

A LA COMUNIDAD CIENTÍFICA DEL ECUADOR

Dr. Juan Carlos Carrión Arias

Médico graduado en la Facultad de Medicina de la Universidad Central del Ecuador

Cardiologo graduado en el Intituto de Postgrado Médico de Rio de Janeiro

Arritmólogo cursando estudios en la Universidad Federal de Rio de Janeiro

COVID-19 y la ECA2

Este documento, lo escribo de modo abierto a la población del Ecuador pero en especial va dirigida al personal de Salud, es de carácter informativo y servirá para aclarar un tema que se tornó candente a raíz de la actual pandemia de gripe por SARS-CoV-2 conocida como COVID-19.

El motivo de tal esfuerzo tiene origen en la pobre orientación que las entidades científicas mundiales, regionales y nacionales a la hora de desmentir, aclarar o ratificar los rumores expandidos de modo planetario al respecto, de la asociación entre la infección por SARS-CoV-19 y el amplio uso de medicamentos para bloquear el eje Renina – Angiotensina – Aldosterona, que comúnmente se conocen como Inhibidores de la Enzima de Conversión de Angiotensina I (IECA) y los Bloqueadores de los Receptores de Angiotensina II (BRA) curiosamente los Inhibidores Directos de la Renina (IDR) fueron olvidados y no forman parte del rumor.

Estos medicamentos usados ampliamente por pacientes cardiopatas por más de 40 años, tienen indicación principalmente en la Hipertensión Arterial, el Infarto Agudo de Miocardio, la Insuficiencia Cardíaca, que son enfermedades extremadamente comunes.

Delimitando el problema

El profesor James H. Diaz, de la escuela de medicina de Louisiana, se permitió enviar y hacer publico un documento llamado “Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19” basados en los recientes estudios epidemiológicos que indican un aumento de mortalidad encontrada cuando se compara la población general con los cardiopatas. La verdad el Dr Diaz solo hizo público aquello que todo el mundo murmuraba tras bastidores.

Esta comparación aparece, consecuencia de las investigaciones científicas llevadas a cabo desde el año 2002, años en que el mundo padeció la epidemia de SARS-CoV-1 y por medio de las cuales, se desveló el mecanismo por el que los coronavirus infectan a los mamíferos en general. Ya que para hacerlo esta familia de virus se vale de la Enzima Conversora de Angiotensina II (ECA2).

La similitud de la nomenclatura, junto al hecho de una mortalidad alta en pacientes hipertensos, provocó en el público en general, y en especial dentro de la comunidad médica mundial, la lógica pregunta del por qué de esta asociación. Sugiriendo que los medicamentos ampliamente utilizados por la población mundial como los IECA y los BRA, habrían colocado en un riesgo mayor a estos grupos.

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA)

El sistema renina angiotensina aldosterona viene siendo estudiado hace más de 70 años, afirmo esto pues fue ya en 1956 Skeggs y colaboradores y un año después Bumpus y colaboradores identificaron aislaron y bautizaron a la Angiotensina II. Se trata de un sistema central en la regulación y control de presión arterial, mismo que vamos a revisar a continuación.

Angiotensinógeno

Es una proteína que se sintetiza mayormente en el hígado, con un peso de 55kDa, consecuencia de la acción de estrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea y sus propios subproductos (la angiotensina II), como bien lo señala Clauser. Esta molécula, el angiotensinógeno, no cumple función fisiológica alguna, sino que es el sustrato metabólico que alimenta la cascada del SRAA.

El angiotensinógeno dicho de manera breve, es desdoblado por acción de una enzima específica, la renina, generando producto de esta reacción la angiotensina I. Recalco aquí, que la reacción angiotensinógeno-renina=angiotensina I no es la única vía metabólica y si la principal.

Renina.

