

Inhibidores del eje renina angiotensina aldosterona en infección por SARS- CoV 2

- 7 de abril 2020 -

Contexto

El cuestionamiento de si el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores tipo 1 de angiotensina II (ARAII) podría tener algún rol en la evolución de la infección por SARS-CoV-2, surge de una comunicación en la revista *The Lancet*.¹ Considerando que el principal mecanismo de entrada a la célula alveolar de SARS-CoV es a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), en esta comunicación se especula que podría existir una sobre-expresión de estos receptores por el bloqueo crónico ocasionado por IECA/ARA II. Por esta razón, los autores postulan que en dichos pacientes, el virus tendría mayor facilidad para ingresar a la célula y en consecuencia, este escenario empeoraría el pronóstico de esta infección.¹

A este planteo se suman los informes iniciales de China e Italia, en los cuales se evidencia que ciertas comorbilidades, entre ellas la hipertensión arterial, pueden estar asociadas con un mayor riesgo de mortalidad en sujetos hospitalizados por *Coronavirus disease 2019* (COVID-19).²⁻⁸

COVID-19 e hipertension arterial

Los primeros reportes de casos de COVID-19 provenientes de China²⁻⁷ e Italia⁸, muestran que la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) previa es mayor en aquellos individuos que desarrollan enfermedad COVID-19 grave. Un estudio italiano más nuevo, difundido a través de Bloomberg⁹, informa que entre los fallecidos COVID-19 positivos, existe una prevalencia de HTA en 76% de casos, diabetes 36%, otras enfermedades cardíacas 33% y de enfermedad renal crónica 18%, siendo la edad promedio de muerte de 80.5 años. Sin embargo, a esta información se le pueden atribuir ciertos sesgos, por ejemplo que no están ajustados a la edad y que solo provienen de China y de Italia, un país con tasa elevada de HTA. Tampoco especifica si los pacientes HTA fueron considerados en base al uso de medicamentos anti-hipertensivos o a la medición real de la presión arterial.

Rol de ECA2 en la fisiopatología y etiopatogenia de COVID-19

Al ser una enfermedad emergente, se sabe muy poco sobre la infección COVID-19, por dicho motivo se utilizan modelos previos para comprender su fisiopatología. COVID-19 es producida por el coronavirus SARS-CoV-2, que comparte 79,6% de identidad de secuencia con SARS-CoV (responsable de epidemia SARS de 2002-2003) y es 96% idéntico a nivel de genoma al coronavirus de murciélago.¹⁰

El pulmón es uno de los órganos más susceptibles a la infección COVID-19, esto puede deberse a la vasta superficie de este órgano, que lo hace más proclive a los virus inhalados, pero también se debe a un factor biológico. Al igual que SARS-CoV, el virus SARS-CoV-2 accede al organismo a través de las células alveolares por el reconocimiento de la proteína ECA2, una proteína unida a membrana que utiliza como receptor. Sin embargo, SARS-CoV-2 tiene una afinidad 10-20 veces mayor por ECA2 en comparación con el SARS-CoV.¹¹ Un estudio realizado utilizando tejido pulmonar normal de ocho donantes, demostró que el 83% de las células que expresan ECA2 son células epiteliales alveolares tipo II¹². Los neumocitos tipo II que expresan ECA2 tienen altos niveles de genes relacionados con la infectividad viral, incluyendo procesos reguladores, ciclo de vida, ensamblaje y replicación del genoma viral, sugiriendo que los neumocitos tipo II que expresan ECA2 facilitan la replicación de CoV en el pulmón.

ECA2 se expresa tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar (corazón, riñón, endotelio e intestino)¹³⁻¹⁵ como proteína de membrana, pero también se puede encontrar en forma soluble en plasma y diferentes tejidos. La expresión de ECA2 en la superficie luminal de las células epiteliales intestinales, le otorga la función como co-receptor en la absorción de nutrientes.¹⁶ Por este motivo, se puede hipotetizar que el intestino también podría ser un sitio de entrada para SARS-CoV-2, lo que tendría implicancia en la transmisión fecal-oral y la contención de la propagación viral.

