

Recomendación rápida sobre el uso de antihipertensivos IECA/ARA II en pacientes con riesgo o documentación de COVID-19

Rapid recommendation on the use of ACEI/ARA antihypertensives in patients at risk or with documented COVID-19

Verónica Peuchot^a, Bruno Boietti^a, Juan Víctor Ariel Franco^{b,c}, Camila Micaela Escobar Liquitay^d, Diego Sánchez Thomas^a, Felipe Torres Gómez^a, Leticia Peroni^a, Germán Nicolás Báez^e, Pedro Pisula^e, Javier Pollán^a

Resumen

Ciertos hallazgos preclínicos generaron preocupación en la comunidad científica y en la población general sobre el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II), y los posibles desenlaces adversos asociados con relación a la infección por el nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2). Por este motivo, nos planteamos como objetivo proveer de recomendaciones dinámicas (*living recommendations*) para el tratamiento con fármacos IECA o ARA II en pacientes con riesgo o documentación de infección por SARS-CoV-2 (en todo su espectro de gravedad). Se utilizó como metodología la adaptación/adopción de guías de práctica clínica bajo el enfoque GRADE, actualizando la evidencia al 7 de abril de 2020 mediante búsquedas en múltiples bases de datos y consultando a un panel multidisciplinario libre de conflictos de interés. Como resultado de este proceso se arribó a la siguiente afirmación: se recomienda, en contexto de la pandemia de COVID-19, en personas que se encuentran en tratamiento con IECA/ARA II, mantener el tratamiento sin cambios por sobre suspenderlo o reemplazarlo por otros fármacos (Recomendación fuerte a favor - calidad de evidencia baja).

Abstract

Certain preclinical findings raised concerns in the scientific community and in the general population about the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor antagonists (ARA) and the possible adverse outcomes associated with the infection with the new Coronavirus (SARS-CoV-2). For this reason, our objective is to provide living recommendations for treatment with ACEI or ARA in patients with risk or documentation of SARS-CoV-2 infection (in all its severity spectrum). The adaptation/adoption of clinical practice guidelines under the GRADE approach was used as a methodology, updating the evidence as of April 7, 2020, by searching multiple databases and consulting a multidisciplinary panel free of conflicts of interest. As a result of this process, the following statement was reached: it is recommended, in the context of the COVID-19 pandemic, in people who are undergoing treatment with ACEI/ARA, to maintain the treatment unchanged instead of its suspension or replacement with other drugs (Strong recommendation in favor - low quality of evidence).

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus, Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, Antagonistas de Receptores de Angiotensina, Guía, Guía de Práctica Clínica. Keywords: Coronavirus Infections, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin Receptor Antagonists, Guideline, Practice Guideline.

Peuchot V, Boietti B, Franco JVA, Escobar Liquitay CM, Sanchez Thomas D, Torres Gomez F, Peroni L, Baez GN, Pisula P, Pollan J. Recomendación rápida sobre el uso de antihipertensivos IECA/ARA II en pacientes con riesgo o documentación de COVID-19. Evid Actual Pract Ambul. 2020;23(2):e002058.

Introducción

En Diciembre del 2019 se identificaron casos de neumonía de la comunidad en personas de la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei (China) causadas por un nuevo virus del género beta-coronavirus, posteriormente denominado SARS-CoV-2^{1,2}. Rápidamente comenzaron a aparecer nuevos casos en todo el continente. En enero y febrero surgieron casos en Europa y Norteamérica³. En marzo, con casos confirmados en casi todos los continentes, la Organización Mundial de la Salud formalmente declaró al síndrome respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2 (denominado COVID-19) como una pandemia. Se estableció el rol de las personas que realizaron viajes internacionales como fundamental en la diseminación del virus a nivel mundial^{2,4}. El síndrome clínico que produce guarda similitud con los cuadros causados por el SARS-CoV en 2002 y el MERS-CoV en 2014, por lo que, para este nuevo virus se consideró la experiencia en tratamiento

