

# COVID-19 y su asociación con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores para angiotensina II

Luis M. Montaña<sup>a,\*,†</sup>, Edgar Flores-Soto<sup>a,‡</sup>

## Resumen

En la pandemia de COVID-19 que se ha presentado en México y en el mundo, y que ya ha infectado alrededor de 7 millones de personas, las comorbilidades que se han asociado a esta enfermedad en orden de importancia son: hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica, tabaquismo e inmunosupresión, y la hipertensión arterial es un rasgo característico en todas ellas. La enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), es el receptor funcional para el SARS-CoV-2. Este virus, tiene una proteína llamada espiga (proteína S) que reconoce a la ACE2 como su receptor para



ingresar a las células. La ACE2 es una proteína de la membrana plasmática y se encuentra expresada en las células alveolares tipo I y II, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos. El tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) o con antagonistas del receptor a angiotensina II (ARBs) aumentan notablemente la expresión de ACE2. Por lo tanto, en pacientes con estas patologías y tratados con estos medicamentos, se podría incrementar el riesgo de desarrollar la COVID-19 en forma severa y fatal. Cabe destacar que los pacientes con mayor mortalidad por la COVID-19 en México son los que presentan hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y los mayores de 65 años. Por todo lo anterior, podríamos sugerir que, durante la etapa crítica de la pandemia por SARS-CoV-2, a los pacientes, particularmente en personas de edad avanzada, con hipertensión o con diabetes mellitus y obesidad que cursan con hipertensión y si su tratamiento es con ACEI o con ARBs, se les debería modificar a medicamentos alternativos como

<sup>a</sup>Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México, México.

\*Autor de correspondencia: Luis M. Montaña.

Correo electrónico: lmmr@unam.mx

ORCID ID:

<sup>†</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8329-4918>

<sup>‡</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2649-8751>

Recibido: 14-febrero-2020. Aceptado: 25-mayo-2020.

los bloqueadores de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo L (amlodipino), que hasta el momento no han sido asociados con la ACE2.

**Palabras clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; captopril; losartán; hipertensión.

## COVID-19 and its Association with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Antagonists

### Abstract

Worldwide, over 7 million people have been infected due to the pandemic of COVID-19. The comorbidities associated to this disease are: hypertension, diabetes mellitus, obesity, obstructive pulmonary disease (COPD), cardiovascular disease, chronic renal failure, smoking, immunosuppression, and hypertension. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is the functional receptor for SARS-CoV-2. This virus has an S protein that recognizes ACE2 as its receptor to enter the cell. ACE2 is a plasmatic protein expressed in alveolar cells type I, II, fibroblasts, endothelial cells and macrophages. Treatment with inhibitors of the angiotensin-converting enzyme (ACEi) or the receptor antagonist for angiotensin II (ARBs) notably increase the expression of ACE2. Therefore, in patients with these pathologies and treated with these medicines, the risk of developing the COVID-19 in a severe and fatal way could be increased. In Mexico, the major mortality due to COVID-19 is related to hypertension, diabetes mellitus, obesity and being over 65 years of age. Therefore, we suggest that during the SARS-CoV-2 pandemic, patients with hypertension treated with ACEi or ARBs, should receive alternative treatments such as L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel blockers (amlodipine) that have not been associated with ACE2 until now.

**Key words:** COVID-19; SARS-CoV-2; captopril; losartan hypertension.

En la pandemia de COVID-19 que se ha presentado en México y en el mundo, y que ya ha infectado alrededor de 7 millones de personas, las comorbilidades que se han asociado a esta enfermedad en orden de importancia son: hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal crónica, tabaquismo e inmunosupresión, entre otras. Con excepción de las 2 últimas y EPOC, la hipertensión arterial es un rasgo característico en todas ellas.

En los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 en Wuhan, China, observaron que aquellos que fueron tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEi, por sus siglas en inglés) o con antagonistas del receptor tipo 1 ( $\text{AT}_1$ ) para la angiotensina II (ARBs, por sus siglas en inglés), presentaron síntomas más severos y con mayor mortalidad comparados con aquellos que no fueron tratados con estos medicamentos<sup>1-3</sup>. En México, los pacientes con hipertensión, diabetes mellitus y obesidad son los que han presentado mayor mortalidad.

