







CARTA AL EDITOR

Relación entre sistema renina angiotensina e infección por COVID-19

Relationship between renin-angiotensin system and novel coronavirus infection (COVID-19)

Joaquín Sellén Crombet^{1,2} , Elizabeth Sellén Sanchén^{3,4} , Lisandra Sellén Fundora^{1,2} ,
Evelyn Estela Pena Pérez^{3,4} 

¹Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. La Habana, Cuba.

²Hospital Universitario “General Calixto García”. La Habana, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Camagüey, Cuba.

⁴Hospital Universitario “Manuel Ascunce Domenech”, Departamento de Cardiología. Camagüey, Cuba.

Cómo citar este artículo

Sellén Crombet J, Sellén Sanchén E, Sellén Fundora L, Pena Pérez EE. Relación entre sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado]; 19(2):e_3302. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3302/2500>

Recibido: 01 de abril de 2020.

Aprobado: 07 de abril de 2020.

Estimado Editor:

Recientemente leímos el editorial del último número de la Revista habanera de ciencias médicas (Volumen 19 Número 2 enero-febrero de 2020) titulado “Infección respiratoria aguda por 2019-nCoV: una amenaza evidente”⁽¹⁾ y al respecto queríamos comentarle.

La pandemia del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), también llamada COVID-19 fue subvalorada por la mayoría de los países y en especial por las principales naciones del hemisferio occidental, ya que sus servicios de Seguridad Nacional conocían



del germen y sus efectos desastrosos desde antes de que el mundo identificara la gravedad de la pandemia. Esos gobiernos referían que tenían el control del virus mientras que la evidencia demostró que el virus era el que tenía el control de la población.

Esa reacción tardía sobredimensionó el efecto devastador de la COVID-19 y dio al traste con los sistemas sanitarios de los países desarrollados, considerados sólidos hasta ese momento.

En la actualidad la comunidad científica experimenta con múltiples fármacos en espera de mejores resultados frente a un nuevo virus que se propaga en el cuerpo humano a través de los receptores del sistema renina angiotensina. Sin embargo, surge la paradoja ante la indicación de los fármacos que inhiben este sistema y que son drogas de primera línea en la terapéutica cardiovascular.

La COVID-19 provoca un síndrome respiratorio severo y una mortalidad superior a las pandemias que les precedieron causadas por otros coronavirus.⁽²⁾ La letalidad por esta afección en el mundo se encuentra alrededor del 5 % e incide con mayor frecuencia entre los enfermos que padecen de hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, insuficiencia renal, inmunodepresión y pacientes de mayor edad según demuestra el estudio más grande realizado en China.⁽³⁾

Fisiopatología (Figura 1)

Según se describió en Wuhan^(2,4) es un síndrome respiratorio agudo severo similar a sus precedentes SARS-CoV y al MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome coronavirus) ocurridas en 2002, 2003, 2012 y 2013. El virus

penetra por los ojos, fosas nasales y la boca. Pasa a la garganta donde permanece durante 3 o 4 días, aparece la tos, dolor de garganta, fiebre, dificultad respiratoria, problemas gástricos y diarrea. Posteriormente, llega a los pulmones con lesión alveolar bilateral difusa, exudado celular fibromixóide asociado a degeneración, necrosis de células parenquimatosas con formación de trombos hialinos en pequeños vasos extensivos a hígado, corazón, región esplénica con linfoedema y degeneración celular.

Dos estudios con microscopía electrónica demostraron la unión de la proteína S del virus con la proteína del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ECA II) a nivel de la superficie de la célula respiratoria, que produce en el organismo una reacción inflamatoria sistémica y genera un desequilibrio del sistema renina angiotensina con aumento de la angiotensina-II (A-II) en correspondencia con la elevación de la carga viral.^(5,6,7)

La mayor carga viral produce mayor daño tisular con síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA). En los casos graves de COVID-19 se han observado niveles altos de A-II por lo que algunas investigaciones sugieren que la indicación de antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) es beneficioso en estos pacientes.⁽⁵⁾

