

INFORME

07-abril-2020

Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina como potencial terapia frente al COVID-19

Luis Carlos Saiz Fernández. Sección de Innovación y Organización. SNS-O

IDEAS CLAVE

- Actualmente no existe un tratamiento efectivo adecuadamente validado para el COVID-19
- La invitación a interrumpir tratamientos con IECA o ARA-II a causa del temor a la infección por COVID-19, no presenta fundamento científico a fecha de hoy.
- La literatura científica que avala utilizar IECA o ARA-II en pacientes hipertensos para obtener un supuesto beneficio frente a la infección por COVID-19 es escasa y de baja calidad de evidencia.
- Las hipótesis de potencial beneficio se basan en la experiencia con un virus previo (SARS-CoV), han sido testadas fundamentalmente en modelos animales o in-vitro e incluyen tanto a IECA como a ARA-II.
- Existe un potencial riesgo de hipotensión grave en pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria y que reciben tratamiento con fármacos del SRA.
- Son precisos estudios adecuadamente diseñados que ayuden a determinar si realmente existe una influencia de la utilización de los fármacos del SRA en las variables clínicas relevantes relativas al paciente con COVID-19.

A lo largo de las últimas semanas se han difundido con rapidez a través de las redes sociales recomendaciones contradictorias acerca de la conveniencia o no de utilizar inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina (IECA o ARA-II) como antihipertensivos en el contexto de la actual pandemia por coronavirus (COVID-19). Actualmente no existe un tratamiento efectivo adecuadamente validado para el COVID-19. En este contexto de incertidumbre, es preciso evaluar con rigor las estrategias terapéuticas que desde la comunidad científica se vayan proponiendo para mitigar las consecuencias de la enfermedad.

¿Es recomendable interrumpir terapias con IECA/ARA-II?

Con respecto a la necesidad de interrumpir dichas terapias en base a un temor al agravamiento de la infección por COVID-19 (1), a fecha de hoy **esta hipótesis carece de suficiente fundamento científico**. En este sentido, tanto la Sociedad Española de Cardiología

(2) como la Sociedad Europea de Cardiología (3) se han manifestado con claridad, a cuyas declaraciones derivamos para una información más detallada.

¿Es recomendable iniciar terapias con IECA/ARA-II?

Al mismo tiempo también se ha postulado el beneficio que supondría añadir un IECA o ARA-II en pacientes con tensión arterial elevada (o, en su caso, sustituir otros antihipertensivos por estos fármacos específicos) como una medida útil para reducir el riesgo de complicaciones respiratorias graves en pacientes infectados por COVID-19. Tras realizar un análisis de la escasa literatura científica relevante, se ofrece un breve resumen de su contenido:

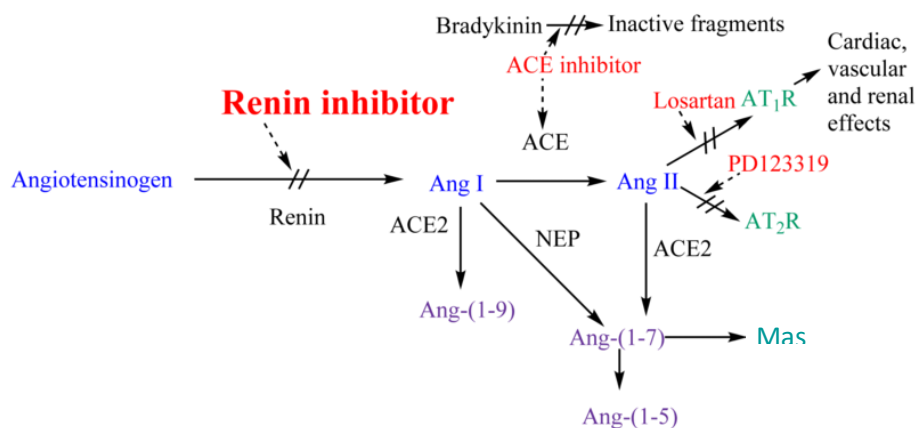


Figura 1. Modificada de: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renin-angiotensin_system_and_potential_steps_of_blockage.png

