

Journal Pre-proof

El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver

Marcelo Choi Ernesto Alejandro Aiello Irene L. Ennis María Celeste
Villa-Abrille PhD



PII: S1889-1837(20)30056-8

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.hipert.2020.05.005>

Reference: HIPERT 421

To appear in: *Hipertension y riesgo vascular*

Received Date: 9 April 2020

Accepted Date: 21 May 2020

Please cite this article as: Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC, El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver, *Hipertension y riesgo vascular* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.hipert.2020.05.005>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver

Marcelo Choi*, Ernesto Alejandro Aiello*, Irene L. Ennis*, María Celeste Villa-Abrille*.
Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), Argentina.

*Investigadores del CONICET, Argentina

Autor de correspondencia: María Celeste Villa-Abrille, PhD.

Centro de Investigaciones Cardiovasculares,

Dr. Horacio E. Cingolani

Facultad de Ciencias Médicas, UNLP

Calle 60 y 120, 1900, La Plata. Argentina

Fax/Phone: 54-221-483-4833

e-mail: mcvillaabrille@med.unlp.edu.ar

El 31 de diciembre de 2019 se reportó el primer caso de COVID-19 en Wuhan, China, y desde entonces ha habido un interés creciente y sin precedentes por conocer todos los aspectos vinculados con esta nueva enfermedad. Uno de los temas que ha generado debate se vincula con la asociación entre la terapia antihipertensiva con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y la infección por el virus SARS-CoV-2. Si bien muchas preguntas siguen hoy día sin poder ser respondidas, la intención de este comunicado es informar a los profesionales de la salud acerca del estado actual de conocimiento. Dado que este es un tema en constante evolución, se recomienda su actualización a medida que se presenten nuevas evidencias. A continuación, daremos revisión a los estudios preclínicos y clínicos que relacionan el coronavirus con el SRAA.

Palabras clave

Hipertensión arterial, Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), SARS-CoV-2, IECA, ARA

The RAAS and SARS-CoV-2: a riddle to solve

The first case of COVID-19 was reported on 31 December 2019 in Wuhan, China. Ever since there has been unprecedented and growing interest in learning about all aspects of this new disease. Debate has been generated as to the association between antihypertensive therapy with renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) inhibitors and SARS-CoV-2 infection. While many questions as yet remain unanswered, the aim of this report is to inform health professionals about the current state of knowledge. Because this is an ever-evolving topic, the recommendation is that it be updated as new evidence becomes available. Below, we provide a review of pre-clinical and clinical studies that link coronavirus to the RAAS.

Keywords: High blood pressure; Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS); SARS-CoV-2; ACEi; ARB

Introducción:

Se ha demostrado que la vía de entrada para el virus SARS-CoV-2 es la proteína enzimática transmembrana ECA2 (enzima convertidora de angiotensina tipo 2), que se encuentra en diferentes tejidos como el miocardio, el riñón, las vías respiratorias y a nivel vascular (1). A

nivel respiratorio, la principal célula diana para el virus es la célula alveolar tipo II o neumocito tipo II, que representa el 5% de la superficie alveolar. Este tipo celular es el responsable de secretar el surfactante y es progenitor de los neumocitos tipo I en caso de lesión tisular (2). A diferencia de la clásica ECA (enzima convertidora de angiotensina), la ECA2 degrada la angiotensina II (Ang II) uniéndose a ella con una afinidad 400 veces mayor que a la Ang I (ver figura 1) (3). Cabe aclarar que, a pesar de compartir un 60% de homología estructural con la ECA, sus sitios catalíticos son diferentes, por lo que los fármacos inhibidores de la ECA (IECA) no inhiben la ECA2 (4).

La ECA2 es una proteína transmembrana con actividad de monocarboxipeptidasa que regula negativamente el SRAA al convertir Ang II en Ang 1-7. También degrada Ang I para generar Ang 1-9 (sin actividad biológica conocida) y otros péptidos como desArg-bradiquinina, neurotensina 1–13, kinetensina, apelin-13 y dinorfina A 1-13 (4). La conversión de Ang II a Ang 1-7 por parte de la ECA2 trae como consecuencia la disminución del efecto vasoconstrictor a través de dos acciones principales (5):

- Reduciendo los niveles del efector primario del SRAA, Ang II y por ende la vasoconstricción.
- Aumentando la formación de Ang 1-7 con acciones vasodilatadoras a través de su unión al receptor Mas.

