

COVID-19 y enfermedad cardiovascular

Sistema renina-angiotensina-aldosterona y COVID19. Implicaciones clínicas

Pedro Caravaca Pérez^{a,b}, Laura Morán Fernández^{a,b}, María Dolores García-Cosío^{a,b}
y Juan F. Delgado^{a,b,c,*}

^a Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre; Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 Octubre (imas12), Madrid, España

^b Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^c Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (UCM), Madrid, España

Palabras clave:

COVID-19

Sistema renina-angiotensina

Inhibidores del sistema renina-angiotensina

Keywords:

COVID-19

Renin-angiotensin system

Renin -angiotensin system inhibitors

RESUMEN

La pandemia ocasionada por la rápida expansión del SARS-CoV-2 ha producido la mayor crisis sanitaria de la época moderna. La estrecha relación del virus con la enzima de conversión de la angiotensina ha suscitado un torrente de especulaciones por el posible papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la regulación de la infección. La alerta generada ha cuestionado el empleo de fármacos inhibidores del SRAA, tanto los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina como los antagonistas del receptor de la angiotensina II. Esta situación ha motivado la publicación de varios estudios que no han encontrado asociación entre el uso de inhibidores del SRAA y una mayor susceptibilidad a la infección o a una peor evolución clínica.

En esta revisión se abordan los aspectos más relevantes de la interacción del SARS-CoV-2 con el SRAA y las implicaciones clínicas en torno al uso de inhibidores del SRAA durante la pandemia.

The renin-angiotensin-aldosterone system and COVID-19. Clinical implications

ABSTRACT

The pandemic caused by the rapid spread of the SARS-CoV-2 virus has produced the greatest health crisis of modern times. The close relationship between the virus and angiotensin-II converting enzyme has provoked a torrent of speculation about the possible role of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in mediating infection. The subsequent alarm has raised questions about the use of RAAS inhibitors, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-II receptor blockers. The result has been the publication of several studies that have failed to find an association between the use of RAAS inhibitors and greater susceptibility to infection or a worse clinical outlook. This review considers the most significant aspects of the interaction between SARS-CoV-2 and the RAAS and the clinical implications of using RAAS inhibitors during the pandemic.

INTRODUCCIÓN

El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) es el nuevo coronavirus causante de la enfermedad denominada enfermedad coronavírica de 2019 (COVID-19). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la situación de pandemia ante la rápida expansión de la enfermedad. España ha sido una de las zonas del mundo más castigadas, con gran número de casos y fallecimientos. Las primeras observaciones epidemiológicas pusieron de manifiesto la alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV), especialmente hipertensión arterial (HTA), en pacientes con afección grave por COVID-19. La comorbilidad cardiovascular se asoció con un mayor riesgo de complicaciones y muerte hospitalaria¹. En la búsqueda de una explicación, se ha involucrado al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) debido a su estrecha relación con el virus². Esta hipótesis ha llegado a cuestionar

el empleo de fármacos inhibidores del SRAA (iSRAA) durante la pandemia^{2,4}. La polémica desatada ha producido una ingente publicación de trabajos científicos que han intentado aclarar la cuestión de si los iSRAA se asocian con una mayor infección por SARS-CoV-2 y una peor evolución de la enfermedad.

Esta revisión pretende dar una visión global del problema, prescindiendo especial atención a la compleja interrelación del virus con el SRAA y a la evidencia que se ha generado en torno al uso de iSRAA.

SARS-CoV-2 Y SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

El SRAA tiene un papel esencial en la homeostasis del sistema cardiovascular a través de sus efectos en la regulación de la presión arterial y el equilibrio electrolítico⁵. En su vía clásica, la renina degrada el angiotensinógeno en angiotensina I, que posteriormente se convierte en angiotensina II por acción de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) (figura 1). La angiotensina II, principal efector del SRAA, es un potente agente vasoconstrictor que además induce hipertrofia y fibrosis en el tejido miocárdico. La desregulación del SRAA induce inflamación y remodelado estructural, lo que interviene de manera decisiva en la génesis de las ECV.

*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. Córdoba s/n, 28041 Madrid, España.

