

COVID-19 y su asociación con los IECA y ARAII

Alejandro Jahén García Delgado^{a*}, Lorenzo García^b



Sra. Editora:

Después de leer con mucho interés el trabajo de Montaño y Flores Soto¹, relacionado con el papel relevante que tienen los receptores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la infección y complicaciones asociadas al SARS-CoV-2; queremos realizar algunas observaciones en relación con lo que se sugiere, durante la pandemia por SARS-CoV-2. Particularmente para los pacientes de edad avanzada, con hipertensión arterial sistémica (HAS) y otros factores de riesgo cardiovascular, para que modifiquen su tratamiento antihipertensivo, si éste fuera con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con antagonistas del receptor tipo 1 para la angiotensina II (ARA-II).

Esta sugerencia cita a las primeras observaciones realizadas en el país de origen de la pandemia e interpretan que aquellos pacientes tratados con IECA o ARA-II, presentaron síntomas más severos y la mortalidad fue mayor, comparado con aquellos que no fueron tratados con estos medicamentos. El primero de ellos describe las características clínicas de los pacientes con coronavirus², teniendo como objetivo principal valorar a quienes ingresaban a una unidad de cuidados intensivos, requerían ventilación mecánica o morían. En ese primer estudio, 165 pacientes (15%) del total de la población reportada tenían hipertensión, de los cuales, 124 (75%) cursaron con una infección grave y 41 (25%) con una infección no grave; 24 (14%) de los hipertensos, requirieron de cuidados intensivos, ventilación mecánica o murieron. Sin embargo, no se especifica el tipo de tratamiento antihipertensivo que los pacientes consumían o si éste se modificó durante su hospitalización.

El segundo artículo de referencia valoró la mortalidad a los 28 días en quienes requirieron ingreso a cuidados inten-

sivos. Particularmente en esta publicación no se especifica a los hipertensos, sino que se clasifican como los que padecen alguna enfermedad cardíaca crónica; de los 52 pacientes considerados 5 (10%) tuvieron esta condición. En esta publicación tampoco se puntualiza sobre el tratamiento de quienes tuvieron enfermedades cardíacas.

El tercer artículo citado⁴, donde se evaluaron las características clínicas de 140 pacientes infectados con el SARS-CoV-2, también en China, 42 de ellos (30%) eran hipertensos, también consideraron algunos con arritmias (3.6%). En esta subpoblación de hipertensos, 20 (48%) no cumplieron criterios de severidad y 22 (52%) sí los tuvieron. Se obtuvieron diferencias estadísticas en los rubros de edad, tener más comorbilidades, valores altos de leucocitos, dímero-D, proteína C reactiva y linfopenia entre los casos graves y no graves. Sin embargo, tampoco se especifica sobre las características de los antihipertensivos en esta población.

Ante esta duda tan razonable, con un potencial mayor riesgo de infección y complicaciones por COVID-19, asociado a los medicamentos que actúan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona; se realizó un estudio enfocado a evaluar la relación entre el tratamiento previo con IECA, ARAII, beta-bloqueadores, inhibidores de los canales de calcio y tiazidas, y la probabilidad de un resultado positivo o negativo a la prueba de COVID-19, así como la probabilidad de enfermedad grave entre los pacientes que dieron positivo⁵. De los 12,594 participantes evaluados para COVID-19, 5,894 (46%) fueron positivos, 1,002 (17%) tuvieron una enfermedad grave. Se encontró que 4,357 (34.6%) tenían antecedente de hipertensión, de los cuales, 2,573 (59%) tuvieron una prueba positiva; 634 de estos pacientes (24%) cursaron con una enfermedad grave. Con este estudio se determinó que no hubo asociación entre alguna clase de antihipertensivo y una mayor probabilidad de una prueba positiva. Tampoco ninguno de los medicamentos antihipertensivos evaluados se asoció con un aumento sustancial en el riesgo de enfermedad grave entre los pacientes que dieron positivo.

