

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina o Bloqueantes de los Receptores de Angiotensina e Infección por SARS-CoV-2 en Adultos

Evidencia de alta certeza sugiere que ninguna de estas clases de fármacos se asocia con COVID-19 más grave, en tanto que evidencia de certeza moderada no sugiere una asociación entre el uso de estos agentes y la presencia de pruebas positivas para SARS-CoV-2 en pacientes sintomáticos. Por el momento se desconoce si estas drogas aumentan el riesgo de enfermedad leve o asintomática o si son de beneficio para el tratamiento de COVID-19.



Fuente: Annals of Internal Medicine 1-10

Título original: Risks and Impact of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin-Receptor Blockers on SARS-CoV-2 Infection in Adults: A Living Systematic Review

Autores: Kansagara D y colaboradores

Institución: VA Portland Health Care System, Portland, EE.UU.

Introducción

Se ha sugerido que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA) podrían aumentar la susceptibilidad para la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*Severe Acute Respiratory Syndrome* [SARS]-CoV-2), el agente de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19 por su sigla en inglés).

Los primeros estudios realizados en Wuhan, China, mostraron que la hipertensión arterial y la diabetes eran frecuentes entre los pacientes con COVID-19 y que ambas se asociaban con evolución clínica desfavorable. Si bien en estos primeros trabajos no se aportó información acerca del uso de IECA o BRA antes de la infección, se sabe que ambas clases de fármacos son ampliamente utilizadas en estos enfermos.

Los IECA y los BRA se asocian con aumento de la expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2, que actúa como receptor funcional para SARS-CoV-2,

permitiendo el ingreso del virus a las células del organismo. La ECA 2 se presenta fundamentalmente como una peptidasa unida a la membrana celular, con fuerte expresión en pulmón, vasos, intestino y riñones. La forma circulante o soluble de la enzima ejerce efectos cardiovasculares al modular el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se ha visto que esta forma de la ECA 2 bloquea la entrada del virus a las células, de modo que podría ser un blanco terapéutico en la infección por SARS-CoV-2. La ECA 2 no se relaciona directamente con el uso clínico de IECA o BRA, ni con sus mecanismos de acción. Los IECA tienen como blanco a la ECA 1 e inhiben la conversión de angiotensina I en angiotensina II, de modo que se asocian con reducción de los niveles de angiotensina II disponible para la activación de los receptores de angiotensina de tipo 1 (AT₁), involucrados en la mayoría de los efectos vasopresores de la angiotensina II. Los BRA se unen a los AT₁ y bloquean, de manera directa, los efectos de la angiotensina II. Por el contrario, la ECA 2 degrada la angiotensina II en angiotensina, de modo que es un regulador negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

De hecho, el posible aumento de la expresión de ECA 2 en el contexto del tratamiento con IECA o BRA no ha sido demostrado categóricamente en estudios con animales o seres humanos. Asimismo, se han referido polimorfismos en el gen de la ECA 2 que determinarían los niveles de la enzima.

El objetivo de la presente revisión sistemática en marcha es determinar si el uso de IECA o BRA se asocia con riesgo aumentado de infección por SARS-CoV-2 o con evolución clínica adversa, en pacientes con COVID-19.

Materiales y métodos

Los artículos publicados hasta mayo de 2020 se identificaron mediante búsquedas en MEDLINE, la *Cochrane Database of Systematic Reviews*, la base de datos de la Organización Mundial de la Salud, medRxiv y *ClinicalTrials.gov*. Se consideraron artículos de observación y estudios realizados en adultos en los cuales se analizaron los efectos de los IECA y los BRA sobre el riesgo de infección por SARS-CoV-2 y sobre la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19. Se analizaron las posibles asociaciones entre el uso de estos fármacos y diversos criterios de evolución, entre ellos la muerte, la gravedad de la enfermedad (asistencia ventilatoria mecánica, internación en unidades de cuidados intensivos, internación y disfunción de órganos), los eventos cardiovasculares y los hallazgos radiológicos; las comparaciones se efectuaron con placebo o con el uso de otros fármacos antihipertensivos.

Resultados

Para la revisión se siguieron las pautas PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*); se incluyeron 14 estudios de observación. En tres estudios con 8766 pacientes se analizó si el uso de IECA o BRA antes de la infección por SARS-CoV-2 se asocia con riesgo aumentado de COVID-19. Luego de la consideración de importantes factores de confusión, la evidencia global de certeza moderada sugiere que ninguno de estos agentes se asocia con mayor probabilidad de resultados positivos en las pruebas para SARS-CoV-2 en pacientes sintomáticos. Los resultados, sin embargo, podrían no ser aplicables a pacientes asintomáticos o con pocos síntomas.

En 13 estudios retrospectivos de cohorte y en un trabajo de casos y controles con 23 565 pacientes en total se determinó si el uso de IECA o BRA se asocia con la gravedad de COVID-19. La evidencia global de certeza alta indica que el antecedente de

tratamiento con estas drogas no se asocia con riesgo aumentado de COVID-19 grave. Ocho estudios se realizaron en la China, 2 en Italia, 1 en el Reino Unido, 2 en los Estados Unidos y el último en diversos países. En 9 trabajos sólo se incluyeron pacientes internados y en la mayoría de los estudios, el criterio principal de valoración fue la muerte o la enfermedad muy grave, definida por distrés respiratorio hipoxémico con necesidad o no de internación en unidades de cuidados intensivos.

Conclusión

La presente revisión sistemática aporta evidencia de certeza moderada (n: 3) de que el uso de IECA o BRA no se asocia con mayor riesgo de pruebas positivas para SARS-CoV-2 en sujetos sintomáticos. Asimismo, se encontró evidencia de alta calidad que sugiere que los IECA y los BRA no aumentan el riesgo de COVID-19 más grave. Cuatro estudios actualmente en marcha tienen por finalidad determinar la posible utilidad de los IECA o BRA para el tratamiento de enfermos con COVID-19.