

# LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 EN HIPERTENSIÓN, DIABETES Y OBESIDAD, Y SU PARTICIPACIÓN EN LA VULNERABILIDAD ANTE EL VIRUS SARS-CoV-2\*

**Cristian Julian Arriero Carrillo y Angélica Rueda y Sánchez de la Vega\*\***

Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Av. IPN 2508 Col. San Pedro Zacatenco CP. 07300. Ciudad de México, México.

\*\*Autor de correspondencia correo E: arueda@cinvestav.mx

## RESUMEN

El sistema renina angiotensina aldosterona (SAAR) juega un papel crucial en el mantenimiento de la presión arterial, de las concentraciones de sales, líquidos en el organismo. En este sistema participa como corregulador la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una metalopeptidasa de  $Zn^{2+}$  cuya principal función es hidrolizar la angiotensina II para generar angiotensina 1-7, que actúa sobre los receptores MAS induciendo vasodilatación. Estudios en ratones demuestran que la expresión y la actividad de ACE2 se ven reducidas en la diabetes y la hipertensión. Estos dos padecimientos se han identificado como factores de riesgo para desarrollar cuadros graves en la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Este virus presenta una proteína denominada espiga (proteína S) que tienen un dominio de unión a receptor (RBD) que interacciona con el dominio metalopeptidasa de ACE2 de las células para infectarlas. Un gran porcentaje de personas con diabetes e hipertensión son tratadas con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y bloqueadores de los receptores de angiotensina, los cuales aumentan la expresión y actividad de ACE2, por lo que se cree que esto participa en incrementar la vulnerabilidad ante el SARS-CoV-2; sin embargo, no hay datos concluyentes. En esta revisión analizamos los datos más recientes acerca de la estructura de ACE2 y los cambios en su expresión y actividad en hipertensión, diabetes, y obesidad.

## ABSTRACT

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a crucial role in maintaining blood pressure and the concentrations of salts and fluids in the body. Within this system participates as a co-regulator the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) a  $Zn^{2+}$  metalloproteinase which main function is to hydrolyze angiotensin II to generate angiotensin 1-7, that acts on MAS receptors inducing vasodilation. Studies in mice show that the expression and activity of ACE2 are reduced in diabetes and hypertension. These two diseases have been identified as key factors in the development of severe conditions in coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19). This virus has a protein called spike (S-protein) containing a receptor-binding domain (RBD) that interacts with the metalloproteinase domain of ACE2 in target cells to infect them. A large percentage of people with diabetes and hypertension are treated with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers, which increase the expression and activity of ACE2, and it is considered that this change is involved in increased vulnerability to SARS-CoV-2 infection; however, there are no conclusive data. In this review, we analyzed state-of-the-art data about the structure of ACE2 and modifications in its expression and activity in hypertension, diabetes and obesity.

Abreviaturas: ACE, enzima convertidora de angiotensina; ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2; SAAR, Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; DM, diabetes mellitus; CLD, dominio colectrina; PD, dominio metalopeptidasa.

## PALABRAS

### CLAVE:

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, enzima convertidora de angiotensina; hipertensión, diabetes, SARS-CoV-2, COVID-19.

### KEY WORDS:

Renin Angiotensin Aldosterone System, angiotensin-converting enzyme, hypertension, diabetes, SARS-CoV-2, COVID-19.

## Introducción

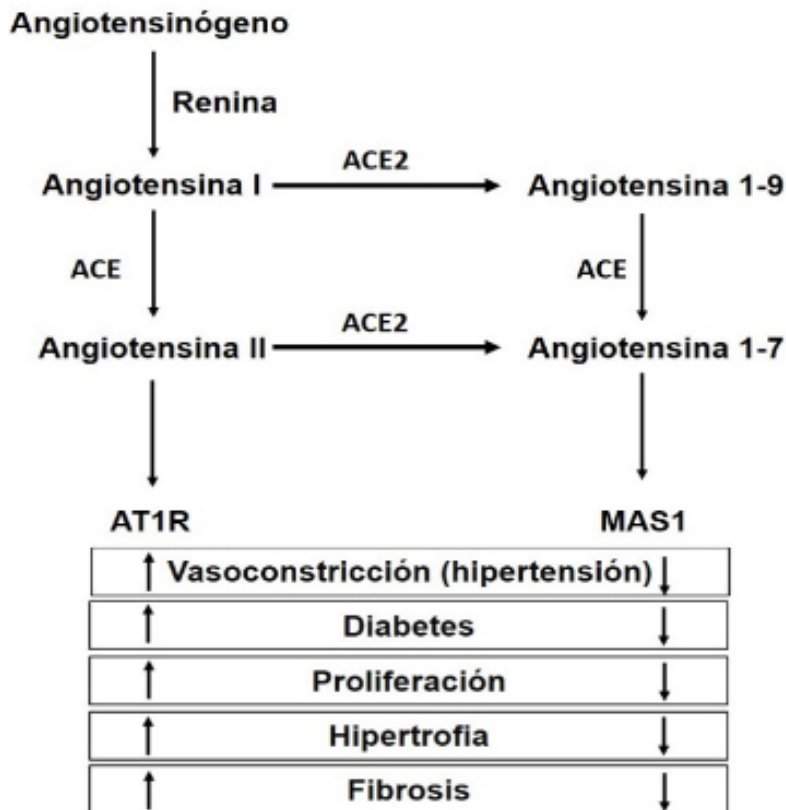
El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés) juega un papel esencial en la regulación de la función cardiovascular y la presión arterial sistémica, así como en el mantenimiento adecuado de las concentraciones de sales y homeostasis de líquidos. La disrupción en este sistema conlleva al desarrollo de hipertensión y trastornos cardiovasculares asociados (1).

