



Antihipertensivos en pacientes con COVID-19

Andrea Ramírez-Sagredo^{1*}, Andrés Ramírez-Reyes^{1*}, María Paz Ocaranza^{2,3,4}, Mario Chiong¹, Jaime A Riquelme¹, Jorge E. Jallí^{3,4}, Sergio Lavandero.^{1,5}

1. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas y Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.
2. Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
3. Departamento Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
4. Center of New Drugs for Hypertension (CENDHY), Universidad de Chile & Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
5. Cardiology Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA.

*Ambos son primeros autores y contribuyeron de igual manera a este manuscrito.

Recibido el 4 de abril 2020 / Aceptado el 5 de abril 2020

Rev Chil Cardiol 2020; 39: 66-74

En 31 de diciembre del 2019 la Organización Mundial de la Salud fue informada por las autoridades sanitarias chinas de la aparición de casos de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan en China. El 7 de Enero de 2020, científicos chinos identificaron a un nuevo coronavirus (temporalmente designado como “2019-nCoV”) como el agente etiológico de la enfermedad denominada COVID-19. La secuenciación del genoma del nuevo coronavirus mostró gran similitud con el coronavirus (Covid-1 o SARS-CoV) causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS), ocurrido también en China entre los años 2002-2003. Por este motivo, 2019-nCoV se rebautizó como SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2) y a la fecha es responsable de la actual y grave pandemia que está ocasionando impactos sanitarios y socio-económicos a escala global.

Las investigaciones con SARS-CoV establecieron que este virus ingresa a nuestras células utilizando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ECA 2 o en inglés ACE-2: “angiotensin converting enzyme type 2”). Dado este antecedente también se confirmó que SARS-CoV-2 también utiliza esta misma enzima ya que no se habla de un mecanismo en sí para ingresar a sus células blanco, especialmente a nivel de nuestro

sistema respiratorio. ECA-2 es una proteasa integrante del sistema renina angiotensina “alternativo o no canónico” con importantes acciones regulatorias sobre los sistemas cardiovascular, renal y pulmonar, entre otros.

En este contexto, ha surgido preocupación tanto por clínicos como los propios pacientes respecto al estado de pacientes hipertensos con COVID-19 y su vulnerabilidad a infectarse con SARS-CoV-2 dado que algunos trabajos han planteado que ciertos polimorfismos en el gen ECA-2 asociados a hipertensión arterial podrían determinar una mayor expresión de ECA-2. Además, estudios preclínicos han sugerido que ciertos fármacos antihipertensivos (principalmente, inhibidores de ECA y antagonistas del receptor para angiotensina II subtipo 1) también podrían estimular una mayor expresión de ECA-2. Esta revisión tiene por objetivo presentar y discutir los antecedentes en el estado del arte respecto a esta reciente problemática. El análisis crítico de los presentes antecedentes permite concluir que no existe evidencia clínica sólida que permita afirmar que el uso de medicamentos antihipertensivos genere una mayor vulnerabilidad a la infección con SARS-CoV-2. Por lo tanto no se debe discontinuar su uso en pacientes hipertensos en riesgo de infección a SARS-CoV-2 o que padezcan COVID-19.

Correspondencia:
Dr. Sergio Lavandero
slavander@uchile.cl



Anti hypertensive agents in patients with COVID-19

In December 2019, a new type of coronavirus emerged in the city of Wuhan, China. This novel virus has unleashed a pandemic that has inflicted a considerable impact on public health and the economy and has therefore become a severe concern worldwide. This new virus -named SARS-CoV-2- has been rapidly investigated in order to create knowledge aimed at achieving its control. Comparative studies with SARS-CoV virus, responsible for the 2002-2003 pandemic, suggest that SARS-CoV-2 requires the same receptor to bind and infect cells: angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2). This hypothesis has been thoroughly supported by a variety of in vitro research and is currently considered a potential therapeutic target. ACE-2 is part of the counter-regulatory renin-angiotensin system, exerting effects in pulmonary, renal

and cardiovascular systems. In this context, concerns have arisen in regards to the vulnerability of hypertensive patients against COVID-19, given that there is evidence that may suggest that polymorphisms associated to hypertension may increase the expression of ACE-2. Moreover, preclinical studies have shown that antihypertensive drugs may increase the expression of this enzyme. In this review article, we present the current state of the art on this polemic topic. Our critical analysis suggest that there is no robust clinical evidence supporting the hypothesis that the use of antihypertensive drugs can increase vulnerability to infection with SARS-CoV-2. Therefore, we recommend that the use of these therapeutic agents should not be discontinued in hypertensive patients in risk to or suffering COVID-19.