Correo electrónico: juan.delgado@salud.madrid.org (J.F. Delgado).

Abreviaturas

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II
 ECA2: enzima de conversión de la angiotensina II
 IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina
 iSRAA: inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

SARS-CoV-2 Y ECA2

El SARS-CoV-2 tiene una estrecha relación con el SRAA, a través de la enzima de conversión de la angiotensina II (ECA2)⁶. La ECA2 es un péptido ubicuo, altamente representado en la superficie de células epiteliales del alvéolo pulmonar, células del endotelio vascular y en el epitelio intestinal⁷. El virus emplea esta enzima como receptor funcional para introducirse en las células del tracto respiratorio y facilitar la infección⁸. La proteína S (*spike protein*) del virus contiene el dominio de unión al receptor de ECA2 y, con la ayuda de la serina proteasa TMPRSS2, permite la fusión de ambas membranas y de esta manera permite la entrada del genoma viral en el interior celular (figura 1).

La ECA2 es fundamental en la actividad del SRAA, ya que es un elemento clave en la respuesta contrarreguladora ante la activación del SRAA⁹. La ECA2 degrada la angiotensina II para producir angiotensina (1-7) y en menor medida convierte la angiotensina I en angioten-

sina (1-9). Estos péptidos presentan propiedades vasodilatadoras, antioxidantes y antiinflamatorias, lo que atenúa los efectos deletéreos de la angiotensina II¹⁰. Estos efectos cardioprotectores representan una potencial diana terapéutica para el tratamiento de las ECV.

En modelos experimentales realizados con el SARS-CoV, causante del brote epidémico en 2003, se observó que la infección por el virus produce una disminución de la ECA2, resultado de su unión a la proteína S¹¹. De manera secundaria, la regulación a la baja de la ECA2 ocasiona una mayor concentración de angiotensina II y un mayor daño pulmonar que se reduce mediante el bloqueo del receptor 1 de la angiotensina II (AT1). Estos hallazgos indican que la activación pulmonar del SRAA participa en la patogenicidad del virus por su capacidad para amplificar la respuesta inflamatoria y contribuir al daño pulmonar^{12,13}. Aunque estos hallazgos no se han confirmado en la infección por SARS-CoV-2, dada la similitud de ambos virus es plausible que también produzca una regulación a la baja de la ECA-2.

iSRAA Y COVID-19

El empleo de fármacos iSRAA está ampliamente extendido y son la primera línea de tratamiento de multitud de ECV y nefropatías¹⁴. Se ha demostrado que protegen y revierten el daño cardiovascular y renal debido a sus potentes efectos antiarterioescleróticos, antiproliferativos y antiinflamatorios. Los inhibidores de la ECA (IECA) y los antagonistas del receptor 1 de la angiotensina II (ARAII) son los fármacos más usados de esta familia terapéutica.

