

Receptor de la enzima convertidora de angiotensina y su correlación con COVID-19 ¿Qué conocemos hasta el momento?

Angiotensin Converting Enzyme Receptor and COVID-19 Correlation

¿What do we know so far?

¹Jorge Armando Pulido Sáenz^{1,2,3}, ⁴Javier Trujillo⁴, ⁵Laura Díaz^{1,2}, ⁶Nelson Barba^{2,5}

¹Departamento de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá D.C., Colombia.

²Servicio Emergencia Renal, RTS Agencia Clínica Chía, Chía, Colombia.

³Clínica Universidad La Sabana, Chía, Colombia.

⁴Departamento de Medicina Crítica, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá D.C., Colombia.

⁵Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá D.C., Colombia.

Resumen

Introducción: el SARS-COV-2 es un nuevo virus que ha traído nuevos retos a los sistemas de salud a nivel mundial y que ha generado controversia en la continuidad en el uso de bloqueadores del receptor de angiotensina por su correlación fisiopatológica con el SARS-COV-2.

Objetivo: presentar la evidencia disponible y las actuales recomendaciones sobre el uso de receptores de la enzima convertidora de angiotensina en el tratamiento para COVID-19.

Materiales y métodos: se realizó una búsqueda narrativa en la base de datos PubMed sobre artículos que hablaran acerca del receptor de la enzima convertidora de angiotensina asociado a la pandemia actual por COVID-19. El límite de publicación fue el 13 de abril de 2020 y se incluyeron artículos en todos los idiomas.

Resultados: se encontraron 14 artículos con contenido científico significativo para el objetivo de la presente revisión.

Conclusión: la fisiopatología del SARS-COV-2 aún es desconocida, así como la efectividad de diferentes fármacos de uso cotidiano para su tratamiento. Dentro de los diferentes medicamentos que se han probado para detener el contagio y sus efectos están aquellos con efecto sobre el receptor de la enzima convertidora de angiotensina.

Palabras clave: COVID-19, receptores de angiotensina, síndrome de dificultad respiratoria, virus respiratorio agudo severo (DeCS).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.426>

Abstract

Introduction: As a new disease, SARS-COV-2 is a new challenge for healthcare system worldwide, with physiopathology under study and controversy about Angiotensin Converting Enzyme Blockers use because of It's physiopathological correlation with SARS-Cov-2.

Objective: Search for novel literature and recent recommendations about use of Angiotensin Converting Enzyme Blockers during Covid-19 illness.

Materials and Methods: We look for narrative literature at PubMed Database for articles about Angiotensin Converting Enzyme and Covid-19 pandemic. Searching limit was April 13 of 2.020, we included all languages.

Results. We included 14 articles with significative scientific content for review objective.

Conclusion: SARS-Cov-2 Physiopatology is still unclear, also, pharmacology effectiveness in it's treatment. One of these pharmacology groups are the Angiotensin Converting Enzyme Blockers with uncertainty about it's safety during COVID-19 illness.

Keywords: Angiotensin Receptors, COVID-19, severe acute respiratory syndrome, SARS-CoV-2, coronavirus infection (MeSH).

<https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.426>



Citación: Pulido Sáenz JA, Trujillo J, Díaz L, Barba N. Receptor de la enzima convertidora de angiotensina y su correlación con COVID-19 ¿Qué conocemos hasta el momento? Rev. Colomb. Nefrol. 2020;7(Supl. 2):280-284, <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.426>

Correspondencia: Jorge Armando Pulido Saenz, jorgearmandopulidosaez@gmail.com

Recibido: 14.04.20 • **Aceptado:** 11.06.20 • **Publicado en línea:** 11.06.20

Introducción

A raíz de una serie de casos de neumonía de etiología no clara que se presentaron a finales de 2019 en Wuhan (China), las autoridades sanitarias de ese país iniciaron una búsqueda intensiva para encontrar la causa de esta enfermedad. Luego de numerosos estudios, el 12 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud reportó el brote de un nuevo virus denominado inicialmente 2019-nCoV y que a partir del 11 de febrero de 2020 se conoce como SARS-CoV-2, siendo este un virus RNA monocatenario positivo¹.