La ECA2 en su forma completa se encuentra anclada en la membrana plasmática mientras que su forma acortada (o soluble) circula en bajos niveles en la sangre (6). Existe un gran interés en dilucidar la función de ECA2 en la enfermedad cardiovascular, tanto el de la enzima transmembrana como también el de la forma soluble.

Para ingresar a las células el coronavirus interactúa, utilizando como receptor, con la ECA2 y serina-proteasas transmembrana de tipo II (TMPRSS2) ubicadas en la superficie celular del huésped (7). El virus, a través de su proteína S1 (Spike o pico), se une al dominio catalítico de la ECA2 con alta afinidad, incluso 10 a 20 veces más que el SARS-CoV (8). Estudios sobre el comportamiento de su congénere SARS-CoV, permitieron conocer el mecanismo de la infección celular. La unión del virus a la ECA2 desencadena un cambio conformacional en la proteína S del coronavirus permitiendo la degradación proteolítica por las serina-proteasas TMPRSS2, exponiendo una subunidad de la proteína S que permite su fusión a la membrana celular y facilita el ingreso del virus al interior de la célula huésped (9). Por lo enunciado, las TMPRSS2 serían también un potencial objetivo terapéutico para disminuir la infección viral (figura 2).

Existe una vía alternativa de entrada del virus a la célula huésped que no implica la activación de las TMPRSS2 (vía independiente de TMPRSS2). En este caso, luego de la unión del virus a la ECA2, se forma un endosoma dentro del cual la proteína S es clivada y activada por la cisteína-proteasa catépsina L dependiente de pH (9).

Por otro lado, resulta de especial interés la participación de la proteína transmembrana disintegrina y metaloproteasa 17 (ADAM17), que es activada por la proteína S viral y cliva a la ECA2 produciendo su eliminación de la superficie celular (10). Normalmente la ECA2 protege del daño pulmonar ocasionado por la Ang II al degradarla a Ang 1-7 (11). Debido a que se ha informado que los niveles de ECA2 durante una infección por SARS-CoV se encuentran disminuidos, la proteína ADAM17 jugaría un rol esencial en el daño pulmonar al promover la

eliminación de ECA2 (12). La observación de que los pacientes con COVID-19 presentan niveles bajos de potasio en sangre, permite especular que la disminución de la ECA2 llevaría a un incremento de los niveles de Ang II y por ende de aldosterona, con la consecuente pérdida de potasio (13). Consistentemente, ha sido reportado recientemente en pacientes con Covid-19 que los niveles plasmáticos de Ang II se correlacionan positivamente con la carga viral de SARS-CoV2 (14). Adicionalmente, el receptor AT1 de Ang II regula el alza de la proteína ADAM17, incrementando así los niveles circulantes de la fracción soluble de ECA2 (figura 3) (7).

Relación SARS-CoV-2 e hipertensión arterial: hipótesis postuladas:

Se han postulado diversas hipótesis para explicar una mayor severidad de la enfermedad del SARS-CoV-2 en pacientes hipertensos:

1) Una de estas hipótesis postula que la mayor expresión de ECA2 en un tejido dado como el pulmón incrementaría la infectividad del virus y empeoraría el curso de la enfermedad. Esto fue demostrado en cultivos celulares en donde la mayor expresión de ECA2 se asociaba a una mayor tasa de infección por el virus (15). Resulta interesante la observación de que las personas mayores y los hombres presentan peor evolución de la enfermedad y mayores tasas de mortalidad por COVID-19 (16). Esto plantearía el interrogante de cómo varían los niveles de ECA2 en el pulmón con la edad y el género. A nivel experimental, se han demostrado mayores niveles de expresión pulmonar de ECA2 en ratas Sprague Dawley jóvenes comparadas con ratas envejecidas, contribuyendo a una mayor tasa de infección en las jóvenes (17). Este último hallazgo nos permitiría sugerir que la mayor infectividad en personas mayores no se relaciona con los niveles de expresión de ECA2, aunque deberían evaluarse otras variables. Por otra parte, las evidencias acerca de diferencias en la expresión de ECA2 plasmática según sexo y edad en seres humanos son controvertidas. Un estudio reporta que no existen diferencias en la expresión de ECA2 plasmática entre hombres y mujeres, aunque sí mayores niveles de expresión en mujeres mayores que en jóvenes (18). En oposición, en otro trabajo se ha determinado que una mayor expresión de ECA2 plasmática se asocia a hombres de mayor edad (19). En conclusión, hasta el momento, ningún estudio clínico ha demostrado fehacientemente la validez de esta hipótesis.

2) Otra hipótesis relaciona la infección del SARS-CoV-2 con ciertos agentes antihipertensivos como los inhibidores del SRAA. Existen hallazgos controvertidos al respecto. Algunos estudios experimentales demuestran que efectivamente los IECA (lisinopril, enalapril) y los antagonistas del receptor de Ang II, ARA-II (losartan, telmisartan) pueden aumentar los niveles de expresión de ECA2 (20-22). No obstante, otros trabajos demuestran lo contrario (23, 24) o incluso la no asociación. Adicionalmente, unos pocos estudios clínicos demostraron que no existía ninguna asociación entre los niveles circulantes de la fracción soluble de ECA2 y el uso de IECA y ARA-II (25, 26). Dado que el tratamiento con IECA o ARA-II tiene un impacto diferente en varios componentes del SRAA, ya sea directamente o mediante bucles de retroalimentación, se ha postulado la posibilidad de que ambos grupos de inhibidores del SRAA tengan un efecto diferencial en pacientes con COVID-19. Sin embargo, faltan estudios que demuestren fehacientemente un efecto de los IECAs o ARA-II sobre la expresión o actividad de ECA2 en los pulmones en humanos. Los estudios clínicos llevados a cabo hasta el día de hoy no han demostrado que existen diferencias entre ambos tratamientos en términos de aumento del riesgo de infección por SARS-CoV-2 o de desarrollo de resultados graves en

pacientes con COVID-19 (27-31). No obstante es de destacar que la mayoría de estos estudios son observacionales y retrospectivos, siendo necesarios datos a partir de estudios controlados y aleatorizados para confirmar estos hallazgos.

3) La tercera hipótesis postula que el uso de los IECA y ARA-II conllevaría un beneficio en relación a la infección y gravedad por COVID-19. Se ha demostrado que la ECA2 interactúa con el receptor AT1 formando un complejo que dificultaría la interacción de la ECA2 con la proteína S viral. La Ang II al unirse al receptor AT1 disminuye los niveles de expresión de ECA2 al promover su internalización en lisosomas (figura 4) (32). De esta manera, el uso de IECA o ARA-II evitaría la disociación del complejo ECA2/AT1 al prevenir la internalización y degradación de ECA2 (32). Esto trae como consecuencia, por un lado la persistencia del complejo ECA2-AT1 que dificulta la interacción entre el virus y la ECA2, y por otra lado, que la ECA2 pueda degradar la Ang II a Ang 1-7, disminuyendo así los efectos deletéreos de la Ang II sobre el pulmón. En términos de beneficios en la evolución de la enfermedad por COVID-19, el estudio de *Mehra MR y cols.* ha mostrado que los IECA, a diferencia de los ARA-II, se asocian con una mayor probabilidad de supervivencia al alta hospitalaria (33).

4) Otra hipótesis posible plantea la importancia que tiene la ECA2 para prevenir el daño pulmonar asociado a la infección viral. Altos niveles de Ang II a nivel pulmonar se asocian a mayor daño e injuria tisular por su efecto pro-inflamatorio y pro-oxidante, mientras que la presencia de Ang 1-7, a través de la activación del receptor Mas, tendría el efecto contrario. Se demostró de esta manera que ratones knockout para la ECA2 presentaban mayor severidad y mortalidad por neumonía viral. En este sentido, la presencia de la ECA2 sería crucial para disminuir los niveles de Ang II e incrementar los de Ang 1-7 (34, 35).