A nivel molecular, SARS-CoV ingresa a la célula huésped utilizando no solo ECA2, sino que también una segunda proteína, la serin-proteasa transmembrana de tipo II (TMPRSS2), siendo los principales blancos celulares los neumocitos y los enterocitos de tipo II. La unión del CoV a ambas "puertas de entrada" moleculares se realiza a través de una glico-proteína presente en la superficie viral, conocida como proteína *spike* (S)¹¹. La proteína S es una proteína transmembrana tipo I compuesta de dos dominios, un dominio N-terminal S1 responsable de la unión al receptor, y un dominio S2 C-terminal responsable de la fusión. La proteína S se une al dominio catalítico de ECA2 con alta afinidad, desencadenando un cambio conformacional en la proteína viral, que permite la digestión proteolítica por proteasas de la célula huésped (ver figura 1).

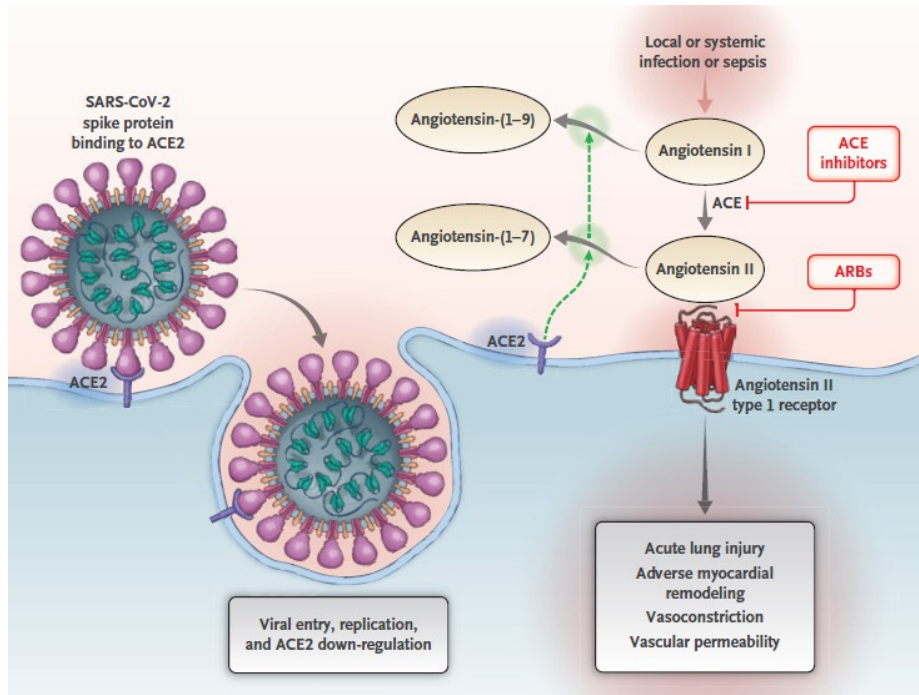


Figura 1. Rol ECA2 y sistema renina angiotensina aldosterona en infección por SARS-CoV-2 e injuria pulmonar. (Tomado de doi: 10.1056/NEJMSr2005760)

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

El sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) es un sistema endocrino, paracrino, intracrino encargado principalmente del mantenimiento de la homeostasis de la tensión arterial y el equilibrio hidrosalino.^{17,18} Está formado, básicamente, por una rama vasopresora, compuesta por la enzima ECA, angiotensina II (Ang II) y el receptor 1 de Ang II (AT1), y otra rama vasodilatadora, con ECA-2, angiotensina 1-7 (Ang-[1-7]) y el receptor Mas, que ejercen funciones contrapuestas en la regulación del tono vascular y las vías de señalización celular. Sin embargo, las funciones de este sistema exceden las funciones cardiovasculares.¹⁷ Por ejemplo, existe evidencia de que ECA2, junto con su principal producto Ang1-7, podría intervenir en la respuesta al distrés respiratorio agudo en el pulmón, producido por la inhalación de toxinas, además de tener potenciales efectos anti-oncogénicos en animales.¹⁷ En la figura 2 se resumen los componentes del SRAA así como sus funciones.¹⁸

Dentro del eje existen principalmente cinco puntos clave donde se incide farmacológicamente para bloquearlo. De dichos puntos se desprenden los siguientes grupos farmacológicos: IECA, ARA II, inhibidores orales de la renina, β -bloqueantes y antagonistas de la aldosterona.