farmacológico de aquellos como punto de partida inicial. Se identificó al receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) como aquel que el SARS-CoV-2 utilizaba para ingresar a las células. La utilización de IECA produce un aumento de la expresión de dichos receptores, por lo que surgieron preocupaciones sobre el potencial rol de la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o el bloqueo de los receptores de angiotensina II (ARA II) en un mayor riesgo de adquirir el virus o de desarrollar formas graves de la enfermedad^{5,6}. Actualmente, la recomendación de varias sociedades es mantener dichas medicaciones en pacientes con antecedentes cardiovasculares, remarcando la falta de evidencia y la imposibilidad de poder descartar las hipótesis iniciales. En el caso de que pacientes con enfermedad cardiovascular sean diagnosticados con COVID-19, se deben tomar decisiones de tratamiento individualizadas de acuerdo con el estado hemodinámico y la presentación clínica de cada uno de

^a Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires.

^b Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Hospital Italiano de Buenos Aires.

^c Departamento de Investigación, Instituto Universitario Hospital Italiano. juan.franco@hospitalitaliano.org.ar

^d Biblioteca Central, Instituto Universitario Hospital Italiano.

^e Carrera de Medicina, Instituto Universitario Hospital Italiano.

ellos⁷.

El objetivo de este estudio consiste en proveer de recomendaciones rápidas con actualizaciones periódicas de la evidencia y actualizaciones periódicas al panel decisor (“recomendaciones vivas” o *living recommendations*⁸) para el tratamiento con fármacos IECA o ARA II en pacientes con riesgo o documentación de infección por SARS-CoV-2 (en todo su espectro de gravedad). Se espera que estas recomendaciones produzcan desenlaces favorables en la morbilidad y mortalidad asociada a esta patología.

Pregunta de la recomendación

¿Se debe suspender o continuar el tratamiento con IECA o ARA II en paciente con riesgo o documentación de infección por SARS-CoV-2? Los desenlaces de interés fueron la mortalidad, la infectividad, el daño a largo plazo (secuelas), los días en ventilación mecánica invasiva, los días en terapia intensiva, la duración de la enfermedad y la incidencia de eventos adversos.

Población diana

La población incluye a las personas adultas bajo tratamiento con IECA o ARA II por hipertensión u otra condición asociada (insuficiencia renal crónica, diabetes, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica).

Panel de decisor e involucramiento de pacientes

Se conformó un panel multidisciplinario conformado por médicos clínicos, especialistas en hipertensión arterial, geriatras, un clínico farmacólogo y médicos de familia. Estuvieron también dos representantes de pacientes que participaron en la confección del Marco de la Evidencia a la Decisión. Se realizó una encuesta previa a la comunidad para determinar la prioridad de desenlaces críticos bajo la plataforma SurveyMonkey (www.surveymonkey.com). Esta encuesta fue difundida por la metodología en bola de nieve y fue respondida por 439 personas (65 %, 286 personas no eran personal de salud) el día 20 de marzo de 2020. Ninguno de los participantes tiene conflictos de interés con la recomendación y el detalle de los miembros se encuentra en el **material suplementario**.

Usuarios diana de las recomendaciones

Si bien las recomendaciones fueron consensuadas por profesionales del Hospital Italiano de Buenos Aires, el grupo que realizó la coordinación metodológica considera que sus resultados son extrapolables a la población extrahospitalaria (población general). Se espera que estas recomendaciones la usen para guiar a sus pacientes ante dudas sobre la continuidad de su tratamiento en el contexto de la pandemia.