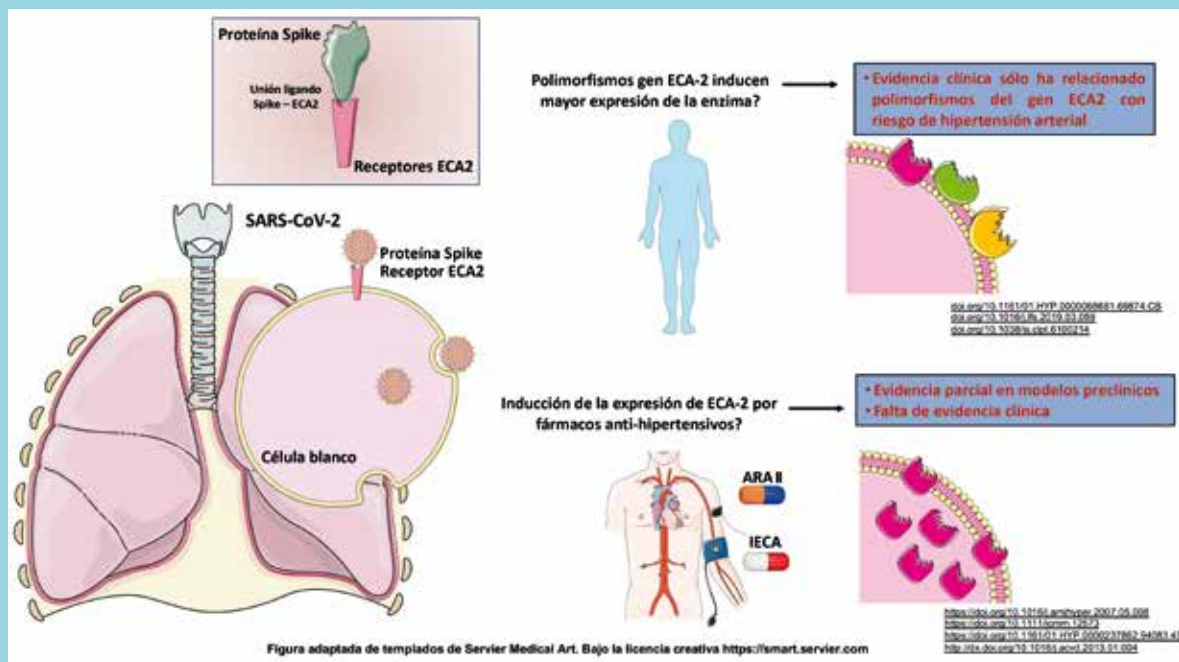
Antecedentes:

Durante diciembre del año 2019 se generó un brote de un nuevo virus responsable de cuadros respiratorios severos en la ciudad de Wuhan, China. El agente patológico que genera estos cuadros clínicos de neumonía resultó ser un virus de la familia Coronaviridae con un gran parecido al Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV) responsable de la epidemia del 2002-2003 en la Provincia de Guangdong, China. Por esta razón se le dio el nombre de SARS CoV-2, pero también es conocido como Wuhan CoV, 2019-nCoV y más recientemente HCoV-19¹, mientras que la enfermedad que genera se conoce como COVID-19. La epidemia de SARS-CoV se extendió por 27 países con 8.096 casos confirmados y 774 muertes². No se logró desarrollar una vacuna o medicamento específico y la epidemia se contuvo con medidas de control convencionales como aislamiento físico de pacientes y control de viajes. La aparición del SARS-CoV-2 ha sido vinculada al mercado de Huanan y se presume que el virus emergió por contacto con animales, para luego desarrollarse un contacto humano-humano que, actualmente, registra a la fecha al rededor de

3.000.000 de casos confirmados y más de 200.000 muertes en todo el mundo³. Los Coronavirus corresponden a virus ssRNA de hebra positiva con manto que se divide en 4 géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus⁴. Análisis filogenéticos clasifican el SARS-CoV-2 al género β al igual que el SARS-CoV⁵.

Actualmente, múltiples disciplinas de la ciencia realizan intensas y vertiginosas investigaciones para comprender el alcance de las múltiples consecuencias de COVID-19. En dicho sentido, ha surgido una importante preocupación para la farmacología cardiovascular. Recientemente, un comentario publicado en Lancet Respiratory Medicine planteó la hipótesis de que pacientes con hipertensión arterial pudieran estar expuestos a un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19, debido a una tal vez posible mayor susceptibilidad genética y/o por el uso de ciertos fármacos antihipertensivos como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (IECA) y antagonistas de receptor de angiotensina II tipo 1 (ARA-II)⁶. Lo anterior ha llegado a plantear la pregunta de si existe mayor riesgo en pacientes hipertensos bajo estos tratamientos y