- Partiendo del esquema de funcionamiento del sistema renina-angiotensina (Figura 1), la hipótesis radica en que tanto el nuevo coronavirus (COVID-19) como el patógeno protagonista de la epidemia en 2002-2003 (SARS-CoV) parecen utilizar a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como **receptor para facilitar la entrada viral** y posterior replicación en las células humanas (4). Se especula que la unión del COVID-19 a la ACE2 reduciría la disponibilidad de esta isoenzima en el organismo, disminuyendo la acción biológica vasodilatadora de la angiotensina-1-7 (Ang 1-7) (5,6). Paralelamente se incrementaría la actividad de la angiotensina II sobre el receptor AT₁, provocando un aumento de los factores inflamatorios, daño tisular pulmonar (5) y desarrollo de insuficiencia pulmonar aguda (7).
- El bloqueo del receptor AT₁ por parte de fármacos ARA-II (se citan losartan, telmisartan y olmesartan) se ha asociado a un incremento del ACE2 en estudios con animales y humanos (la gran mayoría de las células que poseen la isoenzima ACE2 son células epiteliales alveolares (4)). Esta mayor disponibilidad de ACE2 podría interpretarse como negativa, al proporcionar al virus una mayor cantidad de receptores al que ligarse. Sin embargo, algunos autores sugieren lo contrario, dado que un déficit de ACE2 llevaría a

la excesiva actividad de la ACE produciendo angiotensina II, lo que provocaría inflamación y daño pulmonar debido a una mayor permeabilidad vascular pulmonar (5) u otros factores externos (4).

- Una limitación importante del potencial uso de los ARA-II frente al COVID-19 viene dada por el hecho de que **la mitad de los pacientes hospitalizados con SARS-CoV desarrollaron hipotensión**. No es posible estimar con precisión el porcentaje de pacientes con COVID-19 que podría verse perjudicado por una hipotensión grave derivada del uso de fármacos del sistema renina-angiotensina (SRA) (5).
- Otro aspecto relevante reside en que el estudio original chino comentado por Gurwitz (7) no circunscribe las potenciales ventajas a los ARA-II sino que los considera al mismo nivel que los fármacos IECA (captopril, enalapril), los cuales también tienen capacidad directa para alterar la actividad de la angiotensina II. Por ello, **en ningún caso sería razonable sustituir prescripciones actuales de IECA por ARA-II** en base a su pretendido beneficio frente al COVID-19.

Una carta al editor del BMJ sugiere la utilización de losartan o telmisartan en pacientes infectados de COVID-19 en base únicamente a la percepción no publicada de un solo profesional sanitario que ha asociado el uso de estos fármacos a menor incidencia de catarro y gripe en sus pacientes (8). Por otro lado, dos co-autores del estudio de Zhang (4) declaran intereses financieros directos con una empresa fabricante de ACE2 recombinante. Este producto se está investigando actualmente como una potencial terapia frente al COVID-19.

A MODO DE CONCLUSIÓN

Con objeto de dar más claridad a la situación, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido una nota de seguridad en la que se recuerda que “los pacientes en tratamiento con medicamentos de estos grupos deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo” (9). Aunque hay autores que contemplan la opción de interrumpir temporalmente la terapia en casos concretos (10), la línea adoptada por la AEMPS ha sido hasta el momento la defendida por muchos de quienes se han pronunciado sobre la controversia (6,11,12,13).

De cara al futuro, son precisos estudios adecuadamente planteados que puedan ayudar a determinar si realmente existe una influencia de la utilización de los fármacos del SRA en las variables clínicas relevantes relativas al paciente con COVID-19 (5).

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara que no presenta conflicto de intereses en la redacción del presente informe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020;doi.org/10.1016/PII
2. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/>
3. <https://secardiologia.es/institucional/socios/comunicados/comunicados-oficiales/11446-no-hay-evidencia-clinica-ni-cientifica-para-suspender-tratamientos-de-ieca-y-ara-debido-a-la-infeccion-por-covid-19>
4. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 2020. Doi:10.1007/s00134-020-05985-9
5. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res* 2020;1-4. Doi:10.1002/ddr.21656
6. Kuster GM, Pfister O, Burkard T, Zhou Q, Twerenbold R, Haaf P, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin–angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19? *Eur Heart J* 2020; doi:10.1093/eurheartj/ehaa235
7. Sun M, Yang J, Sol Y, Su G. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Medicine* 2020;43.doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0014
8. Phadke M, Saunik S. Use of angiotensin receptor blockers such as Telmisartan, Losartsan in nCoV Wuhan Corona Virus infections – Novel mode of treatment. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m406/rr-2>
9. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. 16 de marzo 2020. Nota de Seguridad MUH (FV) 05/2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/>
10. Aronson JK. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ* 2020;369:m1313 doi: 10.1136/bmj.m1313.
11. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. What Is the Evidence? *JAMA* 2020. Doi: 10.1001/jama.2020.4812
12. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *NEJM* 2020. Doi: 10.1056/NEJMSr2005760.
13. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and Renin Angiotensin System blockers. *JAMA Cardiol* 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1282