

COVID-19

medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina e infección

Ante la aparición de publicaciones sugiriendo que el tratamiento con antihipertensivos del tipo IECA y/o ARA-II podría ser un factor de riesgo de gravedad para pacientes hospitalizados infectados con el SARS-CoV-2 (causa de la enfermedad COVID-19) o que el tratamiento con ARA-II podría actuar como factor de protección, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) recomienda que los pacientes en tratamiento con ese tipo de medicamentos continúen con el tratamiento, sin que actualmente esté jus-

tificada una modificación del mismo. Recuerda, además, que estudios clínicos recientes no han observado ningún efecto de esos medicamentos sobre la gravedad de la COVID-19, confirmando la conveniencia de mantener los tratamientos. En general, en pacientes con infección por SARS-CoV-2 y síntomas severos o sepsis, cualquier tipo de antihipertensivo (incluyendo los que actúan sobre el sistema renina-angiotensina) debe utilizarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha informado mediante una Nota Informativa (AEMPS, 2020), y actualización posterior, de nueva información sobre la controversia del uso de antihipertensivos del grupo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o IECA (por ejemplo, enalapril, lisinopril y similares) y de los antagonistas de los receptores de angiotensina-II o ARA-II (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán y similares) en pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2. La polémica ha surgido porque este virus utiliza el receptor ECA2 (en inglés, la ACE2) de las células de los alvéolos pulmonares para penetrar en ellas por endocitosis, y así utilizar los procesos de la célula para replicarse, multiplicarse y salir por exocitosis para contagiar a través de las gotitas de Flügge que se exhalan al hablar, toser o estornudar.

Conviene recordar que los medicamentos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (SRA), en particular los IECA y los ARA-II, se utilizan con diferentes indicaciones en pacientes con hipertensión arterial y diferentes co-morbilidades, y son de

uso extendido en pacientes cardiopatas y en diabéticos.

Recientemente, algunas publicaciones procedentes de China han sugerido que el tratamiento con antihipertensivos del tipo IECA y/o ARA-II podría ser un factor de riesgo de gravedad e incluso de mortalidad para pacientes hospitalizados infectados con COVID-19 (Fang *et al.*, 2020). Se ha sugerido también que el tratamiento con ARA-II podría actuar como factor de protección de dichas complicaciones (Zhang *et al.*, 2020). Estas hipótesis surgen de la observación, en modelos *in vitro* y en estudios en animales, de que al igual que el coronavirus causante de SARS (el SARS-CoV-1), el SARS-CoV-2 causante de la COVID-19 se une a una enzima, la ECA2, para infectar a las células, y que dicha enzima parece estar sobreexpresada en sujetos tratados con IECA o con ARA-II.

Sin embargo, hasta la fecha, no existen datos clínicos que avalen una mayor gravedad en la evolución de la infección en pacientes tratados con IECA o con ARA-II y las recomendaciones se basan principalmente en hallazgos

experimentales, sin evidencia de un efecto clínico real en seres humanos.

Por otro lado, la suspensión de los tratamientos muy probablemente no se traduciría en una reducción inmediata de ECA2, por lo que, de ser cierta la hipótesis, el efecto no sería inmediato y sí podría aumentar a corto plazo el riesgo de complicaciones relacionadas con la patología que se está tratando. Muchos de los enfermos con COVID-19 son pacientes de edad avanzada que tienen patologías de base (diabetes mellitus, cardiopatía isquémica), las cuales a su vez son factores de riesgo de una mayor gravedad y mortalidad por dicha enfermedad; por tanto, es esperable que muchos de ellos estén tratados con IECA o ARA-II, sin que eso signifique que el propio tratamiento antihipertensivo sea el factor que empeora el pronóstico de su infección por coronavirus.

Con respecto a pacientes graves con COVID-19 y en tratamiento con IECA, ARA-II u otros antihipertensivos, el médico deberá valorar la pertinencia de mantener este tratamiento en función de la situación hemodinámica del paciente.