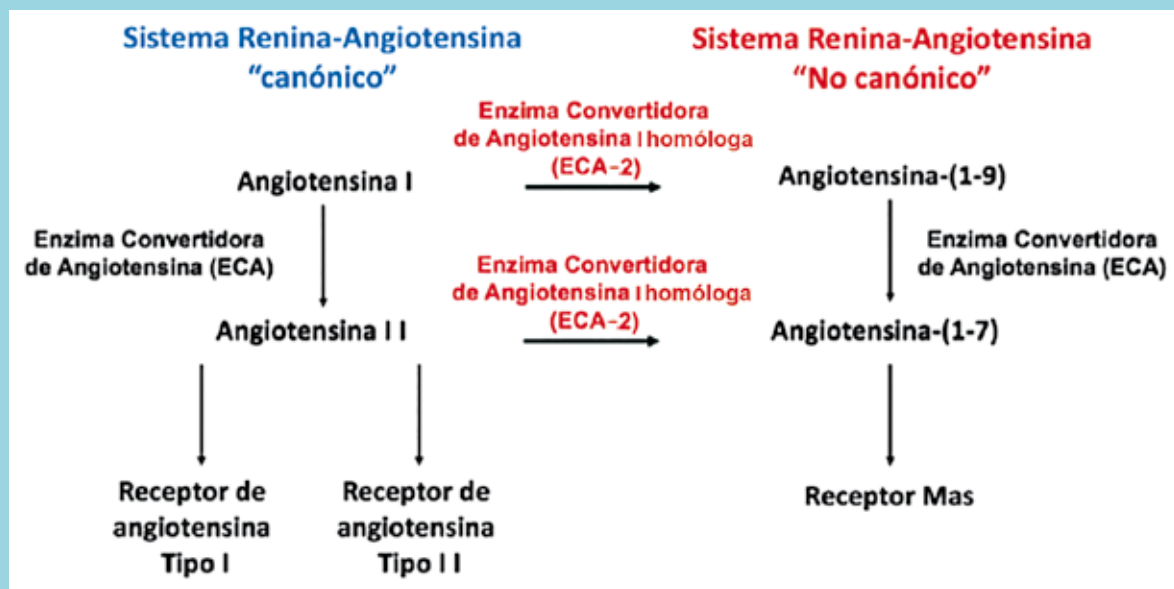
Figura 1. Infografía resumen. El lado izquierdo de la imagen muestra la unión ligando (Proteína Spike) con el receptor de la ECA-2, más la acción de las proteasas como estrategia usada por el SARS-CoV-2 para invadir la célula blanco. El lado derecho de la figura muestra la información recabada referente a los polimorfismos del gen de ECA-2 y la asociación referente a un aumento en los niveles de expresión de la enzima, también muestra lo establecido hasta el momento en relación al uso de terapia farmacológica antihipertensiva y mayor riesgo a desarrollar cuadros severos y graves tras la infección con COVID-19.





Cuadro 1. ECA-2 como componente del Sistema Renina Angiotensina contra regulatorio:

La percepción que existía del Sistema Renina-Angiotensina (SRA) como una cascada simple en donde todo derivaba a los efectos ejercidos por la angiotensina II a través de los receptores AT1 y AT2, fue ampliada a un concepto que comprende una compleja red regulatoria que tiene comunicación entre sí y que tiene la capacidad de mantener la homeostasis del sistema cardiovascular³⁶. Dentro de los componentes de lo que se conoce como el “Sistema Renina-Angiotensina contra-regulatorio”, fue descrita una metaloproteasa homóloga de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA), esta isoforma conocida como la ECA-2, en contraste, cataliza el clivaje y la conversión de los péptidos que conforman el SRA canónico en péptidos más pequeños y con diferentes efectos cardiovasculares protectores, tales como la angiotensina-(1-7) y la angiotensina-(1-9)^{37,38}. La expresión de la mayoría de los componentes del SAR ha sido reportada en glándula adrenal, vasos sanguíneos, riñones, pulmones y corazón, así como también está descrita una regulación a nivel local órgano-específica^{38,39}. Estando bien establecida la función regulatoria que tiene el SRA se ha vinculado a su desregulación con el desarrollo de patologías tales como hipertensión e hipertrofia cardíaca⁴⁰. Por lo tanto, la modulación de los componentes de este complejo sistema se convirtió rápidamente en la estrategia farmacológica más usada para el tratamiento de estas enfermedades.



la duda acerca de mantenerlos, con el fin de reducir los contagios y la severidad del COVID-19. Por lo tanto, se hace necesario revisar y someter la evidencia actual que sostiene esta hipótesis al escrutinio científico, con el fin de esclarecer los verdaderos riesgos de usar estos fármacos en pacientes con COVID-19.

Enzima convertidora de angiotensina I homóloga (ECA-2): receptor de SARS-CoV-2

La familia de los coronavirus cuenta con una proteína Spike (S) que media el proceso de anclaje con el receptor de entrada y la fusión de las membranas virales con la membrana celular. El proceso común consiste en el contacto de la proteína S con su correspondiente receptor (que varía según el coronavirus). Una vez establecido el contacto, la proteína S es procesada por diferentes proteasas celulares. Una vez que ocurre el corte, la sub-

unidad S2 de la proteína media la fusión del virus y la célula blanco. Por tanto, el tropismo de los coronavirus se define según el receptor de anclaje y la presencia de proteasas específicas. Las secuencias aminoacídicas de cada coronavirus hacen que se necesiten diversas proteasas específicas para cada virus en particular, al igual que la secuencia de la proteína S1.

