

COVID 19, ECA2 Y LA TORMENTA DE CITOQUINAS

COVID 19, ECA2 AND THE CYTOKINE STORM

Miguel Contreras¹

Resumen

En este artículo revisaremos la información más reciente sobre el papel de la ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 (ECA2) en la fisiopatología de la infección por SAR COV2. Demostraremos que esta enzima forma parte de los ejes homeostáticos de los Sistemas Renina Angiotensina y Bradicinina y que su desactivación por parte del virus es responsable de gran parte del cuadro clínico de esta enfermedad. Actualmente se están evaluando medidas farmacológicas para revertir dichos cambios.

Palabras clave: COVID-19, ECA2, enzima convertidora de angiotensina, bradicinina, tormenta de citoquinas.

Abstract

In this article we will review the most recent information on the role of ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME 2 (ACE2) in the pathophysiology of SAR COV2 infection. We will show that this enzyme is part of the homeostatic axes of the Renin Angiotensin and Bradykinin Systems and that its deactivation by the virus is responsible for much of the clinical picture of this disease. Pharmacological measures are currently being evaluated to reverse these changes

Palabras clave: COVID-19, ECA2, angiotensin converting enzyme, bradykinin, cytokine storm.

Fecha de recepción: 15.09.2020
Fecha de aceptación: 08.10.2020

¹ Miguel Contreras. Médico Internista graduado en la Universidad Los Andes, Mérida, Venezuela. Presidente Capitulo Neoespartano Medicina Interna. Ejercicio clínico en Porlamar, Estado Nueva Esparta, Venezuela.

La pandemia del COVID ha producido una oleada de investigaciones sobre el efecto del virus en la fisiología corporal y específicamente en el sistema cardiovascular, dado que uno de los elementos fundamentales en la patología de esta enfermedad, es una enzima denominada ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 (ECA 2 o ACE 2 en inglés). ECA 2 sirve como receptor del SAR COV2 y permite su internalización en los tejidos, pero similar a un “beso de la muerte”, este proceso conlleva a la degradación de la enzima y a la multiplicación del virus. Por lo tanto, la pregunta que intentaremos responder es ¿Cuál es el papel de ECA2 en la fisiopatología cardiovascular y cuáles son las consecuencias de su destrucción por parte del virus?

ECA2 – SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA – SISTEMA CININAS

El sistema Renina Angiotensina es un sistema encargado de regular la homeostasis que maneja la volemia y presión arterial corporal. Desde su descubrimiento, se planteó como un sistema unidireccional que se inicia a partir del péptido Angiotensinogeno, el cual bajo la acción de la enzima Renina, se transforma en Angiotensina I (Ang I), y esta a su vez, bajo la acción de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA o ACE en inglés) se transforma en Angiotensina II (Ang II). Ang II se une principalmente a un receptor llamado AT1 el cual ejerce un efecto Vasoconstrictor, Pro inflamatorio, Proliferador e inductor de Disfunción Endotelial. (Figura 1) ⁽¹⁾

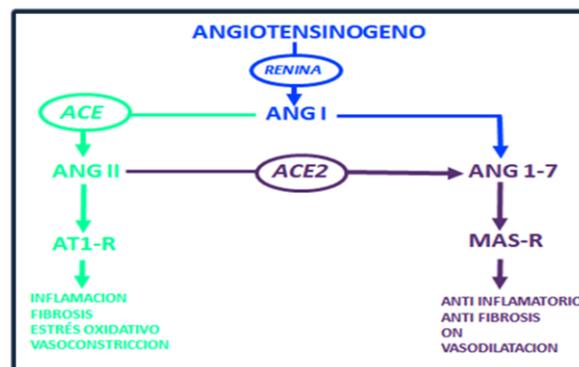


Figura 1. Eje ECA o ACE Clásico con su acción sobre el Receptor AT1. Eje ECA2 o ACE2 con su acción sobre el Receptor MAS.

El Receptor AT1 activa sistemas transcritores de genes inflamatorios como el factor Nuclear Kappa Beta ($\text{NF}\kappa\beta$), el cual induce la producción de citoquinas, sustancias de quimio-atracción y adhesión productoras de daño endotelial y cardiovascular. ⁽¹⁾

Hace 20 años, se caracterizó un sistema alternativo con el descubrimiento de ECA2, la cual se encarga en convertir al péptido Ang II en el péptido Angiotensina 1-7 (Ang 1-7) el cual tiene su propio receptor llamado MAS (MAS-R) con efecto Vasodilatador, Anti inflamatorio y protector endotelial (Figura 1). Por lo tanto, el eje ECA2 – Ang 1-7 - Receptor MAS sirve de antagonista al eje ECA- Ang II – Receptor AT1. Las patologías como Hipertensión, Diabetes tipo 2, Obesidad y Síndrome Metabólico se caracterizan por aumento de la expresión del Eje ECA-Ang II y disminución de la expresión del eje ECA2- Ang 1-7. (Figura 2) ^(1,2)

