



FADOI

SCHEDE PRATICHE PER LA GESTIONE CLINICA

COVID-19

e terapia antipertensiva

A cura dell'Esecutivo Nazionale FADOI

Rev. 1 | 27 aprile 2020



FADOI - SOCIETA' SCIENTIFICA
DI MEDICINA INTERNA

COVID-19 e terapia antipertensiva

Premesse

Dati emergenti da studi cinesi suggeriscono che tra i pazienti con COVID-19 ricoverati in ospedale, l'ipertensione può essere associata ad un aumentato rischio di mortalità.¹⁻³ In Italia, secondo un'analisi dell'Istituto Superiore di Sanità sulle cartelle cliniche di 2351 deceduti, il 72.1% dei pazienti era affetto da ipertensione arteriosa. Inoltre, prima del ricovero in ospedale, il 24% dei pazienti deceduti SARS-CoV-2 positivi seguiva una terapia con ACE-inibitori e il 16% una terapia con bloccanti del recettore per l'angiotensina.⁴

Uno degli aspetti più dibattuti nel mondo scientifico nelle ultime settimane, riguarda il possibile effetto negativo sull'evoluzione dell'infezione da COVID-19 di alcuni tra i più comuni farmaci antipertensivi ovvero gli ACE inibitori e gli Antagonisti del recettore dell'Angiotensina II. L'ipotesi che aveva inizialmente generato preoccupazioni si basava sul dato dimostrato in vitro che, in corso di COVID-19, questi farmaci, aumentando l'espressione del recettore ACE2, aumenterebbero le "porte di ingresso" del virus nelle nostre cellule. Si trattava, tuttavia, di ipotesi molecolari verificate soltanto in condizioni sperimentali,⁵⁻⁶ per cui l'AIFA e le principali Società Scientifiche coinvolte, tra cui anche la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e un panel di esperti della FADOI, avevano precisato che non vi erano allo stato attuale indicazioni a sospendere/modificare tali farmaci per il trattamento dell'ipertensione.

Punti focali

Recentemente, un gruppo di ricercatori di Wuhan ha pubblicato su *Circulation Research*⁷ uno studio che ha valutato l'associazione tra ACE-inibitori/sartani e l'evoluzione della malattia Covid-19 nei pazienti ipertesi ricoverati in 9 ospedali della provincia di Hubei (Cina). Gli autori hanno analizzato l'andamento clinico a 30 giorni di circa 1128 pazienti ipertesi, di cui 188 in trattamento con ACE-inibitori/sartani e 940 in trattamento con altri farmaci antipertensivi. Il risultato è che i pazienti in trattamento con ACE-inibitori/sartani hanno avuto una mortalità intraospedaliera significativamente più bassa rispetto a quelli che non ne facevano uso. Pertanto i pazienti ipertesi COVID-19 in trattamento con ACE-inibitori/sartani, secondo i risultati di questo studio, sembrerebbero essere stati addirittura "protetti" da questi farmaci, ribaltando quelle che erano le premesse iniziali. Questo dato, tuttavia, necessita di ulteriori conferme da altri studi scientifici, che prendano in considerazione popolazioni più ampie di pazienti.

A tale proposito, il *New England Journal of Medicine* ha appena pubblicato alcuni articoli, tra cui l'ampio studio italiano di Mancía e Corrao,⁹ che ha considerato una casistica di ben 6272 pazienti con COVID-19 ricoverati negli ospedali lombardi, in terapia con ACE-inibitori/sartani con sindrome respiratoria acuta grave, confrontati con un gruppo di controllo di 30.759 pazienti.

Un altro studio, condotto da ricercatori americani¹⁰ ha analizzato un database di 169 ospedali tra Asia, Europa, Nord America con una casistica di 8910 pazienti per valutare la relazione tra malattie cardiovascolari, terapia farmacologica e morte intraospedaliera tra i pazienti ricoverati con COVID-19. Questi studi hanno dimostrato complessivamente che non vi sono prove che gli ACE-inibitori o i sartani influenzino il rischio di COVID-19 e che l'uso di ACE inibitori o sartani non comporta aumentato rischio di morte intraospedaliera tra i pazienti COVID-19 né effetti dannosi nei pz in trattamento con tali farmaci in questo contesto clinico.

Altro studio americano¹¹ ha analizzato le cartelle cliniche elettroniche di 12.594 pazienti nel sistema sanitario della New York University (NYU): dei 5894 pazienti risultati positivi al COVID-19, 1002 avevano una malattia grave (con ricovero in terapia intensiva/ventilazione meccanica/morte). È stato valutato se la probabilità della positività al test fosse associata a qualcuna delle diverse classi di farmaci antiipertensivi, tuttavia, l'analisi non ha mostrato alcuna associazione positiva per nessuna delle classi di farmaci analizzate, inclusi ACE-inibitori e sartani.