Cuando se reduce el flujo sanguíneo renal, las células yuxtaglomerulares de los riñones secretan renina, una aspartil proteasa que escinde el angiotensinógeno circulante producido por el hígado para formar el decapeptido inactivo angiotensina I; éste es escindido por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés de *Angiotensin-converting enzyme*) que se encuentra principalmente en el endotelio de los vasos pulmonares, dando lugar al octapéptido bioactivo angiotensina II. Ang-II se une a dos tipos de receptor transmembranales (AT1 y AT2). Particularmente AT1 está acoplado a una proteína G heterotrimérica que desencadena una amplia gama de efectos biológicos, incluidos la secreción de aldosterona, la retención de sal y agua, la inflamación, proliferación, fibrosis y la vasoconstricción arteriolar potente (2-4).

Existe un sistema de co-regulación de RAAS en el que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) actúa principalmente sobre la angiotensina II y la convierte en angiotensina 1-7, la cual actúa sobre los receptores MAS (por sus siglas en inglés de *Mitochondrial ASsembly*) induciendo la vasodilatación arteriolar (2-5) (Fig. 1).

La enzima convertidora de angiotensina 2 (o ACE2 por sus siglas en inglés) es el primer homólogo humano conocido de ACE y contrario a lo que se pensaba, su función fisiológica es diferente a la de ACE. La ACE2 fue descrita por primera vez por dos grupos de investigadores en el año 2000, el de Sarah R. Tipnis y el de Mary Donoghue (6, 7). Este último la identificó a partir de la secuenciación 5' de una biblioteca de cDNA de ventrículo con insuficiencia cardíaca (7).

La ACE2 es una metalopeptidasa de  $Zn^{2+}$  que funciona principalmente como una carboxipeptidasa. ACE2 es un componente del RAAS al que inicialmente se le demostró su acción sobre angiotensina I, a la cual escindía en angiotensina 1-9. Posteriormente en otro estudio se mostró una mayor eficiencia de la enzima para la hidrólisis de angiotensina II a angiotensina 1-7. Se ha determinado que angiotensina 1-7 actúa sobre el receptor MAS induciendo la vasodilatación, la anti-proliferación y la apoptosis, por lo que en términos



**Figura 1. Funciones duales del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) con efectos opuestos sobre la regulación cardiovascular.** La renina convierte al angiotensinógeno en angiotensina I, que posteriormente es convertida por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en angiotensina II, la cual actúa sobre su receptor (AT1R) y ejerce sus efectos fisiológicos. ACE2 convierte angiotensina II a angiotensina 1-7, que a través de su receptor MAS1 contrarresta los efectos de la vía ACE/angiotensina II/AT1R. ACE2 también puede transformar angiotensina I a angiotensina 1-9 que posteriormente será transformada por ACE a angiotensina 1-7, pero esta vía es menos frecuente ya que ACE2 tiene menor afinidad por angiotensina I. Figura a partir de Marian AJ (5).

generales se puede establecer que ejerce efectos contrarios a la angiotensina II en el RAAS (2).

La ACE2 se ha identificado como un receptor funcional para el tipo de coronavirus que está relacionado con el síndrome respiratorio agudo (SARS) (8). Debido a que las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y la diabetes aumentan la vulnerabilidad a desarrollar una enfermedad grave en personas que son infectadas con el virus SARS-CoV-2, es importante estudiar las causas entre la asociación de estas enfermedades metabólicas con los cambios en la expresión de ACE2.

En esta revisión hacemos un análisis de la estructura y función fisiológica de ACE2 dentro del RAAS. Por otra parte, también analizamos los cambios de expresión de ACE2 reportados en diabetes, hipertensión, y el uso de fármacos antihipertensivos que podrían asociarse a un aumento para desarrollar una enfermedad grave por la infección con el virus SARS-CoV-2.

### Estructura de ACE2

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se expresa preferentemente en la superficie apical de las células de riñón, en endotelios del corazón, en las células epiteliales alveolares tipo 2, endoteliales arteriales y venosas, en células del músculo liso arterial, enterocitos del intestino delgado, células de Leydig, células de Sertoli, en células de la corteza cerebral, hipotálamo, tronco encefálico y cuerpo estriado (2, 9, 10).

