



Carta al editor

Enzima convertidora de angiotensina II y el uso de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona. ¿Podría ser una práctica beneficiosa en pacientes con COVID-19?

Angiotensin II converting enzyme and the use of renine angiotensin aldosterone system inhibitors. Could it be a beneficial practice in COVID-19 patients?



Amet Amat Aliaga,¹ Reinaldo de la Noval García,¹ Damaris Hernández Veliz,¹

¹ Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Cuba

Sr. Editor:

Desde su reporte en diciembre de 2019, en que se notificó el primer caso de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan China durante un brote de neumonía viral, una epidemia regional se expandió rápidamente y se convirtió en una pandemia global presente en 185 países con una morbilidad y mortalidad significativa. La magnitud total del impacto en la salud pública internacional aún está por determinar, hasta el momento más de 5 millones de personas habían sido infectados en todo el mundo y más de 340 000 han fallecidos (1).

Si bien las medidas de contención y mitigación se han intensificado y se han desarrollado compuestos farmacológicos modificadores de la enfermedad, la COVID-19 continúa siendo una azote emergente para la salud. En esta carta al editor proporcionamos una revisión sobre los posibles efectos beneficiosos o perjudiciales de los fármacos antihipertensivo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II). Teniendo en cuenta que la terapia farmacológica IECA/ARA II se prescribe ampliamente a pacientes con hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica se debe prestar atención adicional a los pacientes con estas comorbilidades y COVID-19.

El Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) utiliza el receptor ECA 2 para ingresar a las células, esta se expresa predominantemente por células

epiteliales de pulmón, intestino, riñón, corazón y vasos sanguíneos. Tanto ECA como ECA 2 pertenecen a la familia dicarboxipeptidasas las cuales ejercen distintas funciones fisiológicas desde la activación de la angiotensina II por la ECA que conduce a efectos vasoconstrictores, pro-inflamatorios y pro-oxidativos; a efectos antiinflamatorios, antioxidantes y vasodilatadores por la activación de la angiotensina I-II producida por la ECA 2. De esta última (ECA 2) es importante tener en cuenta que existen 2 formas: una proteína transmembrana estructural con dominio extracelular que sirve como receptor para la proteína espiga del SARS-CoV-2 y una forma soluble que representa la ECA 2 circulante. Comprender la relación de ambas formas con el SARS-CoV-2 puede ayudarnos a comprender mejor los procesos adaptativos o des-adaptativos operativos en la infección por COVID-19. (2)

Estudios realizados en animales (ratones) han demostrado que la expresión de ECA 2 aumenta sustancialmente en pacientes tratados con IECA/ARA II. (3,4) similar efecto se observó en la orina de pacientes hipertensos tratados con olmesartán, además se observaron que los niveles circulantes de ECA 2 aumentaban en pacientes con diabetes tratados con IECA.

Investigaciones recientes realizadas por Wrapp y et al (5) han demostrado que tanto el SARS-CoV-2 y SARS-CoV comparten el mismo receptor huésped, y pueden tener efectos protectores sobre las enfermedades cardiovasculares (ECVs). Este estudio reveló además que la afinidad de la unión de

SARS-CoV-2 a ECA 2 era de 10 a 20 veces mayor que la de SARS-CoV, lo que indica que el SARS-CoV-2 podría propagarse de persona a persona más fácilmente por esa razón los ECA 2 pudiera jugar 2 roles diferentes en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos con ECVs, por un lado puede proporcionar protección contra la hipertensión, la fibrosis miocárdica, la hipertrofia miocárdica, las arritmias, la aterosclerosis y la retención de sodio y agua, y por otro actuaría como la puerta para la infección por SARS-CoV-2 (5,6).