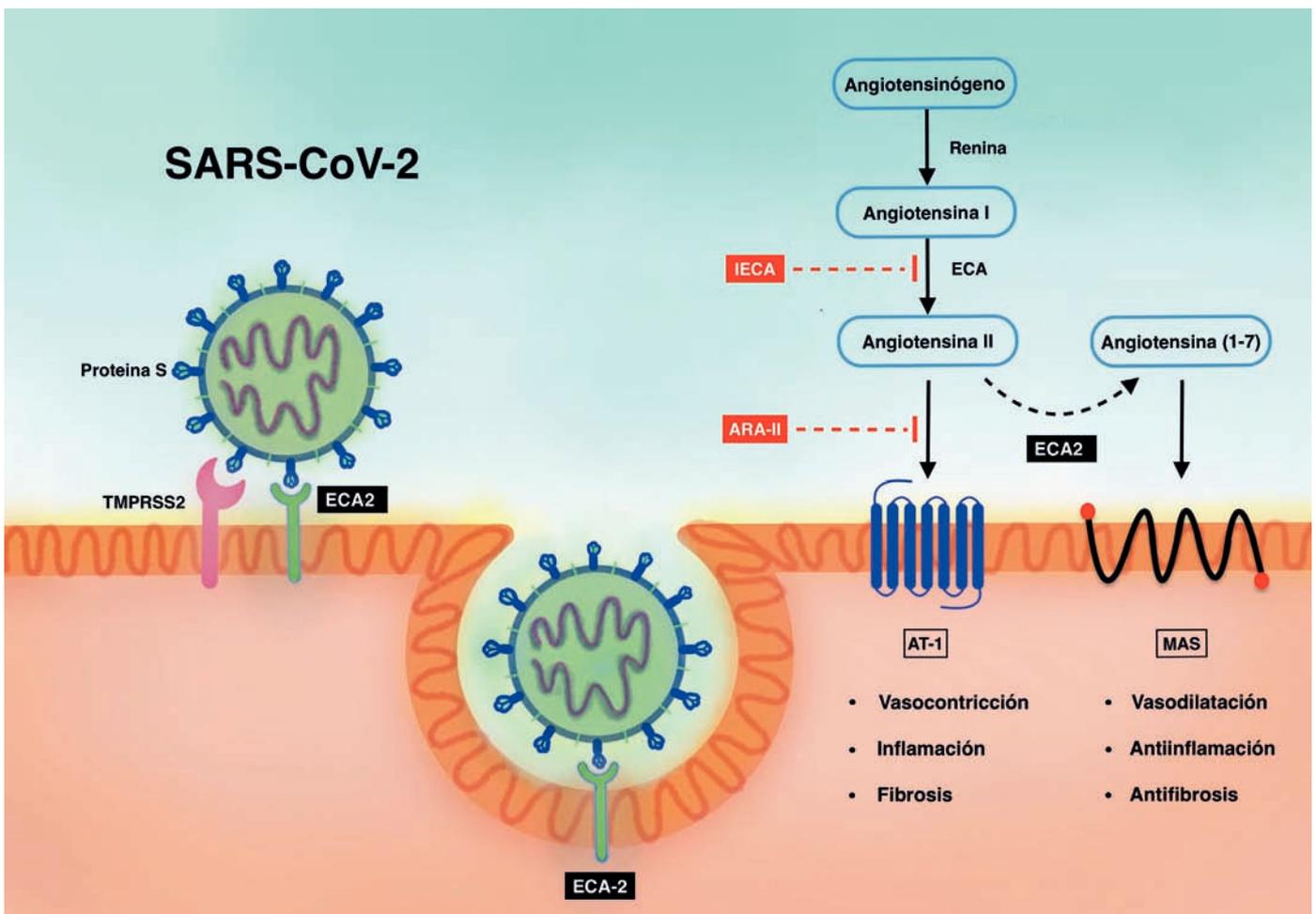


Figura 1. Relación entre el SARS-CoV-2 y el SRAA. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; AT-1: receptor tipo 1 de la angiotensina II; ECA: enzima de conversión de la angiotensina I; ECA2: enzima de conversión de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la ECA; MAS: receptor acoplado a proteína G; SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TMPRSS2: proteasa transmembrana de serina 2 asociada con la superficie del huésped.

Efectos de los iSRAA en la ECA2

Debido a que los IECA y ARA-II actúan a diferentes niveles en el SRAA, sus efectos en la expresión de la ECA2 y la concentración de angiotensina II se presumen distintos. En estudios animales, el tratamiento con IECA produce una disminución de la ECA que no afecta directamente a la actividad de la ECA2. Como consecuencia, disminuye significativamente la angiotensina II y aumenta la angiotensina (1-7)¹⁵⁻¹⁷. Por el contrario, se ha observado que el tratamiento con ARA-II sí incrementa la actividad de la ECA2, además de aumentar la concentración de angiotensina II y angiotensina (1-7)^{16,18,19}. Es importante destacar que la concentración plasmática de la ECA2 puede no ser un indicador fiable de la actividad del receptor de membrana, ya que a este lo regula de manera independiente la proteasa ADAM17²⁰. Los resultados contradictorios de los diferentes modelos experimentales, junto con la heterogénea expresión de la ECA2 en los tejidos y la difícil traslación a la fisiología humana, hacen que sea extremadamente complejo predecir el efecto de los diferentes iSRAA en la actividad de la ECA2.