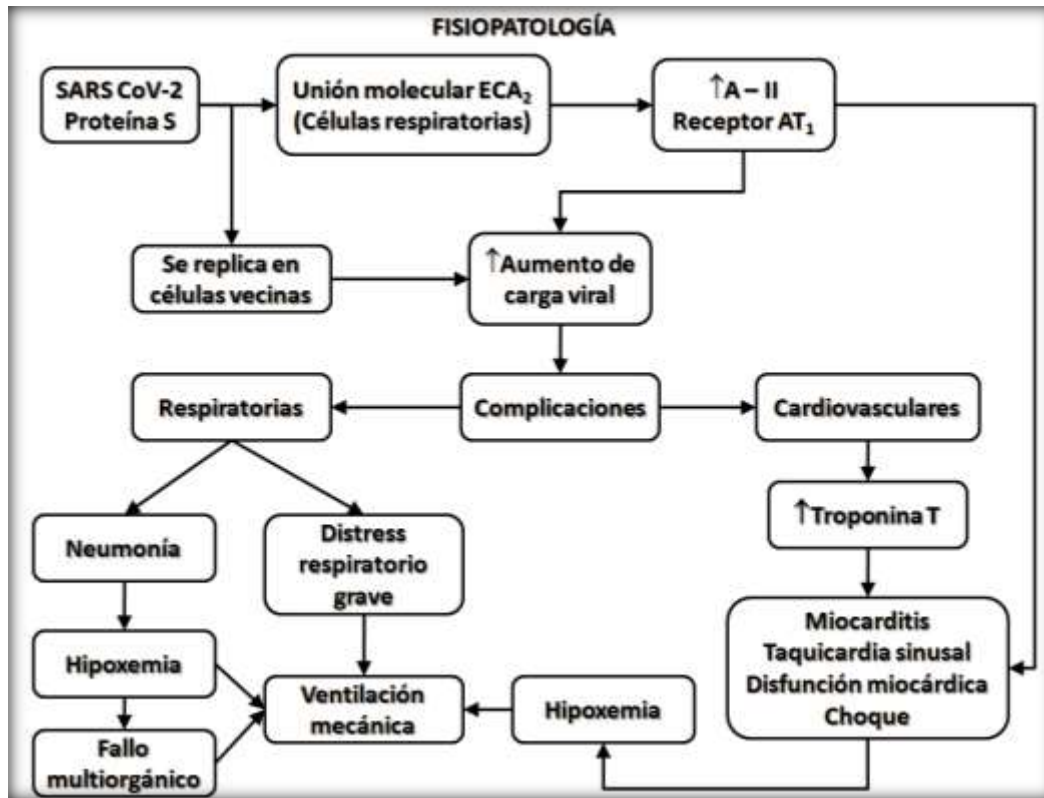
La A-II tisular se comporta como un mediador hormonal ya que ejerce acciones endocrinas al liberarse en el torrente sanguíneo y producir efectos sobre el organismo; paracrina al actuar sobre células vecinas; autocrina al hacerlo sobre receptores de la pared de la propia célula y acción intracrina cuando actúa sobre los componentes intracelulares que origina la A-II. Esta acción de la



A-II pudiera explicar la rápida diseminación a través de sus receptores que están situados en casi todo el organismo. La alta incidencia de síntomas cardiovasculares en la infección por COVID-19 está relacionada con

la respuesta inflamatoria sistémica, con el efecto de la desregulación de ECA II, con la propia disfunción pulmonar e hipoxia; lo cual se suma a la posibilidad de daño agudo de las células miocárdicas.^(8,9)

Fig. 1 - Fisiopatología del síndrome respiratorio agudo del coronavirus SARS-CoV-2



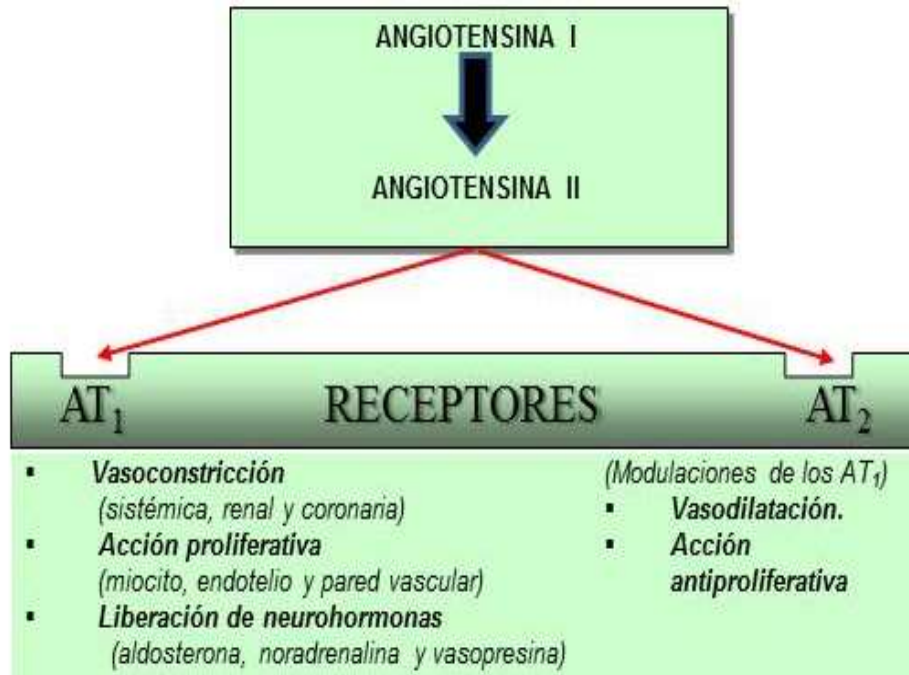
Angiotensina-II tipos de receptores y acciones⁽¹⁰⁾