La proteína ECA2 es una enzima homóloga de la ECA, ambas pertenecen a la familia de las metaloproteasas. Entre sus características, comparte 42% de homología en su secuencia aminoacídica con ECA, pero ECA2 tiene mayor afinidad por AngI y no es sensible a los IECA.¹⁹ Numerosos estudios experimentales, tanto en animales como en humanos, han evaluado efectos de IECA y ARAII en niveles y actividad de ECA2,²⁰⁻²⁸ los mismo se resumen en la tabla 1 anexada al final del documento.

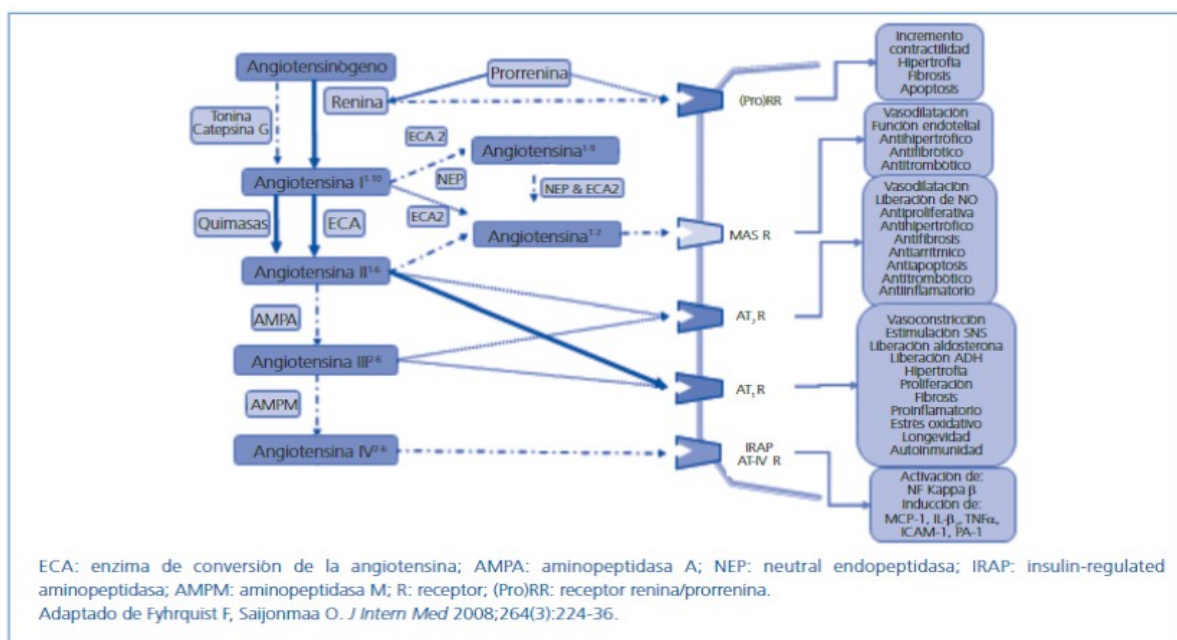


Figura 2: Representación esquemática de los componentes del SRAA y sus acciones. Adaptado de <https://revistanefrologia.com/es-pdf-X2013757511000382>

Evidencia

Respecto de la polémica planteada, acerca de que el uso de los IECA y/o ARA en el tratamiento de HTA en pacientes COVID-19 positivos podría empeorar el pronóstico/evolución de la infección, a continuación se presenta la evidencia encontrada.