La investigación acumulada del SARS-CoV desde el año 2002 al presente establece que la proteína S de este virus requiere como receptor de anclaje a la ECA-2⁷. Esta enzima de membrana es parte del SRA alterno o contra-regulatorio (Cuadro 1) y responsable de la generación de varios péptidos bioactivos: angiotensina-(1-7) y angiotensina-(1-9) a partir de angiotensina II y angiotensina I, respectivamente⁸. Tanto angiotensina-(1-7) como angiotensina-(1-9) tienen efectos fisiológicos opuestos a angiotensina II, exhibiendo acciones cardioprotectoras,



vasodilatadoras, anti-hipertróficas y anti fibróticas a nivel cardiovascular⁸. ECA-2 presente en la membrana plasmática también puede ser proteolizada y generar la forma soluble y circulante de ECA-2 (sECA-2)⁸. ECA-2 se expresa predominante en el endotelio vascular y el riñón. Sin embargo, un estudio reciente de single-cell RNA sequencing (scRNA-Seq) señala que también se expresa en células pulmonares⁹. También se conoce que para que el virus infecte a la célula blanco se requiere la acción de una proteasa. En la literatura, se han descrito distintas proteasas que cortan el dominio específico de la proteína S, permitiendo la fusión de las membranas, proteasas tales como tripsina, tryptasa Clara, Human airway trypsin-like protease (HAT) y transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)^{10,11}. La presencia de tanto el receptor de anclaje como de las proteasas es relevante también al momento de considerar una infección sistémica.

La identificación del receptor de anclaje del nuevo coronavirus provino de análisis filogenéticos con el SARS-CoV. El grupo de Wan et al., comparó el dominio de unión a receptor (RBD) del SARS-CoV y en particular el motivo de unión a receptor (RBM), que interactúa directamente con el receptor de unión, usando modelamientos obtenidos de la secuenciación del SARS-CoV-2¹². Se descubrió que la secuencia de la proteína Spike de SARS-CoV-2 y SARS-CoV está en el orden del 76-78%, 73-76% para el RBD y 50-53% para el RBM. Si bien estos porcentajes parecen ser bajos, los autores argumentan que la similitud entre la proteína Spike del Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS) y el Coronavirus MERS de murciélago (HKU4) están dentro de rangos parecidos y ambos virus comparten el receptor de entrada. Además, 14 aminoácidos del RBD, 9 están completamente conservados y 4 parcialmente conservados entre el SARS-CoV y SARS-CoV-2. El análisis detallado de las interacciones dadas por los aminoácidos presentes en el RBM del SARS-CoV-2 predice que la interacción entre ECA-2 y la proteína S del SARS-CoV-2 es probable¹². Para reforzar esta idea, el grupo de Xu et al., mediante modelamiento tridimensional, calculó que la energía libre resultante de la interacción de la proteína S y la ECA-2 se condice con una unión fuerte entre ambas proteínas⁵. Por otra parte, el grupo de Wang et al., predijo por análisis bioinformático que el SARS-CoV-2 presenta un sitio de corte distinto al sitio de corte presentado por el SARS-CoV. Este sería un sitio de corte único para furina en la región S1/S2. Asimismo, le atribuyen a este motivo de corte y la presencia generalizada de furina la alta transmisividad del virus, pero es solo una especulación

basada en el análisis bioinformático¹.

La interacción entre SARS-CoV-2 y ECA-2 ha sido demostrada *in vitro*. El grupo de Hoffman et al., utilizaron la línea celular de riñón de Hamster (BHK21) que no expresa ECA-2 y sobreexpresaron de forma artificial esta enzima. Cuando se expone esta línea celular que no expresa ECA-2 no ocurre infección viral. Mientras que las células BHK21 que expresan ECA-2 cuando se exponen al SARS-CoV-2, las células son infectadas de forma significativa por el virus. Este estudio se complementa con el uso de suero anti-ECA-2, que al incubar las células BHK21 que expresan ECA-2 con este suero, la infectividad del virus disminuye de forma considerable. Además, estos investigadores mostraron mediante el uso de pseudovirus que expresaban la proteína spike de SARS-CoV-2, la capacidad de entrada a distintas líneas celulares, entre las que se destacan líneas provenientes del pulmón (A549, BEAS-2B, Calu-3, H1299). Además, este grupo usando líneas celulares que expresaban ECA-2 y pseudovirus VSV que expresan la proteína Spike del SARS-CoV-2 encontró que la proteasa TMPRSS2 procesa a la proteína S de forma funcional. El uso de inhibidores de esta proteasa (*camostat mesylate*) bloqueó la entrada del pseudovirus a las líneas celulares y los autores lo sugieren como un potencial fármaco contra la infección del SARS-CoV-2¹³. Adicionalmente, un estudio reciente mostró además que SARS-CoV-2 se une a ECA-2 con más eficiencia y afinidad que otros coronavirus¹⁴.

