresión de ECA2 de 2 a 5 veces⁹. La inhibición de los receptores AT1 por los ARA-II aumentan la expresión de ECA2⁴.

Los IECAs y ARA-II pueden influir en el nivel de expresión y la actividad de ECA2 en el corazón, desempeñando un papel protector cardiovascular, siendo una de las razones por lo que se han convertido en los fármacos de elección en pacientes hipertensos. Sin embargo, se desconoce el impacto sobre los otros tejidos, en especial sobre los pulmones¹⁰. La ECA2 puede aumentar en personas con hipertensión arterial y diabetes mellitus¹¹.

Los pacientes que toman IECA y ARA-II pueden tener un mayor riesgo de resultados graves de la enfermedad debido a infecciones por SARS-CoV-2¹². En un estudio en el que se incluyó a 476 personas desde el 1 de enero al 15 de febrero de 2020 en 3 hospitales de Wuhan, Shanghai y Anhui, donde se comparó las características clínicas, de laboratorio e imagen de acuerdo con la severidad de la enfermedad, se encontró que hubo más pacientes con hipertensión en el grupo crítico que en el grupo moderado (35,7% vs 20,7%, $p < 0.05$). Los IECA y los ARA2 fueron fármacos antihipertensivos de uso común y en el grupo moderado hubo mayor porcentaje de pacientes que recibían ARA2 o IECA como tratamiento antihipertensivo que los pacientes graves y críticos¹³.

Por lo anterior mencionado, se discute mucho sobre el verdadero efecto que estos grupos de fármacos producen en un paciente infectados por el SARS-COV-2. Se menciona que, en estudios en animales, el uso de IECAs pueden disminuir los síntomas de la neumonía severa y de la falla respiratoria; por lo que, los IECAS como los ARA-II podrían mejorar la condición en pacientes con neumonía al controlar la presión arterial, reducir la respuesta inflamatoria pulmonar y la mortalidad⁶.

La sugerencia de tratar a pacientes con SARS con ARA-II para aumentar la expresión de ECA2 parecería contribuir al pronóstico, ya que podrían reducir la gravedad del daño pulmonar causado por la infección, debido al papel protector de ECA2 en el sistema respiratorio¹⁰. Además, como hemos mencionado el SARS-CoV-2 se une a la ECA2 produciendo una regulación negativa, lo que a su vez resulta en una producción excesiva de angiotensina y consecuentemente lesión pulmonar¹⁴.

En un estudio retrospectivo de 417 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2, 42 pacientes con hipertensión arterial y de los cuales 17 se encontraban recibiendo IECA o ARA-II, se observó que solo el 23.5% se encontraron en el subgrupo grave y que ningún paciente falleció; a diferencia del 48% en el grupo de pacientes que tomaban otro antihipertensivo distinto a los IECA o ARA-II, pero esta diferencia no fue significativa¹⁵.

Por otro lado, se menciona que el uso crónico de medicamentos y las enfermedades cardiovasculares relacionadas con el aumento de la expresión de la ECA2, aumentarían la patogenicidad del

SARS-CoV-2 y la gravedad de la enfermedad⁹. También se habla que el uso crónico de ARA-II, en pacientes que presentan COVID-19, puede proteger contra la lesión pulmonar aguda en lugar de ponerlos en mayor riesgo. Este efecto se explicaría por el bloqueo de los receptores AT1 causados por la infección viral, reduciendo la producción de angiotensina y aumentando la producción vasodilatadora de la angiotensina 1-7¹⁴.

Los efectos de los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) no son uniformes; por lo que, es importante tener en cuenta que el nivel de ECA2 en plasma puede no ser un indicador confiable de la actividad de dicha enzima, además que se deberán tener en cuenta otras variables como el tejido y el estado clínico⁴.

Pacientes de América del Sur, Centro-América, Estados Unidos o España han interrumpido o tienen intenciones de interrumpir su tratamiento con IECA o ARA-II, debido a su relación con la infección por SARS-CoV-2¹⁶. La American Heart Association (AHA), la Heart Failure Society of America (HFSA), el American College of Cardiology (ACC) y la Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomiendan que se continúe con el tratamiento de IECA y/o ARA-II en las personas que tienen indicaciones para los mismos, debido a que no existen datos clínicos que respalden la hipótesis de su relación con la infección y cuadros severos por COVID-19¹⁷.