Esta es una patología retadora para todos los sistemas sanitarios a nivel mundial de la que se tiene como antecedente histórico el brote de síndrome respiratorio severo agudo (SARS, por su sigla en inglés) del año 2003, a partir del cual los coronavirus humanos se han reportado como patógenos causantes de síntomas severos en infecciones del tracto respiratorio. EL SARS-CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus del cual se sabe que presenta una alta tasa de transmisión inhalatoria, por tos y por contacto oral, nasal y de mucosas, incluyendo el nivel ocular; que tiene un periodo de incubación de 5,2 días y una capacidad de distribución de 12,5 días; que la edad promedio de presentación del paciente es de 59 años, y que se caracteriza por fiebre (90 % de los casos), tos (70 % de los casos), fatiga (40 % de los casos) y disnea (18,6 % de los casos)^{2,3}.

La evidencia actual muestra que 80 % de los pacientes presenta síntomas leves, 14 % tiene una enfermedad más severa con requerimiento de hospitalización y 6 % llega a estar críticamente enfermo; la tasa de mortalidad es del 4,6 %, siendo mayor en pacientes con comorbilidades, ancianos y, de manera llamativa, pacientes con tabaquismo³; cabe mencionar que este último factor está presente en el 42 % de la población colombiana. En Colombia al 13 de abril de 2020 se reportan 2.776 casos con 109 fallecimientos⁴⁻⁶.

Siguiendo con las comorbilidades, en Colombia la hipertensión arterial tiene una prevalencia del 22 % con recomendación de medicamento de primera línea el uso de los inhibidores de la enzima convertidora

de angiotensina o los antagonistas del receptor de angiotensina^{7,8}; lo anterior motiva la presente revisión, que tuvo como objetivo presentar la evidencia disponible y las actuales recomendaciones sobre el uso de receptores de la enzima convertidora de angiotensina en el tratamiento para COVID-19.

Materiales y métodos

La presente es una breve revisión narrativa sobre el receptor de la enzima convertidora de angiotensina asociado a la pandemia actual por COVID-19. La búsqueda se realizó en la base de datos PubMed con límite de publicación hasta el 13 de abril de 2020 y sin restricción de idiomas; se utilizaron las palabras claves: “Angiotensin Receptor” “COVID-19” “ACE2 Receptor” “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” “SARS-CoV-2” “coronavirus disease 2019” y “Tratamiento Farmacológico Hipertensión Arterial”.

Resultados

Mediante la búsqueda, se encontraron 10 artículos con contenido científico significativo para el objetivo de la presente revisión.

Discusión

Estudios como el de Perico *et al.*³ han demostrado que la puerta de entrada del SARS-Cov-2 a la célula es la misma proteína de unión a la membrana de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), cuyos receptores se encuentran a nivel de boca, lengua, intestino y células epiteliales alveolares tipo I y tipo II. Los coronavirus ingresan a las células del huésped a través de la interacción entre la proteína S del CoV y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); de este modo, el SARS-CoV-2 emplea el receptor SARS-CoV como puerta de entrada a la célula mediante residuos de aminoácidos del receptor de entrada de SARS-S ECA2 (Figura 1). Esto último se evidencia mediante análisis de secuencias virales de racimos de SARS-CoV-2 con virus relacionados con SARS-CoV de murciélagos

