

## COVID-19 y sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA)

### COVID-19 and renin angiotensin aldosterone system (RAAS)

 Diego L. García

Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá, Colombia

La actual pandemia de COVID-19 ha puesto a prueba los sistemas de salud de todo el mundo debido a la alta tasa de contagio que puede llevar a un muy alto número de casos que eventualmente pueden sobrepasar la capacidad de atención del sistema.

Los estudios epidemiológicos iniciales de China e Italia muestran que la diabetes, la hipertensión arterial y las enfermedades cardiovasculares son altamente prevalentes en los pacientes infectados con el SARS-CoV-2, y se asocian con un pobre resultado. En China la tasa de fatalidad de los casos fue de 2,3% para todo el grupo de pacientes, pero se elevó a medida que se aumentaba la edad hasta llegar a 14,8% en pacientes de 80 y más años. En la inmensa mayoría de pacientes (80%) la enfermedad fue leve o moderada sin requerir hospitalización, pero la letalidad fue muy alta (49%) en los casos críticos que requirieron tratamiento en UCI. La letalidad también fue alta en aquellos con comorbilidades con 10,5% en enfermedad cardiovascular, 7,3% para diabetes, 6,3% para EPOC y 6% para hipertensión arterial<sup>1</sup>. Es de notar que en este estudio retrospectivo observacional no se hicieron ajustes por otras variables relevantes como tipo de tratamiento cardiovascular o uso de inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona.

La presencia de las tres comorbilidades de hipertensión arterial, diabetes y enfermedad cardiovascular en la pandemia de COVID-19 ha producido inquietud, porque en estas tres condiciones están indicados los medicamentos que bloquean el sistema

renina angiotensina aldosterona (SRAA) por su indiscutible efecto benéfico.

La preocupación se basa en que la enzima ECA2 es la puerta de entrada del virus SARS-CoV-2 al interior de las células, particularmente del neumocito, y que el uso de los inhibidores del SRAA aumentaría la cantidad de ECA2, dando lugar a mayor infección de las células por el virus.

Para entender mejor el problema expliquemos brevemente cómo funciona el sistema (figura 1).

La enzima ECA2 se encuentra en pequeñas cantidades en la circulación, pero principalmente está expresada en los órganos como el riñón, el tracto digestivo y los pulmones. El SARS-CoV-2 invade la célula al adosarse a su receptor celular, que en el caso de la familia de los coronavirus es la enzima convertidora de la angiotensina tipo 2 o ECA2. La enzima convertidora de la angiotensina ECA y su homóloga cercana ECA2 pertenecen a la misma familia de las dipeptidil carboxidipeptidasas, pero tienen efectos fisiológicos completamente opuestos. La ECA hiende la angiotensina I para generar angiotensina II, que se adosa a su receptor AT1R y produce vasoconstricción, retención renal de sodio para elevar la presión arterial, y efectos inflamatorios y oxidativos. Pero en cambio al actuar sobre el receptor AT2R da lugar a vasodilatación, y genera efecto antiinflamatorio y antioxidante. En contraste la ECA2 inactiva a la angiotensina II para generar angiotensina<sup>1-7</sup> que se une a su receptor Mas y produce una potente