Esta enzima se descubrió y se clonó por primera vez en el año 2000 (6, 7). El gen de ACE2 se encuentra localizado en la sub-banda 2, banda 2, región 2 del brazo p en el cromosoma X (Xp22.2) (11). La ACE2 es una proteína transmembranal de tipo 1 de un solo pase, cuya secuencia comprenden 805 residuos de aminoácidos y contiene una secuencia consenso HEXXH de unión a  $Zn^{2+}$  (donde X es cualquier aminoácido con carga) (6). Esta enzima consta de una región extracelular constituida por dos dominios, el primero localizado en la región N-Terminal que corresponde al dominio metalopeptidasa (PD) de  $Zn^{2+}$  (residuos del 19 al 611) y el segundo dominio denominado de colectrina (CLD, del residuo 612 al 740). La región transmembrana que abarca los residuos 741-761; y por último la parte intracelular de ACE2 que corresponde a los residuos 762-805 dentro de la región C-Terminal (Fig. 2A) (8).

Las principales modificaciones postraduccionales que se presentan en ACE2 son las glicosilaciones en las asparaginas 53, 90, 103, 322, 432, 546 y 690. Particularmente, la N-glicosilación en

la posición 90 se ha encontrado que puede reducir la infectividad por SARS. Otra característica es la formación de puentes disulfuro entre las cisteínas 133-144, 344-361 y 530-542, lo que le confiere estabilidad a la proteína (8).

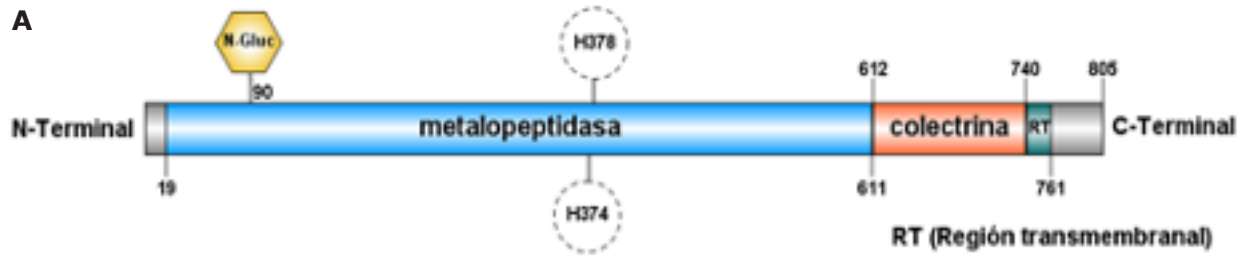
En la región extracelular el dominio metalopeptidasa está conformado principalmente por estructuras de  $\alpha$ -hélices. La enzima también contiene hojas  $\beta$ -plegadas desde la posición 138 a la 152 aproximadamente y es la región de mayor número de glicosilaciones. El dominio colectrina tiene más estructuras  $\beta$ -plegadas seguida de la región transmembranal de un pase con estructura de  $\alpha$ -hélice. Es importante mencionar que el sitio de unión del virus SARS-CoV-2 se encuentra en el dominio (Fig. 2B) (12).

La estructura cuaternaria de ACE2 se determinó por crio-microscopía electrónica, con ACE2 formando un complejo con la proteína transportadora de aminoácidos neutros dependiente de  $Na^+$  ( $B^{\circ}AT1$ ) para mantenerla estabilizada (ACE2 es una chaperona de  $B^{\circ}AT1$ ). La proteína ACE2 se encontró en forma de homodímero en el cual se identificó una región entre los residuos 616 a 726 que le denominan el dominio cuello de plegado similar a la ferredoxina que junto con el dominio PD contribuyen a la dimerización, por lo que sugieren que la homodimerización es dependiente sólo de ACE2 (Fig. 2B), con lo que se infiere que ACE2 puede ser un homodímero aún en ausencia de  $B^{\circ}AT1$  (13).

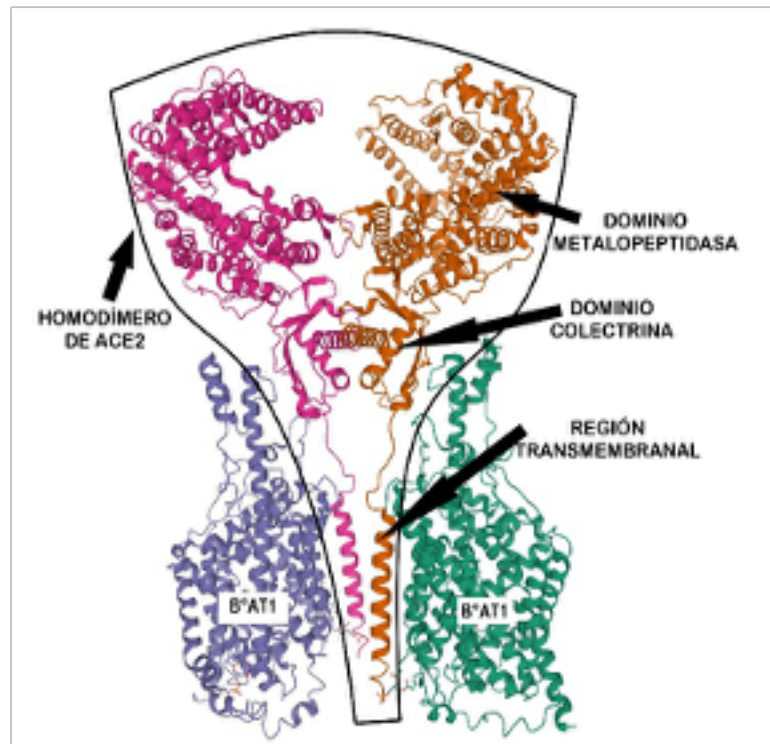
La ACE2 también existe en forma soluble, aunque no se conoce bien su función, una característica que mantiene a pesar de que no se encuentra anclada a la membrana es que no pierde su dominio PD activo, esto es de gran relevancia porque es el sitio de interacción con el virus SARS-CoV-19, y esto podría ser de ayuda para disminuir la interacción del virus con ACE2 de membrana y reducir la infección en las células (13).