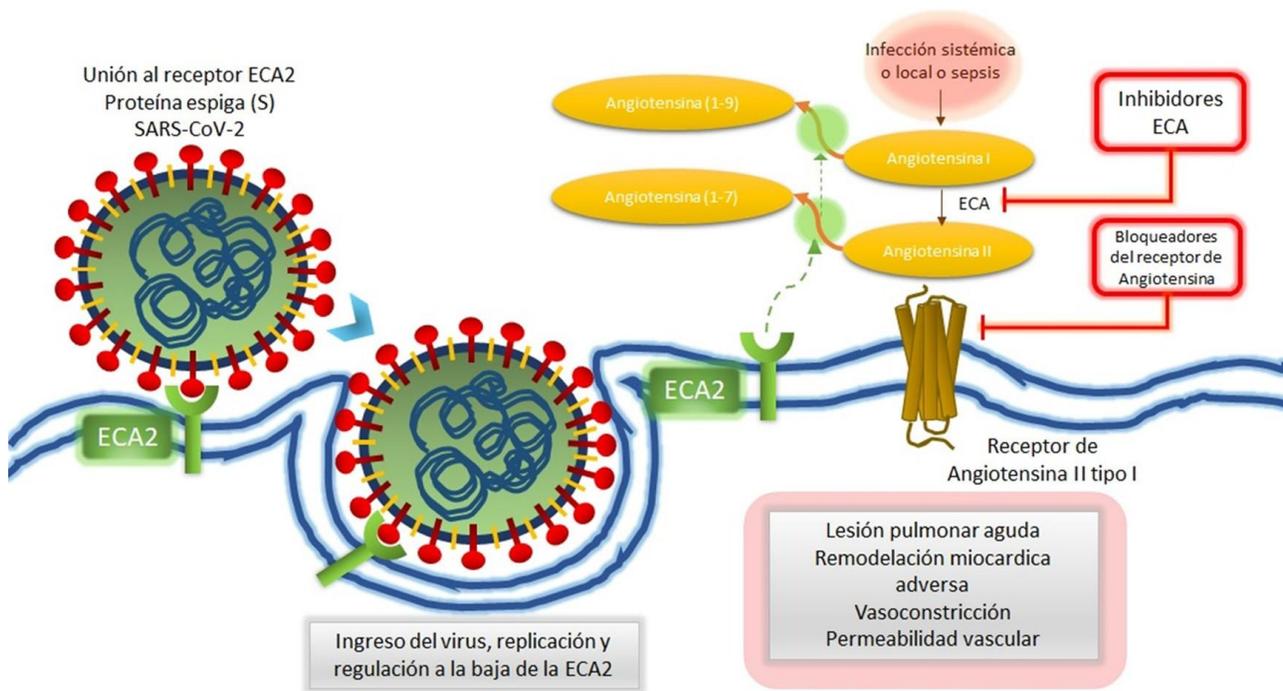


Figura 1. Interacción SARS-COV-2 Receptor ECA 2. Fuente: Elaboración con base en Vaduganathan *et al.*⁹.

(SARSr-CoV), de los cuales algunos pueden usar ECA2 para la entrada a la célula huésped; a partir de esto es posible concluir que la puerta de entrada depende del receptor de SARS-CoV-ECA2.

La unión de la proteína al receptor y la subsecuente regulación a la baja contribuyen a la lesión alveolar severa durante el SARS. Dicha regulación hacia la baja de la ECA2 resulta en la producción y acumulación excesiva de angiotensina 2 y la estimulación del receptor 1A de angiotensina 2, lo cual puede aumentar la permeabilidad vascular pulmonar y facilitar la infiltración inicial por neutrófilos en respuesta a endotoxinas bacterianas, lo que a su vez explicaría la patología pulmonar exacerbada cuando se disminuye la expresión de ECA2 y el efecto protector de la enzima en los órganos con la subsecuente activación local del eje renina-angiotensina-aldosterona; lo anterior también lleva a aumento de la mortalidad cardiovascular por sobreexpresión del eje renina angiotensina aldosterona^{9,10}.

