



Asociación
**CAPITULO DE
HIPERTENSIÓN
ARTERIAL - SCC**

Revista Colombiana de
Cardiología

www.revcolcard.org



Función del sistema renina-angiotensina-aldosterona: Más allá de su inhibición. Aprendizajes en medio de la pandemia del COVID-19

Javier Moreno*, Dagnóvar Aristizabal, Enrique Melgarejo, José Rozo, Rodrigo Oñate, Carlos Guerrero y Jorge Sandoval

Capítulo de Hipertensión Arterial - SCC

Elaborado el 15 de abril de 2020.

La situación actual mundial relacionada con la pandemia que sufrimos por el nuevo coronavirus (SARS Cov-2) ha puesto de manifiesto un gran vacío científico y académico que ahora todas las sociedades científicas tratan, de manera maratónica, de subsanar, para construir un nuevo conocimiento que permita, como comunidad global, superar esta nueva realidad.

De acuerdo con la información consolidada actualmente, los pacientes de edad avanzada y aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular son los que registran una mayor morbi-mortalidad. El potencial de propagación de este virus altamente infeccioso, más transmisible y letal que la influenza, ha alcanzado proporciones para las que no estaban preparados ni los servicios de salud ni los gobiernos, y ha dejado a muchos clínicos luchando por brindar atención con recursos reducidos, todo en un contexto en el que no hay ningún tratamiento curativo, inmunización o terapia efectiva.

Dentro de este grado de confusión, mucho se ha escrito respecto al rol del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ampliamente conocido como importante regulador de las funciones cardiovascular y renal, y por su potencial relación con el incremento de la susceptibilidad para contraer la COVID-19 por el SARS-CoV-2, y, por otro lado, por su posible asociación con situaciones de mal pronóstico en el curso clínico de la enfermedad o el rol protector del mismo. Esta asociación se encuentra específicamente vinculada con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), una enzima homóloga de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)^{1,2}.

Mientras que la ECA cataliza la conversión angiotensina I a angiotensina II, la ECA2 facilita el paso de la angiotensina II en angiotensina 1-7 y de la angiotensina I en angiotensina 1-9, entre otros³.

Desde los estudios presentados por Crakover et al. en ratones, sabemos que existe una reducción de la contractilidad cardíaca y de la presión intraventricular y aórtica cuando hay una delección del gen de la ECA21, y que el tratamiento con ARAll en ratones a los que se les indujo un infarto de miocardio tras ligadura de la arteria coronaria aumentó tres veces la expresión génica de la ECA2 en el miocardio viable⁴. En humanos, se demostró que la actividad de la ECA2 estaba aumentada en los ventrículos de pacientes con insuficiencia cardíaca en comparación con ventrículos de pacientes sanos⁵. En cuanto a la presión arterial, se ha visto que la administración de ECA2 recombinante humana (rECA2) es capaz de disminuir la presión arterial en ratones a los que se les administró angiotensina II. La rECA2 degrada efectivamente la angiotensina II, efecto que se traduce en una normalización de la presión arterial. Cuando se administra rECA2 el resultado es un aumento en la actividad sistémica, no tisular de ECA2, y una disminución de la angiotensina II en plasma con un incremento correspondiente en angiotensina (1-7). Este aumento de la actividad de ECA2 abrió un nuevo objetivo terapéutico en estados de sobreactividad de la angiotensina II al mejorar su degradación, un enfoque que difiere del enfoque actual en cuanto a bloquear la formación y acción de la angiotensina II⁶.

Desde el punto de vista de la relación de la ECA2 con la infección viral por SARS CoV-2, la ECA2 se ha identificado como receptor del virus^{7,8}. Por otro lado, varios estudios han

*Autor de correspondencia: Javier moreno,
Correo electrónico: jamoreno@gmail.com

demostrado que la ECA2 y el receptor de angiotensina II tipo 2 (AT2) protegen a ratones de lesiones pulmonares agudas graves inducidas por aspiración de ácido o sepsis, dado que contrarresta la acción proinflamatoria de la angiotensina II. Otros componentes del SRAA, como la ECA, la angiotensina II y el receptor de angiotensina II tipo 1a (AT1a), promueven la patogénesis del compromiso pulmonar, inducen edema pulmonar y favorecen el deterioro de la función pulmonar. Dado que la ECA2 se expresa de manera significativa en el pulmón, esta tiene un papel importante en la regulación del equilibrio de los niveles circulantes de angiotensina II / angiotensina 1-7 y los efectos locales de esta relación, por lo que cuando está disminuida, el aumento secundario de angiotensina II induce vasoconstricción pulmonar en respuesta a la

hipoxia; además, el aumento local de la producción de angiotensina II también provoca un aumento de la permeabilidad vascular, lo cual facilita el edema pulmonar (fig 1.). Con base en lo anterior, es claro que en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), inducido en este caso por el virus, el SRAA cumple un papel fundamental para mantener la oxigenación¹¹.