Cabe destacar que diversos autores sugieren tratamientos direccionados a la ECA-2 como tratamiento para el cuadro generado por el SARS-CoV-2. El uso de una fracción soluble de ECA-2 podría actuar como un “señuelo” para el virus y disminuir su capacidad de infección, pero no hay estudios que respalden estas afirmaciones¹⁵. Sin embargo, un estudio reciente abre la posibilidad del uso de una proteína fusión de ECA-2 e inmunoglobulina G1 (IgG1) como posible herramienta de diagnóstico, profilaxis y tratamiento¹⁶. Por lo tanto, existe evidencia sólida de que ECA-2 es en efecto, el receptor de SARS-CoV-2.

Modulación de los niveles circulantes y tisulares de ECA-2

En vista de que ECA-2 es el receptor de SARS-CoV-2 y que su unión permite el ingreso del virus a la célula blanco, resulta muy importante conocer como los niveles de la ECA-2 pueden ser modulados. La información disponible a la fecha muestra que los niveles de ECA-2 pueden ser modulados por 1) Polimorfismo de la ECA-2 y por la inhibición de la vía clásica del sistema renina-an-



giotensina; y 2) en modelos preclínicos, se ha observado que los fármacos ARA-II e IECA aumentan la expresión y/o actividad de la ECA-2.

1.- Polimorfismos de los genes de ECA y ECA-2

Se han descrito 4 tipos de polimorfismos en una sola base en el gen de ECA-2 que no han mostrado asociación con hipertensión esencial en la población australiana anglo céltica¹⁷, lo cual no excluye la relación de la ECA-2 con la hipertensión arterial en otras poblaciones¹⁸. Un estudio en mujeres hipertensas mostró un polimorfismo del gen ECA-2 asociado a esta patología y una mayor resistencia al tratamiento con antihipertensivos. Sin embargo, este trabajo no demostró una asociación directa con el aumento en la expresión de esta enzima¹⁹. Los estudios mencionados relacionan polimorfismos del gen de la ECA-2 y el mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial. Hasta la fecha no existen estudios que relacionen los polimorfismos del gen ECA-2 con una mayor expresión o mayor actividad de esta enzima. Como tampoco que relacione los niveles/actividad de la ECA-2 con otros factores de importancia como lo son la edad, el sexo, índice de masa corporal y comorbilidades.

No hay información sobre la influencia en los niveles ni actividad enzimática de ECA-2 de un polimorfismo relacionado y muy estudiado en humanos, el polimorfismo Inserción/Deleción (I/D) del gen de ECA. Las personas homocigotas DD tienen niveles mayores de ECA y de angiotensina II que las personas homocigotas II²⁰⁻²⁴. En modelos experimentales de este polimorfismo se observan respuestas diferenciales a noxas cardiovasculares^{25,26}. Es posible que los niveles y actividad enzimática de ECA-2 estén también regulados por este polimorfismo del gen de ECA en la vía canónica y es posible que sean inversos en relación al genotipo de ECA, es decir los sujetos homocigotos II tengan niveles bajos de ECA-2 y viceversa, como se ha observado en nuestra población en relación con los niveles de angiotensina-(1-7)²² y de endopeptidasa neutra²³.

2.- Inhibición farmacológica de la vía clásica del sistema renina-angiotensina.

Existen pocos estudios acerca del efecto de inhibidores del sistema renina-angiotensina en la expresión y/o actividad de la ECA-2 y la escasa información es principalmente de estudios preclínicos en animales.

La intervención del sistema renina-angiotensina a través de la administración de los antagonistas del receptor para angiotensina II subtipo 1 (ARA-II) supone un incremento

de los niveles plasmáticos de angiotensina II debido a la pérdida de la retroalimentación negativa de la actividad de la renina o por la competencia con la angiotensina II por el receptor AT1²⁷. Sin embargo, poco se sabía sobre el efecto de estos fármacos en el aumento o disminución de los niveles de los otros componentes del sistema renina-angiotensina contra-regulatorio. Ishimaya et al., describieron en un modelo experimental de infarto agudo del miocardio que el tratamiento con losartán u olmesartán aumenta los niveles de mRNA de ECA-2²⁸. Otros ensayos en modelos experimentales de hipertensión se han descrito aumentos en los niveles de expresión de ECA-2 en riñones y corazón posterior al consumo prolongado de ARA-II^{29,30}. También Tsutamoto et al., compararon los efectos a largo plazo de los tratamientos prolongados de candesartán y/o olmesartán en pacientes hipertensos³¹. Sin embargo, estos ensayos solo mostraron aumentos en los niveles plasmáticos de angiotensina II y no estudiaron los demás componentes del sistema renina-angiotensina. Con relación a estos antecedentes se deduce que existen datos incompletos que no permiten aseverar que los antihipertensivos modifican la actividad de ECA-2. Es importante tener en consideración que una mayor actividad enzimática no siempre correlaciona directamente con aumentos en los niveles de su proteína y, aún menos, con incrementos en los niveles de mRNA. Además, la extrapolación de hallazgos en estudios preclínicos a lo observado en humanos no siempre es directa. Las principales limitaciones de estos estudios que no permiten asegurar que el uso prolongado de estos fármacos ARA-II se asocie a una mayor expresión de la ECA-2 son: a) falta de medición de la actividad enzimática en estos modelos, b) incompleta caracterización de diferentes componentes del sistema renina-angiotensina en el modelo experimental de hipertensión arterial.

