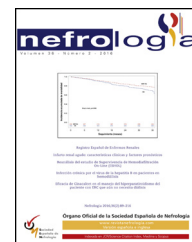




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Editorial

Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-CoV-2: una propuesta terapéutica

Angiotensin II suppression in SARS-CoV-2 infection: a therapeutic approach

José María Lamas-Barreiro^{a,*}, Mario Alonso-Suárez^a, Jorge Julián Fernández-Martín^b y Jesús Ángel Saavedra-Alonso^a

^a Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^b Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

El sistema renina-angiotensina (SRA) es un conocido regulador de la función cardiovascular, implicado en la hipertensión arterial, enfermedad renal, cardíaca, arteriosclerosis, diabetes y patología pulmonar^{1,2}.

Se ha comprobado que el virus SARS-CoV-2, como otros coronavirus, se introduce en las células pulmonares acoplándose a la enzima convertidora de angiotensina II (ECA2)^{3,4}, que forma parte importante del SRA. Esta enzima, expresada en diversos tejidos humanos⁵, parece tener como función principal mantener el equilibrio entre los efectos vasoconstrictores, proinflamatorios, proliferativos, profibróticos y oxidantes de este sistema y sus antagonistas, mediante la degradación y disminución de la producción de angiotensina II y la formación de angiotensina 1-7⁶⁻⁸ (fig. 1). Parece que la principal regulación de la ECA2 sobre la angiotensina II sería la degradación directa, puesto que se ha estimado que este efecto es 400 veces mayor que el que tiene sobre la angiotensina I⁹.

En los últimos años se han publicado distintos estudios sobre los posibles efectos beneficiosos que podría tener la ECA2 a nivel cardiovascular, renal y pulmonar¹⁰⁻¹³, que se han relacionado con su efecto supresor de la angiotensina II. Imai et al.¹³ observaron que la angiotensina II empeoraba el distress respiratorio en distintos modelos experimentales y que esta mala evolución mejoraba con el bloqueo del receptor 1 de

la angiotensina II (AT1). También observaron que la evolución era peor si se producía un descenso en la expresión de ECA2, como sucedía en las infecciones por coronavirus, argumentando que esta evolución desfavorable sería debida en parte a un descenso de la regulación de la angiotensina II por esta enzima.

En esta línea, Gurwitz¹⁴ y otros autores^{15,16} sugieren que los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) podrían tener un efecto beneficioso en la evolución pulmonar de la infección por SARS-CoV-2, bien directamente por su capacidad de aumentar los niveles de ECA2, contrarrestando la disminución de niveles producidos por el virus, o bien bloqueando el receptor AT1 e impidiendo así la acción de un posible exceso de angiotensina II, cuyos efectos nocivos a nivel pulmonar han sido descritos en las neumonías por los virus SARS-CoV-2¹⁵ e influenza A aviar¹⁷.

En un estudio experimental en ratas, Ferrario et al.¹⁸ encuentran datos discordantes sobre el efecto del inhibidor de la ECA (IECA) lisinopril y el ARA II losartán en la expresión del mRNA del ECA2 y la actividad de esta enzima, observando que ambos aumentan la expresión del mRNA del ECA2, aunque solo el losartán, pero no el lisinopril, aumenta su actividad. Basándose en este estudio y en que los pacientes con mayor riesgo cardiovascular infectados por el virus SARS-CoV-2

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose.maria.lamas.barreiro@sergas.es (J.M. Lamas-Barreiro).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.006>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

