
El sistema renina angiotensina aldosterona, los medicamentos inhibidores del sistema y el COVID-19

The Renin Angiotensin Aldosterone System, System Inhibitor Medications, and COVID-19

*Jaime E. Tortós-Guzmán**

Resumen:

El virus SARS-CoV-2 causa COVID-19 al entrar a las células de los seres humanos, uniéndose por una proteína viral a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2). Esta enzima tiene un importante papel en la fisiología humana, al regular el sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (I-ECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina (ARA II) pueden sobreexpresar la ECA 2, llevando a la hipótesis de que este efecto puede aumentar

* Fellow of the American College of Cardiology. Miembro de número de la Academia Nacional de Medicina de Costa Rica. Profesor de la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica. Egresado del Posgrado de Cardiología de la Universidad de Costa Rica. Programa Internacional de Tutoría en Ecocardiografía. Washington University School of Medicine. St. Louis, Missouri. Jefe de Clínica del Servicio de Cardiología, Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica. Correo electrónico: jtortos64@gmail.com

la disponibilidad de moléculas blancas para el SARS-CoV2. De tal manera que, los inhibidores del SRAA podrían tener efectos deletéreos en los pacientes que los están tomando y desarrollan COVID-19.

Palabras clave: ENFERMEDAD CORONAVIRUS (COVID-19) - VIRUS SARS - ANGIOTENSINA - ENZIMA INHIBIDORA - ALDOSTERONA - SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA - HIPERTENSIÓN

Abstract:

The SARS-CoV-2 virus causes COVID-19 by entering human cells by a viral protein binding to the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2). This enzyme has an important role in human physiology, by regulating the renin-angiotensin-aldosterone system (SRAA). Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARA II) may over-express ACE 2, leading to the hypothesis that this effect may increase the availability of target molecules for SARS -CoV2. In such a way that the SARS inhibitors could have deleterious effects in the patients who are taking them and developing COVID-19.

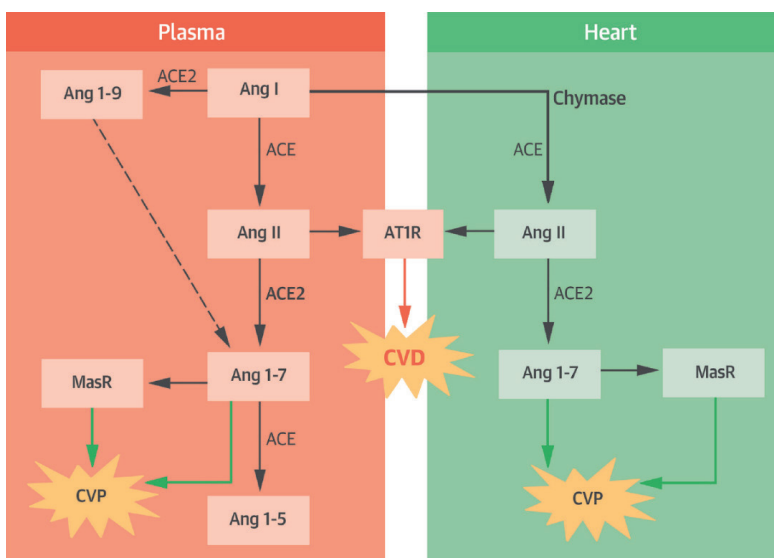
Keywords: CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) - SARS VIRUS - ANGIOTENSINS - ENZYME INHIBITORS - RENIN - ALDOSTERONE - ANGIOTENSIN SYSTEM - HYPERTENSION