### Alteraciones en la expresión de ACE2 en diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no la utiliza eficientemente. El efecto de la DM no controlada es el aumento en los niveles de glucosa en la sangre (hiperglicemia), que con el tiempo genera un daño generalmente irreversible sobre órganos y sistemas, principalmente en el sistema nervioso, el corazón, los riñones y los vasos sanguíneos (14). Según la última estimación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 422 millones de adultos en el mundo tenían DM en el



**B**



**Figura 2. Descripción general de la estructura de ACE2.** A) Representación lineal de ACE2 (creada con el software GPS) que consta de 805 aminoácidos, tiene una región extracelular en la que se encuentran dos dominios. El dominio metalopeptidasa que contiene los sitios activos de unión a  $Zn^{2+}$  en H374 e H378 y el dominio colectrina. B) Estructura de ACE2 en su forma dimérica (las estructuras en color rosa y anaranjado corresponden cada una a un monómero) obtenida por criomicroscopía electrónica con una alta resolución (2.9 Å). ACE2 está formando un complejo con el transportador de aminoácidos neutros dependiente de sodio (B°AT1). Imagen obtenida de Protein Data Bank (código PDB: 6M18).

2014. México ocupa el noveno lugar en casos de personas con DM, los últimos datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) registran a 8.6 millones de personas mayores de 20 años con DM, lo que equivale al 10.3 % de la población en México (15).

Las complicaciones crónicas de la DM incluyen la cardiomiopatía diabética (14), complicaciones vasculares diabéticas (microvasculares y macrovasculares), nefropatía diabética, neuropatía diabética y retinopatía diabética, asociadas principalmente a alteraciones vasculares. Por lo tanto, los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de desarrollar

hipertensión, infarto agudo al miocardio, enfermedad renal y accidente cerebrovascular.

La relación entre ACE2 y DM no ha sido estudiada a detalle, gran parte de los datos generados hasta ahora han sido en modelos animales. La infusión de Ang-II o la dieta alta en grasas y sacarosa incrementó la intolerancia a la glucosa y la resistencia a insulina en ratones transgénicos que no expresan ACE2 (ACE *knock-out*, o ACE2KO) respecto a los controles (16). Otro estudio describe la disminución de los niveles de ACE2 en pacientes con DM tipo 2 (17). Esta disminución de los niveles de ACE2 puede estar relacionados con la fisiopatología de



la diabetes, ya que se ha visto actúa como un protector de la resistencia a la insulina (17).

Un estudio en islotes pancreáticos propone que ACE y ACE2, al regular los niveles de angiotensina II y/o angiotensina 1-7 están involucradas en el control de la secreción de insulina en la medida en que los niveles locales influyen en el flujo sanguíneo de péptidos de angiotensina (18). La disminución en la expresión o actividad de ACE2 en el páncreas puede desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la diabetes. La reducción en los niveles de ACE2 aumenta la angiotensina II, lo que promueve la baja en el flujo sanguíneo hacia los islotes y aumenta el estrés oxidativo, causando la apoptosis de las células  $\beta$  pancreáticas, lo que a su vez disminuye la secreción de insulina (18). Acciones similares de estos péptidos a nivel renal pueden determinar también la disminución de la tasa de filtración glomerular en las fases posteriores de la diabetes (19). Los ratones ACE2-KO alimentados con dietas altas en calorías, presentaron intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, lo cual fue por la angiotensina 1-7 (16). También se observó que en el tejido muscular y el adiposo de estos ratones ACE2-KO hay una disminución en la expresión génica del factor específico de miocitos 2A (MEF2A) y la expresión de la proteína GLUT4 debido a que MEF2A es un factor transcripcional que regula la expresión de GLUT4. En los ratones ACE2KO se reportó que la angiotensina 1-7 regula positivamente los niveles de mRNA de las proteínas MEF2A y GLUT4. Estos hallazgos sugieren que la señalización de angiotensina 1-7/MAS favorece la absorción de glucosa en estos tejidos (16).