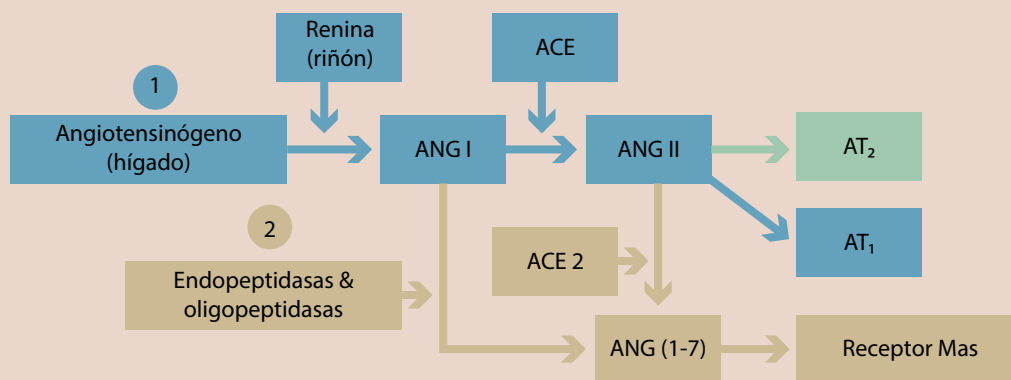
En 2003, Li y Col.<sup>4</sup> demostraron que la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), isómero de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés), es el receptor funcional para el coronavirus que produce el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV, por sus siglas en inglés). Este virus, tiene una proteína llamada espiga (proteína S) que reconoce a la ACE2 como su receptor para ingresar a las células. En este contexto, recientemente Zhao Y y Col.<sup>5</sup> demostraron que también la ACE2 es el receptor para el SARS-CoV-2.

Para entender con mayor claridad el papel de la ACE2 en la COVID-19 es necesario comprender con precisión el sistema renina angiotensina. Este sistema consta de 5 ejes principales<sup>6,7</sup>; sin embargo, solo abordaremos a 2 de ellos que son los más importantes para esta revisión: 1) el eje clásico: angiotensinógeno/renina/ACE/angiotensina II/receptor de angiotensina I ( $\text{AT}_1$ ); y 2) el eje angiotensina I/angiotensina II/ACE2/angiotensina-(1-7)/receptor Mas.

### EJE CLÁSICO

Por años, este eje ha sido descrito como el principal sistema hormonal involucrado en la regulación de la función cardiovascular, la presión arterial y renal que consiste en lo siguiente: el angiotensinógeno, que es sintetizado en el hígado, es convertido a un péptido inactivo, la angiotensina (Ang) I a través de la acción de la renina, que es producida por las células yuxtglomerulares del riñón<sup>8</sup>. Posteriormente, la ACE (enzima soluble de localización plasmática) convierte a la Ang I en Ang II cuyas acciones son mediadas por receptores metabotrópicos asociados a proteínas G, del tipo 1 ( $\text{AT}_1$ ) y del tipo 2 ( $\text{AT}_2$ )<sup>9-11</sup>. En numerosas enfermedades, como las menciona-

**Figura 1.** Sistema renina-angiotensina



(1) Eje clásico: El angiotensinógeno, que es sintetizado en el hígado, es convertido a un péptido inactivo, la angiotensina (ANG) I a través de la acción de la renina, que es producida por las células yuxtaglomerulares del riñón. Posteriormente, la enzima convertidora de angiotensina (ACE) convierte a la Ang I en Ang II, cuyas acciones son mediadas por los receptores metabotrópicos asociados a proteínas G del tipo 1 (AT<sub>1</sub>) y del tipo 2 (AT<sub>2</sub>). (2) El componente regulatorio contrario al eje clásico constituido por Ang I/Ang II/ACE2/Ang (1-7)/receptor Mas.

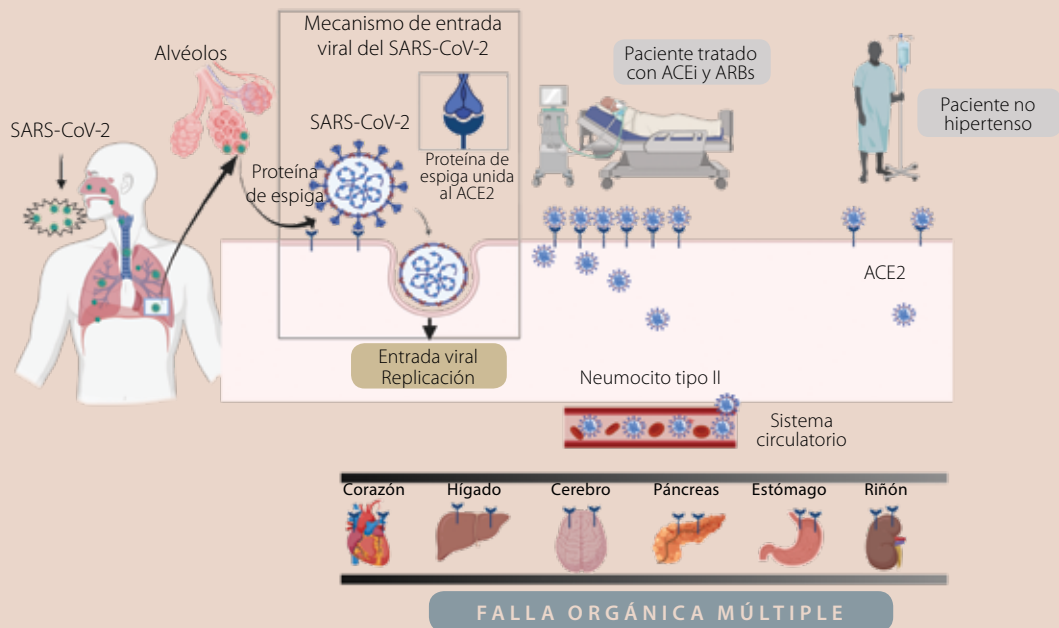
das anteriormente, la activación de este eje produce vasoconstricción, hipertrofia cardíaca, inflamación, y retención de fluidos<sup>12,13</sup>. Basados en estos efectos, se desarrollaron medicamentos como el captopril y el losartán que son representativos de los ACEi y los ARBs, respectivamente<sup>10,11</sup>. Cabe destacar que los ACEi solo inhiben a la ACE y no afectan a la ACE2, ya que son enzimas diferentes.