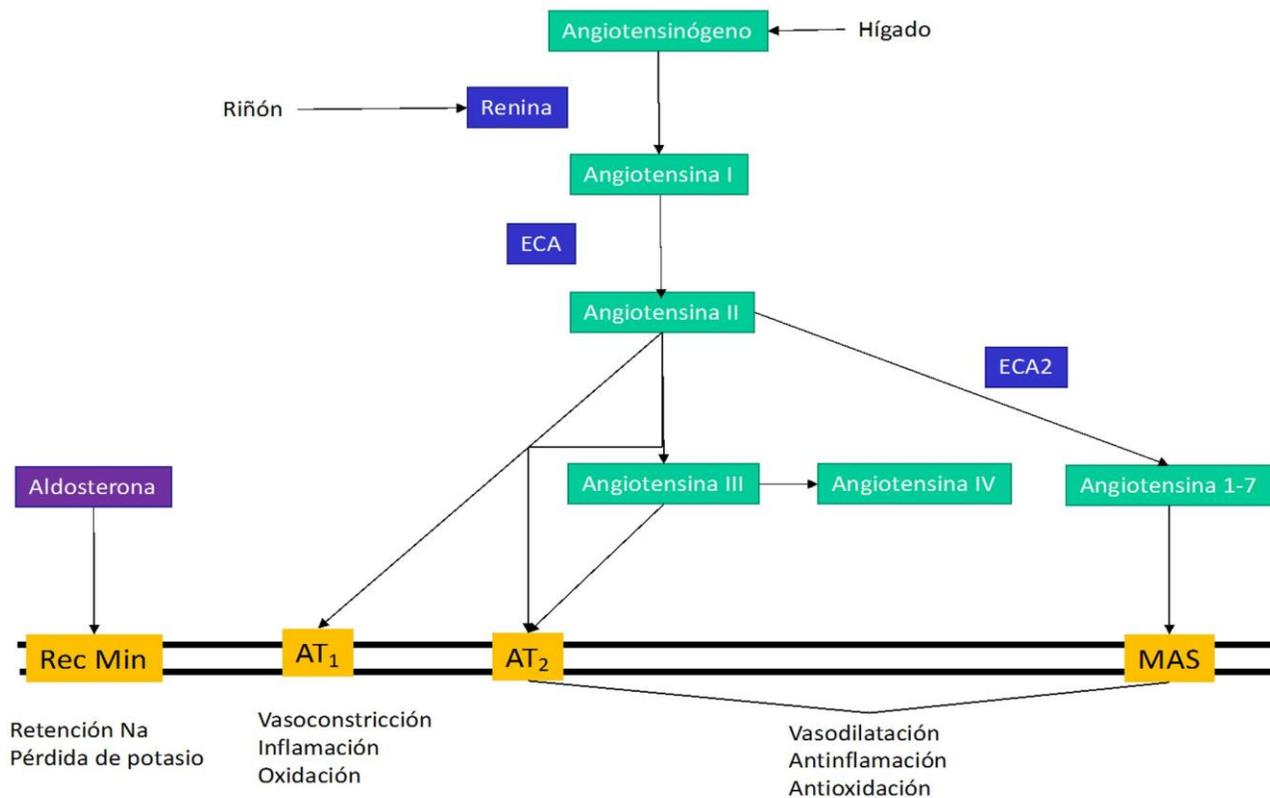


Citación: Diego L. García. COVID19 y sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl.2): 354-357.

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.424>

Correspondencia: Dlgarcia1@Outlook.Com

Recibido: 12.04.20 • Aceptado: 15.04.20 • Publicado en línea: 15.04.20



**Figura 1.** Esquema del sistema renina angiotensina aldosterona

vasodilatación y también efectos antiinflamatorios y antioxidativos. Existen 2 formas de ECA2, una de longitud completa con una proteína estructural anclada a la membrana celular con un dominio extracelular que sirve como receptor de la proteína «spike» del SARS-CoV-2, y una forma soluble sin el anclaje a la membrana celular que representa a la ECA2 circulante en pequeñas cantidades.

En este sentido hay preocupación en algunas personas por que el uso de inhibidores de la ECA (IECA) y de antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARAI) aumente los niveles de la ECA2 y la susceptibilidad del paciente al ingreso celular del virus. Hay considerable evidencia en animales y alguna evidencia en humanos que muestra expresión aumentada de ECA2 en el corazón, cerebro y orina después del tratamiento con ARAI<sup>2</sup>. En otro estudio en pacientes con diabetes tipo 1 la actividad sérica de la ECA2 estaba aumentada en

proporción directa con el tono vascular y con la enfermedad micro o macrovascular, lo que indica que la ECA2 puede participar como un mecanismo compensatorio en la regulación de la función renal y vascular en estos pacientes<sup>3</sup>.

En un estudio reciente en pacientes con COVID-19 en China se encontraron niveles muy altos de angiotensina II en el plasma. En estudios previos en animales por el mismo grupo se demostró que el SARS-CoV-2 al ligarse con su receptor ECA2 también la regulaba negativamente (downregulation), y se aumentaba la angiotensina II actuando sobre su receptor y produciendo vasoconstricción e induciendo daño pulmonar agudo. Ellos proponen que en estos casos los ARAI podrían resultar más beneficiosos<sup>4</sup>.

En este sentido es muy llamativo el hallazgo de hipokalemia en dos tercios de pacientes con COVID-19 en China que se relacionó con la gravedad de la