Recientemente, en un subanálisis del estudio BIostat-CHF, se realizaron mediciones de la ECA2 plasmática en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC)²¹. Al contrario que en los trabajos previos, no se observó un incremento de la ECA2 en pacientes en tratamiento con IECA o ARA-II, mientras que sí se observó con los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM).

COVID-19 y enfermedad cardiovascular

En los trabajos iniciales se ha observado una alta prevalencia de ECV (enfermedad coronaria, IC y enfermedad renal crónica) en pacientes con COVID-19. Un metanálisis de población de China con 1.576 pacientes con COVID-19 mostró unas prevalencias de HTA, diabetes mellitus y ECV del 21,1, el 9,7 y el 8,4% respectivamente²². Las ECV se han asociado de manera recurrente con una manifestación más grave de la enfermedad, mayores complicaciones y una elevada mortalidad²²⁻²⁵. En el metanálisis de Li et al.²⁶, el antecedente de HTA y ECV incrementó por 2 y por 3 el riesgo de tener una infección más grave con necesidad de ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI). Todavía se desconocen los mecanismos precisos que intervienen en esta asociación²⁴.

Controversia sobre los efectos de los iSRAA en la COVID-19

Desde el inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, ha surgido un profundo dilema alrededor del empleo de los iSRAA²⁷. Varios autores mostraron su preocupación por el potencial riesgo de estos fármacos en favorecer la infección y su virulencia²³. Pese a que estas especulaciones no están fundamentadas en evidencia sólida, llegaron a publicarse trabajos con algoritmos que recomendaban suspender el tratamiento en determinadas situaciones²⁸. Rápidamente, las principales sociedades científicas respondieron con varios comunicados advirtiendo de los serios riesgos para la salud que conllevaba la suspensión del tratamiento con iSRAA^{29,30}. En España, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha difundido varias notas informativas durante la pandemia, con información actualizada sobre el problema y con recomendaciones basadas en la evidencia disponible³¹. En el otro sentido, también se han publicado trabajos que defienden un posible papel protector de los iSRAA, por su capacidad para atenuar los efectos negativos de la infección y disminuir la respuesta inflamatoria^{32,33}. Las 2 principales hipótesis sobre el impacto del tratamiento con iSRAA son:

1. Efectos dañinos de los iSRAA: según esta teoría, los iSRAA predisponen a padecer una enfermedad más grave. Se fundamenta en el aumento de expresión de la ECA (*upregulation*) observado en estudios previos^{16,18}. Este hecho aumentaría los receptores disponibles

para facilitar la infección y favorecería su agresividad^{33,34,35}. Esta hipótesis explicaría las altas prevalencias de HTA, diabetes y ECV en pacientes con una manifestación grave de la enfermedad respecto a aquellos con un curso leve²⁴.

2. Efectos beneficiosos de los iSRAA: la infección por el virus condiciona una regulación a la baja (*downregulation*) de la ECA2, lo que favorece una producción excesiva de angiotensina II y la consecuente amplificación de la respuesta inflamatoria y el daño pulmonar³². El tratamiento con ARA-II podría ser protector por 2 mecanismos complementarios: aumento de la expresión de la ECA2 (*upregulation*), con la consecuente degradación de la angiotensina II a angiotensina (1-7), y por otro lado podría contrarrestar los efectos deletéreos de la angiotensina II mediante el bloqueo de los receptores AT1¹¹.

Impacto clínico del uso de iSRAA en la COVID-19

La controversia suscitada en torno al uso de los iSRAA durante la pandemia ha generado una respuesta rápida y eficiente de la comunidad científica, con la publicación de numerosos trabajos que han intentado responder a la cuestión de si los iSRAA se asocian con mayor riesgo de infección y peor evolución clínica (tabla 1).