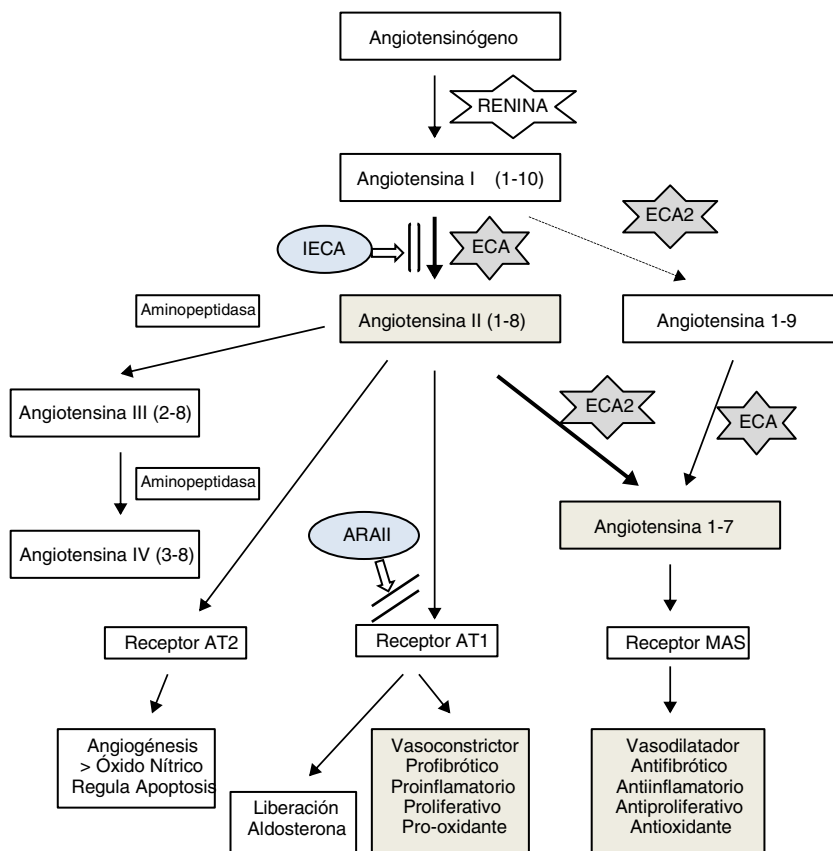


Figura 1 – Esquema del sistema renina-angiotensina. ARA II: antagonista del receptor AT1; AT1: receptor 1 de angiotensina II; AT2: receptor 2 de angiotensina II; ECA: enzima convertidora de angiotensina; ECA2: enzima convertidora de angiotensina II; IECA: inhibidor de la ECA; MAS: receptor de ensamblaje mitocondrial.

parecen tener peor evolución, Sommerstein y Gräni sugieren que el tratamiento con los IECA podría tener un efecto desfavorable en estas circunstancias¹⁹. En cambio, en estudios realizados en humanos no se ha encontrado asociación entre la utilización de IECA o ARA II y los niveles de ECA2²⁰.

Se podría también interpretar, en la línea de Imai et al.¹³, que la peor evolución ante la infección por el virus SARS-CoV-2 de los pacientes con más riesgo cardiovascular (hipertensos, diabéticos, ancianos y aquellos con mayor morbilidad cardíaca)²¹ podría deberse a que tendrían unos niveles más elevados de angiotensina II y que la ECA2 estaría elevada secundariamente a ello para degradarla y reducir así sus efectos nocivos pulmonares. Otro dato que apoyaría la existencia de un exceso de angiotensina II en este proceso es el hecho de que tanto los pacientes con infección por SARS-CoV-2 como los que han sobrevivido a la infección por SARS-CoV tienen mayor incidencia de hipertensión arterial, problemas cardiovasculares y trastornos del metabolismo de la glucosa²².

En esta hipótesis, el bloqueo de la producción de angiotensina II con los IECA podría ser una alternativa para disminuir sus niveles y su potencial inflamatorio a nivel pulmonar y secundariamente la expresión de ECA2, lo que dificultaría la infectividad del virus en las primeras fases de la enfermedad y en los contactos, al disminuir los receptores disponibles para que el virus SARS-CoV-2 pueda entrar en las células.

En estudios experimentales se ha observado que ratones knock-out para ECA2 no son infectados por estos virus¹³. Se ha propuesto también que los IECA podrían alterar en parte la estructura de la enzima por su similitud con la ECA, dificultando también así la adhesión del virus⁵.

Con respecto a los cuadros clínicos más severos, los datos son más contradictorios, puesto que está descrito que el descenso de la actividad de la ECA2, ocasionada por el virus, podría aumentar la lesión pulmonar, aunque en estas circunstancias el posible beneficio de la ECA2 podría deberse a que aumenta la degradación de la angiotensina II, que estaría elevada por un defecto en su regulación y un aumento de la actividad de la renina estimulado por la hipoxia. Estos cuadros, que afectan a entre un 5 y un 10% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, se caracterizan por una inflamación aguda devastadora con expresión pulmonar predominante (neumonías, hipoxia y *distress* respiratorio grave) y probablemente están relacionados con diferentes expresiones de interferón, patrones de citoquinas y otros mecanismos moleculares desconocidos, que explicarían las diferentes presentaciones clínicas, independientemente de la edad de los pacientes²³.