Adicionalmente, estudios en ratones (C57BL6) a los que se les indujo DM tipo I (con estreptozotocina, o modelo diabético STZ) han revelado la disminución en la actividad y expresión de ACE2 en el corazón y la vasculatura (20). Por el contrario, se ha demostrado que la ACE2 aumenta en el riñón de diferentes modelos de nefropatía diabética, particularmente en el modelo diabético STZ y los ratones diabéticos no obesos (NOD). En otro estudio en ratones NOD, se demostró un aumento significativo en el suero, el páncreas y el corazón de la actividad ACE2 en comparación con los ratones a los 21 y 40 días después del inicio de la diabetes. Además, la actividad de ACE2 también aumentó en el hígado a los 40 días de diabetes en ratones NOD. Sin embargo, en los pulmones no hubo aumento significativo en la actividad de ACE2 (21). Por último, en seres humanos se ha visto que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ha reducido la incidencia de diabetes, ya que se ha demostrado que los IECA son fármacos que incrementan los

niveles de ACE2 que ejerce un efecto protector ante la progresión de esta enfermedad (19, 22).

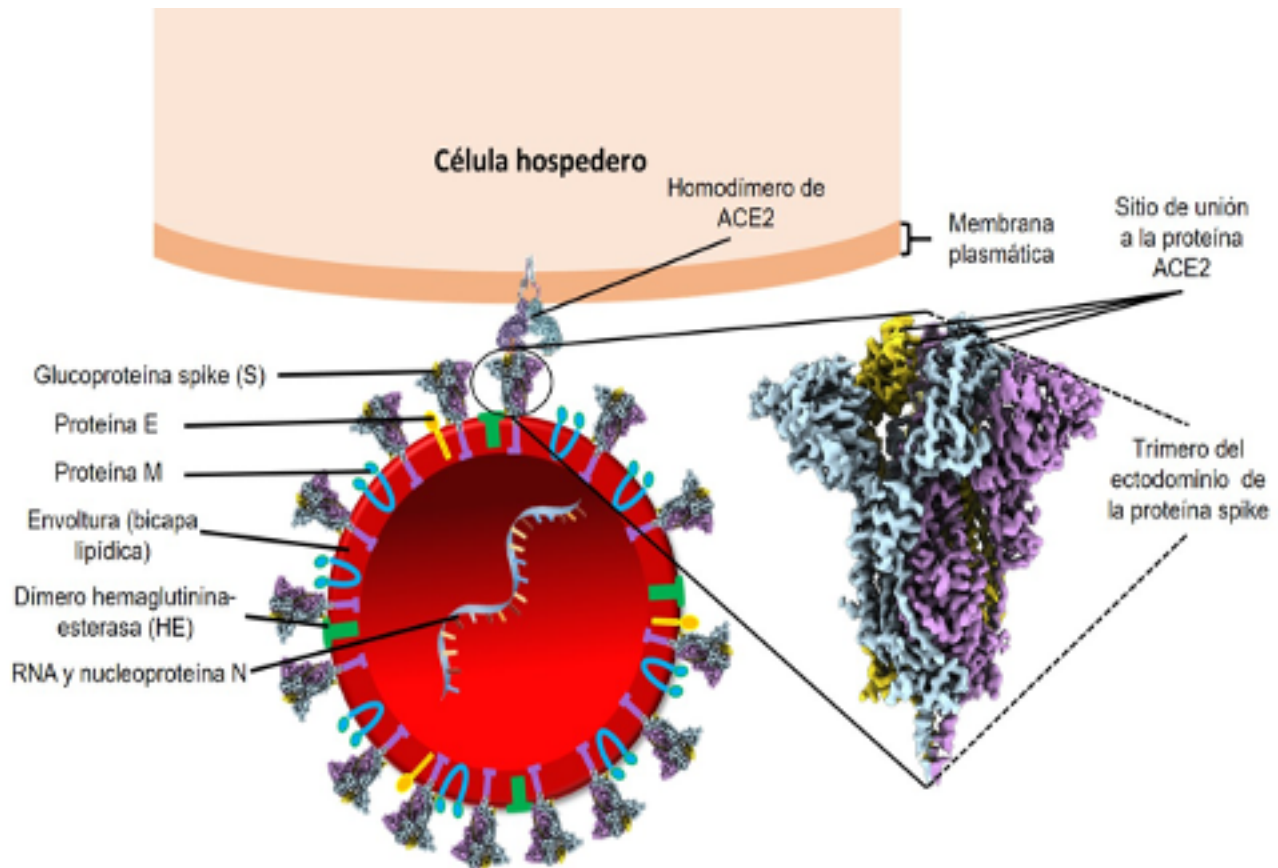
### **Alteraciones en la expresión de ACE2 en la hipertensión**

La hipertensión, también denominada como tensión arterial elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos se encuentran sometidos a una presión persistentemente alta lo que puede generar daños graves y permanentes. La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias al ser bombeadas por el corazón. Cada vez que el corazón late, bombea sangre a los vasos que la llevan a todas las partes del cuerpo. Mientras más alta es la tensión, más fuerza tiene que realizar el corazón para bombear. La presión arterial se expresa como: 1) presión arterial sistólica, que representa la tensión que ejerce la sangre sobre los vasos cuando el corazón se contrae; y 2) la presión arterial diastólica, que es la presión ejercida sobre los vasos cuando el corazón se relaja entre un latido y otro (23). La hipertensión se diagnostica cuando en al menos dos días diferentes la presión arterial sistólica es  $\geq 140$  mmHg y/o la presión arterial diastólica es  $\geq 90$  mmHg (23).

