

EDITORIAL

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

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

Moisés Mercado*

Resumen

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

Palabras clave: Infecciones por Coronavirus; Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; Peptidil-Dipeptidasa A; Sistema Renina-Angiotensina; Receptores de Angiotensina; COVID-19

Abstract

One of the confusions aroused by the outbreak of COVID-19 pandemic is the idea that angiotensin converting enzyme inhibitors and type 1 angiotensin II receptor may aggravate the lung damage induced by SARS CoV-2 virus in older adult patients. In this brief statement, the scientific evidence supporting this association is analyzed from a critical perspective.

Keywords: Coronavirus Infections; Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; Peptidyl-Dipeptidase A; Renin-Angiotensin System; Receptors, Angiotensin; COVID-19

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Moisés Mercado

E-mail: moises.mercado@endocrinologia.org.mx

Fecha de recepción: 02/04/2020

Fecha de aceptación: 07/04/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000059

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(4):378-380

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permanyer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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 o agravan el daño pulmonar inducido por el SARS-CoV-2, en especial en pacientes de edad avanzada. Nos referimos en particular a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II tipo 1 (ATII-R tipo 1). Varios reportes preliminares, casi anecdóticos podríamos decir, sobre esta dudosa asociación han aparecido en la literatura médica en las últimas semanas, los cuales 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 analizar de manera crítica la evidencia científica que apoya esta asociación.

La hipertensión arterial sistémica es una condición de alta prevalencia en el mundo, con cifras que van del 15 al 40%; en México se estima que más del 25% de la población adulta la sufre.⁴ Los inhibidores de la ACE y los antagonistas del ATII-R son quizás los fármacos más utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial 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 encuentren tomando estos medicamentos. Para entender la complejidad del problema es necesario conocer la fisiología básica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA). Este sistema 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 RAA se activa al momento en que el aparato yuxtglomerular de las nefronas detecta una disminución de la perfusión renal, consecuencia de la caída del volumen sanguíneo circulante.^{6,7} Lo anterior resulta en la síntesis y la secreción de renina, enzima que convierte el angiotensinógeno (producido sobre todo en el hígado) en angiotensina I.^{6,7} Una vez en circulación, la angiotensina I se convierte en angiotensina II por la ACE, lo anterior en el lecho vascular pulmonar.^{6,7} La angiotensina II es el vasoconstrictor más potente hasta ahora conocido y actúa sobre dos receptores, el ATII-R tipo 1 y el ATII-R tipo 2, mismos que funcionan como receptores acoplados a la proteína Gs^{5,6,7}. La interacción de la angiotensina II con el ATII-R tipo 1 en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal resulta en un aumento de la síntesis y de la secreción de aldosterona. Esta última es una hormona esteroidea que induce al riñón a retener sodio y perder potasio.^{5,6,7} La ACE tipo 2 (ACE2) es una carboxipeptidasa contrarreguladora, toda vez que convierte la angiotensina II de vuelta en angiotensina I.⁸ La activación y la señalización del ATII-R tipo 1 contribuye de manera importante a aumentar la permeabilidad vascular y a la remodelación miocárdica, características del síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto.⁹

La sobreactivación del sistema RAA es el marco hormonal característico de la hipertensión arterial sistémica y de la insuficiencia cardíaca, y por lo tanto la diana de diversos fármacos cardiomoduladores.⁵ Los inhibidores de la ACE, como el captopril, el enalapril y el lisinopril, impiden la conversión de angiotensina I en angiotensina II, y provocan vasodilatación. Estos

inhibidores competitivos se han usado por más de 30 años, pues su eficacia y seguridad en el tratamiento de la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca están demostradas con amplitud.⁵ Los antagonistas competitivos del ATII-R tipo 1, como el losartán, el candesartán, el olmesartán, el irbesartán y el valsartán, 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 por mucho tiempo en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la nefropatía diabética.⁵

Más allá 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 la COVID-19), pues se convierte en el receptor al que se une la proteína viral conocida como *spike*.¹⁰ Algunos estudios preclínicos sugieren que los inhibidores y los antagonistas del sistema RAA pueden dar lugar a un aumento de 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 los antagonistas del sistema RAA aumenten las concentraciones circulantes y tisulares (sobre todo en las células del epitelio broncopulmonar) de ACE2.^{11,12} Sin importar el medio de entrada del SARS-CoV-2 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 COVID-19 (ClinicalTrials.gov NCT04312009 y NCT04311177).

A manera de conclusión, es posible referir que, por el momento, no existe ninguna justificación para suspender el tratamiento con estos medicamentos en los pacientes con COVID-19. Por el contrario, su suspensión podría resultar en un descontrol de la hipertensión o una descompensación cardíaca, 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;43(6):588-90.

2. Mourad JI, Levy BI. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(5):313.
3. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-9.
4. Instituto Nacional de Salud, Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de medio camino. 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. *Endocrinology*. 2003;144:2179-83.
7. Miller AJ, Arnold AC. The renin-angiotensin system — an endocrine and paracrine system. *Clin Auton Res*. 2019;29:231-43.
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;11:875-9.
10. Li W, Moore MJ, Vasileva, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-4.
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;15:565-71.
12. Furihashi M, Moniwa T, 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 Hypert*. 2015;28:15-21.

Cómo citar este artículo:

Mercado M. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus inhibidores en el contexto de la pandemia por COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58(4):378-380.