CONCLUSIONES

En la actualidad no existe un tratamiento definitivo y efectivo para el COVID-19. No podemos descartar que la administración a largo plazo de IECA y/o ARA-II puedan facilitar la entrada de SARS-CoV-2 y la replicación. Tampoco podemos afirmar que la administración de estos fármacos cuando el paciente se ha infectado sea beneficioso con respecto al resultado pulmonar. Se necesitan más estudios para definir la real interacción entre SARS-CoV-2, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y principalmente la acción de los IECA y/o ARA-II sobre la ECA2, para determinar si estos fármacos podrían usarse para tratar pacientes con infección grave por COVID-19.

Por otro lado, se evidencia que los IECAs y ARA-II se relacionan con mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, la suspensión o el cambio de terapia de estos fármacos podrían aumentar la mortalidad, en especial en pacientes con riesgo cardiovascular a corto y largo plazo. Por lo anteriormente descrito, el tratamiento con bloqueadores del SRAA (IECA, ARA-II) no deben suspenderse ni modificarse debido a las preocupaciones por la infección por coronavirus¹⁸.

REFERENCIAS

1. BMJ. *BMJ Best Practice Coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. 2020 Mar 27.
2. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 97*. ; 2020.
3. Patel A, Jernigan D, 2019-nCoV CDC Response Team. *Initial Public Health Response and Interim Clinical Guidance for the 2019 Novel Coronavirus Outbreak – United States, December 31, 2019–February 4, 2020*. 2020 February 5; 69(5): p. 140-146.
4. Vaduganathan , Vardeny , Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. *Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19*. *The New England Journal of Medicine*. 2020 March 30.
5. Roujian L, Xiang Z, Juan L, Peihua N, Bo Y, Honglong W, et al. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding*. *The Lancet*. 2020 January 29.
6. Sun M, Yang J, Sun Y, Su G. *Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia*. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Feb 16; 43(0): p. E014.
7. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W. *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. *Nature*. 2020 Mar; 579(7798): p. 270-273.
8. Luque M, Martin P, Martell N, Fenandez C, Brosnihan K, Ferrario C. *Effects of captopril related to increased levels of prostacyclin and angiotensin- (1-7) in essential hypertension*. *J Hypertens*. 1996 Jun; 14(6): p. 799-805.
9. Murray E, Danielle E. *Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic?* *Journal of Hypertension*. 2020.
10. Junyi G, Zheng H, Li L, Jiagao L. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease: A Viewpoint on the Potential Influence of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers on Onset and Severity of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infec*. *Journal of the American Heart Association*. 2020 April 12.
11. Sommerstein R, Kochen M, Messerli F, Grani C. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect?* *Journal of the American Heart Association*. 2020 Apr 7; 9(7).
12. Diaz J. *Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19*. *J Travel Med*. 2020 Mar 18.
13. Yun F, Yun L, Tao B, Yusang X, Jie H, Jian L. *COVID-19 with Different Severity: A Multi-center Study of Clinical Features*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Apr 10.
14. Gurmitz D. *Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics*. *Drug Dev Res*. 2020 February 25;: p. 1-4.
15. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J. *Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension*. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec; 9(1): p. 757-760.
16. Marin G. *Facts and reflections on COVID-19 and anti-hypertensives drugs*. *Drug Discov Ther*. 2020 Mar 26.

17. Infectious Diseases Society of America. *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection*. Infectious Diseases Society of America. 2020 April 4.

18. Danser A, Epstein M, Batlle D. *Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers*. Hypertensión. 2020 Mar 25.

ELABORACIÓN

Dra. Valeria Araujo. Especialista en Medicina Interna, Dra. Ruth Jimbo. Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento.

REVISIÓN

Dr. Xavier Sánchez. Médico Familiar, Magíster en Economía de la Salud y del Medicamento, MsC. Andrea Manzano. Ingeniera Biotecnóloga.

CONTACTO

Dra. Valeria Araujo
avaraujol@puce.edu.ec