Reynolds et al.³⁶ evaluaron la relación entre varios fármacos antihipertensivos (iSRAA, bloqueadores beta, diuréticos tiazídicos y antagonistas del calcio) y la probabilidad de contraer la infección por SARS-CoV-2. Para ello analizaron los registros electrónicos de salud de 12.594 pacientes en la ciudad de Nueva York y realizaron un análisis de propensión emparejando a todos los pacientes que se realizaron un test de cribado de la COVID-19 con aquellos con HTA. El tratamiento previo con iSRAA, incluidos IECA y ARA-II, no se asoció con un mayor riesgo de infección ni de sufrir una afección grave por la COVID-19. En la misma línea, Mancía et al.³⁷ realizaron un estudio de casos y controles con 6.272 pacientes con infección por SARS-CoV-2 a los que se emparejó con 30.759 controles según la edad, el sexo y el lugar de residencia. Se observó un mayor uso de iSRAA entre los pacientes con infección debido a la mayor prevalencia de ECV, pero no se observó asociación entre el uso de iSRAA y un curso más agresivo de la enfermedad. Estos resultados confirman que la mayor prevalencia de ECV en pacientes con COVID-19 refleja una peor condición de salud que los hace más vulnerables a la enfermedad y a una evolución más agresiva. Mehra et al.⁴⁰ analizaron los datos de 8.910 pacientes hospitalizados con COVID-19 procedentes de 169 hospitales de Asia, Europa y América, con una mortalidad hospitalaria del 5,8%. Los factores que se asociaron con mayor mortalidad fueron la edad > 65 años, cursar con enfermedad coronaria, IC o EPOC y el tabaquismo. No se observó un mayor riesgo de mortalidad asociado con la toma previa de IECA o ARA-II. Por último, Zhang et al.⁴² observaron una menor mortalidad en 1.128 pacientes hipertensos en tratamiento con iSRAA hospitalizados en 9 centros de la provincia de Hubei (China), lo que indica un posible beneficio clínico.

Pese a que aún no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados y que toda la evidencia se sustenta en estudios observacionales^{36-37,40-42}, el mensaje es contundente: «no hay evidencia de que el uso de iSRAA produzca mayor daño en pacientes con COVID-19».

ECA-2: diana terapéutica en la COVID-19

La unión de la proteína S al receptor de ECA2 es un paso clave para la infección por SARS-CoV-2. Bloquear la unión de proteínas S a la ECA2 podría ser una diana terapéutica efectiva para el tratamiento de la infección⁴³. Son numerosas las moléculas candidatas por su capacidad de intervenir en el proceso e inhibir la proliferación viral. La emodina⁴⁴, la nicotinamida⁴⁵ y la promazina⁴⁶ podrían bloquear la interacción entre la proteína S y la ECA2 al competir por el sitio de unión de estas.

Tabla 1

Principales estudios que evalúan los efectos del uso de iSRAA en el riesgo y la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

Autor	Tipo estudio	Población, n	Efectos de los iSRAA	Conclusiones
<i>Riesgo infección</i>				
Reynolds ³⁶	Estudio basado en datos de los registros electrónicos de salud	12.594 pacientes con test de cribado de COVID-19 en Nueva York	Sin diferencias de infección según prescripción de iSRAA: 0,5 (-2,6 a 3,6)	Los iSRAA no se asocian con mayor riesgo de infección
Mancia ³⁷	Estudio de casos y controles emparejados	6.272 pacientes con COVID-19 y 30.759 controles en Lombardía	IECA, OR = 0,96 (0,87-1,07) ARA-II, OR = 0,95 (0,86-1,05)	
de Abajo ³⁸	Estudio de casos y controles emparejados	1.139 pacientes con COVID-19 y 30.759 controles en Madrid	IECA, OR = 0,80 (0,64-1,00) ARA-II, OR = 1,10 (0,88-1,37)	
Amat ³⁹	Análisis de ensayo clínico aleatorizado (RASTAVI)	102 pacientes aleatorizados a ramipril (50) o grupo de control (52)	Ramipril, HR = 1,150 (0,35-3,76)	
<i>Pronóstico</i>				
Reynolds ³⁶	Estudio basado en datos de los registros electrónicos de salud	12.594 pacientes con tests de SARS-CoV-2 en Nueva York	Sin diferencias en gravedad, -0,1 (-3,7 a 3,5)	Efecto neutro en la gravedad o la mortalidad
Mehra ⁴⁰	Registro observacional multicéntrico	8.910 pacientes hospitalizados por COVID-19 de 169 hospitales en Asia, Europa y América del Norte	IECA, OR _{mortalidad} = 0,33 (0,20-0,54) ARA-II, OR _{mortalidad} = 1,23 (0,87-1,74)	
Li ⁴¹	Estudio observacional	1.178 hospitalizados por COVID-19 en Wuhan	Sin diferencias entre fallecidos y supervivientes (el 27,3 frente al 33,0%)	
Zhang ⁴²	Estudio observacional multicéntrico	1.128 pacientes hospitalizados por COVID-19 en China	HR _{mortalidad} = 0,42 (0,19-0,92)	

