

El sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus inhibidores en el contexto de la pandemia COVID-19

The renin-angiotensin-aldosterone system and its inhibitors in the context of the COVID-19 pandemic

Una de las confusiones que ha generado el brote de la pandemia COVID-19 es la idea de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina II, tipo 1 pueden agravar el daño pulmonar inducido por el virus SARS-CoV-2 en pacientes adultos mayores. En este breve comunicado se analiza desde una perspectiva crítica la evidencia científica que secunda esta asociación.

One of the many confusions that the COVID-19 pandemic has generated is the idea that angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptors antagonists could aggravate the pulmonary damage induced by SARS-CoV-2 in elderly patients. This short communication attempts to critically analyze the scientific evidence supporting this association.

Palabras clave:

COVID-19

Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

Peptidil-Dipeptidasa A

Sistema Renina-Angiotensina

Receptores de Angiotensina

Keywords:

COVID-19

Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors

Peptidyl-Dipeptidase A

Renin-Angiotensin System

Receptors, Angiotensin

Una de las muchas confusiones que la pandemia de COVID-19 ha generado es la idea de que ciertos medicamentos antihipertensivos, ampliamente utilizados desde hace años, contribuyen al daño pulmonar inducido por el virus SARS-CoV-2 (o lo agravan), particularmente en pacientes de edad avanzada. Nos referimos específicamente a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, del inglés *angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) y los antagonistas del receptor de angiotensina II, tipo 1 (ATII-R tipo 1). Varios reportes preliminares, diría yo casi anecdoticos, sobre esta dudosa asociación han aparecido en la literatura médica en las últimas semanas y han despertado una preocupación que raya en el pánico entre la comunidad médica y una innecesaria ansiedad entre los pacientes.^{1,2,3} El propósito de la presente comunicación es el de analizar críticamente la evidencia científica que apoya esta asociación.

La hipertensión arterial sistémica (HAS) es una condición altamente prevalente en el mundo, con cifras que van del 15 al 40%; en México, se estima que más del 25% de la población adulta sufre de HAS.⁴ Los inhibidores de la ACE y los antagonistas del ATII-R son quizás los fármacos más comúnmente utilizados en el tratamiento de la HAS y la insuficiencia cardíaca,⁵ por lo que no sorprende que un número considerable de los pacientes de edad avanzada infectados con COVID-19 se encontraran tomando estos medicamentos. Para poder entender la complejidad de este problema es necesario conocer la fisiología básica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA: *renin-angiotensin-aldosterone*). El sistema RAA constituye una compleja cascada de eventos bioquímicos cuyo fin último es la conservación del tono vascular y la adecuada perfusión de órganos y tejidos. El sistema se activa en el momento en que el aparato yuxtaglomerular de las nefronas detecta una disminución en la perfusión renal que es consecuencia de la caída en el volumen sanguíneo circulante.^{6,7} Lo anterior resulta en la síntesis y secreción de renina, que es una enzima que convierte el angiotensinógeno (producido predominantemente en el hígado) en angiotensina I.^{6,7}

Ya en la circulación, la angiotensina I es convertida en angiotensina II por la

Moisés Mercado^a

^a Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Ciudad de México, México

Comunicación con: Moisés Mercado
Teléfono: 55 5452 9509
Correo electrónico:
moises.mercado@endocrinologia.org.mx

Recibido: 02/04/2020

Aceptado: 07/04/2020

ACE, particularmente en el lecho vascular pulmonar.^{6,7} La angiotensina II es, de hecho, el vasoconstrictor más potente hasta ahora conocido y actúa sobre dos receptores, el ATII-R tipo 1 y el ATII-R tipo 2, los cuales son receptores acoplados a la proteína Gs.^{5,6,7} La interacción de angiotensina II con el ATII-R tipo 1 en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal da como resultado el aumento en la síntesis y secreción de aldosterona, la cual es una hormona esteroidea que hace que el riñón retenga sodio y pierda potasio.^{5,6,7} La enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) es una carboxipeptidasa contrarreguladora, ya que convierte la angiotensina II de vuelta en angiotensina I.⁸ La activación y señalización del ATII-R tipo 1 contribuye importantemente al incremento en la permeabilidad vascular y al remodelamiento miocárdico, característicos del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.⁹

