

## Covid-19 y medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina

Pilar Pintado de Santiago, Alfredo Pintado King. Medicina Familiar y Comunitaria. Madrid

PALABRAS CLAVE: covid-19, inhibidores enzima convertidora angiotensina, hipertensión.

KEYWORDS: covid-19, angiotensin-convertingenzymeinhibitors, Hypertension, Riskfactors

Especialidades: Infecciosas, Medicina General, Medicina Intensiva, Neumología, Urgencias.

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2008975>

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2006923>

### ABSTRACT

El SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus que puede afectar a las personas causando la enfermedad que se conoce como Covid-19. En el entorno de rápida evolución de la pandemia por el SARS-CoV-2, se ha sugerido que los pacientes con tratamientos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), podrían tener un mayor riesgo para la Covid-19.

En los dos estudios que analizamos no hubo ninguna asociación entre el uso de fármacos IECA y/o ARA-II y mayor probabilidad de padecer Covid-19, ni tampoco que en caso de padecer la enfermedad ésta fuera más grave.

SARS-CoV-2 is a new type of coronavirus that can affect people, causing the disease known as Covid-19. In the rapidly evolving environment of the SARS-CoV-2 pandemic, it has been suggested that patients on treatments that act on the renin-angiotensin-aldosterone system, in particular angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-receptor blockers (ARBs), may be at increased risk for Covid-19.

In the two studies we analysed, there was no association between the use of ACE and/or ARBs drugs and an increased likelihood of suffering from Covid-19, nor was it more severe if the disease was present.

### ARTÍCULO

Analizamos dos de los estudios publicados que relacionan el riesgo de Covid-19 con el uso de fármacos antihipertensivos.

El estudio de Reynolds et al. plantea si existe mayor riesgo de padecer Covid-19 para los pacientes que usan fármacos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, o si los pacientes que usan estos fármacos pueden padecer la enfermedad de forma más grave. En el estudio se analiza el tratamiento previo de los pacientes con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II), beta-bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos tiazídicos. Para esto evalúan una cohorte de 12594 pacientes, seleccionados de una base de datos de Nueva York, a los que se realizó un test diagnóstico de SARS-CoV-2, con una media de edad de 49 años. Del total de los pacientes evaluados el 46,8% fueron positivos, y entre estos positivos el 17% sufrieron la Covid-19 de forma grave (definida como ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica o muerte). Por otro lado, el 34,6% del total de pacientes evaluados tenía hipertensión arterial, este subgrupo tenía una media de edad de 64 años, y de estos el 24,6% tuvo enfermedad grave. El objetivo era descartar una diferencia inicial significativa en el riesgo, que se definió como  $\geq 10$  puntos porcentuales. Este dato se eligió dada la urgencia y rápida progresión de la pandemia, aunque una diferencia menor habría podido tener un interés clínico más importante.

No hubo asociación entre ninguno de los fármacos estudiados y tener mayor probabilidad de padecer Covid-19, ni de que entre los que usaban los fármacos y eran positivos aumentara el riesgo de enfermedad grave.

Los autores advierten de la limitación de los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico de Covid-19 y de que pueden tener una sobreestimación de la proporción de casos graves.

El estudio de casos y controles de Mancina et al. se realizó en la región de Lombardía, con 6272 casos de pacientes en los que se confirmó la infección SARS-CoV-2, comparados con 30759 controles. La edad media de los casos y controles fue de 68 años. En el estudio se analizó el tratamiento con antihipertensivos del tipo: IECA, ARA-II, beta-bloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio y diuréticos, aparte de otros diversos fármacos para otras patologías crónicas. Los casos y controles se emparejaron 1:5 (en la mayoría de los casos) según sexo, edad, municipio de residencia y uso de diversos medicamentos (fundamentalmente antihipertensivos) en un modelo no ajustado. Se realizó otro modelo ajustado multivariable que tuvo además en cuenta el estado clínico del paciente mediante una puntuación de gravedad que clasifica la presencia o ausencia de 31 enfermedades. Inicialmente los pacientes que usaban antihipertensivos de cualquier tipo, en monoterapia o en combinación, parecían tener mayor riesgo de Covid-19, pero cuando se aplica el modelo ajustado multivariable este riesgo era mayor por el peor estado clínico del paciente.

El estudio concluye que el uso de IECA o ARA-II no hacen al paciente más susceptible de padecer Covid-19, o que en caso de padecerla enfermedad sea más grave, con independencia de edad y sexo.

Los autores consideran que el gran número de pacientes analizados es una fortaleza del estudio. Como limitaciones reconocen que el consumo real de medicación puede no ser exacto por la fuente de datos usada, además de que la cuantificación de la gravedad de los pacientes puede no ser del todo correcta, como se demuestra del hecho de que los pacientes con uso de

diuréticos de asa sí tuvieron mayor riesgo de Covid-19, probablemente por no reflejar adecuadamente la gravedad de los pacientes que usan estos fármacos.

## COMENTARIO

El SARS-CoV-2 penetra en las células a través de la membrana usando un receptor de la enzima convertidora de angiotensina monocarboxipeptidasa 2 (ACE2). Se ha sugerido que los pacientes con tratamientos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, en particular IECA y ARA-II, fármacos ampliamente extendidos para el tratamiento de la hipertensión arterial y otras co-morbilidades, y que en estudios en otras epidemias y en modelos animales parecen aumentar el número de receptores ACE2, podrían por este mecanismo suponer un mayor riesgo para la Covid-19. Por este motivo, las dudas surgidas sobre estos tratamientos han provocado gran preocupación, que ha llevado incluso a diversas sociedades científicas a emitir comunicados en diferentes medios para advertir de que no existía evidencia científica, ni clínica, para suspender los tratamientos con estos fármacos.

La aparición de estos dos estudios con diferente diseño y realizados con un amplio número de pacientes, frente a los estudios iniciales con escaso número de pacientes, parecen indicar que estos fármacos no aumentan el riesgo de padecer Covid-19, ni de sufrir la enfermedad de forma más grave.

Un número elevado de los pacientes con Covid-19 tiene alguna patología crónica de base (hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, diabetes...), que suponen el principal factor de riesgo para tener mayor gravedad en la infección, más que el tratamiento farmacológico en sí mismo.

En todo caso, hacen falta ensayos clínicos más detenidos que evalúen con más precisión los medicamentos para resolver la pregunta sobre su beneficio o perjuicio para Covid-19.

## BIBLIOGRAFÍA

1. De Abajo FJ et al. Use of renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *The Lancet*, may 14, 2020.
2. Flacco ME, Acuti Martellucci C, Bravi F, et al. Treatment with ACE inhibitors or ARBs and risk of severe/lethal COVID-19: a meta-analysis. *Heart* Published Online First: 01 July 2020.
3. Li J et al. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*, april 23, 2020.
4. Sociedad Española de Cardiología: No hay evidencia clínica ni científica para suspender tratamientos de IECA y ARA debido a la infección por COVID-19. <https://secardiologia.es>

5. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med* 2020.