De igual manera, en los ratones con deficiencia de ECA se ha demostrado un curso clínico más favorable, observándose también que la rECA2 puede protegerlos de una lesión pulmonar aguda grave, situación que se ha asociado con una función crítica para la ECA2 en la lesión pulmonar aguda. Todo esto ha dirigido el foco de atención a una posible terapia para el manejo de un síndrome que afecta a millones de personas en el mundo⁹.

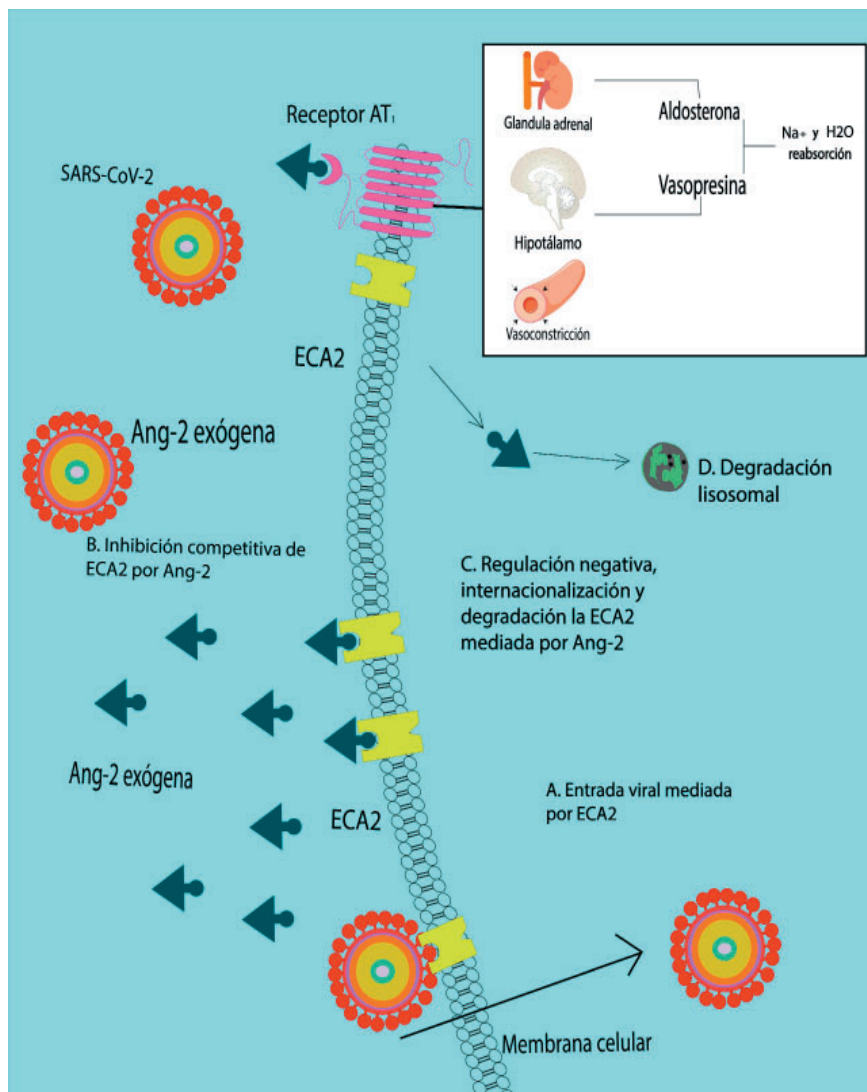


Figura 1. Relación de la ECA2 con la infección por SARS-CoV-2. La Angiotensina I es hidrolizada por ECA1 para formar angiotensina II, que se une a los receptores AT1 generando: 1. Liberación de Aldosterona 2. Secreción de vasopresina, 3. Vasoconstricción. Lo anterior favorece el aumento en la reabsorción de Na⁺ y Agua libre a nivel renal, aumentando la presión arterial media (PAM). La ECA2 metaboliza angiotensina II en Ang - (1-7). SARS-CoV-2 entra a la célula huésped por medio de la unión a ECA2. La angiotensina II exógena se une también a ECA2, que puede generar una inhibición competitiva del receptor ECA2. Además, la unión de la angiotensina II a los receptores AT1 conduce a la internalización, regulación negativa y degradación de ECA2. Estas acciones pueden evitar que el SARS-CoV2 ingrese a la célula. A. Entrada viral mediada por ECA2, B. Inhibición competitiva de ECA2 por Ang-2, C. Regulación negativa, internalización y degradación de la ECA2 mediada por Ang-2, D. Degradación lisosomal

Adicional a que la ECA2 ha demostrado tener relación con la posibilidad de infección por SARS-Cov-2, también se ha establecido una relación de sus niveles con el curso clínico de la enfermedad. En este sentido, los individuos mayores, especialmente aquellos con hipertensión y diabetes, tienen una expresión reducida de ECA2, y, por tanto, una regulación positiva de la señalización proinflamatoria de angiotensina II. El aumento en los niveles de ECA2 con el tratamiento IECA/ARA II tal vez corrija o module este efecto. Dado lo anterior, se ha postulado que ante una superposición de la enfermedad COVID-19, la unión de SARS-CoV-2 a ECA2 exagera estos fenómenos proinflamatorios, predisponiendo estas subpoblaciones a una mayor gravedad y mortalidad de la enfermedad producida por el virus. Esta hipótesis está en línea con la evidencia de un papel protector del antagonismo de la angiotensina II contra la lesión pulmonar aguda asociada a sepsis^{7,8} y apoya la terapia continua con IECA / ARA II¹⁰.