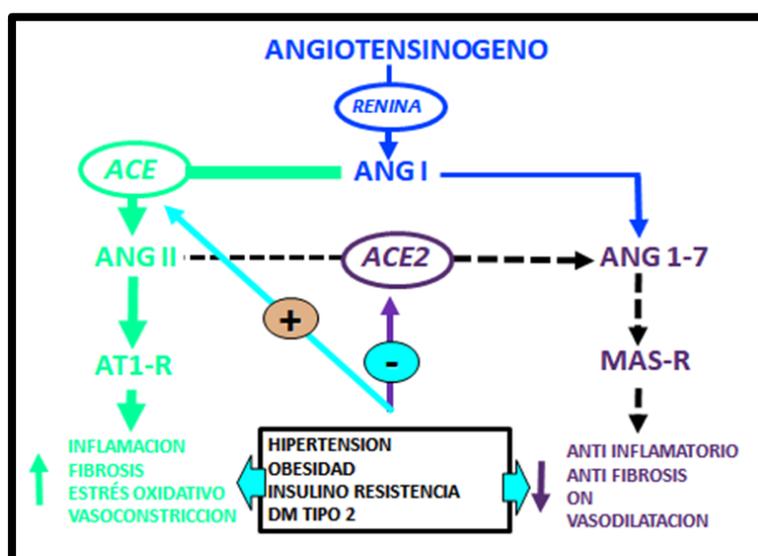


Figura 2. Efecto de la patología cardiometabolica en los ejes ACE y ACE 2.

ECA 2 también contribuye con la regulación del eje de las Cininas, dentro de las cuales se incluye un potente vasodilatador conocido como Bradicinina. Esta cascada parte de un sustrato llamado Precalicreina, la cual se convierte en Calicreina y esta a su vez se transforma en Bradicinina. Para ejercer su efecto biológico, la Bradicinina necesita

convertirse en el metabolito Des-Arg-Bradicinina y unirse a su receptor B1R. El efecto biológico final es vasodilatador, productor de edema (incluso a nivel pulmonar), productor de angioedema e hipotensión. ECA2 bloquea la producción del Metabolito Des-Arg-Bradicinina, regulando este proceso edematoso y vasodilatador. (3-5)

COVID Y LOS EJES HOMEOSTATICOS.

Como mencionamos al inicio, ECA2 sirve como puerta de entrada para el virus a los tejidos, al precio de ser degradada. Dicha degradación determina los siguientes procesos: (1,2, 4)

Aumento de la estimulación del Eje ECA – Ang II – AT1 con su efecto vasoconstrictor, pro inflamatorio e inductor de disfunción endotelial. (Figura 3)

Disminución de la estimulación del Eje ECA2 – Ang 1-7 - MAS, disminuyendo así su efecto anti inflamatorio y protector endotelial. (Figura 3)

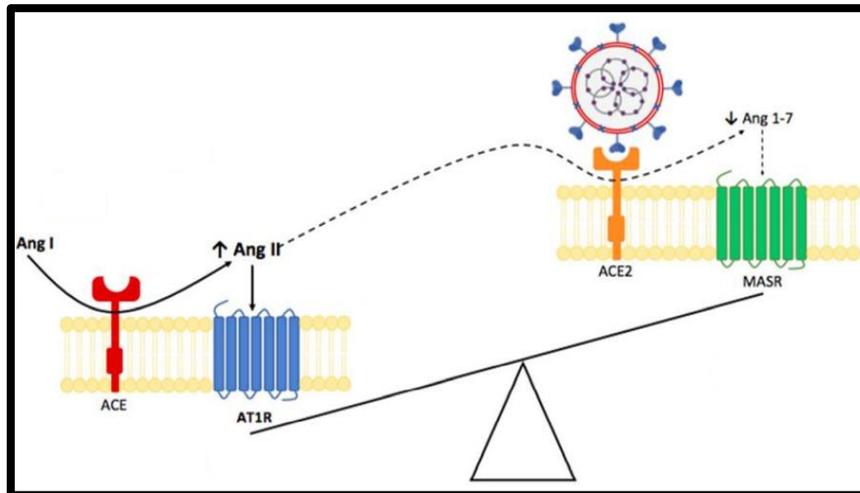


Figura 3. Efecto de SAR COV2 en el Sistema Renina Angiotensina. Estimula el Eje ACE Ang II. Disminuye el efecto del Eje Ang 1-7.