Recibido: 15 de marzo de 2020

Aceptado: 20 de abril de 2020

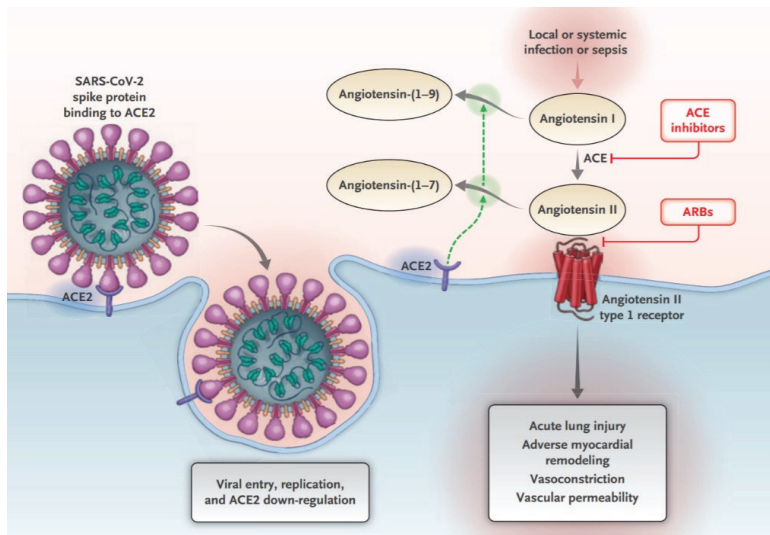
El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) consiste en una cascada de péptidos vasoactivos que intervienen de una manera muy importante en la fisiología del ser humano. El coronavirus 2, que produce el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y que es responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se relaciona con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Esta enzima contrarresta la activación del SRAA, pero también funciona como receptor para el SARS-CoV-2 y permite la entrada del virus al interior de la célula (figuras 1 y 2).

Figura 1. Vías en el metabolismo de la angiotensina en el plasma y el corazón y las principales enzimas metabólicas en pacientes con insuficiencia cardíaca y el papel dominante de la ECA2.



El eje ECA/Angiotensina II/AT1R es el mediador de la enfermedad cardiovascular (CVD) en tanto el eje contra-regulador ECA2/Angiotensina 1-7/MasR es el mediador de la protección cardiovascular (CVP). AT1R: receptor de angiotensina II tipo 1. MasR: receptor Mas. Fuente: Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H et al. Roles of Angiotensin Peptides and Recombinant Human ACE2 in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:805-19.

Figura 2. Interacción entre el SARS-CoV-2 y el SRAA



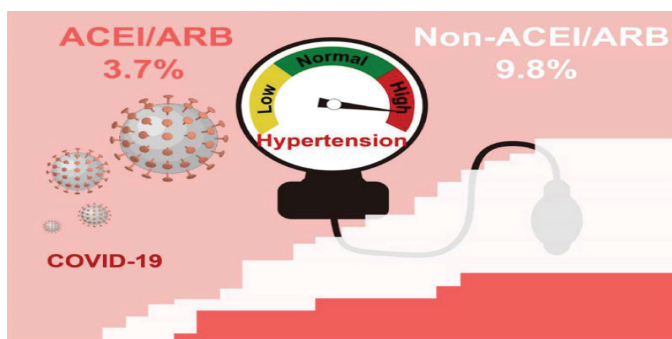
Se aprecia la entrada inicial del SARS-CoV-2 en el interior de la célula, primariamente en los neumocitos tipo II, posterior a la unión con el receptor de la ECA2, seguido de la endocitosis del complejo viral, con una retroalimentación negativa de la ECA2 en la superficie, lo que resulta en mayor acúmulo de Angiotensina II. La activación local del SRAA puede mediar la lesión pulmonar. ARB: bloqueador del receptor de angiotensina. Fuente: Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. *N Engl J Med*. Publicado en línea el 30 de marzo de 2020.

Lo anterior generó una gran expectativa en cuanto al potencial riesgo de utilizar dos grupos de antihipertensivos en pacientes con COVID-19. Estos grupos de antihipertensivos son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (I-ECA) y los antagonistas del receptor AT1 de la Angiotensina II (ARA II), que tienen décadas de estar siendo utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca y ambos con evidencia contundente sobre el beneficio en la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes.

Recientemente, se han publicado varios estudios que han dejado claro el panorama. En el estudio de Peng Zhang y colaboradores, publicado en *Circulation Research*, en pacientes con hipertensión arterial y COVID-19. El uso de I-ECA o ARA

II, se asoció con riesgo más bajo de mortalidad por todas las causas, comparado con aquellos que no estaban con este tipo de antihipertensivo (figura 3).

