

# Fármacos moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en los pacientes con COVID-19

Drugs modulating the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with COVID-19

 Jorge Vecilla Chancay, MD<sup>1,2\*</sup>,  Jonathan Álvarez Silva, MD<sup>1,2</sup>,  Francisca Briones Moreira MD<sup>2,3</sup>,  David Cabrera Mancheno, MD<sup>1,2</sup>,  Alfredo Miranda Nazareno MD<sup>1,2</sup>,  Daniela Pozo Gualpa, MD<sup>1,2,4</sup>,  Entza Erazo Verdugo MD<sup>1,2</sup>,  Washington Vargas Vargas, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Técnico Académico Asociado. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina.

<sup>2</sup>Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV -2 y Covid-19.

<sup>3</sup>Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

<sup>4</sup>Maestrando en Salud Ocupacional. Universidad Autónoma Gabriel Rene Moreno. Estado Plurinacional de Bolivia

\*Autor de correspondencia: Jorge Vecilla Chancay. Técnico Académico Asociado. Consejo Regional de Fisiología Humana "Bernardo Alberto Houssay". Subregión Andina. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones "Dr. Carlos J. Finlay y de Barré". Proyecto latinoamericano de investigación científico académico SARS- CoV -2 y Covid-19. República del Ecuador. Teléfono: +593 99 648 8321 correo electrónico: [avecillaczs5@gmail.com](mailto:avecillaczs5@gmail.com)

Recibido: 09/10/2020

Aceptado: 10/15/2020

Publicado: 11/10/2020

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4526543>

## RESUMEN

La pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido en un genuino problema de salud pública. La mayor proporción de casos parece concentrarse en los individuos de edad avanzada, estos parecen ser los más propensos a desarrollar cuadros severos. Asimismo, la edad avanzada se correlaciona positivamente con la presencia de comorbilidades como la hipertensión, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, que a su vez se han relacionado con un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19. Considerando este panorama, se suma la polifarmacia como otro factor de riesgo. En estos pacientes, algunos de los medicamentos más utilizados son los moduladores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRAII). Estos generan especial atención en el paciente con COVID-19, puesto que se ha observado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) puede actuar como puerta de entrada a las células humanas para el SARS-CoV-2. Se ha planteado que la interferencia con el SRAA a través de los BRAII y los iECA pueda modificar la susceptibilidad a la infección por coronavirus. No obstante, en el plano clínico se manejan opiniones encontradas sopesando los riesgos de mantener o discontinuar el tratamiento antihipertensivo con estos fármacos. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos moleculares que regulan la ECA2 y su relación con la COVID-19, así como revisar las recomendaciones actuales con respecto al uso de los iECA y los BRAII en los pacientes con esta enfermedad.

Palabras clave: COVID-19, coronavirus, hipertensión arterial, sistema renina-angiotensina-aldosterona, enzima convertidora de angiotensina 2.

## ABSTRACT

The pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) has become a genuine public health problem. The largest proportion of cases appears to occur in elder subjects, which may be more likely to develop severe cases. Likewise, older age has been positively correlated with the presence of comorbidities such as hypertension, diabetes mellitus, and cardiovascular disease, which in turn have been related to worse prognosis in patients with COVID-19. Upon this outlook, polypharmacy represents an added risk factor. In these patients, some of the most used drugs include the modulators of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), such as the angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEi) and angiotensin II receptor antagonists (ARA). These modulators generate special attention in patients with COVID-19, as angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) can act as an entry point for SARS-CoV-2 into human cells. Interference of the RAAS with ACEi or ARA has been proposed to possibly modify the susceptibility to infection by coronavirus. Nevertheless, in the clinical setting, opposing opinions contrasts the risks of maintaining or discontinuing antihypertensive treatment with these drugs. The objective of this review is to evaluate the molecular mechanisms regulating ACE2 and its relationship with COVID-19, and revise the current recommendations regarding the use of ACEi and ARA in patients with this disease.