Es interesante resaltar que hay diferencias interindividuales en la conformación de la ECA y de sus efectores acompañantes. Distintos estudios han mostrado la

importancia farmacogenómica de las 3 variantes de sintetasas endoteliales de óxido nítrico (eNOS) sobre las respuestas de la inhibición de la ECA. La variabilidad genética de los genes eNOS o de los genes que contribuyen a su activación podría afectar la respuesta de los IECA. Uno de estos estudios se ha centrado en pacientes hipertensos tratados con el IECA enalapril²⁴.

Los efectos beneficiosos de la inhibición de la ECA a nivel pulmonar se han demostrado en diversos estudios, tanto a nivel experimental —efecto antiinflamatorio del enalapril en un modelo animal de toxicidad pulmonar inducida²⁵ y del perindopril, otro IECA, en la afectación pulmonar secundaria a sepsis²⁶— como clínico, mediante un metaanálisis en el que se observa un efecto protector de los IECA en el riesgo de neumonías²⁷.

El efecto clínico de los IECA y ARAII en pacientes con COVID-19, que precisan ingreso hospitalario, está siendo evaluado en un estudio en marcha en el King's College Hospital and Princess Royal University Hospital de Londres²⁸. En sus resultados preliminares no observan una peor evolución en los pacientes tratados con IECA con respecto a los que no toman estos fármacos, e incluso apuntan a que parecen tener una evolución más favorable. Con respecto a los ARAII, todavía no han podido extraer conclusiones por el escaso número de casos analizado.

Independientemente de otras opciones terapéuticas más específicas: antivirales, bloqueo directo de la ECA2, tratamiento con ECA2 recombinante para intentar saturar la capacidad de unión del virus al mismo, vacunas y otros^{29,30}, la opción propuesta debería ser considerada porque se trata de una terapia muy conocida, accesible y segura, si se administra de forma controlada, que podría ayudarnos a reducir la extensión y los efectos de la infección.

En una primera fase, sería necesario, como comentan otros autores^{13,18}, analizar lo antes posible los datos epidemiológicos disponibles de los pacientes infectados, respecto a su evolución e historial de toma de fármacos antihipertensivos, pero simultáneamente sería conveniente plantear estudios prospectivos aleatorizados en las infecciones iniciales en los que una de las ramas incluya, además del tratamiento considerado más idóneo para cada caso, la asociación de un IECA, con un control clínico estricto de estos pacientes, en la línea de los ya iniciados por otros investigadores.

Es necesario continuar desarrollando la investigación encaminada a mejorar el conocimiento sobre la correlación existente entre los niveles de angiotensina II y la actividad de la ECA2 en distintos tejidos: pulmonar, cardíaco y renal, puesto que parece que el grado de actividad de los componentes del SRA puede variar entre distintos órganos y con respecto a los niveles plasmáticos. Además, deberá aclararse si el posible efecto beneficioso descrito con los niveles más altos de ECA2 se debe a una mayor degradación de la angiotensina II y aumento de angiotensina 1-7 o a una acción a través de otras vías metabólicas.

Consideramos también que es muy importante disponer lo antes posible de resultados de estudios reglados y sistematizados sobre los efectos del bloqueo de la angiotensina II u otros componentes del SRA en la infección por SARS-CoV-2, puesto que la falta de evidencia científica sobre esta cuestión está haciendo que proliferen una gran cantidad de literatura