Con respecto al uso de IECA existe escasa información para aseverar que existe una relación directa entre la administración prolongada de estos fármacos y un aumento de la actividad y/o abundancia de la ECA-2. Ocaranza et al., describieron en un modelo preclínico de infarto agudo al miocardio que la administración de enalapril durante 8 semanas aumenta tanto la expresión como de la actividad de ECA-2³². Posteriormente, Yan et al., desarrollaron un modelo experimental de hipertensión arterial y evaluaron el efecto de enalapril en el balance ECA/ECA-2, reportando que la administración por 4 semanas aumentaba sólo los niveles del mRNA de ECA-2, pero sin cambios en los niveles proteicos de la enzima³³.

Es importante señalar que incluso si existiese una mayor



expresión de ECA-2 en pacientes hipertensos, no significa necesariamente una mayor susceptibilidad a una infección viral. Un estudio del año 2005 realizado con el SARS-CoV en ratones muestra que la infección viral induce una disminución de la expresión de ECA-2 en tejidos pulmonares. Esto cobra relevancia pues la ECA-2 no solo se propone como un mediador en la interacción virus-célula, sino también en el desarrollo de la patología pulmonar. En ratones tratados con una proteína Spike-Fc (conjugado con dominio Fc de inmunoglobulina) se observó no solo una disminución de la ECA-2 en tejidos pulmonares, sino que también el tratamiento con este conjugado proteico empeoraba la severidad de la insuficiencia pulmonar aguda⁷. Este trabajo entrega importante información a considerar, pues no solo entiende la presencia de ECA-2 como un intermediario en el ingreso del virus a la célula, sino que también comprende una función regulatoria de la expresión de ECA-2 y una función en la progresión del cuadro clínico.

Pacientes con COVID-19 y farmacoterapia anti-hipertensiva

La relación entre hipertensión y pacientes con COVID-19 aparece en el reciente reporte de SARS-CoV-2³⁴ probablemente dada por el uso de fármacos antihipertensivos en estos pacientes más que por los niveles de presión arterial. Por tanto, se hace muy necesario un estudio de cohorte prospectivo de pacientes con incidencia de infección por SARS-CoV-2 en una cohorte de pacientes con y sin hipertensión arterial con similares características de exposición al virus y a otras condiciones clínicas³⁵. La información que existe a la fecha es en pacientes con SARS-CoV-2 con y sin historial clínico de hipertensión arterial sin ningún ajuste de variables como edad ni otras patologías ya que esta patología está presente en, al menos, el 25% de la población mundial y mucho más en adultos mayores y es el factor de riesgo más prevalente asociado a enfermedad cardio y cerebrovascular. En este

momento no existe evidencia preclínica en modelos experimentales de hipertensión arterial o de insuficiencia cardíaca, ni clínica que sugiera modular el uso de IECA y ARA-II en pacientes con COVID-19. En un estudio muy reciente en una serie retrospectiva de 1.178 pacientes hospitalizados (55.5 años edad en promedio y mortalidad global hospitalaria 11%) en un centro con infecciones por COVID-19 en el Hospital Central de Wuhan, China, se investigó la relación entre uso de IECA/ARAII y la severidad y la mortalidad en pacientes con HTA hospitalizados por infección por COVID-19. De ellos, 362 pacientes eran hipertensos (edad promedio 66 años) de los cuales el 31.8% recibía IECA o ARAII. La mortalidad hospitalaria en los pacientes con HTA fue 21,3% y el porcentaje de pacientes con HTA que tomaba IECA/ARAII no difirió entre aquellos con infecciones graves y no graves, ni entre sobrevivientes y no sobrevivientes. Estos datos muestran que los IECA/ARAII no se asocian con la gravedad, ni con la mortalidad de COVID-19 en pacientes hipertensos. Por lo tanto, las limitantes de los actuales estudios no hacen aconsejable la modificación de la farmacoterapia de estos fármacos anti-hipertensivos en estos pacientes y se requiere seguir investigando en esta materia.

Conclusiones:

A pesar que se ha establecido que ECA-2 es el receptor del virus SARS-CoV-2, la ausencia de evidencia clínica que asocie el uso de anti hipertensivos a mayor riesgo de la enfermedad COVID-19, no hace recomendable discontinuar estos fármacos en pacientes hipertensos, o con insuficiencia cardíaca o con otra condición médica donde sean necesarios.