Sin embargo, el sistema renina angiotensina es mucho más complejo y presenta un componente regulatorio contrario al eje clásico constituido por Ang I/Ang II/ACE2/Ang-(1-7)/receptor Mas (**figura 1**). Está establecido que la Ang II es el mayor sustrato para la síntesis de Ang-(1-7) vía la acción de la ACE2. Actualmente, se considera que la Ang-(1-7) se une a su receptor Mas, acoplado a proteínas G, para producir vasodilatación, inhibición del crecimiento celular, efectos anti-arritmogénicos y protección renal<sup>14-19</sup>.

La ACE2 es una proteína de la membrana plasmática y en un estudio reciente en tejido pulmonar humano se encontró que esta enzima se encuentra expresada en las células alveolares tipo I y II, células epiteliales, fibroblastos, células endoteliales y macrófagos. Sin embargo, el 83% de esta expresión fue

localizada en las células alveolares tipo II<sup>5</sup>. Como ya lo habíamos mencionado, ACE2 es el receptor funcional para el SARS-CoV-2. Por lo tanto, la principal célula afectada por este virus en el pulmón es el neumocito tipo II del alveolo, donde el virus se replica, lo que ocasionaría dificultad respiratoria y aumento en la mortalidad (**figura 2**). No obstante, no es el único tejido donde se localiza la ACE2, ya que se ha encontrado en los miocitos ventriculares, las arterias coronarias, los hepatocitos, las células del túbulo contorneado distal, proximal y el glomérulo, los islotes pancreáticos, las células parietales gástricas, las células epiteliales del intestino delgado y las neuronas del sistema nervioso central, entre otros<sup>16,20-23</sup>. Una vez que el virus alcanza el sistema circulatorio, después de replicarse en el neumocito tipo II, infectará a otros órganos que expresan ACE2, pudiendo generar falla orgánica múltiple.

En este contexto, se ha demostrado que el tratamiento con ACEi y ARBs aumenta notablemente la expresión de ACE2 en modelos experimentales de hipertensión<sup>6,24,25</sup>, en miocarditis experimental autoinmune<sup>26</sup> y de nefropatía diabética<sup>27</sup>. Se sabe que este aumento es un mecanismo adicional compensatorio de estos medicamentos para reducir los

**Figura 2.** La inhalación del SARS-CoV-2 y su llegada a los neumocitos de tipo II

A través de la proteína espiga del virus se une a su receptor funcional, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Después de la endocitosis del complejo viral, se lleva a cabo la replicación de este para posteriormente pasar al sistema circulatorio y de ahí a los diferentes órganos que tienen ACE2. Asimismo, se ejemplifica lo que pudiera ocurrir en un paciente infectado y tratado con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEi) o antagonistas de los receptores a angiotensina (ARBs).

efectos de la Ang II. Además, también se ha observado que en condiciones patológicas como diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular, la expresión de ACE2 está incrementada. Por lo tanto, en pacientes con estas patologías y tratados con ACEi y ARBs, se podría incrementar el riesgo de desarrollar la COVID-19 en forma severa y fatal. Sin embargo, un trabajo reciente menciona que los datos experimentales en animales con respecto a ACEi y ARBs no pueden extrapolarse a los humanos y se requieren estudios para corroborarlos. Además de que no existen estudios en animales donde sean desafiados con SARS-Cov-2 para evaluar el impacto de la terapia con ACEi y ARBs<sup>28</sup>. A pesar de estas limitaciones experimentales, el tiempo apremia y no sería prudente esperar a tener más información para intentar modificar el tratamiento antihipertensivo en algunos pacientes con COVID-19.