Métodos

Fuentes de evidencia

Para la formulación de la recomendación inicial se utilizó una metodología mixta de adaptación-adopción siguiendo la metodología ADOLPONENT⁹. Se tomó como base la recomendación del Ministerio de Salud de Chile¹⁰. Se actualizó la búsqueda bibliográfica al 7 de abril en MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y la base de datos de preprints MedRxiv (www.medrxiv.org)¹¹. Estas búsquedas fueron actualizadas con una periodicidad quincenal y hasta el 28 de abril incluían un total de 12.216 referencias (5764 luego de eliminar duplicados). Se utilizó la plataforma Rayyan para la selección de los estudios relevantes dentro de esa base de datos¹². Inicialmente cada revisor votó en forma independiente los artículos, siguiendo la metodología de revisiones sistemáticas rápidas¹³. Las estrategias de búsqueda se encuentran en el **material suplementario**. Se buscó incluir evidencia de estudios observacionales o experimentales que hubieran evaluado desenlaces críticos en relación a COVID-19 en pacientes con y sin IECA/ARA2. No se pusieron restricciones por idioma. Se encontró

en bases de datos evidencia de investigación preclínica de estudios observacionales (sólo disponible en preprint) que fue valorada con la herramienta ROBINS-I¹⁴. La evidencia en formato preprint contaba con alto riesgo de sesgo y no fue considerada para el panel decisor, dado que se consideró evidencia preliminar¹¹. En consonancia con la recomendación del Ministerio de Salud de Chile, la evidencia de los tres estudios preclínicos descriptos en el material suplementario fue insuficiente para formular tablas de resumen de evidencia bajo la metodología GRADE^{9,15} como había sido planificado.

Formulación de las recomendaciones

Se envió el material bibliográfico (ver **material suplementario: Marco de la Evidencia a la Decisión de la recomendación chilena con el resumen de la evidencia preclínica**) y el modelo del Marco de la Evidencia a la Decisión¹⁶ al panel decisor y usando la plataforma SurveyMonkey se recolectaron las perspectivas de los miembros del panel. El día 8 de abril se realizó una teleconferencia usando la plataforma Google Meets (meet.google.com) donde fueron discutidos punto a punto los elementos del Marco y se arribó a la decisión de la recomendación por consenso. El Marco de la Evidencia a la decisión incluye información sobre los potenciales beneficios y daños, la evidencia disponible, el uso de recursos, la factibilidad, la aceptabilidad y los valores y preferencias de las personas^{9,16}. Se planea actualizar la búsqueda bibliográfica de manera quincenal para analizar nuevas evidencias emergentes en el contexto de la pandemia que puedan modificar la recomendación, manteniendo informado al panel decisor. Posterior a la recomendación, el 1 de mayo de 2020 se publicaron dos estudios observacionales que no encontraron asociación entre el uso de antihipertensivos y el riesgo de padecer COVID-19 o de sufrir eventos adversos durante el curso del COVID-19^{17,18}.

Recomendación

Se recomienda, en contexto de la pandemia de COVID-19, en personas que se encuentran en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II), mantener el tratamiento sin cambios por sobre suspenderlo o reemplazarlo por otros fármacos (Recomendación fuerte a favor - calidad de evidencia muy baja).

Consideraciones para su implementación

Esta recomendación considera que, a la fecha de su elaboración, no existe evidencia de calidad que muestre una asociación positiva o negativa entre el uso IECA o ARA II y el pronóstico de la infección por coronavirus, ni en la pandemia actual ni en la epidemia de SARS de 2002.

Esta recomendación aplica para personas que usan IECA o ARA II como monoterapia o asociado a otros fármacos.

Por último, se mantienen las recomendaciones de inicio de tratamiento farmacológico ante el diagnóstico de HTA, sugeridas por las guías actuales¹⁹.

Esta recomendación aplica también para poblaciones particulares en las que el uso de IECA o ARA II como monoterapia o bien asociado a otros fármacos está recomendado, más allá del manejo de la presión arterial (Ej: insuficiencia renal crónica, diabetes, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardíaca).