La hipertensión es un trastorno grave que incrementa de manera significativa el riesgo de sufrir cardiopatías, encefalopatías, nefropatías y otras enfermedades, se estima que en el mundo hay 1,130 millones de personas con hipertensión, y la mayoría de ellos vive en países de ingresos bajos y medianos (20). En el 2015, uno de cada cuatro hombres y una de cada cinco mujeres presentaban hipertensión, y apenas una de cada cinco personas hipertensas tiene conocimiento de su padecimiento y lo controlan. La hipertensión es una de las causas principales de muerte prematura en el mundo (23).

En México el porcentaje de la población de 20 años o más con el diagnóstico médico de hipertensión alcanza el 18.4 % que son alrededor de 15.2 millones de personas (datos recolectados hasta el 2018). Conforme incrementa la edad crece el porcentaje de población con el diagnóstico de hipertensión, principalmente a partir de los 50 años, llegando al 26.7 % en el grupo de 70 a 79 años (15). Al jugar un papel regulador negativo de la presión arterial sistémica, la ACE2 se convierte en blanco molecular atractivo para el tratamiento de la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares resultantes de un RAAS hiperactivo. En ratones con deficiencia de ACE2 se ha podido demostrar la generación de disfunción sistólica cardiaca y aumento de la presión arterial (9).

Actualmente el uso de fármacos que bloquean los receptores de angiotensina II (como



**Figura 2. Estructura de SARS-CoV-2 y su interacción con ACE2.** El virus SARS-CoV-2 está constituido principalmente por una envoltura lipídica en la que se encuentran incrustadas las proteínas estructurales como la proteína de envoltura (E), la proteína membrana (M), el dímero hemaglutinina-esterasa (HE) y la proteína Spike (S); en el interior cuenta con su material genético de ARN de hebra sencilla de polaridad positiva [(+) ssARN], con un tamaño de 27-32 kilobases. Está constituido por una nucleocápside y ésta a su vez está compuesta por (+) ssARN y la nucleoproteína. La interacción del virus con las células del organismo se da mediante el dominio RBD de la proteína spike del virus y el dominio PD de la región extracelular de la proteína ACE2. En la figura se muestra una ampliación del ectodominio de la proteína Spike obtenida a partir de Walls AC, 2020.

telmisartán, velsartán, losartán, olmesartán y candesartán) y los inhibidores de la ACE (como benazepril, enalapril, captopril y lisonipril) son los más empleados para el control de la hipertensión. La inhibición de la síntesis de angiotensina II utilizando el lisinopril aumenta la transcripción del gen ACE2 cardíaco (24). Este hallazgo sugiere que la inhibición de la actividad hidrolítica de ACE regula los niveles de mRNA de ACE2, aunque aún no se conoce el mecanismo molecular involucrado. Por otra parte, el bloqueo de los receptores AT1 con losartán, olmesartán; o bien el tratamiento de ratas con una combinación de lisinopril y losartán, indujo un aumento del mRNA y la actividad de ACE2 en el ventrículo izquierdo. Aunque el efecto predominante de la inhibición de la ACE puede asociarse a una acción combinada de inhibir la formación de angiotensina II y un aumento asociado en el metabolismo de angiotensina 1-7, la acción

antihipertensiva de los antagonistas de AT1 puede deberse principalmente al aumento del metabolismo de angiotensina II por parte de ACE2 (24).

Por último, debido a que se ha observado que la administración de enalapril disminuye la expresión de ACE, pero a su vez incrementa los niveles ACE2, se sugiere que parte del efecto farmacológico y terapéutico de enalapril se debe a una elevación de ACE2 (25).

### **Vulnerabilidad de las personas con diabetes e hipertensión ante el SARS-CoV-2**

El virus SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) compuesto de RNA monocatenario positivo es el causante de la enfermedad COVID-19 (coronavirus disease 2019) que se registró por primera vez en la provincia de Whuan, China y que se ha extendido

por el mundo generando una pandemia desde diciembre del 2019, y que al momento de escribir esta revisión ha causado más de 20.7 millones de contagios y 751 mil decesos (26).

Los principales síntomas que genera COVID-19 son fiebre, tos seca y cansancio. Otros síntomas adicionales son los dolores de cabeza y musculares, molestias por la congestión nasal, conjuntivitis, dolor de garganta, diarrea, pérdida del gusto o el olfato y las erupciones cutáneas. La mayoría de las personas (alrededor del 80 %) se recuperan de la enfermedad sin necesidad de tratamiento hospitalario; sin embargo, una de cada cinco personas con COVID-19 acaba desarrollando un cuadro grave y experimenta dificultades para respirar, lo que puede conducir a su muerte (26, 27).

Este coronavirus contiene cuatro proteínas estructurales: de espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). La proteína espiga (proteína S) es una glicoproteína que se encuentra en la superficie del SARS-CoV-2 y que participa en la entrada de la partícula viral, las células huésped, uniéndose a su receptor a través del dominio de unión al receptor (RBD) en la subunidad S1 y posteriormente, la membrana viral y el celular a través de la subunidad S2. El dominio RBD del virus reconoce el dominio PD del receptor celular ACE2 (cada PD interacciona con un RBD; Fig. 3) con el cual interacciona fuertemente para poder invadir las células (28, 29, 13).