Para empezar, es importante evaluar la comunicación original en *The Lancet* que inició este debate. Al respecto, solamente se citan dos trabajos, que mencionan el reconocimiento del virus por parte de células pulmonares que expresan ECA2, pero no refieren los niveles de expresión de ECA2 en células pulmonares ni otros tipos celulares.²⁹

Por otro lado, hay que considerar si los niveles de expresión de ECA2 en células alveolares se ven alterados por factores poblacionales, debido a la fisiopatología de base (HTA), el tratamiento anti-hipertensivo y/o la acción del virus. En primer lugar, los trabajos encontrados reportan un aumento de la expresión o sobre-regulación de ECA2 en tejido pulmonar en función de diferentes variables. Entre ellas, se pueden encontrar diferencias en función de etnia (pacientes asiáticos), género y edad, siendo algunos de ellos reportes en modelos animales.^{30,31}

Respecto de la expresión de ECA2 en HTA, se encontraron varios reportes, en los que destacan una disminución de la actividad de ECA2, como manifestación de una disminución en sus niveles de expresión a nivel endotelial.^{32,33}

Algunos trabajos señalan que ECA2 tendría un rol modulador y protector en injuria pulmonar, considerando que la inhibición de su actividad o bloqueo de su expresión en animales, profundiza la injuria pulmonar, aumenta la permeabilidad vascular, el edema, la acumulación de neutrófilos y favorece la acumulación local de AngII, empeorando la función pulmonar.^{34,35}

En cuanto a los niveles de expresión de ECA2 en pacientes tratados con IECA y/o ARA II,

poco se sabe lo que sucede específicamente a nivel pulmonar. Los estudios realizados en base a la relación entre el uso de IECA y ARA a nivel cardíaco y vascular apoyan en su mayoría el rol protector y modulador de ECA2 en enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial e infarto de miocardio (ver tabla 1 anexa).^{19-22,36,37}

Se ha reportado que la infección por el virus SARS-CoV, disminuye *per se* tanto la expresión pulmonar como la función de ECA2.³⁸ Este hecho indica que, una vez establecida la infección viral por SARS-CoV-2, se verían afectados los posibles mecanismos locales de protección ante el daño tisular, favoreciendo el desarrollo de la falla pulmonar severa en COVID-19.

Entorno a este tema, varios autores han mencionado el uso potencial de IECA y/o ARA II en el tratamiento de pacientes COVID-19 y enfermedades pulmonares, considerando potenciales efectos beneficiosos para proteger de la injuria pulmonar causada por la infección viral y otras causas.³⁹⁻⁴² Dichos reportes se fundamentan en diferentes aspectos, pero mayormente apuntan a la disminución de AngII y sus efectos deletéreos, a la vez que destacan el rol protector de ECA2 y del eje ECA2/Ang(1-7) ante la injuria tisular.^{40,43-45} Algunos autores que replicaron la comunicación original publicada en *The Lancet*, discuten la postura de suspensión del uso de IECA y/o ARA en COVID-19, ya que consideran que no contribuiría a mejorar la evolución de la infección al empeorar la comorbilidad.⁴⁶ Incluso destacan el rol protector de ECA2, basado en el propio mecanismo fisiopatológico de la infección.⁴⁶⁻⁴⁸

Cabe mencionar que han surgido otras estrategias terapéuticas basadas en el rol de ECA2 en la infección por COVID-19. Por un lado, se propuso una vacuna basada en proteínas espiculares virales, en particular la proteína S.⁴⁹ También se propuso apuntar a la inhibición de la actividad TMPRSS2, utilizando el inhibidor mesilato de camostato, aprobado en Japón para tratar otras enfermedades no relacionadas.^{13,50} Se plantea además usar la ECA2 a través de dos mecanismos alternativos. Por un lado, a través de su bloqueo, dado su rol como receptor y evitando la principal puerta de entrada de SARS-CoV-2 a la célula. Por otro lado, la administración de ECA2 como proteína recombinante soluble. Esta última hipótesis se basa en que se observó en ratones que SARS-CoV, una vez unido a través de proteína S, disminuye la expresión y actividad de la proteína ECA2, contribuyendo a una lesión pulmonar grave. Un exceso de ECA2 soluble podría unirse competitivamente con SARS-CoV-2 para “neutralizarlo”, disminuyendo la entrada viral en las células y, por lo tanto, la propagación viral.^{48,51}