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; HR: *hazard ratio*; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; iSRAA: inhibidores del SRAA; OR: *odds ratio*; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

El potencial efecto protector de la ECA2 ha promovido el desarrollo de un estudio que evalúa el beneficio del tratamiento con ECA2 recombinante en pacientes con COVID-19 (Clinicaltrials.gov; NCT04287686). Su capacidad de disminuir la activación pulmonar del SRAA y atenuar la respuesta inflamatoria podría reducir la gravedad de la enfermedad.

IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los iSRAA son fármacos que se prescriben habitualmente para el tratamiento de la HTA, la enfermedad renal crónica y múltiples ECV (IC, enfermedad coronaria). La suspensión inapropiada del tratamiento podría tener un impacto significativo en eventos clínicos, dada la elevada prevalencia de las ECV y el contrastado beneficio de esta familia terapéutica. Las consecuencias variarían según la enfermedad de base, el riesgo individual de cada paciente y el potencial beneficio derivado del uso de los iSRAA.

Hipertensión arterial

La HTA es una comorbilidad frecuente en todo el mundo⁴⁷, con una prevalencia que supera el 60% de los mayores de 60 años⁴⁸. Los iSRAA son los fármacos antihipertensivos más utilizados y están especialmente indicados para los pacientes con ECV y nefropatía⁴⁹. Los primeros trabajos en pacientes hospitalizados con COVID-19 informaron de una elevada prevalencia de HTA²⁴, pero parece que el papel confusor de la edad y las comorbilidades influye activamente en esta asociación^{50,51}. Este hecho ha planteado múltiples preguntas sobre si la HTA *per se* es un factor que condiciona una peor evolución de la COVID-19 o si, por el contrario, el tratamiento con iSRAA es lo que interviene en esta asociación. La desregulación del sistema inmunitario producida por la HTA podría ser una explicación de esta potencial vinculación, pero no existe evidencia sólida que lo confirme⁵².

Las especulaciones sobre los efectos perjudiciales de los iSRAA, basados en el aumento de la expresión de la ECA2, han cuestionado el uso de estos fármacos en el contexto de la pandemia por COVID-19, e incluso se ha llegado a proponer el cambio por otros fármacos antihipertensivos²⁸.

Los estudios clínicos no han observado un efecto dañino por el uso de iSRAA en pacientes con COVID-19. Por el contrario, algún estudio sí ha encontrado una menor mortalidad asociada con los iSRAA en pacientes hipertensos hospitalizados por COVID-19⁵³.

Por lo tanto, actualmente no hay evidencia para interrumpir el tratamiento con iSRAA de los pacientes estables con HTA y COVID-19.

Insuficiencia cardiaca

Los trabajos que informan sobre la presencia de IC en pacientes con COVID-19^{20,23,24} ponen de manifiesto una alta prevalencia de esta condición y una elevada susceptibilidad a una peor evolución. Mehra et al.⁴⁰ informaron de una prevalencia del 2,12% en un registro multicéntrico de 8.910 pacientes hospitalizados por COVID-19, mientras que Inciardi et al.⁵⁴ describieron una prevalencia superior, que alcanza el 21%, con mayor frecuencia de comorbilidad cardiovascular. El antecedente de IC condicionó un aumento de las complicaciones y una mayor mortalidad hospitalaria. Los mecanismos que pueden explicar esta peor evolución son la hiperactivación simpática consecuencia del estado febril y la hipoxemia y la respuesta inflamatoria exagerada que ocasiona el virus⁵⁶.