Diversos reportes indican una mayor vulnerabilidad de las personas con inmunodeficiencias y enfermedades crónicas ante el virus SARS-CoV-2. Estudios recientes indican que la presencia de síndrome metabólico, hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular como factores de riesgo significativos para los pacientes con COVID-19, causando el mayor número de casos graves y muertes (22).

Sin embargo, no hay estadísticas precisas del efecto de los inhibidores de ACE y de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, en los niveles de ACE2 y la susceptibilidad a desarrollar un cuadro grave por COVID-19. Teóricamente, el aumento de ACE2 podría incrementar la unión del SARS-CoV-2 a las células de pulmón y sus efectos fisiopatológicos que conducen a una mayor lesión pulmonar. Paradójicamente, se ha demostrado que ACE2 protege contra lesiones pulmonares en estudios experimentales, al formar angiotensina 1-7 a partir de angiotensina II, y por lo tanto reduce la acción inflamatoria de angiotensina II, y aumenta el potencial de los efectos antiinflamatorios de angiotensina 1-7 (30). Incluso en análisis de correlación en personas hipertensas tratadas

con fármacos inhibidores de ACE, inhibidores del receptor de angiotensina II y el desarrollo de complicaciones por COVID-19, se ha observado que tienen un mejor pronóstico de recuperación respecto a los que no son tratados con este tipo de fármacos (27, 31).

### **Obesidad, expresión de ACE2 y vulnerabilidad ante SARS-CoV-2**

Se ha demostrado que la obesidad aumenta la vulnerabilidad a las infecciones y es considerada un factor de riesgo para la mortalidad relacionada con COVID-19. Algunos análisis determinaron que el índice de masa corporal (IMC) fue significativamente mayor en pacientes que desarrollaron una forma grave de infección por COVID-19, así también se encontró que aproximadamente el 48 % de las personas fallecidas tenían un IMC mayor de 25 (32, 33). Las personas con obesidad a menudo tienen estados severos de resistencia a la insulina y actividad desequilibrada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que puede ser importante para promover una enfermedad COVID-19 más grave (34, 35). Aunque se considera que la ACE2, tejido pulmonar es del SARS-CoV-2, la expresión de ACE2 en el tejido adiposo es aún mayor que en el tejido pulmonar, lo que hace que el aumento del tejido adiposo en la obesidad a SARS-CoV-2 (33). No hay datos claros con respecto a cambios en la expresión de ACE2 en personas obesas, un estudio en ratones obesos muestra que no hay cambios en la expresión de ACE2, pero si puede existir una disminución de la actividad (33, 36). La regulación del ACE2 por el sistema RAAS se ve afectada en personas obesas, debido al aumento en la formación de angiotensina II, que genera sobreactivación de RAAS, que, a su vez, promueve estrés oxidativo, la fibrosis, la producción de citocinas proinflamatorias (promoviendo procesos inflamatorios) y resistencia a la insulina (33, 35). Por lo que se podría plantear que la interacción del virus SARS-CoV-2 (mediante la proteína S) con ACE2, reduce la disponibilidad de ACE2 como regulador de la vía ACE / Ang II / AT1R, deteriorando las condiciones de las personas y exacerbando problemas inflamatorios característicos de la COVID-19 en pacientes graves.


### **Hipertensión, diabetes y obesidad son las principales comorbilidades en pacientes graves por COVID-19 en México**

México es uno de los países con mayor número de personas con enfermedades metabólicas, las cuales son de los principales problemas de salud

pública en el país, que generan pérdidas humanas y económicas. Últimos datos de ENSANUT recolectados en el 2018 a nivel nacional, registra que el porcentaje de adultos de 20 años o más con sobrepeso y obesidad es del 75.2 % (39.1 % sobrepeso y 36.1 % obesidad) alrededor de 62 millones de personas, la población con diabetes es del 10.3 % (8.6 millones de adultos de 20 años o más) y con hipertensión es del 18.4 % (15.2 millones de adultos con 20 años o más) (20). Frente a la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, se han identificado a estas enfermedades metabólicas como las principales comorbilidades que asociadas a la generación de cuadros graves y decesos por COVID-19. En México se ha determinado que el 19.8 % de los casos positivos a SARS-Cov-2 corresponden a personas hipertensas, el 18.5 % a personas con obesidad y el 16.07 % a personas con diabetes. En cuanto a las defunciones asociadas a COVID-19, las principales comorbilidades fueron la hipertensión, en el 43.1 % de los casos, la diabetes en el 37.5 % y la obesidad en el 24.7 % (37). Estos datos revelan la implicación de la preexistencia de estas enfermedades en el desarrollo

de enfermedad grave y muerte por COVID-19 en personas menores de 60 años.