Keywords: COVID-19, coronavirus, hypertension, renin-angiotensin-aldosterone, angiotensin-converting enzyme 2.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido en un genuino problema de salud pública, al punto de ser catalogado de pandemia por la OMS<sup>1</sup>. Las investigaciones sugieren que la mayor proporción de casos se concentra en los individuos de edad avanzada; adicionalmente, estos parecen ser los más propensos a desarrollar cuadros severos<sup>2</sup>. Asimismo, la edad avanzada se correlaciona positivamente con la presencia de comorbilidades como la hipertensión (HT), diabetes mellitus (DM) y enfermedades cardiovasculares (ECV), que a su vez se han relacionado con un peor pronóstico en los pacientes con COVID-19<sup>3</sup>. Considerando este amplio panel de comorbilidades se suma otro factor de riesgo, la polifarmacia; factor que por sí solo incrementa el riesgo de muerte en las personas ancianas<sup>4</sup>.

La polifarmacia es frecuente en estos pacientes, siendo algunas de las clases de medicamentos más utilizadas los fármacos que modulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECA) y los bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRAII)<sup>5</sup>. Estos generan especial atención en el paciente con COVID-19, puesto que se ha observado que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) puede actuar como puerta de entrada a las células humanas para el SARS-CoV-2<sup>6</sup>. Se ha planteado que la interferencia con el SRAA a través de los BRAII y los iECA pueda modificar la susceptibilidad a la infección por coronavirus, basándose en la premisa de que la expresión de la ECA2 es influenciada por dichos medicamentos, al menos en modelos animales<sup>7</sup>.

Además, se ha propuesto que los tratamientos que interfieren con el SRAA pueden incrementar el riesgo de desarrollar cuadros severos e incluso fatales de COVID-19, generando incertidumbre en la decisión de suspender o mantener el tratamiento con estos fármacos<sup>8</sup>. Sin embargo, el cuerpo de evidencia actual sugiere un panorama diferente, donde la utilización de medicamentos que intervienen en el SRAA parece tener poca o nula influencia tanto en el riesgo de contraer la enfermedad como en el riesgo de desarrollar cuadros más severos<sup>9</sup>. Más allá de esto, se plantea la posibilidad de que la discontinuación del tratamiento podría ser perjudicial para la evolución del paciente ya que proveen protección cardiovascular, renal y pulmonar al paciente con COVID-19<sup>10</sup>. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos moleculares que regulan la ECA2 y su relación con la COVID-19, así como revisar las recomendaciones actuales con respecto al uso de los iECA y los BRAII en los pacientes con esta enfermedad.

### Fisiología y regulación de la enzima convertidora angiotensina 2

La ECA2 fue descubierta en el año 2000, momento en el que fue conocida como un homólogo de la ECA; desde entonces, se le han atribuido numerosas funciones biológicas, desde su participación en el sistema cardiovascular hasta su papel en la patogenia de cuadros infecciosos<sup>11,12</sup>. En los últimos 20 años, el conocimiento de esta proteína ha incrementado exponencialmente, generando sumo interés como

diana terapéutica en la HTA como resultado de su potencial vasodilatador e hipotensor. De igual manera, la ECA2 exhibe propiedades antifibróticas y antiproliferativas, potencialmente útiles en el contexto de la insuficiencia cardíaca (IC)<sup>13</sup>.

Es importante destacar que la ECA2 no mimetiza las propiedades enzimáticas de la ECA. A pesar de la alta similitud estructural de las dos enzimas, la ECA2 no es capaz de transformar angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II) (14). No obstante, la ECA2 sí hidroliza la Ang I, aunque con muy baja afinidad, convirtiéndola en Ang 1-9 en vez de Ang II (Ang 1-8). Adicionalmente, la ECA2 es capaz de transformar diferentes sustratos, destacándose su capacidad de transformar la Ang II en Ang 1-7<sup>15</sup>. Actualmente se reconoce que la Ang 1-9 y la Ang 1-7 juegan un papel fundamental como antagonistas de la señalización prohipertrofica en los cardiomiocitos a través del receptor de angiotensina tipo 2, participando en el remodelado vascular<sup>16,17</sup>.