Consideraciones adicionales del panel decisor

Para mayor detalle ver el **material suplementario**. El panel identificó como potenciales barreras para una adecuada implementación el rol de la información cambiante y emergente en el contexto de la pandemia. Se decidió no tomar una conducta activa en la notificación masiva a la población para no alertar a aquellas personas que no tenían preocupaciones sobre

estas medicaciones. No se planificaron indicadores de calidad relacionados con esta recomendación para la población que se atiende en el Hospital Italiano de manera ambulatoria. Sin embargo, el equipo desarrollador generó un registro institucional de pacientes internados por COVID-19 y planifica analizar las conductas tomadas en relación a esta recomendación.

Independencia editorial: El equipo metodológico y el panel decisor declaran no tener conflictos de interés. Este proyecto de recomendación rápida no tuvo financiamiento específico y fue realizado con el apoyo metodológico del Área de Investigación de Medicina Interna del Hospital Italiano de Buenos Aires y el Centro Cochrane del Instituto Universitario del Hospital Italiano.

Agradecimientos

A Brunilda Casetta y Victoria Sáenz, por sus aportes en la revisión de pares de este manuscrito.

Referencias

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. Available from: [10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
2. Chinazzi M, Davis JT, Ajelli M, et al. The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science*. 2020;369(6489):395–400. Available from: [10.1126/science.aba9757](https://doi.org/10.1126/science.aba9757).
3. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–936. Available from: [10.1056/nejmoa2001191](https://doi.org/10.1056/nejmoa2001191).
4. Ng OT, Marimuthu K, Chia PY, et al. SARS-CoV-2 Infection among Travelers Returning from Wuhan, China. *N Engl J Med*. 2020;382(15):1476–1484. Available from: [10.1056/NEJMc2003100](https://doi.org/10.1056/NEJMc2003100).
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):259–60. Available from: [10.1038/s41569-020-0360-5](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5).
6. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):e21–e21. Available from: [10.1016/s2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30116-8).
7. Bozkurt B, Kovacs R, Harrington B. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19; 2020. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19> [Last access: 2020-05-09].
8. Akl EA, Meerpohl JJ, Elliott J, et al. Living systematic reviews: 4. Living guideline recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2017;91:47–53. Available from: [10.1016/j.jclinepi.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2017.08.009).
9. Schünemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101–110. Available from: [10.1016/j.jclinepi.2016.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.09.009).
10. Chile, Ministerio de Salud. Recomendación IECA/ARA II vs otros antihipertensivos; 2020. Available from: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/recomendacion-ieca-ara-ii-vs-otros-antihipertensivos/> [Last access: 2020-05-09].
11. Rawlinson C, Bloom T. New preprint server for medical research. *BMJ*. 2019;365:i2301–i2301. Available from: [10.1136/bmj.i2301](https://doi.org/10.1136/bmj.i2301).
12. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5:210–210. Available from: [10.1186/s13643-016-0384-4](https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4).
13. Patnode CD, Eder ML, Walsh ES, et al. The Use of Rapid Review Methods for the U.S. Preventive Services Task Force. *Am J Prev Med*. 2018;54(1):S19–S25. Available from: [10.1016/j.amepre.2017.07.024](https://doi.org/10.1016/j.amepre.2017.07.024).
14. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:4919–4919. Available from: [10.1136/bmj.i4919](https://doi.org/10.1136/bmj.i4919).
15. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383–394. Available from: [10.1016/j.jclinepi.2010.04.026](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.026).
16. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 2016;353:i2016. Available from: [10.1136/bmj.i2016](https://doi.org/10.1136/bmj.i2016).
17. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;p. NEJMoa2006923. Available from: [10.1056/nejmoa2006923](https://doi.org/10.1056/nejmoa2006923).
18. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;p. NEJMoa2008975. Available from: [10.1056/nejmoa2008975](https://doi.org/10.1056/nejmoa2008975).
19. Argentina, Ministerio De Salud. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial (HTA); 2019. Available from: <http://www.ms.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000001700cnt-guia-hta.pdf> [Last access: 2020-05-09].

