

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Bloqueantes de receptores de angiotensina-II de novo para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°10

Fecha de realización: 8 de Julio de 2021

Fecha de última actualización: 8 de Julio de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Efectos en la salud	El inicio de los bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19 podrían no reducir la mortalidad (certeza baja ⊕⊕○○). Existe incertidumbre sobre su efecto en la duración de la hospitalización y en el ingreso a la asistencia ventilatoria mecánica (certeza muy baja ⊕○○○), mientras que podrían no aumentar los eventos adversos graves (certeza baja ⊕⊕○○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se identificaron barreras mayores para el uso. Se encuentran ampliamente disponibles y su costo comparativo es bajo. Sin embargo, no se encuentran aprobados por la agencia regulatoria para su uso en ninguno de los estadíos de esta enfermedad, como tampoco en la prevención de infección en personas expuestas al virus.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan no iniciar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de angiotensina-II en pacientes con COVID-19. Asimismo, sugieren que en pacientes que se encuentren en tratamiento con este u otro grupo de antihipertensivos, mantengan sin cambios y no deben reemplazarlo con otros fármacos.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

<p>El inicio de novo de los bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19 podrían no reducir la mortalidad (certeza baja ⊕⊕○○). Existe incertidumbre sobre su efecto en la duración de la hospitalización y en el ingreso a la asistencia ventilatoria mecánica (certeza muy baja ⊕○○○), mientras que podrían no aumentar los eventos adversos graves (certeza baja ⊕⊕○○). Su costo comparativo es bajo y están ampliamente disponibles. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan no iniciar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de angiotensina-II en pacientes con COVID-19. Asimismo, sugieren que en pacientes que se encuentren en tratamiento con este u otro grupo de antihipertensivos, mantengan sin cambios y no deben reemplazarlo con otros fármacos.</p>	
---	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

<p>No existe información que sugiera un efecto diferencial en pacientes con una mayor severidad de la enfermedad.</p>	
---	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 7 julio del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 4.000.000 casos confirmados y 96.983 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque los esteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones antivirales, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones o adecuar dosis a potenciales complicaciones.

El presente informe pretende evaluar si el empleo de novo de los bloqueantes de receptores de angiotensina-II es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

La evidencia actual muestra que la infección por el SARS-CoV-2 progresa en diferentes etapas. Los casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se observan en una proporción significativa de los pacientes frágiles, aproximadamente después de la segunda semana desde la infección, y no se relacionan sólo con la replicación viral no controlada, sino también con la respuesta del huésped.³

El virus SARS-CoV-2 ingresa a las vías respiratorias y se une, por medio de la proteína S en su superficie, a la proteína de membrana de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, *Angiotensin-converting enzyme 2*) en las células alveolares tipo 2. El complejo proteína S-ACE2 se internaliza por endocitosis y conduce a una disminución parcial o pérdida total de la función enzimática ACE2 en las células alveolares y, a su vez, aumenta la concentración tisular de angiotensina II al disminuir su degradación y reducir la concentración de su antagonista fisiológico, la angiotensina 1-7. Los niveles altos de angiotensina II en el intersticio pulmonar pueden promover la apoptosis iniciando un proceso inflamatorio con liberación de citocinas proinflamatorias, estableciendo una cascada autoamplificada que eventualmente podría conducir al SDRA. Recientemente, Gurwitz y cols propusieron el uso tentativo de novo de agentes como losartán y telmisartán como alternativas para tratar a los pacientes con COVID-19 antes del desarrollo del SDRA.³⁻⁴

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del inicio de novo de los bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19 sin otra indicación para dichos fármacos.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.⁵ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.⁶⁻¹⁰ Se seleccionaron “Mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “tiempo de hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad. Para confeccionar las conclusiones sobre el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.^{11,12}

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.¹²

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología

	<p>Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional</p>		<p>Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional</p>
<p>No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.</p>			
<p>Conclusiones globales</p>	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	<p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

Bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Se identificaron tres revisiones sistemáticas vivas que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe y que contienen información actualizada acerca inicio o continuación de bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19:

	BMJ ¹⁴	PAHO ¹⁵	NMA Cochrane ¹⁶
AMSTAR-2	ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD	ALTA CALIDAD
Última actualización	06/04/2021	23/06/2021	30/06/2021
Análisis realizado	Metaanálisis en red	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE	GRADE
Incluye toda la evidencia disponible	NO	SI	SI