Dado este panorama, estudios recientes han planteado la posibilidad de que los bloqueadores del recep-

tor de angiotensina 1 tipo losartán pueden disminuir la agresividad y la mortalidad del nuevo coronavirus SARS-CoV-2, idea que se basa en que este tipo de medicamentos ocupan el receptor necesario para la unión del virus a las células susceptibles¹¹.

El mecanismo fisiopatológico descrito lleva a diferentes propuestas terapéuticas, por ejemplo bloqueo del receptor de SARS-CoV ECA2 por un inhibidor de la serina proteasa celular TMPRSS2 en búsqueda de una mayor respuesta de anticuerpos contra SARS-CoV¹⁰; como lo reportan Tai *et al.*¹², este también se usa para aislar el dominio de unión del receptor de la proteína S del SARS-Cov-2, el cual expresa alta afinidad con el receptor ECA2 y puede ser un posible sitio de acción para vacunas.

De igual forma, en estudios *in vivo* realizados en ratones durante la epidemia por SARS-Cov del 2003 se encontró que el uso de bloqueadores de angiotensina 2 atenuó la respuesta a la falla respiratoria aguda¹³.

El uso de bloqueadores de angiotensina 2 ha tenido un rol importante en el control de la mortalidad

en infecciones por otro tipo de coronavirus como el SARS y el MERS, e incluso en otro tipo de infecciones virales como el Ébola, por lo cual se deben tener en cuenta para evitar, o al menos atenuar, el daño pulmonar¹⁴.

Conclusiones

La enfermedad secundaria al coronavirus SARS Cov-2 es una patología retardadora para los diferentes sistemas de salud, pues tiene una amplia fisiopatología dentro de la cual el receptor de la enzima convertidora de angiotensina tiene un papel protagónico.

Dada la evidencia actual, por lo pronto no se contraindica el uso de Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o de antagonistas del receptor de angiotensina 2 en población hipertensa, incluso podría haber algún efecto protector durante el desarrollo de la enfermedad en pacientes en condición estable, que se encuentren en riesgo o ya tengan diagnóstico confirmado de COVID-19. Se recalca que discontinuar de forma prematura dicha medicación podría generar aumento de la mortalidad cardiovascular en población vulnerable, en la cual la evidencia ya ha mostrado beneficio⁹.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Conflicto de intereses y financiación

Ninguno declarado por los autores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Contribución de los autores

Jorge Armando Pulido Sáenz: redacción a nivel de Introducción, fisiopatología y conclusión con revisión de la redacción final del documento y organización de la bibliografía.

Javier Trujillo: redacción a nivel de fisiopatología, colaboración en revisión de la redacción final del documento.

Laura Díaz: aportes a nivel de fisiopatología y colaboración sobre figura de la fisiopatología.

Nelson Barba: aportes a nivel de fisiopatología y colaboración sobre figura del documento.

Referencias

1. Sun P, Lu X, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020;92(6):548-51 <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199-1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
3. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The emerging impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron.* 2020;144:213-21. <https://doi.org/10.1159/000507305>.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
5. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report - 68 (28 March 2020). Geneva: WHO; 2020.
6. Colombia. Instituto Nacional de Salud (INS). COVID-19 Colombia. Reporte 18/03/2020. Bogotá D.C.: INS; 2020.
7. Colombia. Ministerio de Salud Colombia (MinSalud). Análisis de Situación de Salud (ASIS). Bogotá D.C.: MinSalud; 2017.
8. Moya L, Moreno J, Lombo M, Guerrero C, Aristizábal D, Vera A, et al. Consenso de Expertos sobre el manejo clínico de la hipertensión arterial en Colombia. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía. *Rev Colomb Cardiol.* 2018;25(Suppl 3):4-26. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.09.002>.
9. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
11. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>.
12. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of the novel coronavirus: Implication for the development of RBD Protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mo Immunol.* 2020;17(6):613-20.
13. 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(8):875-9. <https://doi.org/10.1038/nm1267>.
14. Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. 2020. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *mBio* 2020;11(2):e00398-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00398-20>.