Se trata de una enzima que actúa sobre el angiotensinógeno degradándolo a angiotensina I, esta se produce en la región juxtaglomerular de la nefrona, en el riñón. En humanos es producida como un zimógeno que tras ser clivada se torna en una molécula activa, este proceso es controlado por el sistema nervioso, presión

arterial, concentración de cloro tubular y la concentración de angiotensina II plasmática.

Esta enzima es miembro de la familia de las proteasas de aspartato que incluyen a la pepsina, rennina, quimotripsina y la proteasa del VIH entre otras. Lo que explica en parte, por ejemplo, porque un paciente infectado por el virus del VIH y sin tratamiento específico, se torna hipertenso o siendo hipertenso bien controlado, de repente no lo es más.

La renina puede ser inhibida por un fármaco específico para este fin, de amplia difusión mundial, que por costos, no es tan común, estamos hablando del *aliskireno*, cuyo nombre comercial más común en el mundo es el de Rasilez.

De este modo el angiotensinógeno no podría ser convertido en angiotensina I y por este mecanismo se cortaría la vía metabólica, ya que la angiotensina I es clivada por la enzima convertidora de angiotensina en su metabolito activo, la angiotensina II.

La enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Esta enzima toma la angiotensina I y la cliva generando la angiotensina II, dicha enzima, depende de su sustrato para actuar y no se acumula, es producida constitutivamente por el endotelio en grandes cantidades y en varios órganos. No obstante, no es el único camino enzimático que existe en humanos para generar angiotensina II, Urata y colaboradores en 1990 documentaron la existencia de una subfamilia de enzimas llamadas quimasas a nivel cardiaco, otras enzimas son la tonina, elastasa, kallikreina, el activador del plasminógeno tisular y la catpesina G con la siguiente particularidad, estas generan angiotensina II directamente de angiotensinogeno sin pasar por la angiotensina I.

El aporte de cada enzima para la producción de angiotensina II no es similar, ni constante su producción, así las quimasas cardiacas generan 198 uM.min vs 125 uM.min de la ECA, la tonina genera 68uM.min, la quimasa de la piel 45 uM.min, mientras que la catepsina G es menos a 0.13 uM.min.

Esta enzima, la ECA es bloqueada por una familia de medicamentos llamados inhibidores de la ECA o IECA, que se descubrieron en el veneno de serpientes de la Amazonia por científicos brasileños, de modo que la angiotensina I nunca se degrada a su metabolito activo la angiotensina II. Son los conocidos "pril" (captopril, enalapril, lisinopril, etc.) medicamentos de primera línea para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en general.

La angiotensina II

Es un peptido vasopresor y considerado el principal subproducto del SRAA, tiene un efecto fisiológico tónico sobre el musculo liso vascular, estimula la secreción de aldosterona desde las adrenales lo que genera reabsorción de sodio por los túbulos renales y agua. El efecto patológico de la angiotensina II está ligado a la hipertensión, insuficiencia cardiaca, enfermedad coronaria, aterosclerosis, además se encuentra aumentada en la esclerodermia, la sarcoidosis, genera proteinuria, insuficiencia renal entre otras.

Su acción se da por medio de receptores de superficie celular llamados receptores de angiotensina (AT) dichos receptores se ubican en el corazón, riñones, vasos sanguíneos, adrenales, cerebro, órganos reproductivos y por supuesto pulmones. Existen dos tipos de AT los de la familia 1 que se dividen a su vez en *a* y *b* y los receptores de angiotensina 2.

Los bloqueadores de receptores de angiotensina o BRA, fueron diseñados para bloquear específicamente la familia de receptores AT₁, tienen escaso efecto sobre los AT₂ y su efecto principal se asocia al hecho de que no permiten que acontezcan los efectos deletéreos de la acción de la angiotensina II, disminuyendo la inflamación, fibrosis, hipertrofia patológica, bajando la presión, disminuyendo la proteinuria, etc.

La enzima convertidora de angiotensina II (ECA₂)

Esta enzima parte de la familia del SRAA fue descubierta y aislada apenas en el año 2000, se codifica en el cromosoma X, brazo corto, posición 22.2, tiene 805 aminoácidos y una metaloproteasa ligadora de zinc en su región N-terminal y una región hidrofóbica en su región C-terminal.