Se identificaron 8 ECAs que incluyeron 1585 pacientes con COVID-19 en los que se comparó inicio o continuación de bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19, con el estándar de cuidado o placebo.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
Tornling G y cols. 2021 ¹⁷	Pacientes con COVID-19 moderada a severa. N=106 N= 51 asignado a C21 (bloqueante de receptor de angiotensina-II) 200 mg al día durante 7 días y N=55 asignado a cuidado estándar	Edad media 52,6 ± 10,3 años, hombre 75,5%, HTA 30,2%, DBT 34%	Esteroides 84,9%, remdesivir 67%, hidroxycloquina 13,2%	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: -

Nouri-Vaskeh M y cols 2021 ¹⁸	Pacientes con COVID-19 leve a severa e hipertensión no tratada. N=82. N=41 asignado a losartan 50 mg al día por 14 días y N=39 asignados a amlodipina 5 mg/día durante 14 días.	Edad media 63,5 ± 16 años, hombres 51,2%, DBT 23,7%, EPOC 15%, asma%, enfermedad coronaria 18,7%,	NR	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Puskarich M y cols 2021 ¹⁹	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=117 N=58 asignados a losartán 25 mg/día durante 10 días y N=59 asignados a cuidado estándar.	Edad (35-54) 46%, hombres 51,4%, HTA 7,7%, DBT 6%, asma 10,2%	NR	BMJ: Bajo PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Bajo
Geriak M y cols. 2021 ²⁰	Pacientes con COVID-19 severa. N=32 N=16 asignados a losartan 25 mg al día por 10 días y N=16 asignados a cuidado estándar.	Edad promedio 53, HTA 38,7%, DBT 25,8%, cardiopatía coronaria 3,2%, obesidad 41,9%	Esteroides 22,6%, remdesivir 29%, hidroxycloquina 9,7%, azitromicina plasma convaleciente 6.5%	BMJ: Alto PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Duarte M y cols. 2021 ²¹	Pacientes con COVID-19 leve a severo. N=162 N=78 asignados a Telmisartan 80 mg dos veces al día y N=80 asignados al cuidado estándar	Edad media 64 ± 17, hombre 61,5%, HTA 44%, DB 20%, enfermedad pulmonar crónica 11,5%, asma 1,3%, crónica enfermedad renal 2,6%, enfermedad cerebrovascular 7,7%, obesidad 20%	Dexametasona 50%, antibióticos 70%	BMJ: - PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Cohen JB y cols. 2021 ²²	Pacientes con COVID-19 leve a severa previamente tratado con ACEI/ARB. N=152 N=75 asignado a continuación de ACEI / ARB y N=77 con discontinuación de ACEI / ARB	Edad media 62 ± 12 años, género masculino 55,5%, HTA 100%, DBT 37%, EPOC 17%, asma%, Enfermedad coronaria 12%	NR	BMJ: - PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado

Lopes RD y cols. 2021 ²³	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=740 N=334 asignados a continuación de ACEI/ARB y N=325 asignado a discontinuación de ACEI/ARB	Edad media 55,5 ± 19 años, género masculino 59,6%, HTA 100%, DBT 31,9%, asma 3,9%, cardiopatía coronaria 4,6%, ERC 1,4%, cáncer 1,5%,	Esteroides 49,5%, hidroxiclороquina 19,7%, tocilizumab 3,6%, azitromicina 90,6%, antivirales 42%	BMJ: - PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
Bauer A y cols. 2021 ²⁴	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=204 N=104 asignados a continuación de ACEI/ARB y N=100 asignado a discontinuación de ACEI/ARB	Edad media 75 años, género masculino 65%, HTA 100%, DBT 37%, enfermedad pulmonar obstructiva crónica 22%, cardiopatía coronaria 23%, ERC 21%, cáncer 13%,	NR	BMJ: - PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: -

ACE=inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARB=bloqueantes de los receptores de la angiotensina; NR=no reporta; ATB=antibióticos, EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC=enfermedad renal crónica, HBPM=heparina de bajo peso molecular, HTA=hipertensión arterial, DBT=diabetes

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza de los bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19, según lo reportado por las revisiones identificadas:

Desenlace	PAHO ¹⁵	BMJ ¹⁴	Conclusión	
Mortalidad al día 28	2,2% más (desde 4,6% menos hasta 13,4% más)	0,4% menos (desde 5,9% menos hasta 8,3% más)	Los bloqueantes de receptores de angiotensina-II podrían no reducir la mortalidad	
	Baja ⊕⊕○○	Baja ⊕⊕○○		
Ingreso en AVM	1,7% menos (desde 6,1% menos hasta 4% más)	1,6% menos (desde 5,5% menos hasta 4,4% más)	Existe incertidumbre sobre el efecto de los bloqueantes de receptores de angiotensina-II en el ingreso en AVM	
	Baja ⊕⊕○○	Muy baja ⊕○○○		
Tiempo de hospitalización		1,9 días menos (desde 5,7 menos hasta 1,8 más)	Existe incertidumbre sobre el efecto de los bloqueantes de receptores de angiotensina-II en tpo de hospitalización	
		Muy baja ⊕○○○		
Eventos adversos graves		0,8% más (desde 0,5% menos hasta 5,8% más)	Los bloqueantes de receptores de angiotensina-II podrían no aumentar ni disminuir los eventos adversos graves	
		Baja ⊕⊕○○		

Consideraciones de subgrupo

El estudio realizado por Puskarich y cols 2021 incluyó 117 pacientes ambulatorios, mientras que el realizados por Geriak y cols. 2021 incluyó sólo 32 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave. El resto de los estudios randomizaron incluyeron pacientes con severidad variable, con una mortalidad promedio que osciló entre el 5% y el 20% en la rama control.¹⁷⁻²¹

La revisión sistemática de PAHO realiza un análisis de sensibilidad de acuerdo al riesgo de sesgo de los estudios incluidos, el cual mostró que excluyendo los estudios con alto riesgo de sesgo, los resultados se modifican en forma sustancial. Por esta razón la estimación de efecto para mortalidad reportada por dicha revisión se sustenta en los cuatro estudios categorizados como con bajo riesgo de sesgo.¹⁴

No se observaron diferencias importantes entre los estudios en los que la intervención fue el inicio de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y/o los bloqueantes de los receptores de angiotensina-II (ARAII) en comparación con aquellos en los que la intervención fue la discontinuación de dicho grupo de fármacos.

Bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Pacientes con enfermedad leve, moderada, severa o crítica

El inicio de novo del tratamiento con bloqueantes de receptores de angiotensina-II para pacientes con COVID-19 podría no reducir la mortalidad (certeza baja ⊕⊕○○). Existe incertidumbre sobre la duración de la hospitalización y del ingreso en AVM (certeza muy baja ⊕○○○), mientras que podría no aumentar los eventos adversos graves (certeza baja ⊕⊕○○).	
---	--

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina-II (ARA-II) se encuentran disponibles en Argentina y aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para el tratamiento de la hipertensión arterial y condiciones asociadas. No se encuentran aprobados por la agencia regulatoria para su uso en ninguno de los estadios de la enfermedad por COVID-19 ni en la prevención de infección en personas expuestas al virus.

Costos

El precio de venta al público del losartán 100 mg por 30 comprimidos es de ARS 1372,41 (15/06/2021), mientras que para valsartán 80 mg por 28 comprimidos recubiertos ARS 2024,99.²⁵

Pacientes con enfermedad leve, moderada, severa o crítica

No se identificaron barreras mayores para el uso. Se encuentran ampliamente disponibles y su costo comparativo es bajo. Sin embargo, no se encuentran aprobados por la agencia regulatoria para su uso en ninguno de los estadios de esta enfermedad, como tampoco en la prevención de infección en personas expuestas al virus.	
--	--

RECOMENDACIONES

Se identificaron dos recomendaciones que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe, pero sólo una (que se cita a continuación) se refiere a su uso de los bloqueantes ARA2 como terapéutica específica de novo en la enfermedad por COVID-19:

	Guías Australianas ⁶
AGREE	Alcance y propósito: 83,3% Rigor de desarrollo: 74% Independencia editorial: 70,8%
Última actualización	18 de Enero de 2021
Metodología	GRADE
El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado	SI

A continuación, se describe la recomendación identificada que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

Bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19

	Recomendación	Fuerza	
Guías Australianas ⁶	Recomienda no usar telmisartán para el tratamiento de COVID-19 fuera de los ensayos aleatorizados con la aprobación ética adecuada.	Fuerte en contra	

Bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19

La guía de práctica clínica basada en evidencia recomienda no utilizar bloqueantes de los receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Asimismo, se sugiere que, en pacientes que se encuentren en tratamiento con IECA o ARA-II, se mantenga el tratamiento anti-hipertensivo sin cambios ni reemplazo con otros fármacos.