Las funciones de la ECA2 no se restringen a la esfera cardiovascular. Durante el brote de síndrome respiratorio agudo severo (SARS), causado por el SARS-CoV-1, se demostró que la ECA2 también actuaba como punto de entrada para el virus al interactuar con la glicoproteína S; adicionalmente, la replicación del virus era suprimida al utilizar anticuerpos anti-ECA2<sup>18,19</sup>. Al estudiar el patrón de distribución de la ECA2 en el organismo se reconoció que coincide con los órganos más frecuentemente afectados en la infección por SARS-CoV-1<sup>20</sup>. Dado este antecedente, además de la similitud genética con su pariente actual, el SARS-CoV-2, el planteamiento de la ECA2 como blanco terapéutico es evidente<sup>21</sup>.

Al igual que la ECA, la ECA2 posee una forma soluble en sangre con actividad catalítica. El clivaje de la ECA2 se ha demostrado que es mediado por la enzima convertidora de factor de necrosis tumoral alfa<sup>22</sup>. Aunque se ha descrito que la expresión y el clivaje de la ECA2 son modulados por la angiotensina II y algunos péptidos y esteroides, se conoce relativamente poco con respecto a su regulación<sup>13</sup>. Sin embargo, se ha evidenciado que las situaciones de estrés celular como la hipoxia o la activación de la AMP quinasa (AMPK) pueden modular la expresión de la ECA2 a través de la activación de la SIRT1<sup>23</sup>. Adicionalmente, se ha demostrado en modelos animales que el uso de BRAII es capaz de incrementar la expresión de ECA2, efecto no observado con la administración de iECA, aunque este aspecto es aún incierto<sup>7,24</sup>.

Más allá de esto, existe un punto de confluencia entre la DM y la ECA2, ya que se ha visto que la hiperglicemia aguda es capaz de regular en alza la expresión de la ECA2, posiblemente facilitando la entrada del virus. Sin embargo, la hiperglicemia crónica parece inducir el fenómeno opuesto, sensibilizando a las células a la respuesta inflamatoria desencadenada por la infección viral<sup>25</sup>. Estudios en ratones diabéticos han demostrado que la expresión de ECA2 está aumentada en la corteza renal, hígado y páncreas, órganos frecuentemente afectados por el SARS-CoV-2. No obstante, los niveles de ECA2 en pulmón no tuvieron variaciones significativas<sup>26</sup>. Asimismo, un estudio reciente ha sugerido

que la DM está causalmente relacionada con la expresión de ECA2, posiblemente explicando la estrecha relación entre la COVID-19 y la DM<sup>27</sup>.

Aunque no se describen mecanismos moleculares explícitos, la expresión de la ECA2 parece correlacionarse con múltiples comorbilidades, principalmente la HT, hipertensión pulmonar (HTP) y las ECV<sup>28</sup>. Especial interés surge de que la expresión de la ECA2 se encuentra incrementada en el corazón lesionado<sup>29</sup>. Se ha establecido previamente que la actividad de la forma soluble de la ECA2 se correlaciona directamente con el desarrollo de ECV<sup>30</sup>, y se ha sugerido usar esta molécula como biomarcador de disfunción sistólica en los pacientes con HT e IC<sup>31</sup>. Por otro lado, un estudio en ratones con obesidad inducida por dieta mostró una significativa regulación en alta de la ECA2<sup>32</sup>, probablemente a través de mecanismos relacionados al estado de inflamación crónica de bajo grado o la expresión de factores inducibles por hipoxia en el tejido adiposo enfermo<sup>33,34</sup>. Independientemente del mecanismo, la obesidad parece tener una participación más que plausible en la COVID-19 ya que recientemente se le ha correlacionado con una mayor tasa de mortalidad<sup>35</sup>. Además, también se ha reconocido que la obesidad podría relacionarse con la aparición de casos severos en los individuos más jóvenes<sup>36</sup>.

