



Comunicado 03

(Abril, 15 de 2020)

DIRIGIDO A LOS MÉDICOS PRESCRIPTORES

Consideraciones sobre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de antagonistas del receptor de angiotensina en la pandemia por SARS-CoV-2

La Asociación Colombiana de Farmacología, la Universidad Tecnológica de Pereira, el Grupo de Investigación de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia y Audifarma S.A, con relación al uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) o de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA2) en pacientes con infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), se permite aportar lo siguiente:

- La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es una enzima que contrarresta la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) al degradar la angiotensina 2 a angiotensina 1-7, atenuando los efectos de vasoconstricción, retención de sodio, estrés oxidativo, inflamación y fibrosis. También convierte la angiotensina 1 en angiotensina 1-9, un péptido inactivo, y participa en la hidrólisis de otros péptidos. La ECA2 tiene dos formas, una completa unida a las membranas celulares y otra más corta que circula en la sangre. Se puede expresar en muchos tejidos, entre ellos, corazón, riñones, intestino y células del tracto respiratorio (especialmente neumocitos tipo 2 y macrófagos), siendo éstas las principales células diana del SARS-CoV-2. El virus utiliza la ECA2 como receptor funcional para ingresar a las células (1-3).
- Las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus están relacionadas con mayor mortalidad en pacientes con COVID-19. La falta de regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), y en especial de la enzima convertidora de angiotensina 2, están presentes en cada una de estas patologías y podría aumentar la gravedad de la infección por SARS-CoV-2 (4). Hay datos limitados de que los iECA afecten indirectamente la expresión de la ECA2 y es importante resaltar que ellos no inhiben directamente esta enzima (la ECA y la ECA2 son enzimas totalmente diferentes), mientras que los ARA2 podrían alterar la expresión de ECA2, sin embargo, la evidencia no es totalmente consistente (2). Esto sugiere que la inhibición farmacológica del SRAA, por medio de los iECA o



ARA2, podría afectar los desenlaces clínicos de estos pacientes, pero su mecanismo aún no está claro (4). Por ende, aunque se han planteado dos hipótesis al respecto, la información disponible hasta el momento es demasiado limitada para respaldarlas o refutarlas.

Hipótesis 1: El bloqueo del SRAA podría aumentar la expresión de la ECA2, que es utilizada por el SARS-CoV-2 para iniciar la infección, lo que puede generar dudas sobre su seguridad en pacientes con COVID-19 ya que podría promover su virulencia en pulmones y corazón, generando el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), miocarditis y muerte (4). Sin embargo, no se ha podido confirmar o descartar esta hipótesis en humanos. Además, los efectos sobre la ECA2, probablemente no sean uniformes entre los diferentes inhibidores del SRAA e incluso podrían variar entre los principios activos de un mismo grupo farmacológico. Por lo tanto, faltan datos clínicos que soporten si el incremento inicial en la ECA2 facilita un mayor compromiso y entrada del SARS-CoV-2 en las células blanco (1).

Hipótesis 2: El bloqueo del SRAA podría reducir la actividad proinflamatoria de la angiotensina II, disminuyendo el riesgo del síndrome de dificultad respiratoria aguda, miocarditis o mortalidad por infección del SARS-CoV-2 (4). Al parecer, la infección continua y la replicación viral contribuyen posteriormente a reducir la expresión de la ECA2, disminuyendo sus efectos protectores en los diferentes tejidos y órganos, facilitando la infiltración inicial de neutrófilos y dando lugar a acumulación de angiotensina 2, la cual puede contribuir al daño tisular a nivel del parénquima pulmonar, por lo cual, el aumento de la ECA2 por acción de los iECA o ARA2, podría tener efectos benéficos en los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (1-3).

- Los inhibidores del SRAA han demostrado diversos beneficios clínicos en pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica, cardiopatía isquémica e hipertensión arterial, y su suspensión puede generar la descompensación clínica de estas patologías y la aparición de resultados adversos en la salud de los pacientes como accidente cerebrovascular o infarto agudo de miocardio, aumentando la necesidad de hospitalizaciones y de utilización de servicios de salud ya limitados por la pandemia.

Por lo tanto, al no haber al día de hoy, estudios disponibles en humanos que respalden la hipótesis de que el uso inicial de iECA o ARA2 aumenta el riesgo de infección por SARS-CoV-2 o el desarrollo de resultados graves en pacientes con COVID-19, y frente al análisis del balance beneficio/riesgo realizado, **se recomienda** que los profesionales de salud den continuidad a estos medicamentos, en todos los pacientes con condiciones estables, recomendación que ha sido



respaldada por múltiples sociedades científicas y no hay evidencia para modificar o cambiar por otro tipo de medicamentos antihipertensivos bajo estas consideraciones (1-3). En el caso de pacientes con nuevos diagnósticos de hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca crónica y cardiopatía isquémica, deben seguir las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes.

Es más, se deberían garantizar las medidas de protección para este grupo de pacientes promoviendo la entrega domiciliaria de los medicamentos de tal forma que no sean expuestos al riesgo de contagio y el personal de las EPS debería generar este tipo de servicios.

Referencias

1. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020.
2. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. *Hypertension*. 0(0):HYPERTENSIONAHA.120.15082.
3. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nature Reviews Nephrology*. 2020.
4. Hanff TC, Harhay MO, Brown TS, Cohen JB, Mohareb AM. Is There an Association Between COVID-19 Mortality and the Renin-Angiotensin System—a Call for Epidemiologic Investigations. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.

Jorge Enrique Machado Alba, MD, PhD

Presidente Asociación Colombiana de Farmacología

Director Grupo de Investigación de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia

Universidad Tecnológica de Pereira

Patricia Granada Echeverri, MD, PhD

Decana

Facultad de Ciencias de la Salud

Universidad Tecnológica de Pereira

Daniel Torres Bahamon, MD, MSc.

Director de Investigación Farmacoepidemiológica

Audifarma S.A.