CONCLUSIONES

El inicio de tratamiento con bloqueantes de receptores de angiotensina-II para pacientes con COVID-19 podrían no reducir la mortalidad (certeza baja ⊕⊕○○). Existe incertidumbre sobre su efecto en la duración de la hospitalización y sobre el ingreso en la asistencia ventilatoria mecánica (certeza muy baja ⊕○○○), mientras que podrían no aumentar los eventos adversos graves (certeza baja ⊕⊕○○).

Los fármacos bloqueantes de los receptores de angiotensina-II se encuentran disponibles en Argentina y aprobados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica para el tratamiento de la hipertensión arterial y condiciones asociadas. No se encuentran aprobados por la agencia reguladora para su uso en ninguno de los estadios de la enfermedad por COVID-19, ni en la prevención de infección en personas expuestas al virus. El costo comparativo es bajo.

Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan no utilizar bloqueantes de los receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19 que no recibían este tipo de fármacos previamente.

El presente informe contempla el empleo de bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento específico de COVID-19. Sin embargo, de la evidencia analizada podría concluirse que no existen razones para modificar o suspender el tratamiento con bloqueantes de receptores de angiotensina-II en aquellos pacientes que los reciben por otros motivos.

Bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Efectos en la salud	El inicio de los bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19 podrían no reducir la mortalidad (certeza baja ⊕⊕○○). Existe incertidumbre sobre su efecto en la duración de la hospitalización y en el ingreso a la asistencia ventilatoria mecánica (certeza muy baja ⊕○○○), mientras que podrían no aumentar los eventos adversos graves (certeza baja ⊕⊕○○).	
Implementación: barreras y costo comparativo	No se identificaron barreras mayores para el uso. Se encuentran ampliamente disponibles y su costo comparativo es bajo. Sin embargo, no se encuentran aprobados por la agencia reguladora para su uso en ninguno de los estadios de esta enfermedad, como tampoco en la prevención de infección en personas expuestas al virus.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan no iniciar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de angiotensina-II en pacientes con COVID-19. Asimismo, sugieren que en pacientes que se encuentren en tratamiento con este u otro grupo de antihipertensivos, mantengan sin cambios y no deben reemplazarlo con otros fármacos.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

El inicio de novo de tratamiento con bloqueantes de receptores de angiotensina-II para el tratamiento de pacientes con COVID-19 podrían no reducir la mortalidad (certeza baja $\oplus\oplus\circ\circ$). Existe incertidumbre sobre su efecto en la duración de la hospitalización y en el ingreso a la asistencia ventilatoria mecánica (certeza muy baja $\oplus\circ\circ\circ$), mientras que podrían no aumentar los eventos adversos graves (certeza baja $\oplus\oplus\circ\circ$). Su costo comparativo es bajo y están ampliamente disponibles. Las guías de práctica clínica basadas en evidencia recomiendan no iniciar el tratamiento con bloqueantes de los receptores de angiotensina-II en pacientes con COVID-19. Asimismo, sugieren que en pacientes que se encuentren en tratamiento con este u otro grupo de antihipertensivos, mantengan sin cambios y no deben reemplazarlo con otros fármacos.

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

No existe información que sugiera un efecto diferencial en pacientes con una mayor severidad de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed: July 5, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed: July 5, 2021.
3. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, van der Voort PH, Mulder DJ, van Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol*. 2020 Jul;251(3):228-248. doi: 10.1002/path.5471. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32418199; PMCID: PMC7276767.
4. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Aug;81(5):537-540. doi: 10.1002/ddr.21656. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32129518; PMCID: PMC7228359.
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008. PMID: 28935701; PMCID: PMC5833365.
6. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed: July 5, 2021.
7. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso colchicina como parte del tratamiento estándar. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/uso-colchicina-como-parte-del-tratamiento-estandar/>. Published 2021. Accessed: July 5, 2021.
8. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, y col. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
9. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed: July 5, 2021.
10. Rochwerg, B., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Askie, L., Lytvyn, L., Agarwal, A., Leo, Y.-S., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., Burhan, E., Bausch, F. J., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chanda, D., Du, B., Geduld, H., Gee, P., ... Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
11. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions - *Journal of Clinical Epidemiology*. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(19\)30416-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(19)30416-0/fulltext).
12. Wiercioch, W, Schünemann. H. GRADEpro EtD's and Guidelines. <https://guidelines.grade-pro.org/profile/FA048403-345D-A41B-8147-6657D26C1399>. Accessed : July 5, 2021.
13. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
14. Siemieniuk, R. A., Bartoszko, J. J., Ge, L., Zeraatkar, D., Izcovich, A., Kum, E., Pardo-Hernandez, H., Qasim, A., Martinez, J. P. D., Rochwerg, B., Lamontagne, F., Han, M. A., Liu, Q., Agarwal, A., Agoritsas, T., Chu, D. K., Couban, R., Cusano, E., Darzi, A., ...