La A-II es una sustancia que regula la presión arterial y la homeostasis hidrosalina y está directamente relacionada con la génesis de la hipertensión arterial (HTA), la cardiopatía isquémica (CI), la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la insuficiencia renal (IR).

La A-II actúa principalmente sobre los receptores AT₁ y AT₂ que están situados en los órganos diana y en la pared vascular. Estos receptores tienen efectos contrapuestos (Figura 2). En la HTA y en la ICC predominan las consecuencias de estimulación de los receptores AT₁.



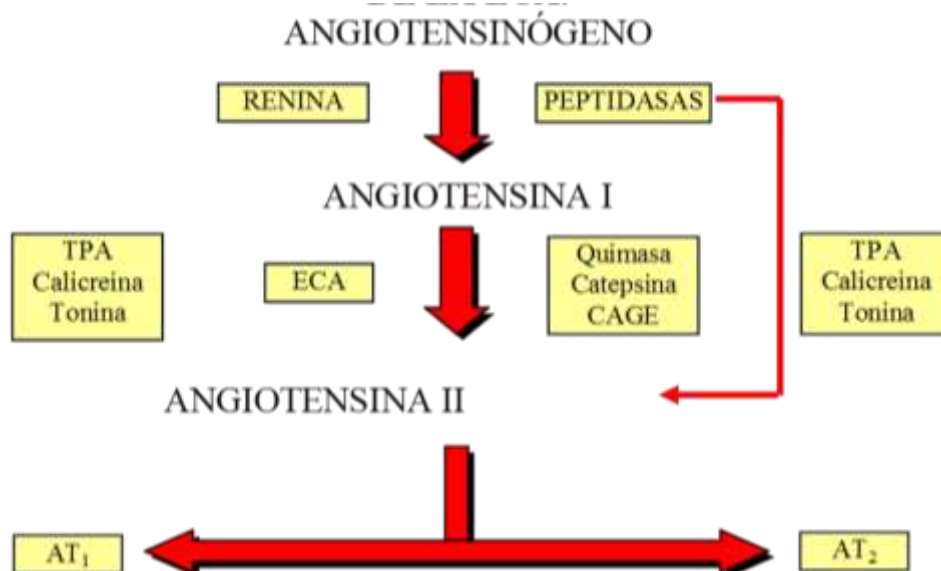
Fig. 2 - Angiotensina-II tipos de receptores y acciones



En la síntesis de la A-II se reconoce una vía clásica que es a través de la ECA II, mientras que hay otras vías de síntesis independiente de la ECA II y

estas son capaces de convertir el Angiotensinógeno en A-II directamente, o en A-I y luego en A-II. (Figura 3).

Fig. 3 - Vías de síntesis de la A-II independientes de la ECA



Actualmente se investiga el sistema renina angiotensina aldosterona y nuevas hipótesis proporcionan una nueva visión de una vía adicional en el que una forma extendida de la angiotensina I, proangiotensin-12, puede ser un sustrato biológico activo alternativo para la producción de angiotensina.

La quimasa produce el 90 % de la A-II en el corazón humano por lo que el bloqueo de los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) no es completo.