Implicaciones del uso de bloqueadores de receptores de angiotensina ii e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en la covid-19

En términos hipotéticos, resulta plausible que el uso de BRAII e iECA intervenga en la regulación de la ECA2. Debido a que la ECA2 funciona como contrarreguladora de la hiperactivación del SRAA; las elevaciones de Ang II consecuentes al antagonismo por los BRAII podrían significar un mayor reclutamiento de ECA2<sup>37</sup>. En un estudio en el corazón de ratones tratados con iECA o BRAII consiguió un incremento significativo de los niveles de ECA2, especialmente con los BRAII. Otros han sugerido que los iECA podrían interferir con la actividad anti-inflamatoria de la ECA2. Sin embargo, estudios *in vitro* no han mostrado acción inhibitoria directa por parte de los iECA sobre la ECA2<sup>38</sup>.

La incertidumbre generada por estas concepciones teóricas y experimentales ha resultado en que algunas organizaciones recomienden el cese del tratamiento con iECA y BRAII en pacientes con COVID-19, e incluso como medida preventiva contra la infección<sup>39</sup>. En contraste, diversas sociedades científicas, incluyendo la Sociedad Americana del Corazón, el Colegio Americano de Cardiología y el Consejo de Hipertensión de la Sociedad Europea de Cardiología, han aseverado que es importante no discontinuar el uso de estos medicamentos ante la ausencia de suficiente evidencia clínica que respalde dicha conducta<sup>40,41</sup>.

Múltiples estudios recientes parecen respaldar esta posición. Primeramente, en un estudio caso-control en Lombardía, Italia, contrastó a 6272 pacientes con infección severa por SARS-CoV-2 con 30000 individuos del servicio regional de salud. Debido a la alta prevalencia de comorbilidades en los pacientes positivos para COVID-19, el uso de BRAII e

iECA fue mayor que en los controles. Sin embargo, no se halló asociación entre el uso de BRAII y el riesgo de padecer COVID-19 (OR 0.95, IC 95%, 0.86 a 1.05), ni con el uso de iECA (OR 0.96, IC 95%, 0.63 a 1.10)<sup>42</sup>. Otros autores han descrito estudios similares incluyendo no sólo moduladores del SRAA, sino también beta bloqueantes, antagonistas de los canales de calcio y diuréticos tiazídicos. No se ha encontrado ningún tipo de asociación con ninguna de estas clases, ni con el estatus positivo para COVID-19<sup>43</sup>.

Por otro lado, un estudio realizado en el Reino Unido en relación a la influenza A (H7N9), quien también utiliza la ECA2 como puerta de entrada a las células (44), describió que la utilización de BRAII o iECA no estaba asociada con la incidencia de influenza. Sin embargo, si se reportó asociación con una menor incidencia de influenza. Los autores presentaron que estos hallazgos podrían ser compartidos con otros coronavirus, incluyendo el SARS-CoV-2<sup>45</sup>. Este presunto efecto ha sido reportado anteriormente. Un estudio realizado en ratones señaló que la ECA2 es capaz de disminuir el daño pulmonar inducido por lipopolisacárido a través de la inhibición de la vía TLR4<sup>11</sup>. De manera similar, un estudio retrospectivo en pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo señaló que los individuos en tratamiento con iECA o BRAII tenían una mejor sobrevida en comparación con aquellos sin esta medicación<sup>46</sup>. Sin embargo, estos efectos no han sido comprobados aún en pacientes con COVID-19.

Con respecto a la severidad y mortalidad del cuadro clínico, un estudio realizado en Madrid reportó que los individuos que consumían inhibidores del SRAA no presentaron mayor riesgo de requerir admisión hospitalaria; asimismo, no se reportó una mayor mortalidad o relación con la severidad de los casos<sup>47</sup>. Aunado a esto, un estudio realizado en pacientes hipertensos hospitalizados con COVID-19 también reportó la ausencia de diferencias en la severidad, aparición de complicaciones o riesgo de muerte entre aquellos que consumían o no consumían iECA o BRAII<sup>48</sup>. Contrariamente, en un estudio realizado en 417 pacientes con COVID-19 se observó que aquellos tratados con inhibidores del SRAA mostraban mejor evolución intrahospitalaria. Se ha sugerido que esto podría estar relacionado con una función indirecta de los inhibidores del SRAA en la regulación de la función inmunológica, hipótesis que se deberá corroborar en futuros estudios *in vitro* o *in vivo*<sup>49</sup>. Otro estudio similar reportó que los pacientes hipertensos con COVID-19 que consumían BRAII o iECA tenían un menor riesgo de mortalidad (HR, 0.42; 95% CI, 0.19-0.92;  $p = 0.03$ )<sup>50</sup>.