5) En base a la evidencia mencionada, *Sommerstein R y cols.* han postulado que las drogas que inhiben el SRAA podrían jugar un rol durante el curso severo de la enfermedad COVID-19. Los autores plantean así una especie de arma de doble filo, dependiendo de la fase de la enfermedad en la que nos situemos: el aumento de la expresión basal de ECA2 podría aumentar potencialmente la infectividad por lo que el uso de IECAs y/o ARA-II sería un factor de riesgo, mientras que una vez establecida la infección, existe una disminución de la ECA2 por lo que el uso de estos inhibidores del SRAA podría resultar beneficioso (36).

Posibles estrategias terapéuticas a investigar

Como posibles estrategias a futuro para combatir la enfermedad COVID-19 se encuentran, entre otras:

- Desarrollo de una vacuna basada en la proteína Spike S1
- Producción de anticuerpos neutralizantes contra la proteína S1
- Inhibición de la serina-proteasa transmembrana (TMPRSS2) (mesilato de camostatato)
- Administración de la forma soluble de la ECA2
- Bloqueo de la entrada del SARS-CoV-2 (Arbidol)
- Inhibición de la proteinquinasa asociada a AP2, proteína reguladora de la endocitosis viral (Baricitinib).
- Bloqueo de la replicación SARS-CoV-2 por inhibición de ARN polimerasa viral (análogo nucleosídico Remdesivir) o de la endonucleasa cap-dependiente (baloxavir marboxilato) o de la proteína básica 1 de polimerasa (Favipiravir).
- Inhibición de proteasas virales necesarias para su replicación (Darunavir; Lopinavir/Ritonavir)

- Bloqueo de la glicosilación del receptor ECA2 y de la producción de citoquinas inflamatorias (cloroquina e hidroxiclороquina)
- Bloqueo del receptor de IL-6 (Tocilizumab)
- Inhibición de producción de citoquinas pro-inflamatorias (Nitazoxanida)

Actualmente están en marcha estudios clínicos cuyo objetivo es evaluar las consecuencias y seguridad del bloqueo farmacológico del SRAA en la enfermedad COVID-19:

- Administración de ECA2 humana recombinante vs placebo: NCT04335136; EUCTR2020-001172-15-DK
- Tratamiento con Losartan vs placebo: NCT04311177; NCT04312009
- Tratamiento con Telmisartan vs placebo: NCT04360551
- Tratamiento con Valsartán vs placebo: EUCTR2020-001320-34-NL; NCT04335786

Conclusiones:

Si bien los datos disponibles de estudios en China y en Italia demuestran inequívocamente la asociación entre enfermedad cardiovascular, hipertensión y diabetes con una mayor mortalidad por COVID-19, (37-41) aún no es clara la relación entre la hipertensión arterial y el bloqueo del SRAA en la enfermedad COVID-19. En humanos, la evidencia actual proviene de estudios no ajustados o ajustados de forma incompleta, lo que implica sesgos de selección, de clasificación y presencia de variables que generan confusión (edad, duración y tipo de medicación antihipertensiva, carga de comorbilidad). Si bien existe evidencia *in vitro* de que el SARS-CoV-2 se une a los receptores ECA2 y que éstos se encuentran aumentados en presencia de IECA o ARA-II, no hay evidencia al momento de que la exposición a estos fármacos facilite la entrada del coronavirus ni que produzcan un mayor riesgo de COVID-19. Los beneficios de IECA y ARA-II en la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares son indudables y han sido demostrados por numerosos ensayos clínicos controlados. Por ello, en base a la evidencia disponible hasta la fecha no hay elementos que sugieran la necesidad del reemplazo ni de la suspensión de IECA o ARA-II en pacientes expuestos o con enfermedad COVID-19 demostrada. Estas drogas deben ser iniciadas o mantenidas en pacientes con hipertensión, fallo cardíaco, infarto de miocardio y nefropatía diabética de acuerdo a las guías actuales, independientemente del estado de SAR-SCoV-2. La suspensión y/o reemplazo del tratamiento en pacientes que reciban IECA o ARA-II no debe recomendarse como estrategia preventiva ni de tratamiento de la infección por SARS-CoV-2. Al día de hoy, las principales sociedades científicas (entre ellas la Sociedad Europea de Cardiología, la Sociedad Europea de Hipertensión, la Sociedad Internacional de Hipertensión, la Sociedad Española de Hipertensión y la Asociación Americana del Corazón, además de la propia Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial) se han posicionado con indicaciones claras al respecto, recomendando continuar con el tratamiento de IECA o ARA-II dada la falta de evidencia que apoye lo contrario (42-47). Sin embargo, esta conclusión debe considerarse en constante revisión.