Aumento en la estimulación del Eje Bradicinina - Des Arg Bra – B1R, aumentando el efecto edematoso e hipotensor. (Figura 4)

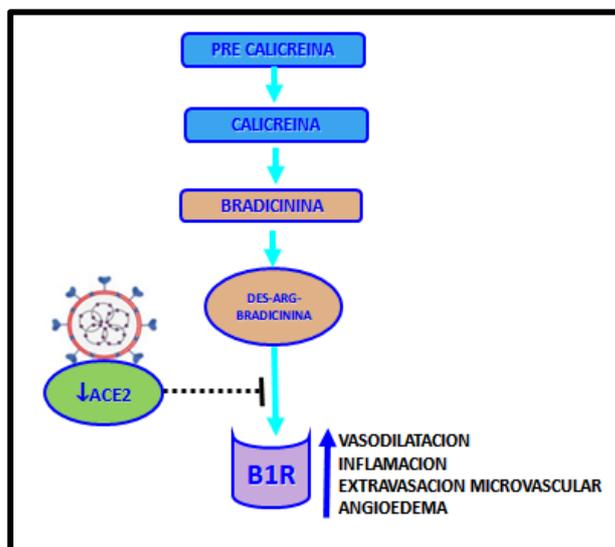


Figura 4. Desregulación del Eje Bradicinina por la acción de SAR COV2 en ECA o ACE2

BRADICININA – COVID Y SINDROME DIFICULTAD RESPIRATORIA ADULTO. (Figura 5) ⁽⁴⁻⁵⁾

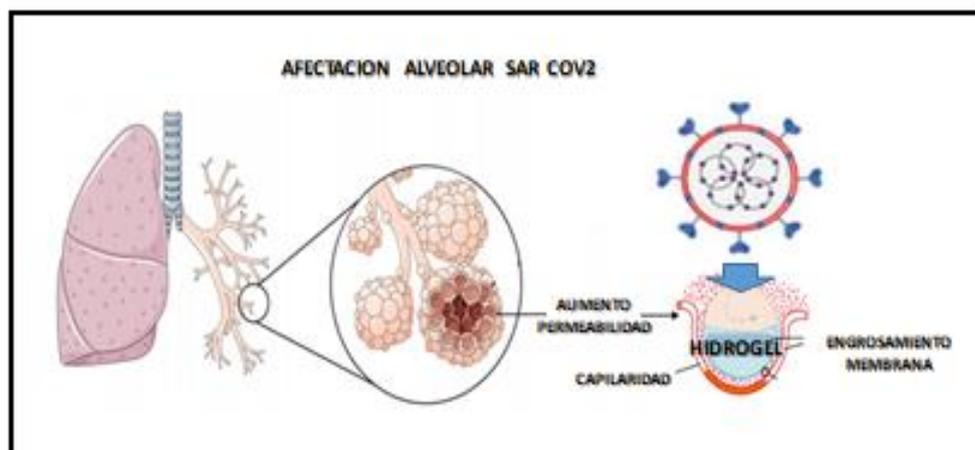


Figura 5. Afectación alveolar por SAR COV2.

En condiciones normales, a nivel del alveolo pulmonar, se produce el intercambio normal de gases (Oxígeno y CO₂) indispensable para el mantenimiento de la homeostasis. El desbalance en exceso del Sistema Bradicinina- Des Arg Bra B1R por el déficit de ECA2 conduce al Síndrome de Dificultad Respiratoria Adulto, con alteraciones en el intercambio gaseoso por los siguientes mecanismos:

- Acumulación de hidrogel alveolar por una excesiva producción de ácido hialurónico.
- Disminución del surfactante alveolar.
- Engrosamiento de la membrana basal.

Tomando en cuenta todo lo anteriormente expuesto, la degradación de ECA2 por parte del virus no solo potencia el daño cardiovascular, sino que altera la homeostasis alveolar pulmonar alterando el intercambio gaseoso, con las implicaciones que todo ello produce.

PERSPECTIVAS.

Se ha planteado que dentro de la fisiopatología del cuadro clínico producido por el virus SAR COV2, forma parte fundamental la desregulación de los ejes homeostáticos coordinados por ECA2 (Eje AT1, Eje MAS y Eje Bradicinina) y por lo tanto, como estrategias terapéuticas a evaluar se están realizando estudios con ECA2 recombinante (rHACE2) y Bloqueadores de los receptores de Bradicinina (Icatibant) De la evaluación del efecto de estas estrategias, pueden plantearse nuevas alternativas para el tratamiento de esta “Tormenta de Citoquinas”

REFERENCIAS

Michael R Garvin A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm *Elife* 2020 Jul 7;9:e59177

Chung MK, et al. SARS-CoV-2 and ACE2: The biology and clinical data settling the ARB and ACEI controversy *EBioMedicine* 2020 Aug;58:102907.

Mahmudpour M, et al COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation *Cytokine*. 2020. PMID: 32544563

Frank L van de Veerdonk Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome *Elife* . 2020 Apr 27;9:e57555

Joseph A Roche A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications *FASEB J* . 2020 Jun;34(6):7265-7269