ESTUDIOS CLÍNICOS RECIENTEMENTE PUBLICADOS

Recientemente se han publicado varios estudios clínicos en los que no se observa ningún efecto desfavorable del tratamiento con IECA/ARA-II en la evolución de los pacientes con COVID-19.

El trabajo más reciente (De Abajo *et al.*, 2020) se ha realizado en España. Este estudio observacional ha analizado la posible diferencia en la hospitalización de pacientes en tratamiento con IECA

o ARA-II respecto a los tratados con otros antihipertensivos. Los pacientes hospitalizados por COVID-19 procedían de siete hospitales y los controles poblacionales se obtuvieron de la base de datos BIFAP (Maciá *et al.*, 2020). No se observaron diferencias en cuanto al requerimiento de hospitalización por COVID-19 en pacientes tratados con IECA o ARA-II respecto a los tratados con otros medicamentos antihipertensivos.

Recientemente también se han publicado varios estudios que analizan si el uso de IECA/ARA-II supone un factor de riesgo para contraer la infección, esto

es, si su uso se asocia con el resultado positivo en el test para COVID-19 (Man-
cía *et al.*, 2020; Reynolds *et al.*, 2020), de
severidad de la enfermedad (Mehta *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020) o de mortalidad en pacientes infectados (Mehra *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020). En ninguno de estos estudios se observó un aumento de riesgo asociado al uso de IECA o ARA-II en las variables estudiadas.

En resumen, los resultados de estos estudios clínicos confirman las recomendaciones de las sociedades científicas y de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que se indican a continuación.

Recomendaciones para los pacientes

Recomendaciones para los profesionales sanitarios

En línea con las recomendaciones de la Sociedad Europea y Española de Cardiología, la AEMPS recomienda lo siguiente:

- Los pacientes en tratamiento con medicamentos del grupo de los IECA o ARA-II deben continuar con el tratamiento, sin que actualmente esté justificada una modificación del mismo.

- En los pacientes con COVID-19 con síntomas severos o sepsis, tanto los antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina como otro tipo de antihipertensivos deben de manejarse de acuerdo con las guías clínicas, teniendo en cuenta la situación hemodinámica del paciente.

Recomendaciones para los pacientes

- Si se encuentra en tratamiento con medicamentos denominados IECA (por ejemplo, enalapril, lisinopril o

perindopril, entre otros) o ARA-II (por ejemplo, losartán, irbesartán o valsartán, entre otros), no hay motivo para que cambie su tratamiento en relación con el riesgo de COVID-19.

- Continúe con su tratamiento habitual para controlar la tensión arterial u otra enfermedad en la que se utilizan estos medicamentos.
- Consulte cualquier duda con su médico y siga sus instrucciones de tratamiento.

Referencias

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina e infección por COVID-19. Nota MUH (FV) nº 05/2020. Publicado 16 de marzo de 2020, fecha de actualización: 25 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2020/docs/NI_MUH_FV-5-2020-Antihipertensivos-COVID-19-actualizado-25-mayo.pdf?x57200 (consultado 04 de junio de 2020).

De Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A *et al.* Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*. 2020; 395(10238): 1705-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31030-8.

European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. Disponible en: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020; 8(4):e21. DOI:10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. 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*. 2020; DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624.

Maciá Martínez MA, Gil M, Huerta C, Martín-Merino E, Álvarez A,

Bryant V et al. Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP): A data resource for pharmacoepidemiology in Spain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020; 1-10. <https://doi.org/10.1002/pds.5006>.

Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2006923.

Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.

Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1855.

Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2008975.

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>)

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; 46(4): 586-90. DOI: 10.1007/s00134-020-05985-9.