Postura de las principales sociedades científicas

En la tabla 2 (anexada al final del documento) se resumen las principales recomendaciones de las principales sociedades científicas sobre el tema hasta la fecha. Sin embargo, hay que recordar que COVID-19 es una enfermedad emergente, por ende la evidencia al respecto es dinámica y todos los días surgen novedades que pueden modificar las posturas o recomendaciones de los expertos.

En suma

Al día de hoy, no existen fundamentos ni evidencia suficiente, a nivel epidemiológico, experimental o clínico, que justifiquen la suspensión del tratamiento con IECA y/o ARA en pacientes COVID-19. Dicha postura está en concordancia con las recomendaciones vigentes de las principales agencias de medicamentos y sociedades científicas de cardiología, hasta tanto se genere evidencia que sugiera indicar otra recomendación al respecto.

Para tomar una conclusión firme se necesitan estudios de cohorte bien diseñados con tasas de incidencia de COVID-19 en pacientes con HTA y sin HTA, en los que el historial de exposición se pueda explicar cuidadosamente, sobre todo en lo que respecta el tratamiento con inhibidores del SRAA. Una consideración importante es que en futuros trabajos se diferencian dos grupos entre los individuos que reciben IECA y/o ARA en el contexto actual de la pandemia. Por un lado, aquellos que estarían expuestos ante la infección (COVID-19 negativos), es decir que son susceptibles. Por otro lado, aquellos ya infectados (COVID-19 positivos) que reciben IECA y/o ARA, es decir que tienen factores de comorbilidad.

Por último, dado este escenario y que además por el momento no se conoce un tratamiento eficaz para COVID-19, es importante considerar las comorbilidades de los pacientes infectados, apuntando a la minimización de factores de riesgo y complicaciones que pudieran afectar su pronóstico y/o evolución en el contexto de la enfermedad COVID-19.

ANEXOS

Tabla 1. Correlación entre tratamiento con IECA y/o ARA II y expresión ECA2.

Estudio	Metodología	Conclusión
<i>Upregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 After Myocardial Infarction by Blockade of Angiotensin II Receptors</i> ²⁰	ligadura arteria coronaria descendente anterior izquierda a ratas Lewis macho y 4 hs después se administran losartán/olmesartán por 28 días.	Losartán y olmesartán aumentaron ARNm ECA2 aproximadamente 3 veces.
<i>Effect of Angiotensin- Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2</i> ²¹	A ratas Lewis se le administran lisinopril y/o losartán (agua de bebida), miden a los 12 días TA, frecuencia cardíaca, nivel plasmático/cardíaco Ang II y Ang- (1-7), ARNm ECA2 cardíaco, receptor AT1 y receptor más	IECA aumentó (Ang- (1-7))p y ARNm ECA2 cardíaco, disminuyó (Ang II)p. Losartán aumentó (Ang II)p y (Ang- (1-7))p, actividad y ARNm ECA2 cardíaca. Combinación duplicó efectos de IECA, ARNm ECA2 cardíaco cayó a valores placebo.