Cabe destacar que los pacientes con mayor mortalidad por la COVID-19 en México son los que

presentan hipertensión, diabetes mellitus, obesidad y los mayores de 65 años. Por todo lo anterior, podríamos sugerir que, durante la etapa crítica de la pandemia por SARS-CoV-2, a los pacientes, particularmente en personas de edad avanzada, con hipertensión o con diabetes mellitus y obesidad que cursan con hipertensión y si su tratamiento es con ACEi o con ARBs, se les debería modificar, no suspender, a medicamentos alternativos como los bloqueadores de los canales de Ca<sup>2+</sup> tipo L (amlodipino), que hasta el momento no han sido asociados con la ACE2 y de esta forma disminuir los riesgos en esta población vulnerable. Claro está que esta modificación en el tratamiento debe estar supervisada por el médico tratante.

En investigaciones futuras es importante explorar si la sustitución del tratamiento con ACEi y ARBs llevaría a una disminución de la expresión de ACE2, y a una reducción en la infección por SARS-CoV-2. ●

## REFERENCIAS

- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. February 28, 2020. Doi: 10.1056/NEJMoa2002032
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. February 21, 2020. Doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
- Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. February 18, 2020. Doi: 10.1111/all.14238
- Li W, Moore MJ, Vasiliou N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
- Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profile of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV. *BioRxiv*. April 09, 2020. Doi:10.1101/2020.01.26.919985
- 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*. 2017;125(Pt A):21-38.
- Simoões e Silva AC, Silveira KD, Ferreira AJ, Teixeira MM. ACE2, angiotensin-(1-7) and Mas receptor axis in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2013;169(3):477-92.
- Hall JE, Guyton AC, Mizelle HL. Role of the renin-angiotensin system in control of sodium excretion and arterial pressure. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1990;591:48-62.
- de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev*. 2000;52(3):415-72.
- Karnik SS, Unal H, Kemp JR, Tirupula KC, Eguchi S, Vanderheyden PM, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin receptors: Interpreters of pathophysiological angiotensinergic stimuli. *Pharmacol Rev*. 2015;67(4):754-819.
- Timmermans PB, Benfield P, Chiu AT, Herblin WF, Wong PC, Smith RD. Angiotensin II receptors and functional correlates. *Am J Hypertens*. 1992;5(12 Pt 2):221S-35S.
- Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. *Pharmacol Rev*. 2000;52(1):11-34.
- Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292(1):C82-97.
- Bader M, Alenina N, Andrade-Navarro MA, Santos RA. MAS and its related G protein-coupled receptors, Mrgprs. *Pharmacol Rev*. 2014;66(4):1080-105.
- Chappell MC. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS receptor axis: more than regulation of blood pressure? *Hypertension*. 2007;50(4):596-9.
- 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*. 2000;87(5):E1-9.
- Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Bühr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8258-63.
- 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*. 2000;275(43):33238-43.
- 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*. 2002;277(17):14838-43.
- Doobay MF, Talman LS, Obr TD, Tian X, Davisson RL, Lazartigues E. Differential expression of neuronal ACE2 in transgenic mice with overexpression of the brain renin-angiotensin system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292(1):R373-81.
- He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol*. 2006;210(3):288-97.
- Lely AT, Hamming I, van Goor H, Navis GJ. Renal ACE2 expression in human kidney disease. *J Pathol*. 2004;204(5):587-93.
- Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Batlle D. Glomerular localization and expression of Angiotensin-converting enzyme 2 and Angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3067-75.
- Diez-Freire C, Vazquez J, Correa de Adjoinian MF, Ferrari MF, Yuan L, Silver X, et al. ACE2 gene transfer attenuates hypertension-linked pathophysiological changes in the SHR. *Physiol Genomics*. 2006;27(1):12-9.
- Yamazato M, Yamazato Y, Sun C, Diez-Freire C, Raizada MK. Overexpression of angiotensin-converting enzyme 2 in the rostral ventrolateral medulla causes long-term decrease in blood pressure in the spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 2007;49(4):926-31.
- Sukumaran V, Veeraveedu PT, Gurusamy N, Yamaguchi K, Lakshmanan AP, Ma M, et al. Cardioprotective effects of telmisartan against heart failure in rats induced by experimental autoimmune myocarditis through the modulation of angiotensin-converting enzyme-2/angiotensin 1-7/mas receptor axis. *Int J Biol Sci*. 2011;7(8):1077-92.
- Liu CX, Hu Q, Wang Y, Zhang W, Ma ZY, Feng JB, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) 2 overexpression ameliorates glomerular injury in a rat model of diabetic nephropathy: a comparison with ACE inhibition. *Mol Med*. 2011;17(1-2):59-69.
- Danser J, Epstein M, Batle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic. *Hypertension*. June, 2020. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082