Agradecimientos:

Los autores agradecen a la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID), Chile: proyectos FONDAP 15130011 (SL, MCh, MPO, JAR), Anillo ACT192144 (MPO, JEJ), FONDECYT Iniciación 11181000 (JAR).



Referencias

1. WANG Q, QIU Y, LI JY, ZHOU ZJ, LIAO CH, GE XY. A Unique Protease Cleavage Site Predicted in the Spike Protein of the Novel Pneumonia Coronavirus (2019-nCoV) Potentially Related to Viral Transmissibility. *Viol Sin.* 2020.
2. DE WIT E, VAN DOREMALEN N, FALZARANO D, MUNSTER VJ. SARS AND MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14: 523-34.
3. W.H.O. (World Health Organization) www.who.int. 2020.
4. CUI J, LI F, SHI ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019; 17: 181-92.
5. XU X, CHEN P, WANG J, FENG J, ZHOU H, LI X, ZHONG W, HAO P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020; 63: 457-60.
6. FANG L, KARAKIULAKIS G, ROTH M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020.
7. KUBA K, IMAI Y, RAO S, GAO H, GUO F, GUAN B, HUAN Y, YANG P, ZHANG Y, DENG W, BAO L, ZHANG B, LIU G, WANG Z, CHAPPELL M, LIU Y, ZHENG D, LEIBBRANDT A, WADA T, SLUTSKY AS, LIU D, QIN C, JIANG C, PENNINGER JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005; 11: 875-9.
8. OCARANZA M P, RIQUELME JA, GARCIA L, JALIL JE, CHIONG M, SANTOS RAS, LAVANDERO S. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17: 116-29.
9. ZOU X, CHEN K, ZOU J, HAN P, HAO J, HAN Z. SINGLE-CELL RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020.
10. BOSCH BJ, BARTELINK W, ROTTIER PJ. Cathepsin L functionally cleaves the severe acute respiratory syndrome coronavirus class I fusion protein upstream of rather than adjacent to the fusion peptide. *J Virol.* 2008; 82: 8887-90.
11. BERTRAM S, GLOWACKA I, MULLER MA, LAVENDER H, GNIRSS K, NEHLMEIER I, NIEMEYER D, HE Y, SIMMONS G, DROSTEN C, SOILLEUX EJ, JAHN O, STEFFEN I, Pohlmann S. Cleavage and activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by human airway trypsin-like protease. *J Virol.* 2011; 85: 13363-72.
12. WAN Y, SHANG J, GRAHAM R, BARIC RS, LI F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 2020; 94.
13. HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, KRUGER N, HERRLER T, ERICHSEN S, SCHIERGENS TS, HERRLER G, WU NH, NITSCHKE A, MULLER MA, DROSTEN C, POHLMANN S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020.
14. SHANG J, YE G, SHI K, WAN Y, LUO C, AIHARA H, GENG Q, AUERBACH A, LI F. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* 2020.
15. BATLLE D, WYSOCKI J, SATCHELL K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond).* 2020; 134: 543-5.
16. CHEN R, FU J, HU J, LI C, ZHAO Y, QU H, WEN X, CAO S, WEN Y, WU R, ZHAO Q, YAN Q, HUANG Y, MA X, HAN X, HUANG X. Identification of the immunodominant neutralizing regions in the spike glycoprotein of porcine deltacoronavirus. *Virus Res.* 2020; 276: 197834.
17. BENJAFIELD AV, WANG WY, MORRIS BJ. No association of angiotensin-converting enzyme 2 gene (ACE2) polymorphisms with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 624-8.
18. DER SARKISSIAN S, HUENTELMAN MJ, STEWART J, KATOVICH MJ, RAIZADA MK. ACE2: A novel therapeutic target for cardiovascular diseases. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 91: 163-98.
19. FAN X, WANG Y, SUN K, ZHANG W, YANG X, WANG S, ZHEN Y, WANG J, LI W, HAN Y, LIU T, WANG X, CHEN J, WU H, HUI R, Study Group for Pharmacogenomic Based Antihypertensive Drugs Selection E, Side Effects iRAC. Polymorphisms of ACE2 gene are associated with essential hypertension and antihypertensive effects of Captopril in women. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82: 187-96.
20. JALIL JE, PIDDO AM, CORDOVA S, CHAMORRO G, BRAUN S, JALIL R, VEGA J, JADUE PL, LAVANDERO S, LASTRA P. Prevalence of the angiotensin I converting enzyme insertion/deletion polymorphism, plasma angiotensin converting enzyme activity, and left ventricular mass in a normotensive Chilean population. *Am J Hypertens.* 1999; 12: 697-704.
21. GUARDA E, FAJURIA, MARCHANT E, MARTINEZ A, JALIL J, ILLANES G, VECCHIOLA A, LAZEN R, FLORES A, BARRA V, IRARRAZABAL S, ILABACA F. [D/D genotype of the gene for angiotensin converting enzyme as a risk factor for post-stent coronary restenosis]. *Rev Esp Cardiol.* 1999; 52: 475-80.