<i>Enalapril Attenuates Downregulation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in the Late Phase of Ventricular Dysfunction in Myocardial Infarcted Rat</i> ²²	Ligadura quirúrgica de arteria coronaria izquierda anterior en ratas Sprague-Dawley normotensas (inducción infarto miocardio (IM)), 48 horas después administran enalapril 8 semanas	Aumento niveles y actividad de ECA2 en tejido cardíaco de rata tras administración de enalapril.
<i>Localization of ACE2 in the Renal Vasculature: Amplification by Angiotensin II Type 1 Receptor Blockade Using Telmisartan</i> ²³	Ratones asignados a grupo placebo (n=11) o telmisartán (n=11) en agua bebida, durante 2 semanas.	ECA2 y el ARNm aumentaron tras administración de temisartán.
<i>Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans</i> ²⁴	Inducción de infarto de miocardio a ratas Sprague-Dawley. Tratamiento 4 semanas ramipril. Se mide actividad y expresión cardíacas ECA y ECA2.	Aumenta ARNm de ECA2 cardíaco (ratas)
<i>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</i> ²⁵	Evaluación clínica, análisis ecocardiográfico y medición actividad plasma ECA2 en pacientes centro de arritmia.	No se encontró asociación de niveles plasmáticos ECA2 con el uso de IECAs o ARAII.
<i>Elevated Plasma Angiotensin Converting Enzyme 2 Activity Is an Independent Predictor of Major Adverse Cardiac Events in Patients With Obstructive Coronary Artery Disease</i> ²⁶	Medición de niveles plasmáticos ECA2 en pacientes con enfermedad coronaria	Sin correlación entre tratamiento IECA y/o ARAII o la edad con niveles plasmáticos ECA2.
<i>Urinary angiotensin converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker</i> ²⁷	Pacientes con HTA tratados con IECA o ARAII (1 año), miden ECA2 soluble a nivel urinario.	ECA2 urinaria aumentada en pacientes tratados con olmesartán
<i>Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors</i> ²⁸	Se analizan biopsias intestinales de 46 pacientes, 9 tratados con IECAs y 13 con ARAII.	aumentó expresión gen ECA2 en duodeno pacientes tratados con IECA en comparación con controles

Tabla 2. Postura de las principales agencias de medicamentos y sociedades científicas.

Sociedad científica	Resumen de recomendación	Actualización
European Medicines Agency (EMA)	No interrumpir tratamiento con IECAs o ARAlI, no es necesario cambiar a otros medicamentos. Actualmente no existe evidencia de estudios clínicos o epidemiológicos que establezca un vínculo entre IECA o ARAlI y el empeoramiento de COVID-19.	27 marzo 2020
Canadian Cardiovascular Society	Los pacientes con infección confirmada o sospechada de COVID-19 no deben dejar de tomar un IECA/ARAlI a menos que haya una razón convincente para hacerlo (hipotensión o shock, daño renal agudo, hipercalemia).	20 marzo 2020
European Society of Hypertension	Actualmente no existe evidencia clara de que la hipertensión per se esté asociada con un mayor riesgo de infección por COVID-19. Por lo tanto, los pacientes con hipertensión deben aplicar las mismas precauciones que los individuos de la misma edad y con el mismo perfil de comorbilidades. En pacientes estables con infecciones por COVID-19 o en riesgo de infecciones por COVID-19, el tratamiento con IECA y ARA debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones de las guías ESC / ESH 2018.	19 marzo 2020
American Heart Association, Heart Failure Society of America, American College of Cardiology	No hay datos experimentales o clínicos que demuestren resultados beneficiosos o adversos entre los pacientes con COVID-19 que usan medicamentos IECA o ARAlI	17 marzo 2020
Sociedad Uruguaya de Cardiología	La hipótesis de daño o riesgo aumentado con el uso de IECA no tiene actualmente justificación científica y nos adherimos a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología en no suspender dicha medicación hasta no tener mayor evidencia al respecto.	17 marzo 2020
International Society of Hypertension	Recomienda que el uso rutinario de IECA / ARA para tratar la hipertensión no se vea influenciado por las preocupaciones sobre COVID-19 en ausencia de datos convincentes de que mejoran o empeoran la susceptibilidad a la infección por COVID-19 ni afectan los resultados de esos infectados.	16 marzo 2020
American College of Physicians	Alentar la continuación de los IECA / ARB porque no existe evidencia que los relaciona con la gravedad de la enfermedad COVID-19, y la interrupción de la terapia antihipertensiva sin indicación médica podría en algunas circunstancias resultar en un daño.	16 marzo 2020