### Conclusiones

Enfermedades como la diabetes, la hipertensión y la obesidad inducen una mayor susceptibilidad a desarrollar un cuadro grave e incluso conducen a la muerte debido a la enfermedad provocada por el virus SARS-CoV-2. Inicialmente se consideró que esto estaba asociado al tratamiento con fármacos que modulan positivamente la expresión y la actividad de ACE2, proteína con la cual interacciona el virus para infectar a las células. Pero actualmente no hay estudios específicos que confirmen o descarten esta relación. Se han hecho estudios estadísticos que indican que podría no estar relacionado el uso de estos fármacos con la susceptibilidad e incluso podrían tener un efecto benéfico, disminuyendo la probabilidad de desarrollar un cuadro grave de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, por lo que aún se deben realizar más investigaciones al respecto. 

## REFERENCIAS

1. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Penninger J M. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005; 436(7): 112–6.
2. Xia H, & Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: Central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 12(3): 170–5.
3. Guignabert C, De Man F, & Lombès M. ACE2 as therapy for pulmonary arterial hypertension: The good outweighs the bad. *Eur Respir J*. 2018; 51(18):1–5.
4. Feng Y, Xia H, Santos RA, Speth R, & Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: A new target for neurogenic hypertension. *Exp Physiol*. 2010; 95(5):601–6.
5. Marian AJ. The discovery of the ACE2 gene. *Circ Res*. 2013; 112(10):1307–9.
6. 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.
7. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000 87(5): 1-9.
8. Towler P, Staker B, Prasad SG, Menon S, Tang J, Parsons T, Pantoliano MW. ACE2 X-Ray Structures Reveal a Large Hinge-bending Motion Important for Inhibitor Binding and Catalysis. *J. Biol. Chem*. 2004; 27(17): 17996–18007.
9. Patel VB, Parajuli N, & Oudit GY. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clin. Sci*. 2014; 126(7): 471–82.
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, & van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203(2): 631–7.



11. National Center for Biotechnology Information. ACE2 angiotensin I converting enzyme 2 [Homo sapiens (human)] [Internet]. Citada 2020 mayo 21 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59272>
12. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, & Sui J. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426:450-4.
13. Yan R, Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, & Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367(6485):1444-8.
14. Pereira L, Ruiz-Hurtado G, Rueda A, Mercadier JJ, Benitah JP, Gómez AM. Calcium signaling in diabetic cardiomyocytes. *Cell Calcium*. 2014; 56(5): 372-80.
15. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). Presentación de resultados (hipertensión y diabetes en personas de 20 años o más). Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) e Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), citado el 2020 mayo 26. [https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut\\_2018\\_presentacion\\_resultados.pdf](https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf)
16. Takeda M, Yamamoto K, Takemura Y, Takeshita H, Hongyo K, Kawai T, Rakugi H. Loss of ACE2 exaggerates high-calorie diet-induced insulin resistance by reduction of GLUT4 in mice. *Diabetes*. 2013; 62(1):223-33.
17. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW, & Herzenberg AM. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74(12):1610-6.
18. Wang L, Liang J, & Leung PS. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis regulates the development of pancreatic endocrine cells in mouse embryos. *PLoS ONE*. 2015; 10(6):1-17.
19. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, & Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: Insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 2003; 107(9):1291-96.
20. Tikellis C, Pickering R, Tsorotes D, Du XJ, Kiriazis H, Nguyen-Huu TP, Thomas MC. Interaction of diabetes and ACE2 in the pathogenesis of cardiovascular disease in experimental diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 123(8):519-29.
21. 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*. 2017; 18(3): 1-13.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-62.
23. Organización Mundial de la Salud (OMS). Hypertension [Internet]. Citada 2020 mayo 23. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
24. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005; 111(20): 2605-10.
25. Yang Z, Yu X, Cheng L, Miao LY, Li HX, Han LH, & Jiang W P. Effects of enalapril on the expression of cardiac angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 in spontaneously hypertensive rats. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013; 106(4):196-201.
26. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus disease (COVID-19). Situation report-207 [Internet]. Citada 2020 agosto 15. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200814-covid-19-sitrep-207.pdf?sfvrsn=2f2154e6\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200814-covid-19-sitrep-207.pdf?sfvrsn=2f2154e6_2)
27. Zhou P, Yang XLou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Shi ZL, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-3.
28. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17, 613-20.
29. Song, W, Gui M, Wang X, & Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLOS Pathog*. 2018; 14(8): 1-19.
30. Wang B, Li R, Lu Z, & Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19 : Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(7): 6049-57
31. Zhang P, Zhu L, Cai 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*. 2020; 126(12): 1671-81.
32. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease

- 2019 - COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69: 458-464
33. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020;21(6):1-2
35. Akoumianakis I, Filippatos T. The renin-angiotensin-aldosterone system as a link between obesity and coronavirus disease 2019 severity. *Obes Rev.* 2020; 10(1111):1-8
34. Gupte, Manisha, "ROLE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME 2 (ACE2) IN OBESITY-ASSOCIATED HYPERTENSION". (2011). University of Kentucky Doctoral Dissertations. Pp.120-179
36. Pinheiro TA, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, et al. Obesity and malnutrition similarly alter the renin-angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *J Nutr Biochem.* 2017; 48:74-82.
37. Gobierno de México. Covid-19 México (información general) [internet]. Citada 2020 julio 23. <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView>
38. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-292.