científica con opiniones muy dispares sobre los posibles efectos de los fármacos que interfieren con este sistema, basadas solo en estudios experimentales con muchas limitaciones, como algunos de los ya referidos, y en interpretaciones subjetivas^{31,32}; llegando incluso a proponerse formalmente, creemos que de forma precipitada, actuaciones contrarias al posicionamiento de las sociedades científicas y la Agencia Europea del Medicamento sobre la utilización de estos medicamentos en caso de afectación por COVID-19³³.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A la Dr. Sara Lamas-Alvarez por sus interesantes sugerencias y aportaciones para mejorar la redacción y comprensión del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tikellis C, Thomas MC. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is a key modulator of the renin angiotensin system in health and disease. *Int J Pept.* 2012;2012:256294, <http://dx.doi.org/10.1155/2012/256294>.
2. Van Buren PN, Toto R. Hypertension in diabetic nephropathy: epidemiology, mechanisms, and management. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011;18:28-41, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ackd.2010.10.003>.
3. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol.* 2020;94:e00127-20, <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.00127-20>.
4. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Gui Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367:1444-8, <http://dx.doi.org/10.1126/science.abb2762>.
5. Chen Y, Guo Y, Pan Y, Zhao ZJ. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;525:135-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.02.071>.
6. Soler MJ, Lloverasa J, Batlle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc).* 2008;131:230-6, <http://dx.doi.org/10.1157/13124619>.
7. Nieto J, Robles NR, Liébana A. El sistema renina-angiotensina: ¿hasta dónde se expande?, ¿es posible bloquearlo? *Nefrología Sup Ext.* 2011;2:48-56, <http://dx.doi.org/10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11073>.
8. Santeliz-Contra H, Romano-Estrada L, González-Chávez A, Hernández-Hernández H. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y su papel funcional más allá del control de la presión arterial. *Rev Mex Cardiol.* 2008;19:21-9.
9. 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;277:14838-43, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M200581200>.
10. 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;13:e0198144, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0198144>.
11. Wysocki J, Ye M, Rodriguez E, González-Pacheco FR, Barrios C, Evora K, et al. Targeting the degradation of angiotensin ii with recombinant ACE2: prevention of angiotensin ii-dependent hypertension. *Hypertension*. 2010;55:90–8, <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138420>.
 12. Danilczyk U, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme II in the heart and the kidney. *Circ Res*. 2006;98:463–71, <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.0000205761.22353.5f>.
 13. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64:2006–12, <http://dx.doi.org/10.1007/s00018-007-6228-6>.
 14. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.21656>.
 15. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia. *Chin J Tuberc Respr Dis*. 2020;43:219–22, <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.016>.
 16. Phadke M, Saunik S. Use of angiotensin receptor blockers such as telmisartan, losartan in nCoV Wuhan coronavirus infections—Novel mode of treatment. Rapid response to: The emerging novel coronavirus outbreak. *BMJ*. 2020;368:m406, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m406>.
 17. 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*. 2014;4:7027, <http://dx.doi.org/10.1038/srep07027>.
 18. 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*. 2005;111:2605–10, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>.
 19. Sommerstein R, Gräni C. ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-19. Rapid response to: Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ*. 2020;368:m810, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m810>.
 20. 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;19:1280–7, <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euw246>.
 21. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 22. Zheng Y, Ma Y, Zhang J, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:259–60, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
 23. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (CoV-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020;34:1, <http://dx.doi.org/10.23812/CONTI-E>.
 24. Silva PS, Fontana V, Luizon MR, Racchini R, Silva WAJr, Biagi C, et al. eNOS and BDKRB2 genotypes affect the antihypertensive responses to enalapril. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:167–77, <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-012-1326-2>.
 25. Wang SL, Yuan B, Dan QQ, Yang XY, Meng BL, Zhang YH. Effects of enalapril on IL-1beta, IL-6 expression in rat lung exposure to acrolein. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010;41:1003–100, 1038.
 26. Kostakoglu U, Topcu A, Atak M, Tumkaya L, Mercantepe T, Uydu HA. The protective effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor against cecal ligation and puncture-induced sepsis via oxidative stress and inflammation. *Life Sci*. 2020;241:117051, <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2019.117051>.
 27. Caldeira D, Alarcão J, Vaz-Carneiro A, Costa J. Risk of pneumonia associated with use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e4260, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e4260>.
 28. Bean D, Kraljevic Z, Searle T, Bendayan R, Pickles A, Folarin A, et al. Treatment with ACE-inhibitors is associated with less severe disease with SARS-Covid-19 infection in a multi-site UK acute Hospital Trust. *medRxiv*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.07.20056788>.
 29. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res*. 2020;9:72, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.22211.2>.
 30. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46:586–90, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
 31. Mourad JJ, Levy BI. Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:313, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0368-x>.
 32. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. Reply to: 'Interaction between RAAS inhibitors and ACE2 in the context of COVID-19'. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17:313–4, <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0369-9>, 2020.
 33. Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in covid-19. *BMJ*. 2020;369:m1313, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1313>.