The Renal Association, United Kingdom	Se alienta firmemente la continuación de tratamiento con IECAs/ ARAs debido a la falta de evidencia de que estos medicamentos aumenten el riesgo en pacientes COVID-19 positivos.	15 marzo 2020
Sociedad Interamericana de Cardiología	No se debe suspender el tratamiento con IECA y/o ARAII en el contexto de la pandemia de COVID-19.	15 marzo 2020
Sociedad Española de Hipertensión	Los tratamientos con IECA o ARAII no deben suspenderse de forma preventiva en pacientes estables. La suspensión de IECA o ARAII debe realizarse en caso de inestabilidad hemodinámica o necesidad de ingreso por criterios de gravedad. Recomendamos siempre se individualicen los casos	13 marzo 2020
European Society of Cardiology. Council of Hypertension	Se recomienda que médicos y pacientes continúen el tratamiento con su terapia antihipertensiva habitual porque no hay evidencia clínica o científica que sugiera que el tratamiento con IECAs/ ARAII debe suspenderse debido a la infección por Covid-19.	13 Marzo 2020
Hypertension Canada	No hay evidencia de que los pacientes con hipertensión o aquellos tratados con ARAII o IECA tengan mayor riesgo de resultados adversos de la infección por COVID19. Recomienda a los pacientes hipertensos que continúen con su tratamiento actual antihipertensivo.	13 marzo 2020

Referencias bibliográficas

1. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e21. doi:10.1016/S2213-2600(20)30116-8
2. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
3. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. February 2020. doi:10.1111/all.14238
4. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. February 2020:NEJMoa2002032. doi:10.1056/NEJMoa2002032
6. 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 Lond Engl*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
7. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. March 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
8. Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_17_marzo-v2.pdf. Accessed April 4, 2020.
9. <https://www.bloomberg.com/graphics/2020-coronavirus-dash/>. Bloomberg.com. <https://www.bloomberg.com/graphics/2020-coronavirus-dash/>. Accessed April 4, 2020.
10. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7

11. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-1263. doi:10.1126/science.abb2507
12. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. *Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Putative Receptor of Wuhan 2019-NCov*. *Bioinformatics*; 2020. doi:10.1101/2020.01.26.919985
13. 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(4):586-590. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
14. 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):631-637. doi:10.1002/path.1570
15. Xie X, Xudong X, Chen J, et al. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci*. 2006;78(19):2166-2171. doi:10.1016/j.lfs.2005.09.038
16. Hashimoto T, Perlot T, Rehman A, et al. ACE2 links amino acid malnutrition to microbial ecology and intestinal inflammation. *Nature*. 2012;487(7408):477-481. doi:10.1038/nature11228
17. Ferrario C. Nuevas evidencias de la enzima convertidora II en la génesis y en la patogénesis de la hipertensión arterial. *Medwave*. 2006;6(02). doi:10.5867/medwave.2006.03.682
18. Nieto J, Nieto J, Robles R, Robles R, Liébana A, Liébana A. El sistema renina-angiotensina: ¿hasta dónde se expande?, ¿es posible bloquearlo? *Nefrología*. 2011;2(5):48-56. doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Jul.11073
19. Chamsi-Pasha MAR, Shao Z, Tang WHW. Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Therapeutic Target for Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2014;11(1):58-63. doi:10.1007/s11897-013-0178-0
20. 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(5):970-976. doi:10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a
21. 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(20):2605-2610. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461
22. Ocaranza MP, Godoy I, Jalil JE, et al. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2006;48(4):572-578. doi:10.1161/01.HYP.0000237862.94083.45
23. Soler MJ, Ye M, Wysocki J, William J, Lloveras J, Battle 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(2):F398-F405. doi:10.1152/ajprenal.90488.2008
24. Burrell LM, Risvanis J, Kubota E, et al. Myocardial infarction increases ACE2 expression in rat and humans. *Eur Heart J*. 2005;26(4):369-375; discussion 322-324. doi:10.1093/eurheartj/ehi114
25. 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. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol*. 2017;19(8):1280-1287. doi:10.1093/europace/euw246
26. 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(6):e0198144. doi:10.1371/journal.pone.0198144
27. Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker. *Am J Hypertens*. 2015;28(1):15-21. doi:10.1093/ajh/hpu086
28. Vuille-dit-Bille RN, Camargo SM, Emmenegger L, et al. Human intestine luminal ACE2 and amino acid transporter expression increased by ACE-inhibitors. *Amino Acids*. 2015;47(4):693-705. doi:10.1007/s00726-014-1889-6
29. Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res*. 2017;125(Pt A):21-38. doi:10.1016/j.phrs.2017.06.005
30. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020;6. doi:10.1038/s41421-020-0147-1