Raccomandazioni

- **Monitoraggio regolare dei valori pressori con automisurazione effettuata con metodica semiautomatica.**
- **Poiché non esistono evidenze cliniche, anche alla luce dei più recenti studi condotti su ampie popolazioni di pazienti, che associno l'assunzione di ACE-inibitori/sartani alla malattia COVID-19 e ad una sua evoluzione più grave⁸⁻⁹⁻¹⁰, tutti i pazienti ipertesi, in terapia con ACE-inibitori/sartani, devono proseguire il trattamento antipertensivo, senza necessità di modifiche, anche per i rischi connessi alla sospensione della terapia¹², in particolare di aumento anche brusco della pressione arteriosa.**
- **La sospensione o il cambio di terapia espongono poi a particolari difficoltà di gestione di un'eventuale terapia alternativa, in particolare in questa fase di criticità sanitaria.**
- **Nei pazienti con malattie cardiovascolari COVID-19 positivi non aggiungere nè sospendere antagonisti del sistema RAA, tranne che nei casi standard previsti (ipotensione sintomatica, shock, danno renale acuto, iperkaliemia) e individuare le decisioni terapeutiche in base allo stato emodinamico e alla presentazione clinica,¹³⁻¹⁴⁻¹⁵**

In conclusione, secondo le raccomandazioni di numerose Società Scientifiche nazionali e internazionali dell'ipertensione, che il panel di esperti FADOI condivide, la terapia antipertensiva deve essere proseguita regolarmente nei casi di infezione asintomatica o di malattia lieve-moderata. Nei pazienti COVID-19 con quadro clinico grave, sepsi, o instabilità emodinamica, eventuali modifiche devono essere effettuate valutando caso per caso, a giudizio dei medici che hanno preso in carico il paziente, facendo riferimento alle linee guida attuali sulla ipertensione arteriosa

BIBLIOGRAFIA

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;doi:10.1056/NEJMoa2002032
2. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020;doi:10.1001/jama.2020.1585
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Downloaded from <http://ahajournals.org> by on April 27, 2020 18 *Lancet* (London, England). 2020; doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
4. Report sulle caratteristiche dei pazienti deceduti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 in Italia Aggiornamento del 29 aprile 2020 ISS
5. Igase M, Kohara K, Nagai T, Miki T and Ferrario CM. Increased expression of angiotensin converting enzyme 2 in conjunction with reduction of neointima by angiotensin II type 1 receptor blockade. *Hypertens Res.* 2008;31:553-9. doi:10.1291/hypres.31.553
6. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI and Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111:2605-10. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
7. <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
8. John A. Jarcho, M.D., Julie R. Ingelfinger, M.D., Mary Beth Hamel, M.D., M.P.H., Ralph B. D'Agostino, Sr., Ph.D., and David P. Harrington, Ph.D. Inhibitors of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med* 2020
9. Giuseppe Mancica, M.D., Federico Rea, Ph.D., Monica Ludergrani, M.Sc., Giovanni Apolone, M.D., and Giovanni Corrao, Ph.D. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19 *N Engl J Med.* 2020
10. Mandeep R. Mehra, M.D., Sapan S. Desai, M.D., Ph.D., SreyRam Kuy, M.D., M.H.S., Timothy
11. D. Henry, M.D., and Amit N. Patel, M.D. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020
12. Official statement of the section of Clinical Pharmacology of the Italian Society of Pharmacology on the use of ACE- inhibitors or angiotensin receptor blockers in COVID-19 infection with commentary; G. Trifirò, L. Berrino, M. Del Re, R. Bernardini, C. Chiamulera, A. D'Avolio, F. Scaglione, A. Capuano, E. Clementi, R. Danesi, L. Pani, A. Catapano, G. Racagni *Vol. 2 (No.1) 2020 April*, 1-5 doi: [10.36118/pharmadvances.01.2020.01](https://doi.org/10.36118/pharmadvances.01.2020.01)
13. Dichiarazione congiunta Heart Failure Society of America / American Heart Association / American College of Cardiology (HFSa / AHA / ACC) sull'uso di antagonisti del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS)
14. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers
15. UPDATED-COVID-19 and concerns regarding use of cardiovascular medications, including ACEi/ARB/ARNi, low-dose ASA and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Canadian Cardiovascular Society.