Zhang P, Zhu L, Cai L, Lei F, Qin J, Xie J et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circulation research.* 2020. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134

Información importante

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) se basa en el programa de notificación espontánea de un profesional sanitario (médico, odontólogo, farmacéutico, enfermero, otros) o de un ciudadano, de una sospecha de relación entre un medicamento (incluidos vacunas, sueros, gases medicinales, fórmulas magistrales, plantas medicinales) y un síntoma o signo adverso (reacción adversa, RAM) que manifieste el paciente o familiar (programa de **tarjeta amarilla**). El Real Decreto 577/2013

de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE núm. 179, de 27 de julio de 2013) entró en vigor el 28 de julio de 2013. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) coordina el SEFV-H. A su vez se integra en el Sistema Europeo de Farmacovigilancia que desde 1995 coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), y participa desde 1984 en el Programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS, junto con más de 130 países.

¿Qué notificar? Se deben notificar las sospechas de RAM:

Con medicamentos autorizados, incluidas las de aquellos que se hayan utilizado en condiciones diferentes a las autorizadas o con medicamentos extranjeros importados con autorización de la AEMPS.

Principalmente las RAM 'graves' (mortales, o que amenacen la vida, prolonguen o provoquen una hospitalización, causen incapacidad o sean médicamente importantes y las transmisiones de un agente infeccioso a través de un medicamento) o RAM 'inesperadas' de cualquier medicamento

Con medicamentos de 'seguimiento adicional' (durante sus primeros 5 años desde la autorización, identificados con un triángulo negro invertido (▼) a la izquierda del nombre del medicamento en el material informativo, en el prospecto y en la ficha técnica); ver la lista mensual de los medicamentos con "triángulo negro" en la web de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm#lista_europea

Las que sean consecuencia de 'errores de medicación', que ocasionen daño en el paciente,

Las originadas por 'interacciones' con medicamentos, plantas medicinales, incluso alimentos (zumo de pomelo, ahumados, crucíferas, etc).

¿Cómo notificar?

No olvide notificar cualquier **sospecha de RAM** a su Centro Autonómico o Regional de Farmacovigilancia mediante las 'tarjetas amarillas'. Consulte en este directorio su Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

MÉTODO electrónico: desde el 15 de enero de 2013 se puede notificar a través del sitio web <https://www.notificaRAM.es/>, y el sistema electrónico hace llegar a su centro correspondiente la notificación de sospecha de RAM. Sirve para profesionales sanitarios y para ciudadanos, en formularios diferentes. La nueva legislación europea de farmacovigilancia establece esta posibilidad para facilitar la notificación de las sospechas de RAM por la población en general.

¿Dónde conseguir tarjetas amarillas?

Consultando a su Centro correspondiente del SEFV-H. Podrá encontrar el directorio de Centros en las primeras páginas del "Catálogo de Medicamentos" y en las páginas de Internet <http://www.portal.farma.com> y http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf.

¿Dónde consultar las fichas técnicas y prospectos de los medicamentos?

En la página web de la AEMPS <http://www.aemps.gob.es>, seleccionando "CIMA: Centro de Información on-line de Medicamentos de la AEMPS, Humanos", se pueden consultar por nombre comercial o por sus principios activos. También están disponibles en la base de datos BOT PLUS.

NOTA: la mención de marcas comerciales en el texto solo tiene fines de identificación, y en absoluto se les debe asignar directamente lo descrito en el texto.

Nuevas fechas

Sevilla

Capital Mundial de la Farmacia

14 al 16 de septiembre de 2021

En septiembre de 2021 Sevilla acogerá por primera vez y en la misma sede el **80º Congreso Mundial de la Federación Internacional Farmacéutica** y el **22º Congreso Nacional Farmacéutico**.

En el Palacio de Congresos FIBES II:
+5.000 personas
+100 países
5 días para conocer un interesante contenido científico.



SEVILLE 2021
FIP WORLD CONGRESS
12-16 September



Sevilla
**22 CONGRESO NACIONAL
FARMACÉUTICO**
14 - 16 SEP 2021
Consejo General de Colegios Farmacéuticos

Inscríbete y reserva tu plaza:

www.congresonacionalfarmaceutico.com