

BLOQUEADORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: ENEMIGOS O AMIGOS EN PACIENTES CON COVID-19

Dra. Maite A. González F.

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares “Dr. Abdel M. Fuenmayor P”, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela

Rev Venez Endocrinol Metab 2020;18(1): 1-3

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, las autoridades de la República Popular China, comunicaron a la OMS varios casos de neumonía de etiología desconocida en Wuhan, una ciudad situada en la provincia china de Hubei. Una semana más tarde confirmaron que se trataba de un nuevo coronavirus que ha sido denominado SARS-CoV-2. Al igual que otros de la familia de los coronavirus, este virus causa diversas manifestaciones clínicas englobadas bajo el término COVID-19, que incluyen cuadros respiratorios que varían desde el resfriado común hasta cuadros de neumonía grave con síndrome de distrés respiratorio (SDRA), shock séptico y fallo multiorgánico.

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2 por sus siglas en inglés), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón¹. La función de la ACE2 es transformar la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Son todos efectos, por tanto, que reducen la tensión arterial, contrarregulando la acción de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos

vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo²⁻⁵. Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados, los cuales se han correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) podría estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus⁶. Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003.

Dado el mecanismo de infección del SARS-Cov-2 anteriormente expuesto, al inicio de la pandemia se planteó la siguiente interrogante: Deben los pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) suspender la medicación?

En marzo del 2020 la Sociedad Americana del Corazón, el Colegio Americano de Cardiología, la Sociedad Europea de Cardiología y otras numerosas

Artículo recibido en: Abril 2020. **Aceptado para publicación en:** Mayo 2020.
Dirigir correspondencia a: Maite González. Email: alemai1205@gmail.com

sociedades científicas del mundo, incluyendo la Sociedad Venezolana de Cardiología, se pronunciaron y advirtieron que ante la no existencia de evidencia científica en humanos que demuestre que en efecto se produce una sobreexpresión de la ECA 2 en pacientes que reciben IECA o ARA-II, y dado que los datos son insuficientes para trasladar lo observado en animales a humanos, se debían mantener dichos medicamentos en pacientes con hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca (IC) y enfermedad cardíaca isquémica. Incluso plantearon que la suspensión de este grupo farmacológico en pacientes en insuficiencia cardíaca o con infarto del miocardio podía resultar en inestabilidad clínica y en la ocurrencia de eventos adversos severos⁷⁻⁹

Por otra parte, el primer análisis sobre las características clínicas de los pacientes, llevado a cabo en China, mostró que la HTA, la Diabetes Mellitus (DM) y la enfermedad cardiovascular (ECV) tenían una alta prevalencia en pacientes con infección por SARS-Cov-2, siendo estos factores de riesgo más prevalentes entre los pacientes que eran admitidos a las Unidades de Cuidado Intensivo, que requerían ventilación mecánica o fallecían¹⁰. La sólida evidencia disponible hasta la fecha sobre el impacto en reducción de mortalidad CV que tiene el bloqueo del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) confirma que los IECAS, ARA II y antagonistas mineralocorticoideos juegan un papel fundamental en la terapéutica CV; el suspender estos medicamentos plantea un riesgo elevado de deterioro de la función cardíaca en pacientes en IC y post-IM, de falta de control de la tensión arterial y mayor deterioro de la función renal en el paciente con nefropatía diabética, escenario que hace a este grupo de pacientes más vulnerables a las posibles complicaciones por la infección con SARS-Cov-2.

Ahora bien, existe otro escenario en los casos graves de COVID-19, se han observado mayores niveles de Angiotensina II, lo que puede estar en relación con la inhibición por parte del virus de la ACE2⁶. Este efecto ya observado en otras infecciones que usan el mismo receptor, como el

SARS-CoV en 2003¹¹ sugiere que el tratamiento con ARA II podría resultar favorable en los casos graves de COVID-19. Esto plantea que los IECA y los ARA II pueden ser realmente beneficiosos en pacientes con infección por COVID-19 al reducir el riesgo o la gravedad de la neumonía viral, y algunos autores incluso sugieren que estos medicamentos pueden tener potencial como tratamiento para pacientes con la infección.

Al día de hoy, dos trabajos recientemente publicados demostraron: el primero, un estudio observacional en pacientes con COVID-19, que la presencia de enfermedad cardiovascular está asociada a un riesgo mayor de mortalidad intrahospitalaria, y no observaron mayor riesgo de complicaciones en pacientes que consumían bloqueadores del SRAA¹²; y el segundo, un estudio caso-control llevado a cabo en Lombardía, Italia, donde se encontró que el uso de IECAS y ARA II fue más frecuente entre pacientes con COVID-19 que en los pacientes controles, debido a su mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, sin que los bloqueadores del SRAA influyeran o le confirieran mayor riesgo de evolución adversa¹³.

Actualmente se está realizando un ensayo clínico aleatorizado de fase 2, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo con Losartán en pacientes con COVID-19, ambulatorios¹⁴ y hospitalizados¹⁵ que proporcionará información adicional y nos permitirá aclarar el verdadero papel de los ARA II en los pacientes con infección por SARS-Cov2.

En conclusión, con base a los datos disponibles actualmente y en vista de la evidencia abrumadora de reducción de la mortalidad en la enfermedad cardiovascular, la terapia con IECAS y ARA II debe mantenerse o iniciarse en pacientes con insuficiencia cardíaca, hipertensión o infarto de miocardio de acuerdo con las pautas actuales, independientemente de la infección por SARSCoV2. La retirada de la inhibición del SRAA o el cambio preventivo no parece recomendable, ya que incluso podría aumentar la mortalidad cardiovascular en pacientes críticos con COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) Is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept* 2012;2012:256294.
2. Garabelli PJ, Modrall JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Exp Physiol* 2008;93:613-621.
3. Stewart JA, Lazartigues E, Lucchesi PA. The angiotensin converting enzyme 2/Ang-(1-7) axis in the heart: a role for MAS communication? *Circ Res* 2008;103:1197-1199.
4. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, Basu R, Wang X, Liu PP, Scholey JW, Penninger JM, Oudit GY. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2009;2:446-455.
5. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-116.
6. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63:364-374.
7. Pflugfelder PW, Baird MG, Tonkon MJ, DiBianco R, Pitt B. Clinical consequences of angiotensin-converting enzyme inhibitor withdrawal in chronic heart failure: a double-blind, placebocontrolled study of quinapril. *J Am CollCardiol* 1993;22:1557-1663.
8. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, Khalique Z, Gregson J, Newsome S, Jackson R, Rahneva T, Wage R, Smith G, Venneri L, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019;393:61-73.
9. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, China Medical Treatment Expert Group for Covid-19, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-1720.
11. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875-879.
12. Mehra M, Desai S, Kuy S, Henry T, Patel A. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
13. Mancia G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2006923
14. Losartan for patients with COVID-19 Not Requiring Hospitalization [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04311177](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04311177)
15. Losartan for patients with COVID-19 Requiring Hospitalization [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04312009](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04312009)