Esta enzima sostiene una similitud del 42% con la ECA y una constancia en mamíferos del orden del 80%, inicialmente se creyó que se encontraban en el corazón, riñón y testículos de pacientes cardiópatas severos, lo que llevó a creer que podría ser un marcador de gravedad de la enfermedad. Posteriormente, se identificó que todos los humanos la producen una vez que fue demostrado que la primera conclusión fue resultado de un artefacto de laboratorio al intentar purificar la proteína.

Está enzima se expresa en todos los endotelios y epitelios de la economía humana. A nivel de su membrana la encontramos en su forma no soluble, que al ser clivada por la proteína de la familia ADAMS₁₇ permite que esta se vuelva soluble tanto en

plasma, moco o secreciones. No se ha documentado que haya diferencias en sus niveles constitutivos por sexo, o etnia, pero sí por edad, siendo que en jóvenes (no encontré ninguna publicación que indique niños) se produce 3 o 4 veces más que en adultos mayores sanos.

La importancia de esta nueva enzima y otras aún bajo estudio, radica en el hecho de que esta toma la angiotensina II formada por la ECA y la cliva a angiotensina 1.7 (existen ya aisladas angiotensina 1.3, 1.4, 1.5, 1.7, 1.8, 1.9, angiotensina III y angiotensina A cuyo significado biológico aún se desconoce). La angiotensina 1.7 tiene efectos contrarios a la angiotensina II, promoviendo la vasodilatación, generación de bradicininas, poder antiinflamatorio, inhibición de reclutamiento de neutrofilos entre otras aún en investigación. Lo que significa que este juego enzimático tendría un papel de balance y contrabalance, como existe en tantos otros sistemas del organismo humano.

Al momento NO EXISTE ningún medicamento que actúe sobre la ECA2, que es benéfica y por antonimia no debería bloquearse, sino estimulada, cosa que sucede espontáneamente en pacientes crónicamente enfermos y se documentó en aquellos muy graves. Así, existen estudios que muestran niveles muy altos de ECA2 en orina de enfermos renales terminales, o en plasma de enfermos cardiacos terminales. Si estos altos niveles de esta enzima son deletéreos, aún no existe nada que lo indique, al parecer sería tan solo un mecanismo desesperado de escape que el cuerpo humano genera para intentar compensar una enfermedad muy grave.

¿Que tiene esto a ver con el SARS?

A partir del apareamiento de la infección por SARS-CoV-1 en el año 2002 aproximadamente 1 año después (2003) se determinó que este coronavirus y todos los de su género (MERS y hoy el SARS-CoV-2), infectan humanos mediante la utilización de la ECA2 no soluble a nivel de los neumocitos maduros ubicados en la vía aérea baja.

A partir de esos estudios y confirmado hoy por la gran epidemia se encontró que los neumocitos maduros del tracto respiratorio bajo, expresan en su membrana ciliada ECA2 ligada a la membrana, que normalmente es clivada por la ADAMS17 tornándola soluble, el porque existe esta enzima en este lugar y cual su papel fisiológico aún está por determinarse. Se sabe que también existe a nivel de los enterocitos del tubo digestivo, lo que explica el cuadro de diarrea que acompaña a la infección por coronavirus.

Estudios sobre la injuria pulmonar aguda (IPA) sugieren que aparentemente la ECA2 no soluble jugaría un papel, como vía común tanto para la infección por coronavirus como para la infección por bacterias, sepsis, pancreatitis, trauma o enfermedades gastrointestinales inflamatorias, o procesos no infecciosos como la broncoaspiración.