El SRAA es fundamental en la fisiopatología de la IC⁵⁷. En fases precoces de la enfermedad, se observa un aumento de la actividad del SRAA, lo que participa en la progresión de la IC. En paralelo, se produce un incremento compensador de la actividad plasmática de la ECA2⁵⁸. Clásicamente, los iSRAA son la primera línea de tratamiento de la IC con función sistólica reducida por su efecto en mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia⁵⁹. Los resultados de la cohorte BIOS-TAT-CHF no confirman la hipótesis de que los iSRAA incrementen la expresión de la ECA2, por lo que no se debería considerar interrumpirlos a la población en riesgo de infección por SARS-CoV-2²¹.

La suspensión de los iSRAA privaría de sus indudables beneficios clínicos en la IC, con el consiguiente riesgo de precipitar un episodio de descompensación. En el estudio TRED-HF se evaluó el efecto de suspender el tratamiento (incluidos los iSRAA) de pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) recuperada. A los 6 meses se observó un deterioro clínico en el 44% de los pacientes que suspendieron el tratamiento, lo que confirma la importancia de continuarlo⁶⁰.

Recientemente, el grupo de IC de la Sociedad Europea de Cardiología ha publicado un documento de posicionamiento en el que se abordan de manera práctica los retos del tratamiento de la IC en pacientes con COVID-19⁶¹.

CONCLUSIONES

El SARS-CoV-2 tiene una estrecha relación con el SRAA a través de la ECA2, lo que ha suscitado diferentes hipótesis sobre los efectos de los iSRAA en el transcurso de la enfermedad.

En estudios observacionales, el uso de IECA o ARA-II no se asocia con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 ni con un curso más agresivo en caso de que aparezca la enfermedad.

No se recomienda la suspensión del tratamiento con iSRAA por el potencial riesgo de empeoramiento de la afección de base.

FINANCIACIÓN

Trabajo financiado por el Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Economía, Industria y Competitividad) y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional, a través del CIBER en enfermedades cardiovasculares [CB16/11/00502].

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «COVID-19 y enfermedad cardiovascular. Un nuevo reto para la cardiología», que ha sido patrocinado por Boehringer Ingelheim España.