^a Servicio de Geriatría. Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM). Toluca, Estado de México, México.

^b Servicio de Geriatría. Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Ciudad de México, México.

*Autor para correspondencia: Alejandro Jahén García Delgado.

Correo electrónico: jahen_igar@hotmail.com

En resumen, es claro que las personas mayores de 65 años y quienes padecen HAS u otras comorbilidades, tienen mayor riesgo de complicaciones asociadas a la COVID-19. Coincidimos en que el tratamiento antihipertensivo debe ser revisado, principalmente para la toma de decisiones en una valoración integral, aunque no necesariamente cambiarlo, quizás la meta estaría enfocada en un control óptimo de la hipertensión arterial antes y después de la infección por SARS-CoV-2. También apareció una duda similar respecto de los antiinflamatorios no esteroideos, pero esa, es otra historia.

REFERENCIAS

1. Montaño L, Flores-Soto E. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II. *Rev Fac Med UNAM*. 2020;63(4).
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382:1708-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
4. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7). DOI: 10.1111/all.14238.
5. Reynolds H, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *NEJM*. 2020;382:4241-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2008975.

Respuesta a: “COVID-19 y su asociación con los IECA y ARAII”

Luis M. Montaño^{a,*}, Edgar Flores-Soto^a

Muchas gracias a Alejandro Jahén García Delgado y Lorenzo García por sus comentarios a nuestra publicación sobre la COVID-19¹.

Actualmente, existe un consenso de que durante la pandemia de la COVID-19 existe una mayor mortalidad en los pacientes hipertensos.

Está bien establecido que la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), localizada en la membrana plasmática de las células alveolares tipo I y II (y que también se encuentra en otros tipos celulares en el riñón, vasos sanguíneos, corazón, etc.) es la contraparte funcional que contrarresta los efectos hipertensivos de la angiotensina (Ang) II, ya que la ACE2 convierte a la Ang II en Ang-(1-7). Esta última proteína se une a su receptor Mas, produciendo vasodilatación, inhibición del crecimiento celular, efectos antiarritmogénicos, protección renal (promoviendo la excreción de sodio y agua) y atenuando la inflamación a través de la producción de óxido nítrico²⁻⁸.

Asimismo, también se ha postulado que durante la infección con SARS-CoV-2, existe una disminución de ACE2, reduciendo el metabolismo de Ang II, aumentando su concentración plasmática^{9,10}, lo que agravaría la hipertensión. Por lo tanto, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEi) o los antagonistas del receptor a Ang II (ARBs) serían de beneficio para un paciente infectado por SARS-CoV-2.

En este contexto, Xie et al.¹¹ demostraron en ratas, que el avance de la edad produce una reducción de ACE2 en los pulmones, lo que nos podría llevar a un incremento de Ang II, situación que podría explicar la relación de la edad con la COVID-19 en el aumento de la mortalidad en pacientes de más de 65 años.

Por todo lo anterior, algunos investigadores recomiendan que en pacientes con hipertensión o enfermedad cardiovascular y con sospecha o confirmado de padecer COVID-19, la medicación con ACEi o ARBs debe continuar¹²⁻¹⁵. En este sentido, se ha propuesto que la inducción farmacológica de ACE2 con ACEi o ARBs pudiera ser de ayuda en el tratamiento de la COVID-19¹⁶ o que la infusión de ACE2 recombinante humana pudiera tener un papel protector contra la infección de esta enfermedad¹⁷. Sin embargo, hay que

^aDepartamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

*Autor para correspondencia: Dr. Luis M. Montaño.

Correo electrónico: lmmr@unam.mx

enfatizar que este supuesto papel protector de la ACE2 no está muy bien entendido a la fecha y no ha sido demostrado en pacientes aún.