La sobreactivación del sistema RAA es el marco hormonal característico de la HAS y la insuficiencia cardiaca, por lo que no sorprende que este sistema sea el blanco de diversas drogas cardiomoduladoras.⁵ Los inhibidores de la ACE, como el captopril, el enalapril y el lisinopril, impiden la conversión de angiotensina I a angiotensina II, lo que resulta en vasodilatación. Estos inhibidores competitivos se han usado por más de 30 años y su eficacia y seguridad en el tratamiento de la HAS y la insuficiencia cardiaca están ampliamente demostradas.⁵ Los antagonistas competitivos del ATII-R tipo 1, como el losartan, candesartan, olmesartan, irbersartan y valsartan impiden la interacción de la angiotensina II con su receptor (son de 1000 a 20 000 veces más afines al receptor que la angiotensina II).⁵ Al igual que los inhibidores de la ACE, los antagonistas del ATII-R se han usado con éxito

durante mucho tiempo en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardiaca y la nefropatía diabética.⁵

Independientemente de su papel contrarregulador del sistema RAA, la ACE2 es la puerta de entrada de los coronavirus como el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 (agente causal de COVID-19), ya que esta enzima es en realidad el receptor al que se une la proteína viral conocida como "spike".¹⁰ Algunos estudios preclínicos sugieren que los inhibidores y antagonistas del sistema RAA pueden dar lugar a un aumento en la expresión de ACE2, lo que a su vez resultaría en una mayor entrada del virus a la célula.^{1,2} Sin embargo, es controversial que los inhibidores y antagonistas del sistema RAA aumenten los niveles circulantes y tisulares (particularmente en las células del epitelio broncopulmonar) de ACE2.^{11,12} Independientemente de la entrada del COVID-19 a las células, existe la posibilidad de que el bloqueo farmacológico competitivo del ATII-R tipo 1 tenga efectos benéficos en la evolución de esta enfermedad, al disminuir el daño pulmonar vascular agudo.³ En la actualidad se están llevando a cabo estudios para determinar si la administración de ACE2 recombinante puede prevenir el daño orgánico tisular (ClinicalTrials.gov NCT4287682) y si el tratamiento con losartán puede mejorar el desenlace de la infección por COVID-19 (ClinicalTrials.gov NCT04312009 y NCT04311177).

En conclusión, por el momento no existe ninguna justificación para suspender el tratamiento con estos medicamentos en pacientes infectados con COVID-19. Al contrario, la suspensión de estos fármacos podría resultar en descontrol hipertensivo y descompensación cardiaca, lo cual reduciría aún más las posibilidades de recuperación de estos enfermos.

Referencias

1. Li G, Hu R, Zhang X. Antihypertensive treatment with ACEI/ARB of patients with Covid-19 complicated by hypertension. *Hypert Res.* 2020. Ahead of print.
2. Mourad JJ, Levy BI. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat Rev Cardiol.* 2020. Ahead of print.
3. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J JV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. Ahead of print.
4. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Rivera-Dommarco J, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de Medio Camino 2016. Informe final de resultados [Internet]. México: Instituto Nacional de Salud Pública/Secretaría de Salud; 31 de octubre de 2016. Disponible en <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
5. Borghi C, Rossi F. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system and its pharmacological inhibitors in cardiovascular diseases: Complex and critical issues. *High Blood Pressure Cardiovasc Prev.* 2015;22:429-44.
6. Lavoie JL, Sigmund CD. Minireview: Overview of the renin-angiotensin system—an endocrine and paracrine system. *Endocrinology.* 2003;144(6):2179-83.
7. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system in cardiovascular autonomic control: recent developments and clinical implications. *Clin Auton Res.* 2019;29:231-43. DOI: 10.1007/s10286-018-0572-5
8. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 2000;87:e1-9.
9. 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):875-79.
10. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426(6965):450-54.
11. Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, Francis GS, Sen S, Klein AL, et al. Soluble angiotensin converting enzyme in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes. *J Card Fail.* 2009;15(7):565-71.
12. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, Fuseya T, Ishimura S, Ohno K, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients maybe increased by Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens.* 2015;28(1):15-21.