Consolidando la información disponible actualmente que relaciona la infección por SARS Cov-2 y la angiotensina II, se sabe: a) que un incremento de la ECA2 aumenta la posibilidad de infección por el virus^{7,12}, y, por consiguiente, un descenso de la expresión de la ECA2 disminuye la posibilidad de infección^{7,12}; b) que el SARS-Cov-2 utiliza la ECA2 para entrar a la célula tal como está plenamente establecido para el SARS-Cov-1⁷; c) que los pacientes que toman IECA/ARA II tienen un incremento de la expresión de la ECA2⁴; d) que la angiotensina II exógena disminuye la expresión de la ECA2^{13,14}; y e) que los pacientes con hipertensión arterial tienen un riesgo aumentado ante la infección por este virus, así como una mayor probabilidad de muerte¹⁵.

Pese a que el SARS Cov-2 puede hacer uso de los receptores ECA2 para infectar las células, y que el uso de IECA/ARA II aumenta sus niveles haciendo pensar en la posibilidad de que esto favorezca la infección, varias sociedades científicas, incluso la nuestra a través del Capítulo de hipertensión arterial, nos hemos pronunciado reiterando que no existe ningún tipo de evidencia para suspender estos medicamentos, y que su amplio beneficio en el contexto fisiopatológico de las enfermedades que lo indican, justifican su continuación.

Por último, recientemente un artículo publicado en el que se presentan los resultados retrospectivos de 417 pacientes hospitalizados en el hospital de Shenzhen, mostró que 51 pacientes (12.23 %) eran hipertensos, de estos el 17.6% eran pacientes en estadio I que no recibían terapia farmacológica y fueron excluidos del análisis, y 42 pacientes tomaban medicación antihipertensiva y fueron divididos entre quienes recibían IECA/ARA II y los que recibían medicamentos pertenecientes a otros grupos farmacológicos. Entre los pacientes que tomaban IECA/ARA II se registró una atenuación de la respuesta inflamatoria objetivizada por niveles más bajos de IL-6 y PCR; además, se observó mejor respuesta celular inmunológica, dada por una disminución de la depleción periférica de células T. También se observó que los pacientes en esta terapia tenían una carga viral más baja, aunque este efecto no está del todo ligado específicamente al consumo previo de estas moléculas. Adicionalmente, en el estudio no se registraron eventos mortales y el número de pacientes con enfermedad severa fue más bajo respecto a quienes tomaban otro tipo de medicación¹⁶.

En conclusión, es posible entender que el rol del SRAA, y específicamente de la ECA2, es crucial en la génesis de la enfermedad producida por el COVID-19, que su papel fisiopatológico requiere especial atención y que las terapias relacionadas con los IECA/ARA II no tienen evidencia para tomar decisiones de ser suspendidas en el contexto de esta situación. Por otro lado, entendemos que es necesario desarrollar nuevos protocolos rápidos de investigación para aclarar un poco más su posible y muy relevante rol benéfico en la historia natural de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature*. 2002;417:822-8.
2. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87:E1-9.
3. Valdés G, Neves LA, Anton L, et al. Distribution of angiotensin-(1-7) and ACE2 in human placentas of normal and pathological pregnancies. *Placenta*. 2006; 27:200-7.
4. Ishiyama, Y, Gallagher PE, Averill DB, et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertens*. 2004;43:970-6.
5. Zisman LS, Keller RS, Weaver B, et al. Increased angiotensin-(1-7)-forming activity in failing human heart ventricles: evidence for upregulation of the angiotensin-converting enzyme Homologue ACE2. *Circulation*. 2003;108:1707-12.
6. Wysocki J, Ye M, Rodríguez E, et al. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertens*. 2010;55:90-8.
7. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426:450-4.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631-7.
9. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436:112-6.
10. AlGhatrif M, Cingolani O, Lakatta EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: insights from cardiovascular aging science. *JAMA Cardiol*. 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1329.
11. Tikellis C y Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept*. 2012;256-94.
12. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Shroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052.
13. Koka V, Hueng XR, Chung AC, et al. Angiotensin II up-regulates angiotensin I-converting enzyme (ACE), but down-regulates ACE2 via the AT1-ERK/p38 MAP kinase pathway. *Am J Pathol*. 2008;172:1174-83.
14. Fernandes, T, Hashimoto NY, Magalhães LC, et al. Aerobic exercise training-induced left ventricular hypertrophy involves regulatory MicroRNAs, decreased angiotensin-converting enzyme-angiotensin ii, and synergistic regulation of angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7). *Hypertens*. 2011;58:182-9.
15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2002032.
16. Meng J, Xiao G, He X, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerging Microbes & Infections*. 2020;9:757-60.