Pero también es un hecho que la ACE2 es el receptor funcional para la entrada del SARS-CoV-2 en el organismo. Asimismo, se ha demostrado que los ACEi como el captopril y ARBs aumentan la expresión de ACE2 en modelos experimentales de hipertensión¹⁸⁻²⁰, en miocarditis experimental autoinmune²¹ y de nefropatía diabética^{22,27}. Además de los modelos animales, en pacientes que se han medicado con ACEi, ARBs o ambos, se observó que los niveles de ACE2 aumentaron en las células luminales del intestino²³. Igualmente se ha mencionado que, en patologías como la diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular, la expresión de ACE2 está incrementada²⁴⁻²⁶. También, se ha observado una alta proporción de pacientes con COVID-19 severo y estas comorbilidades, así como de pacientes mayores de 65 años, lo que sugiere una correlación causal entre SARS-CoV-2 y estos pacientes²⁷⁻³¹ (27-31). Asimismo, la afinidad de SARS-CoV-2 por la ACE2 es de 10 a 20 veces más alta que el SARS-CoV, lo cual explica su alta transmisibilidad³². En este contexto, es un hecho que el incremento de la expresión de ACE2, pudiera aumentar la entrada del SARS-CoV-2 a las células, lo que probablemente pudiera disminuir los posibles efectos benéficos de la ACE2 y definitivamente no sería de beneficio para los pacientes con hipertensión con COVID-19 y pudiera tener consecuencias adversas.

Estudios experimentales en ratones genéticamente modificados, han demostrado que cuando no se expresa ACE2 en estos animales, son totalmente resistentes a las infecciones por coronavirus³³. Además, cuando se induce una sobre expresión de ACE2, se incrementa la infectividad y letalidad cuando los ratones son expuestos a SARS coronavirus^{34,35}. Por otro lado, se ha reportado que los ACEi modifican la respuesta adaptativa inmune, por lo que el uso prolongado de estos compuestos pueden favorecer las infecciones virales³⁶.

En la actualidad, existe una gran controversia sobre la utilidad de los ACEi y los ARBs en pacientes con COVID-19 y con comorbilidades como hipertensión y diabetes además de los pacientes mayores de 65 años. En nuestro trabajo previo sobre la COVID-19 se sugirió que durante la etapa crítica de la pandemia por SARS-CoV-2, a los pacientes, particularmente en personas de edad avanzada, con hipertensión o con diabetes mellitus y obesidad que cursan con hipertensión y son tratados con ACEi o con ARBs, se les proponía modificar,

no quitar, a medicamentos alternativos como los bloqueadores de los canales de Ca²⁺ tipo L (amlodipino), que hasta el momento no han sido asociados con el incremento de ACE2. No recomendaríamos cambiar el tratamiento con los ACEi o con los ARBs en pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica o falla cardiaca y enfermos por COVID-19 debido al alto riesgo que esto implicaría, ya que además se desconoce cuál sería la velocidad de disminución de la expresión de ACE2 en las células una vez que se cambiara el tratamiento con estos medicamentos. Sin embargo, sí se pudiera plantear que en aquellos pacientes hipertensos no enfermos con COVID-19, sería una buena alternativa un cambio de tratamiento, probablemente a bloqueadores de Ca²⁺, para disminuir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 en lo que se vacuna a la población y pasa la pandemia. Creemos que esta propuesta sigue siendo válida en vista de lo planteado anteriormente.