- Brignardello-Petersen, R. (2020). Drug treatments for covid-19: Living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 370, m2980. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2980>
15. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/>. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>. Published 2021. Accessed: July 5, 2021.
 16. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
 17. Tornling G, Batta R, Porter J, Bengtsson T, Parmar K, Kashiva R, et al. The angiotensin type 2 receptor agonist C21 restores respiratory function in COVID19 - a double-blind, randomized, placebo-controlled Phase 2 trial [Internet]. *Respiratory Medicine*; 2021 Jan.
 18. Nouri-Vaskeh M, Kalami N, Zand R, Soroureddin Z, Varshochi M, Ansarin K, Rezaee H, Taghizadieh A, Sadeghi A, Ahangari Maleki M, Esmailnajad A, Saleh P, Haghdoost M, Maleki M, Sharifi A. Comparison of losartan and amlodipine effects on the outcomes of patient with COVID-19 and primary hypertension: A randomised clinical trial. *Int J Clin Pract*. 2021 Jun;75(6):e14124. doi: 10.1111/ijcp.14124. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33650197; PMCID: PMC7995089.
 19. Puskarich M, Cummins NW, Ingraham N, Wacker DA, Reilkoff R, Driver BE, et al. Effect of Losartan on Symptomatic Outpatients with COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *SSRN Journal* [Internet]. 2021. Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=378746>. Accessed: July 5, 2021.
 20. Geriak M, Haddad F, Kullar R, Greenwood KL, Habib M, Habib C, et al. Randomized Prospective Open Label Study Shows No Impact on Clinical Outcome of Adding Losartan to Hospitalized COVID-19 Patients with Mild Hypoxemia. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2021 May 11. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40121-021-00453-3>. Accessed: July 5, 2021.
 21. Duarte, M., Pelorosso, F., Nicolosi, L. N., Salgado, M. V., Vetulli, H., Aquieri, A., Azzato, F., Castro, M., Coyle, J., Davolos, I., Criado, I. F., Gregori, R., Mastrodonato, P., Rubio, M. C., Sarquis, S., Wahlmann, F., & Rothlin, R. P. (2021). Telmisartan for treatment of Covid-19 patients: An open multicenter randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*, 37. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100962>
 22. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, Rodriguez-Mori JE, Renna N, Chang TI, Corrales-Medina V, Andrade-Villanueva JF, Barbagelata A, Cristodulo-Cortez R, Díaz-Cucho OA, Spaak J, Alfonso CE, Valdivia-Vega R, Villavicencio-Carranza M, Ayala-García RJ, Castro-Callirgos CA, González-Hernández LA, Bernales-Salas EF, Coacalla-Guerra JC, Salinas-Herrera CD, Nicolosi L, Basconcel M, Byrd JB, Sharkoski T, Bendezú-Huassasquiche LE, Chittams J, Edmonston DL, Vasquez CR, Chirinos JA. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):275-284. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30558-0. Epub 2021 Jan 7. PMID: 33422263; PMCID: PMC7832152.
 23. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, dos Santos TM, Mazza L, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Jan 19;325(3):254.
 24. Bauer, A., Schreinlechner, M., Sappler, N., Dolejsi, T., Tilg, H., Aulinger, B. A., Weiss, G., Bellmann-Weiler, R., Adolf, C., Wolf, D., Pirklbauer, M., Graziadei, I., Gänzer, H., Bary, C. von, May, A. E., Wöll, E., Scheidt, W. von, Rassaf, T., Duerschmied, D., ... Zabernigg, A. (2021). Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): A prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 0(0). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00214-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00214-9)

25. Alfa Beta. <https://www.alfabeta.net/precio/clexane.html>. Accessed: July 5, 2021.

argentina.gob.ar/salud