La A-II produce en el corazón:

1. Activación de la cascada de la caspasa: muerte celular programada o apoptosis.
2. Induce necrosis.
3. Fibrosis.
4. Hipertrofia miocárdica.
5. Propicia la acumulación de colágeno intersticial en el corazón.
6. Intervienen en la lesión por isquemia-reperusión.
7. En la etapa pos infarto miocárdico agudo (IMA) provoca el remodelado ventricular del músculo no infartado que se hipertrofia o fibrosa debido a la vasoconstricción, proliferación y crecimiento celular que provoca la A-II.
8. En ratas los receptores AT₁ y AT₂ están presentes en igual proporción.
9. En el corazón humano, los AT₂ duplican a los AT₁, pero en la ICC terminal, los receptores de la A-II disminuyen en más del 50 % a expensas de los AT₁ y están alterados en diversas miocardiopatías, y según se ha demostrado no se localizan en los miocitos sino en los fibroblastos.

10. Regula la hemodinámica intrarrenal, la filtración glomerular y la reabsorción tubular de solutos y agua.

Libera aldosterona en la corteza suprarrenal e incrementa la reabsorción de sodio en la nefrona distal, aumentando la resistencia periférica total y la vasoconstricción, lo que contribuye a la patogenia de la nefropatía diabética y a perpetuar la HTA.

Inhibidores del sistema renina angiotensina

Todos estos pacientes requieren terapéutica con IECA y/o ARA-II para mejor control de su enfermedad y esta indicación es motivo de intensos debates y futuras investigaciones en pacientes con COVID-19 o en riesgo de la enfermedad.

A colación con informes iniciales desde China⁽²⁾ y de otros países de que la HTA era un mayor riesgo de mortalidad en hospitalizados con COVID-19, surgieron hipótesis acerca de posibles efectos adversos de los IECA y ARA-II.⁽³⁾ La sugerencia, especialmente en redes sociales, fue que estos medicamentos podían aumentar el riesgo y la gravedad por la infección del SARS-CoV2. Según el Consejo de la Sociedad Europea de Cardiología e Hipertensión Arterial la especulación sobre la seguridad del tratamiento con IECA y ARA-II no tiene base científica sólida ni evidencia que la respalde.

Existen estudios en animales donde se demuestra que los fármacos relacionados con el sistema renina angiotensina aldosterona tienen efecto protector contra las complicaciones pulmonares graves causadas por coronavirus pero hasta el momento no hay datos en humanos.⁽¹¹⁾



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serra Valdes MÁ. Infección respiratoria aguda por 2019-nCoV: una amenaza evidente. Rev Haban Cienc Méd [Internet]. 2020 [citado 09/04/2020];19(1):1-5. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3171>
2. Wu Z, Mc Googan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA [Internet]. 2020 Feb 24 [citado 09/04/2020];323(13):1239-42. Disponible en: <http://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
3. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Lancet Respir Med. [Internet]. 2020 [citado 09/04/2020];8(4):e21 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116)
4. Tao G, Yongzhen F, Ming C, Xiaoyan W, Lin Z, Tao H, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol [Internet]. 2020 Mar 27 [citado 09/04/2020];323(14):1456-60. Disponible en: <https://doi:10.1001/jamacardio.2020.1017>
5. Zhang H, Penninger JM, Li Yimin. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med [Internet]. 2020 Mar 3 [citado 09/04/2020];46(4):586-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
6. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. Science [Internet]. 2020 Mar 4 [citado 05/03/2020];367(6485):1458-63. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/03/03/science.abb2762>
7. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh C-L, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science [Internet]. 2020 Feb 19 [citado 05/03/2020];367(6483):1260-3. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/early/2020/02/19/science.abb2507>
8. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol [Internet]. 2020 Mar 5 [citado 08/04/2020];31(3):[about 3 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
9. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet Lond Engl [Internet]. 2020 Ene 24 [citado 08/04/2020];104(3):252-3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
10. Sellén Crombet J, Sellén Sanchén E, Barroso Pacheco L, Sellén Sánchez S. Evaluación y diagnóstico de la Hipertensión Arterial. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2009 [citado 08/04/2020];28(1):[about 3 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000100001
11. Sociedad Española de Cardiología e Hipertensión Arterial. Position Statement of the ESC Council on Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers 13 de Mar 2020 [Internet]. España: Sociedad Española de Cardiología e Hipertensión Arterial; 2020 . [citado 09/04/2020] Disponible en: <https://secardiologia.es/>



Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de autoría

JSC: Diseño de la investigación y revisor de la bibliografía.

ESS: Idea de la investigación y búsqueda bibliográfica.

LSF: Compilación de datos.

ESPP: Diseño de los gráficos.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