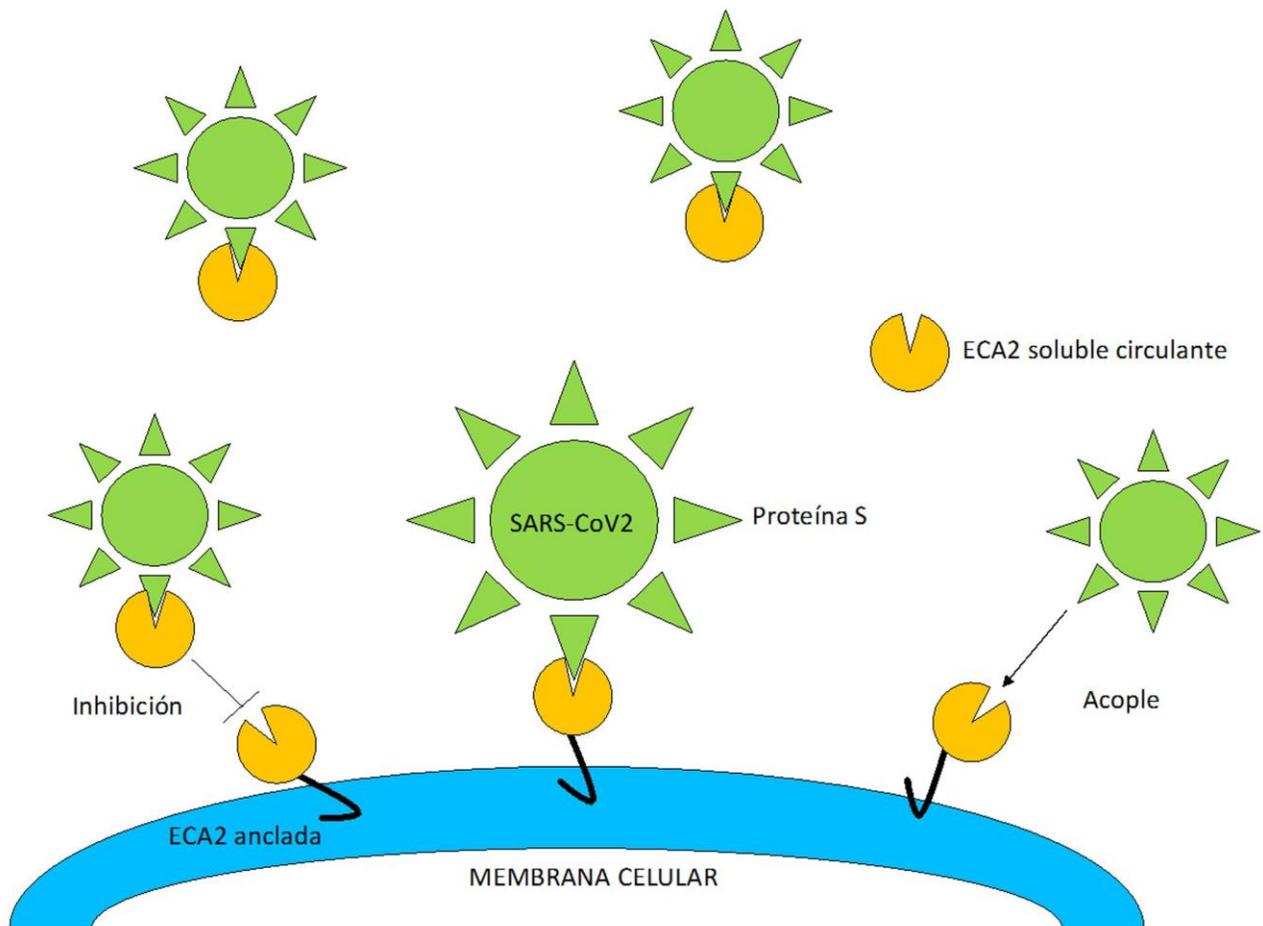
enfermedad; en este estudio se evidenció que la hipokalemia fue severa en un tercio de los pacientes y lograron determinar que se debió a pérdida renal de potasio, lo que sugiere una mayor actividad del eje angiotensina II/aldosterona y tal vez una regulación negativa de la ECA2 con el resultado de un balance a favor del eje vasoconstrictor del sistema<sup>5</sup>.

Es posible que la modulación del SRAA con IECAS/ARAII pueda mitigar el efecto deletéreo de la angiotensina II. En el momento no hay datos de estudios que confirmen esta hipótesis o, de lo contrario, que el uso de estos medicamentos empeore la situación de pacientes con COVID-19.

Una hipótesis interesante (figura 2) plantea la administración de ECA2 soluble para que la enzi-

ma circulante, no anclada a la membrana celular, actúe como un interruptor competitivo del SARS-CoV-2 y de otros coronavirus al prevenir la unión del virus a la ECA2 adosada en la membrana celular<sup>6</sup>. En ese sentido podría ser útil el bloqueo de la ECA y del receptor de angiotensina II si estos aumentarían los niveles de la ECA2 soluble. Esto no es claro todavía, pero abre una posibilidad terapéutica.

En todo caso ante la falta de evidencia en uno u otro sentido las sociedades científicas internacionales han sido unánimes en recomendar que en pacientes hipertensos o con enfermedad cardiovascular no se cambie la medicación antihipertensiva y no suspender el uso de IECA/ARAII<sup>7,8</sup>.



**Figura 2.** Hipótesis de cómo actuaría la ECA2 soluble contra los coronavirus.

## Referencias

- 1 China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. Epub ahead of print. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
- 2 Bavishi Ch, Maddox T, Messerli F. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection and Renin Angiotensin System Blockers. *JAMA Cardiology*. Published online April 3, 2020 Available from: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1282>
- 3 Soro-Paavonen A1, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, Sandholm N, Thomas MC, Groop PH; FinnDiane Study Group. Circulating ECA2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens*. 2012;30(2):375-83. Available from: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834f04b6>
- 4 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):364-74. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8>
- 5 Dong Chen, Xiaokun Li, Qifa Song et al. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). medRxiv preprint. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>
- 6 Batlle D, Wysock iJ, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(5):543-5. Available from: <https://doi.org/10.1042/CS20200163>
- 7 European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Published March 13, 2020. Consultada en abril 10, 2020.
- 8 American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Consultada abril 10, 2020.