## CONCLUSIONES

Además de ser un importante regulador de la homeostasis cardiovascular, la ECA2 también ha mostrado estar con la patogenicidad de agentes virales como el SARS-CoV-2. Existe una alta prevalencia de HT en los pacientes con COVID-19, y el uso de iECA y BRAII es frecuente en esta población. Aunque estudios preclínicos han demostrado modificaciones en la expresión de la ECA2 bajo el consumo de estos medicamentos, estos efectos no parecen extrapolarse a la problemática de la COVID-19. De hecho, múltiples estudios clínicos avalan la posición de mantenimiento del tratamiento en los pacientes hipertensos. Por el contrario, el uso de inhibidores del SRAA podría tener un efecto protector en los pacientes con COVID-19, contrario a las suposiciones iniciales. Sin embargo, se necesitan más estudios para aclarar los mecanismos subyacentes.

## REFERENCIAS

1. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
2. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *J Infect.* 2020;80(6):e14-8.
3. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 27 de febrero de 2020;10.1111/all.14238.
4. Dagli RJ, Sharma A. Polypharmacy: a global risk factor for elderly people. *J Int Oral Health JIOH.* 2014;6(6):i-ii.
5. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ.* 2 de abril de 2020;369:m1313.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* abril de 2020;181(2):271-280.e8.
7. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 24 de mayo de 2005;111(20):2605-10.
8. Aronson J, Ferner R. Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers in COVID-19 [Internet]. CEBM. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/angiotensin-converting-enzyme-ace-inhibitors-and-angiotensin-receptor-blockers-in-covid-19/>
9. Brett A. ACE Inhibitors and ARBs: Good, Bad, or Neutral in COVID-19 Patients? *NEJM J Watch.* 28 de abril de 2020;2020:10.1056/nejm-jw.NA51458.
10. Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients. *eLife.* 6 de abril de 2020;9:e57278.
11. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 27 de octubre de 2000;275(43):33238-43.
12. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* septiembre de 2010;47(3):193-9.
13. Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-Converting Enzyme 2: The First Decade. *Int J Hypertens.* 2012;2012:e307315.
14. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res.* 1 de septiembre de 2000;87(5):E1-9.
15. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem.* 26 de abril de 2002;277(17):14838-43.
16. Flores-Muñoz M, Smith NJ, Haggerty C, Milligan G, Nicklin SA. Angiotensin1-9 antagonises pro-hypertrophic signalling in cardiomyocytes via the angiotensin type 2 receptor. *J Physiol.* 15 de febrero de 2011;589(Pt 4):939-51.
17. McKinney CA, Fattah C, Loughrey CM, Milligan G, Nicklin SA. Angiotensin-(1-7) and angiotensin-(1-9): function in cardiac and vascular remodelling. *Clin Sci.* 1 de junio de 2014;126(12):815-27.
18. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* noviembre de 2003;426(6965):450-4.
19. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol Sci.* junio de 2004;25(6):291-4.
20. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, 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.* junio de 2004;203(2):631-7.
21. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: A comparative overview. *Infez Med.* 2020;28(2):174-84.
22. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, Thornhill P, Parkin ET, Smith AI, et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem.* 26 de agosto de 2005;280(34):30113-9.
23. Clarke NE, Belyaev ND, Lambert DW, Turner AJ. Epigenetic regulation of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) by SIRT1 under conditions of cell energy stress. *Clin Sci Lond Engl.* 1979. abril de 2014;126(7):507-16.
24. Agata J, Ura N, Yoshida H, Shinshi Y, Sasaki H, Hyakkoku M, et al. Olmesartan Is an Angiotensin II Receptor Blocker with an Inhibitory Effect on Angiotensin-Converting Enzyme. *Hypertens Res.* 2006;29(11):865-74.
25. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* junio de 2020;8(6):546-50.
26. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci.* 5 de marzo de 2017;18(3):563.