Esta enzima que tiene un papel protector es inactivada en el caso del COVID-19 y nunca pasa a ser soluble, además al ganar entrada a través de ella, el virus la internaliza y promueve la disminución de su producción. Esto nos llevaría a pensar que un adulto mayor, al tener una deficiencia relativa del mecanismo contrarregulador de la angiotensina II (menor producción de ECA2 y menor generación de angiotensina 1.7) estaría en mayor riesgo de vasoconstricción, fibrosis, e inflamación que es lo que estamos viendo en estos momentos.

¿Qué papel tendrían sobre este mecanismo los IECA o los BRA?

Ninguno, existe un score de gravedad de neumonía viral, que fue desarrollado y validado hace 9 meses en Asia, llamado MuLBSTA, la hipertensión es un factor de riesgo alto para mortalidad. Los patógenos involucrados en este estudio fueron una variedad de virus capaces de generar neumonía, entre ellos el coronavirus, y la neumonía pronóstica era grave con daño de más del 50% del campo pulmonar.

Por ello podemos decir sin temor a dudas, que es la gravedad de la agresión en un paciente hipertenso la determinante y no la hipertensión en un paciente con neumonía como se sugiere.

La morbimortalidad de esta población siempre ha sido alta, recordemos que al día de hoy, la expectativa de sobrevivida de un paciente con insuficiencia cardiaca es de 50% a 5 años, sabemos en nuestro medio de otras infecciones virales que nuestros enfermos pueden padecer y que acortan dramáticamente su sobrevivida, tal es el caso de las arbovirosis como el Dengue, Chikungunya y Zika, la Malaria, que es una parasitosis, no se queda atrás y que decir de los pacientes Chagásicos en el continente Sudamericano.

La actual pandemia de coronavirus, es muy grave, de no lograr contenerla millones de muertes serán lamentadas en escasos 6 meses en todo el mundo, no es hora de seguir rumores o chismes, es hora de seguir recomendaciones serias y ser creativo ante las adversidades, no tenemos las condiciones socioeconómicas de los países desarrollados, pero morir no es una opción aceptable. Con fuerza, coraje, disciplina, organización e inteligencia saldremos adelante.

La cuarentena es la respuesta, funciona y funciona muy bien, pues reduce drásticamente la mortalidad, el lavado de manos constante, el distanciamiento social y aprender a no tocarse la cara con las manos son la respuesta.

Bibliografía

1. Anguiano, L., Riera, M., Pascual, J., & Soler, M. J. (2017). Circulating ACE2 in Cardiovascular and Kidney Diseases. *Current Medicinal Chemistry*, 24(30). <https://doi.org/10.2174/0929867324666170414162841>
2. Diaz, J. H. (2020). Hypothesis: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *Journal of Travel Medicine*, taaa041. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa041>
3. Donoghue, M., Hsieh, F., Baronas, E., Godbout, K., Gosselin, M., Stagliano, N., Donovan, M., Woolf, B., Robison, K., Jeyaseelan, R., Breitbart, R. E., & Acton, S. (2000). A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 87(5). <https://doi.org/10.1161/01.RES.87.5.e1>
4. Guevara, D. A. E. (s. f.). *COVID 19 una nueva pandemia*. 11.
5. Guo, L., Wei, D., Zhang, X., Wu, Y., Li, Q., Zhou, M., & Qu, J. (2019). Clinical Features Predicting Mortality Risk in Patients With Viral Pneumonia: The MuLBSTA Score. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2752. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02752>
6. Jia, H. (2016). Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease: *SHOCK*, 46(3), 239-248. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000633>
7. Lorell, B. H. (1999). Role of angiotensin AT1 and AT2 receptors in cardiac hypertrophy and disease. *The American Journal of Cardiology*, 83(12), 48-52. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00258-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00258-1)
8. Riordan, J. F. (1995). Angiotensin II: Biosynthesis, molecular recognition, and signal transduction. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 15(6), 637-651. <https://doi.org/10.1007/BF02071129>
9. Turner, A. J., Hiscox, J. A., & Hooper, N. M. (2004). *ACE2: From vasopeptidase to SARS virus receptor*. 4.