Estudios de Liu y colaboradores en China revelaron que los niveles séricos de angiotensina 2 en pacientes con neumonía por COVID-19 fueron significativamente más altos en comparación con individuos sanos y se asociaron linealmente con la carga viral y lesión pulmonar. En base a esto, se puede postular que la unión de SARS-CoV-2 a ECA 2 puede atenuar la actividad residual de esta, sesgando el equilibrio ECA/ECA 2 a un estado de actividad elevada de angiotensina II que conduce a vasoconstricción pulmonar y daño a los órganos, lo que aumenta el riesgo de lesión pulmonar aguda (7)

Otro informe publicado en China por Juyi Li y su grupo en el que atendieron 1 178 pacientes hospitalizados con COVID-19 indican que no hubo diferencias en la progresión de la enfermedad y el riesgo de muerte durante la hospitalización de COVID-19 con respecto a varios medicamentos antihipertensivos y con el uso de IECA/ARA II (8).

En un ensayo clínico aleatorizado en los Estados Unidos Wirtz y otros (9) asignaron al azar 61 pacientes para recibir enalaprilato 10 mg por vía intravenosa durante 24 horas, de estos tuvieron días sin ventilador numéricamente más altos y días vivos fuera de la unidad de cuidados intensivos en comparación con los asignados al placebo. En otro estudio de cohorte retrospectivo publicado en Corea se encontró que en 132 pacientes con SDRA, que tomaron IECA/ARA II mostraron una mejor supervivencia en comparación con los controles (10).

Por lo tanto, las implicaciones terapéuticas de IECA/ARA II durante la infección con COVID-19 no están del todo claro. En general, no hay datos suficientes para sugerir conexiones mecanicistas que involucren IECA/ARA II como terapia que aumenten el riesgo de contraer la COVID-19 o de presentar una enfermedad grave una vez infectado (11).

Estamos de acuerdo con estas recomendaciones, dado el estado actual de la evidencia. Sin embargo, la plausibilidad biológica de los efectos saludables de los IECA/ARA II en aquellos con COVID-19 es intrigante. Se requieren más estudios epidemiológicos y ensayos prospectivos que investiguen si el uso de IECA/ARA II reduce la incidencia y letalidad por COVID -19 asociado a lesión pulmonar aguda o SDRA.

Referencias bibliográficas

1. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report – 128 Data as received by WHO
https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200527-covid-19-sitrep-128.pdf?sfvrsn=11720c0a_2
2. Chirag Bavishi, MD, MPH; Thomas M. Maddox, MD, MSc; Franz H. Messerli, MD at el. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers doi:10.1001/jamacardio.2020.1282
3. Klimas J, Olvedy M, Ochodnicka-Mackovicova K, et al. Perinataly administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med.* 2015; 19(8): 1965-1974. doi: 10.1111/jcmm. 12573
4. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005; 111(20): 2605-2610.
5. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020; b2507. doi:10.1126/science.abb2507
6. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/angiotensin1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *CircRes.* 2016; 118 (8):1313-1326.
7. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020; 63 (3):364-374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8
8. Juyi Li, MD; Xiufang Wang, MS; et al. 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.* doi:10.1001/jamacardio.2020.1624.
9. Wirtz H, Hasenclever D, Schwabe K, et al. ACE inhibitor for lung protection during mechanical ventilation for acute lung injury results of the double-blind, placebo controlled, randomised ACEmeVENT pilot study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: A2895.
10. Kim J, Choi SM, Lee J, et al. Effect of renin-angiotensin system blockage in patients with acute respiratory distress syndrome: a retrospective case control study. *Korean J Crit Care Med.* 2017; 32 (2):154-163. doi:10.4266/kjccm.2016.00976

11. Driggin et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic JACC 2020 75, (18):2352-71

DIRECCION PARA CORRESPONDENCIA: Amet Amat Aliaga,
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, La
Habana. Cuba . E-mail: ametaliaga@infomed.sld.cu

Los autores firmantes del manuscrito declaran no poseer Conflicto de intereses.



**Esta obra está bajo una [licencia de](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
[Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
[Reconocimiento-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)
[Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).**