27. Rao S, Lau A, So H. Exploring diseases/traits and blood proteins causally related to 284 expression of ACE2, the putative receptor of 2019-nCov: a Mendelian Randomization analysis. *medRxiv*. 2020;285:2020.2003.2004.20031237.
28. Pinto BG, Oliveira AE, Singh Y, Jimenez L, Goncalves AN, Oga-va RL, et al. ACE2 Expression is Increased in the Lungs of Patients with Comorbidities Associated with Severe COVID-19 [Internet]. *Genetic and Genomic Medicine*; 2020 mar [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.21.20040261>
29. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart. *BMC Med*. diciembre de 2004;2(1):19.
30. Uri K, Fagyas M, Kertesz A, Borbely A, Jenei C, Bene O, et al. Circulating ACE2 activity correlates with cardiovascular disease development. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 12 de diciembre de 2016;17(4):1470320316668435.
31. Úri K, Fagyas M, Mányiné Siket I, Kertész A, Csanádi Z, Sándorfi G, et al. New Perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) IV: Circulating ACE2 as a Biomarker of Systolic Dysfunction in Human Hypertension and Heart Failure. Karamyan V, editor. *PLoS ONE*. 1 de abril de 2014;9(4):e87845.
32. Heialy SA, Hachim M, Senok A, Tayoun AA, Hamoudi R, Alsheikh-Ali A, et al. Regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in obesity: implications for COVID-19 [Internet]. *Immunology*; 2020 abr [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.17.046938>
33. Trayhurn P. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity. *Physiol Rev*. enero de 2013;93(1):1-21.
34. Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010:1-10.
35. Dietz W, Santos-Burgoa C. Obesity and its Implications for COVID-19 Mortality. *Obesity*. junio de 2020;28(6):1005-1005.
36. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *The Lancet*. mayo de 2020;395(10236):1544-5.
37. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. noviembre de 2017;125(Pt A):21-38.
38. Patel AB, Verma A. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: What Is the Evidence? *JAMA*. 24 de marzo de 2020;323(18):1769-70.
39. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21.
40. American College of Cardiology. HFSA/ACC/AHA Statement Addresses Concerns Re: Using RAAS Antagonists in COVID-19 [Internet]. American College of Cardiology. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/21/08/2f59/2fhsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>
41. European Society of Cardiology. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: [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), [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)
42. Mancía G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 1 de mayo de 2020;0:null.
43. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 1 de mayo de 2020;NEJMoa2008975.
44. Yang P, Gu H, Zhao Z, Wang W, Cao B, Lai C, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) mediates influenza H7N9 virus-induced acute lung injury. *Sci Rep*. 13 de noviembre de 2014;4:7027-7027.
45. Chung S-C, Providencia R, Sofat R. Association between Angiotensin Blockade and Incidence of Influenza in the United Kingdom. *N Engl J Med*. 8 de mayo de 2020;NEJMc2005396.
46. Kim J, Choi SM, Lee J, Park YS, Lee CH, Yim J-J, et al. Effect of Renin-Angiotensin System Blockage in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome: A Retrospective Case Control Study. *Korean J Crit Care Med*. 31 de mayo de 2017;32(2):154-63.
47. de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, Mejía-Abril G, Aguilar M, García-Luque A, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet Lond Engl*. 14 de mayo de 2020;S0140-6736(20)31030-8.
48. 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*. 23 de abril de 2020;e201624.
49. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 1 de enero de 2020;9(1):757-60.
50. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 17 de abril de 2020;10.1161/CIRCRESAHA.120.317134.