REFERENCIAS

1. Montaño LM, Flores-Soto E. COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II. *Rev Fac Med (UNAM)*. 2020;63(4):30-4.
2. Bader M, Alenina N, Andrade-Navarro MA, Santos RA. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacol Rev*. 2014;66(4): 1080-105.
3. Chappell MC. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS receptor axis: more than regulation of blood pressure? *Hypertension*. 2007;50(4):596-9.
4. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-9.
5. Santos RA, Simões e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8258-63.
6. South AM, Shalhout HA, Washburn LK, Hendricks AS, Diz DI, Chappell MC. Fetal programming and the angiotensin-(1-7) axis: a review of the experimental and clinical data. *Clin Sci (Lond)*. 2019;133(1):55-74.
7. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2000;275(43):33238-43.
8. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem*. 2002;277(17):14838-43.
9. Silva IMS, Assersen KB, Willadsen NN, Jepsen J, Artuc M, Steckelings UM. The Role of the Renin-Angiotensin System in Skin Physiology and Pathophysiology. *Exp Dermatol*. 2020.
10. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(6):305-7.
11. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166-71.

12. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020;141(20):1648-55.
13. Gao C, Cai Y, Zhang K, Zhou L, Zhang Y, Zhang X, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. *Eur Heart J*. 2020;41(22):2058-66.
14. Sriram K, Insel PA. Risks of ACE Inhibitor and ARB Usage in COVID-19: Evaluating the Evidence. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(2):236-41.
15. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res*. 2020;158:104906.
16. Verdecchia P, Reboldi G, Cavallini C, Mazzotta G, Angeli F. [ACE-inhibitors, angiotensin receptor blockers and severe acute respiratory syndrome caused by coronavirus]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2020;21(5):321-7.
17. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020;81(5):537-40.
18. Diez-Freire C, Vazquez J, Correa de Adjounian MF, Ferrari MF, Yuan L, Silver X, et al. ACE2 gene transfer attenuates hypertension-linked pathophysiological changes in the SHR. *Physiol Genomics*. 2006;27(1):12-9.
19. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017;125(Pt A):21-38.
20. Yamazato M, Yamazato Y, Sun C, Diez-Freire C, Raizada MK. Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2007;49(4):926-31.
21. Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, Yamaguchi K, Lakshmanan AP, Ma M, et al. Cardioprotective effects of telmisartan against heart failure in rats induced by experimental autoimmune myocarditis through the modulation of angiotensin-converting enzyme-2/angiotensin 1-7/mas receptor axis. *Int J Biol Sci*. 2011;7(8):1077-92.
22. Liu CX, Hu Q, Wang Y, Zhang W, Ma ZY, Feng JB, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: a comparison with ACE inhibition. *Mol Med*. 2011;17(1-2):59-69.
23. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, Sasse T, Kummer E, Jando J, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids*. 2015;47(4):693-705.
24. Anguiano L, Riera M, Pascual J, Soler MJ. Circulating ACE2 in Cardiovascular and Kidney Diseases. *Curr Med Chem*. 2017;24(30):3231-41.
25. Anguiano L, Riera M, Pascual J, Valdivielso JM, Barrios C, Betriu A, et al. Circulating angiotensin-converting enzyme 2 activity in patients with chronic kidney disease without previous history of cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(7):1176-85.
26. Hristova M, Stanilova S, Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(7):662-9.
27. Abassi Z, Assady S, Khoury EE, Heyman SN. Letter to the Editor: Angiotensin-converting enzyme 2: an ally or a Trojan horse? Implications to SARS-CoV-2-related cardiovascular complications. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(5):H1080-H3.
28. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38(5):781-2.
29. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? - Authors' reply. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):e32-e3.
30. 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.
31. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020;14(2):185-92.
32. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80 e8.
33. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
34. Tseng CT, Huang C, Newman P, Wang N, Narayanan K, Watts DM, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of mice transgenic for the human Angiotensin-converting enzyme 2 virus receptor. *J Virol*. 2007;81(3):1162-73.
35. Yang XH, Deng W, Tong Z, Liu YX, Zhang LF, Zhu H, et al. Mice transgenic for human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection. *Comp Med*. 2007;57(5):450-9.
36. Bernstein KE, Khan Z, Giani JF, Cao DY, Bernstein EA, Shen XZ. Angiotensin-converting enzyme in innate and adaptive immunity. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(5):325-36.