BIBLIOGRAFÍA

- Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:259-260.
- 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:e21.
- Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens.* 2020;38:781-782.
- Soria Arcos F, Romero Puche A, Vicente Vera T. Controversy regarding ACE inhibitors/ARBs in COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:516.
- Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BM. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007;369(9568):1208-1219.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-280.e8.
- 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.* 2004;203:631-637.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367:1260-1263.
- Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:116-129.
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/mas axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev.* 2018;98:505-553.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875-879.
- Imai Y, Kuba K, Penninger JM. The discovery of angiotensin-converting enzyme 2 and its role in acute lung injury in mice. *Exp Physiol.* 2008;93:543-548.
- Tan WSD, Liao W, Zhou S, Mei D, Wong W-SF. Targeting the renin-angiotensin system as novel therapeutic strategy for pulmonary diseases. *Curr Opin Pharmacol.* 2018;40:9-17.
- Ferrario CM, Mullick AE. Renin angiotensin aldosterone inhibition in the treatment of cardiovascular disease. *Pharmacol Res.* 2017;125:57-71.
- Hamming I, Van Goor H, Turner AJ, et al. Differential regulation of renal angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 during ACE inhibition and dietary sodium restriction in healthy rats. *Exp Physiol.* 2008;93:631-638.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005;111:2605-2610.
- Campbell DJ, Zeitz CJ, Esler MD, Horowitz JD. Evidence against a major role for angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) in angiotensin peptide metabolism in the human coronary circulation. *J Hypertens.* 2004;22:1971-1976.
- Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension.* 2004;43:970-976.
- Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Batlle D. Localization of ACE2 in the renal vasculature: Amplification by angiotensin II type 1 receptor blockade using telmisartan. *Am J Physiol-Ren Physiol.* 2009;296.
- Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem.* 2005;280:30113-30119.
- Sama IE, Ravera A, Santema BT, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J.* 2020;41:1810-1817.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-95.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708-1720.
- Zhou F, Yu T, Du R, 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(10229):1054-1062.
- San Román JA, Uribarri A, Amat-Santos IJ, et al. The presence of heart disease worsens prognosis in patients with COVID-19. *Rev Esp Cardiol.* 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.022>. Consultado 28 Jun 2020.
- Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:531-538.
- South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:305-307.
- Aronson JK, Ferner RE. Drugs and the renin-angiotensin system in COVID-19. *BMJ.* 2020;369:m1313.
- HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns Re: using RAAS antagonists in COVID-19. Disponible en: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/08/59/hfsa-acc-aha-statement-addresses-concerns-re-using-raas-antagonists-in-covid-19>. Consultado 4 Jun 2020.
- Position statement of the ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Disponible en: [https://www.escardio.org/%0Dcouncils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-%0Dcouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/%0Dcouncils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-%0Dcouncil-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang). Consultado 4 Jun 2020.
- Medicamentos antihipertensivos que actúan sobre el sistema renina angiotensina e infección por COVID-19. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/medicamentos-antihipertensivos-que-actuan-sobre-el-sistema-renina-angiotensina-e-infeccion-por-covid-19/>. Consultado 4 Jun 2020.
- Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;(February);ddr.21656. <http://dx.doi.org/10.1002/ddr.21656>.
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14:523-534.
- 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:e21.
- Diaz JH. Hypothesis: angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers may increase the risk of severe COVID-19. *J Travel Med.* 2020. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa041>.
- Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020 May. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2008975>. Consultado 4 Jun 2020.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2431-2440.
- de Abajo FJ, Rodríguez-Martín S, Lerma V, et al. Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet.* 2020;1705-1714.
- Amat-Santos IJ, Santos-Martinez S, López-Otero D, et al. Ramipril in high risk patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;S0735-1097(20)35395-X. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.040>.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;1-8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2007621>. Consultado 4 Jun 2020.
- 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. <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>.
- Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;e201624. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1624>.
- Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol.* 2020;92:479-490.
- Ho TY, Wu SL, Chen JC, Li CC, Hsiang CY. Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Res.* 2007;74:92-101.
- Takahashi S, Yoshiya T, Yoshizawa-Kumagaya K, Sugiyama T. Nicotianamine is a novel angiotensin-converting enzyme 2 inhibitor in soybean. *Biomed Res.* 2015;36:219-224.

46. Zhang XW, Yap YL. Old drugs as lead compounds for a new disease? Binding analysis of SARS coronavirus main proteinase with HIV, psychotic and parasite drugs. *Bioorganic Med Chem*. 2004;12:2517-2521.
47. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017; 317:165.
48. Chow CK. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959.
49. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104.
50. Fisher D, Heymann D. Q&A: The novel coronavirus outbreak causing COVID-19. *BMC Med*. 2020;18:57.
51. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
52. Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. *Cardiovasc Res*. 2020;cvaa097. <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>. Consultado 4 Jun 2020.
53. 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: 1671-1681.
54. Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy. *Eur Heart J*. 2020:1821-1829.
55. Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
56. Tomasoni D, Italia L, Adamo M, et al. COVID 19 and heart failure: from infection to inflammation and angiotensin II stimulation. Searching for evidence from a new disease. *Eur J Heart Fail*. 2020:10.1002/ejhf.1871. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1871>.
57. Hartupee J, Mann DL. Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:30-38.
58. Goulter AB, Goddard MJ, Allen JC, Clark KL. ACE2 gene expression is up-regulated in the human failing heart. *BMC Med*. 2004;2:1-7.
59. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
60. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet*. 2019;393:61-73.
61. Zhang Y, Stewart Coats AJ, Zheng Z, et al. Management of heart failure patients with COVID-19. A joint position paper of the Chinese Heart Failure Association; National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Intergovernmental Panel on Climate Change, ed. *Eur J Heart Fail*. 2020;44:ejhf.1915. <http://dx.doi.org/10.1002/ejhf.1915>.