Bibliografía:

1. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? JAMA 2020 Mar 24. doi: 10.1001/jama.2020.4812.

2. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631-7.
3. Patel SK, Velkoska E, Freeman M, Wai B, Lancefield TF, Burrell LM. From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Front Physiol*. 2014 Jun 24;5:227. doi: 10.3389/fphys.2014.00227. eCollection 2014.
4. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000 Sep 1;87(5):E1-9.
5. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Mar 4. doi: 10.1002/ddr.21656.
6. Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)*. 2020 Mar 13;134(5):543-545. doi: 10.1042/CS20200163.
7. Jan Danser AH, Epstein M, Battle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. *Hypertension*. 2020;75:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
8. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
9. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014 Jan;88(2):1293-307. doi: 10.1128/JVI.02202-13.
10. Xu J, Sriramula S, Xia H, Moreno-Walton L, Culicchia F, Domenig O, Poglitsch M, Lazartigues E. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ Res*. 2017;121:43–55. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.310509
11. Brown JD. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? *Lancet Respir Med* 2020 Published Online March 26, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30153-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30153-3).
12. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005 Aug;11(8):875-9. Epub 2005 Jul 10.
13. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J, Ye Y, Huang J, Zhang X. Hypokalemia and Clinical Implications in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv preprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.27.20028530>
14. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020 Mar;63(3):364-374. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8
15. Hofmann H, Geier M, Marzi A, Krumbiegel M, Peipp M, Fey GH, Gramberg T, Pöhlmann S. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun*.2004 Jul 9;319(4):1216-21.
16. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B: Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
17. Xie X, Chen J, Wang X, Zhang F, Liu Y. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006 Apr 4;78(19):2166-71.

18. Fernández-Atucha A, Izagirre A, Fraile-Bermúdez AB, Kortajarena M, Larrinaga G, Martínez-Lage P, Echevarría E, Gil J. Sex differences in the aging pattern of renin-angiotensin system serum peptidases. *Biol Sex Differ* 2017 Feb 3;8:5. doi: 10.1186/s13293-017-0128-8.
19. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace*. 2017 Aug 1;19(8):1280-1287. doi: 10.1093/europace/euw246.
20. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2605-10.
21. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, Varas M, Collantes P, Pinto M, Roman M, Ramirez C, Copaja M, Diaz-Araya G, Castro P, Lavandero S. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension*. 2006 Oct;48(4):572-8.
22. Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Batlle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Feb;296(2):F398-405. doi: 10.1152/ajprenal.90488.2008.
23. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, Dean RG, MacDonald PS, Lu S, Tikellis C, Grant SL, Lew RA, Smith AI, Cooper ME, Johnston CI. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(4):369-75; discussion 322-4.
24. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci (Lond)*. 2012 Dec;123(11):649-58. doi: 10.1042/CS20120162.
25. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace*. 2017 Aug 1;19(8):1280-1287. doi: 10.1093/europace/euw246.
26. Ramchand J, Patel SK, Srivastava PM, Farouque O, Burrell LM. Elevated plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is an independent predictor of major adverse cardiac events in patients with obstructive coronary artery disease. *PLoS One*. 2018 Jun 13;13(6):e0198144. doi: 10.1371/journal.pone.0198144. eCollection 2018.
27. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2006923.
28. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of Death in Patients With Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Apr 23. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624.
29. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr 3. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4.
30. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.
31. Kreutz R, Algharably EAE, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, Persu A, Prejbisz A, Riemer TG, Wang JG, Burnier M. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020 Apr 15. pii: cvaa097. doi: 10.1093/cvr/cvaa097.
32. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin

- II type I receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2014 Dec;64(6):1368-1375. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03743.
33. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 1. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
 34. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, Yang X, Zhang L, Duan Y, Zhang S, Chen W, Zhen W, Cai M, Penninger JM, Jiang C, Wang X. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep*. 2014 Nov 13;4:7027. doi: 10.1038/srep07027.
 35. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005 Aug;11(8):875-9.
 36. Sommerstein R, Kochen MM, Messerli FH, Gräni C. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Do Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers Have a Biphasic Effect? *J Am Heart Assoc* 2020 Apr 7;9(7):e016509. doi: 10.1161/JAHA.120.016509. Epub 2020 Apr 1.
 37. Wu Z and McGoogan 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*. Feb 24, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
 38. Wu JT, Leung K, Bushman M, Kishore N, Niehus R, de Salazar PM, Cowling BJ, Lipsitch M and Leung GM. Estimating clinical severity of COVID-19 from the transmission dynamics in Wuhan, China. *Nat Med*. March 19, 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0822-7.
 39. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, Liu L, Shan H, Lei C-l, Hui D-S-C, Du B, Li L-j, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-c, Tang C-l, Wang T, Chen P-y, Xiang J, Li S-y, Wang J-l, Liang Z-j, Peng Y-x, Wei L, Liu Y, Hu Y-h, Peng P, Wang J-m, Liu J-y, Chen Z, Li G, Zheng Z-j, Qiu S-q, Luo J, Ye C-j, Zhu S-y and Zhong N-s. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Eng J Med*. February 28, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 40. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
 41. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020 Mar 23. doi: 10.1001/jama.2020.4683.
 42. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)
 43. <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-letter-covid-19-2/>
 44. <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/>
 45. <https://www.seh-lelha.org/covid-19/>
 46. <https://newsroom.heart.org/news/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician#.XnDMEt7Ot9I.twitter>
 47. <http://saha.org.ar/files/documents/posicion-conjunta-SAC FAC SAHA-18-3-2020.pdf>

Leyenda de las figuras

Figura 1. Sitios de acción de la ECA y ECA2 en la cascada del sistema renina angiotensina.

RcAT1: receptor de Ang II tipo 1; RcAT2: receptor de Ang II tipo 2; RcMas: receptor Mas de Ang 1-7; MrgD: Receptor Mas acoplado a proteína G tipo D.

Figura 2. Esquema de las 2 posibles vías para la invasión del SARS-CoV a la célula huésped. ADAM 17: proteína transmembrana disintegrina y metaloproteasa 17; TMPRSS2: serina-proteasas transmembrana de tipo II.

Figura 3. Rol de la proteína transmembrana disintegrina y metaloproteasa 17, ADAM 17, en la formación de la forma soluble de ECA2. TMPRSS2: serina-proteasas transmembrana de tipo II; RcAT1: receptor de Ang II tipo 1.

Figura 4. Relación entre el receptor AT1 (RcAT1) y la ECA2: efectos del bloqueo del SRAA. Panel A: Estado basal: La Ang II formada se une al RcAT1, disminuyendo la interacción de este con la ECA2, fenómeno que favorece la endocitosis y posterior degradación. Disminuyendo el nivel de ECA2 en la membrana. Cuando se utilizan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, IECA, o antagonistas de los RcAT1, ARA-II, disminuye la cantidad de Ang II formada y aumenta su degradación (por ECA2) estabilizándose la interacción del RcAT1 y la ECA2. Por consiguiente, disminuye la endocitosis de ECA2 y; se favorece la conversión de Ang II a Ang 1-7 (Panel B).