31. Lieb W, Graf J, Götz A, et al. Association of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) gene polymorphisms with parameters of left ventricular hypertrophy in men. *J Mol Med*. 2006;84(1):88-96. doi:10.1007/s00109-005-0718-5
32. Ocaranza MP, Baraona F, Gabrielli L, et al. Menores niveles circulantes del péptido vasoactivo y cardioprotector angiotensina-(1-9) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar. *Rev Chil Cardiol*. 2019;38(2):96-106. doi:10.4067/S0718-85602019000200096
33. Oudit GY, Crackower MA, Backx PH, Penninger JM. The Role of ACE2 in Cardiovascular Physiology. *Trends Cardiovasc Med*. 2003;13(3):93-101. doi:10.1016/S1050-1738(02)00233-5
34. Uhal BD, Li X, Xue A, Gao X, Abdul-Hafez A. Regulation of alveolar epithelial cell survival by the ACE-2/angiotensin 1-7/Mas axis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;301(3):L269-274. doi:10.1152/ajplung.00222.2010
35. Kaparianos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *Curr Med Chem*. 2011;18(23):3506-3515. doi:10.2174/092986711796642562
36. Uhal BD, Dang M, Dang V, et al. Cell cycle dependence of ACE-2 explains downregulation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):198-210. doi:10.1183/09031936.00015612
37. Keidar S, Kaplan M, Gamliellazarovich A. ACE2 of the heart: From angiotensin I to angiotensin (1-7). *Cardiovasc Res*. 2007;73(3):463-469. doi:10.1016/j.cardiores.2006.09.006
38. Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J Off J Jpn Circ Soc*. 2010;74(3):405-410. doi:10.1253/circj.cj-10-0045
39. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. March 2020. doi:10.1002/ddr.21656
40. Kuba K, Imai Y, Rao S, Jiang C, Penninger JM. Lessons from SARS: control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med Berl Ger*. 2006;84(10):814-820. doi:10.1007/s00109-006-0094-9
41. Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. *Virolog Sin*. February 2020. doi:10.1007/s12250-020-00205-6
42. Shrikrishna D, Astin R, Kemp PR, Hopkinson NS. Renin-angiotensin system blockade: a novel therapeutic approach in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci*. 2012;123(8):487-498. doi:10.1042/CS20120081
43. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-116. doi:10.1038/nature03712
44. 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. *The BMJ*. 2012;345. doi:10.1136/bmj.e4260
45. Asperen RMW, Lutter R, Specht PA, et al. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol*. 2011;225(4):618-627. doi:10.1002/path.2987
46. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. March 2020:NEJMsr2005760. doi:10.1056/NEJMsr2005760
47. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertens Dallas Tex 1979*. March 2020:HYPERTENSIONAHA12015082. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082
48. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ*. 2020;368. doi:10.1136/bmj.m810
49. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol*. 2009;7(3):226-236. doi:10.1038/nrmicro2090
50. 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*. March 2020. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
51. Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci*. 2020;134(5):543-545. doi:10.1042/CS20200163