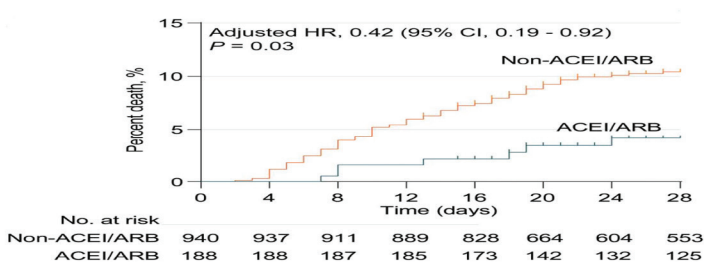
Figura 3. Tasa de mortalidad



Fuente: Zhang P, Zhu L, Cai J et al. *Circ Res*. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.

En los pacientes con hipertensión y que estaban con I-ECA/ARAI, se encontró una reducción de riesgo (HR) del 58% y que fue estadísticamente significativo ($p=0.03$) (figura 4).

Figura 4. Curvas de Kaplan-Meier para la probabilidad acumulada de muerte por COVID-19, durante el seguimiento a 28 días en una cohorte de 1128 pacientes con hipertensión arterial con o sin I-ECA/ARAI.

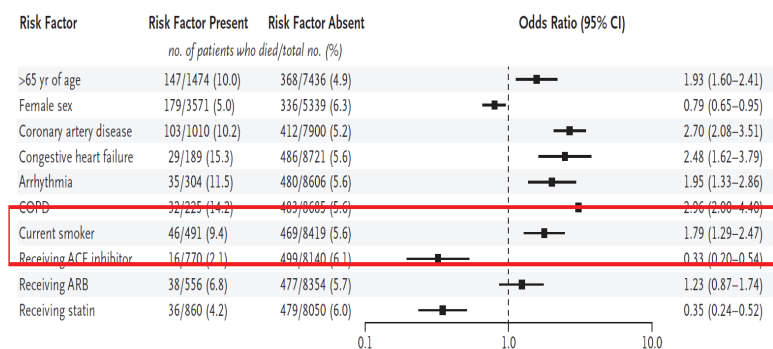


Fuente: Zhang P, Zhu L, Cai J et al. *Circ Res*. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.

En el estudio de Li y colaboradores, publicado en JAMA Cardiology, no se encontró asociación en los pacientes con hipertensión arterial y hospitalizados por COVID-19, entre el uso de I-ECA/ARAII con la severidad o la mortalidad por COVID-19 en este grupo de pacientes.

Mehra y colaboradores encuentran resultados similares a los estudios previos, sin encontrar una potencial asociación deletérea del uso de I-ECA o ARA II con la mortalidad intrahospitalaria y el uso de I-ECA/ARAII. Mancia y colaboradores en Lombardía, Italia reportan un estudio de 6272 casos y 30759 controles, en el cual no se encontró evidencia de que el uso de I-ECA o ARA II afectara el riesgo de COVID-19.

Figura 5. Predictores independientes de muerte intrahospitalaria, utilizando un análisis de regresión logística y variables múltiples.



Números y porcentaje de pacientes con cada factor de riesgo que murieron (factor de riesgo presente) y de pacientes sin factores de riesgo que murieron (factor de riesgo ausente). El intervalo de confianza (CI) de la relación de riesgo (odds ratio) ha sido ajustado y no se debe utilizar para inferir efectos definitivos. ACE: enzima convertidora de angiotensina. ARB: Bloqueador del receptor de Angiotensina. COPD: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Fuente: Mehra MR, Sapan SD, Kuy SR, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.

Conclusiones

Estudios recientes dan soporte a las recomendaciones de las diferentes sociedades médicas internacionales sobre la seguridad de continuar el uso de I-ECA o ARA II en los pacientes hipertensos que se enferman de COVID-19.

Bibliografía

- Basu R, Poglitsch M, Yogasundaram H et al. (2017). Roles of Angiotensin Peptides and Recombinant Human ACE2 in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 69:805-19.
- Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. (2020). Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* (Apr, 23) DOI:10.1001/jamacardio.2020.1624.
- Mehra MR, Sapan SD, Kuy SR, Henry TD, Patel AN. (2020). Cardiovascular Disease Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* (May, 1) DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2006923.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T et al. (2020). Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* (March, 30)
- Zhang P, Zhu L, Cai J et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* (Apr, 17) DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.