22. JALIL JE, PALOMERA C, OCARANZA MP, GODOY I, ROMAN M, CHIONG M, LAVANDERO S. Levels of plasma angiotensin-(1-7) in patients with hypertension who have the angiotensin-I-converting enzyme deletion/deletion genotype. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 749-51.
23. JALIL JE, OCARANZA MP, OLIVERI C, CORDOVA S, GODOY I, CHAMORRO G, BRAUN S, FARDELLA C, MICHEL JB, LAVANDERO S. Neutral endopeptidase and angiotensin I converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in humans. *J Hum Hypertens.* 2004; 18: 119-25.
24. JALIL JE, OCARANZA MP. [Genotypes of the renin-angiotensin-aldosterone system: on the search of cardiovascular diseases]. *Rev Esp Cardiol.* 2002; 55: 89-91.
25. OCARANZA MP, PIDDO AM, FAUNDEZ P, LAVANDERO S, JALIL JE. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism influences chronic hypertensive response in the rat Goldblatt model. *J Hypertens.* 2002; 20: 413-20.
26. OCARANZA MP, DIAZ-ARAYA G, CHIONG M, MUNOZ D, RIVEROS JP, EBENSBERGER R, SABAT S, IRARRAZAVAL P, JALIL JE, LAVANDERO S. Isoproterenol and angiotensin I-converting enzyme in lung, left ventricle, and plasma during myocardial hypertrophy and fibrosis. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2002; 40: 246-54.
27. GAVRAS I, GAVRAS H. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and safety parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study. *Eprosartan Multinational Study Group. Curr Med Res Opin.* 1999; 15: 15-24.
28. 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: 970-6.
29. AGATA J, URA N, YOSHIDA H, SHINSHI Y, SASAKI H, HYAKKOKU M, TANIGUCHI S, SHIMAMOTO K. Olmesartan is an angiotensin II receptor blocker with an inhibitory effect on angiotensin-converting enzyme. *Hypertens Res.* 2006; 29: 865-74.
30. KLIMAS J, OLVEDY M, OCHODNICKA-MACKOVICOVA K, KRUZLIAK P, CACANYIOVA S, KRISTEK F, KRENEK P, OCHODNICKY P. Perinatally administered losartan augments renal ACE2 expression but not cardiac or renal Mas receptor in spontaneously hypertensive rats. *J Cell Mol Med.* 2015; 19: 1965-74.
31. TSUTAMOTO T, NISHIYAMA K, YAMAJI M, KAWAHARA C, FUJII M, YAMAMOTO T, HORIE M. Comparison of the long-term effects of candesartan and olmesartan on plasma angiotensin II and left ventricular mass index in patients with hypertension. *Hypertens Res.* 2010; 33: 118-22.
32. OCARANZA MP, GODOY I, JALIL JE, VARAS M, COLLANTES P, PINTO M, ROMAN M, RAMIREZ C, COPAJA M, DIAZ-ARAYA G, CASTRO P, LAVANDERO S. Enalapril attenuates downregulation of Angiotensin-converting enzyme 2 in the late phase of ventricular dysfunction in myocardial infarcted rat. *Hypertension.* 2006; 48: 572-8.
33. YANG Z, YU X, CHENG L, MIAO LY, LI HX, HAN LH, JIANG WP. 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: 196-201.
34. HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y, ZHANG L, FAN G, XU J, GU X, CHENG Z, YU T, XIA J, WEI Y, WU W, XIE X, YIN W, LI H, LIU M, XIAO Y, GAO H, GUO L, XIE J, WANG G, JIANG R, GAO Z, JIN Q, WANG J, CAO B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395: 497-506.
35. 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. *Hypertension.* 2020: HYPERTENSIONAHA12015082.
36. SIMOES ESAC, TEIXEIRA MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacol Res.* 2016; 107: 154-62.
37. MENDOZA-TORRES E, OYARZUN A, MONDACA-RUFF D, AZOCAR A, CASTRO PF, JALIL JE, CHIONG M, LAVANDERO S, OCARANZA MP. ACE2 and vasoactive peptides: novel players in cardiovascular/renal remodeling and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015; 9: 217-37.
38. SANTOS RA, FERREIRA AJ, SIMOES ESAC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin(1-7)-Mas axis. *Exp Physiol.* 2008; 93: 519-27.
39. PASSOS-SILVA DG, BRANDAN E, SANTOS RA. Angiotensins as therapeutic targets beyond heart disease. *Trends Pharmacol Sci.* 2015; 36: 310-20.
40. MENDOZA A, LAZARTIGUES E. The compensatory renin-angiotensin system in the central regulation of arterial pressure: new avenues and new challenges. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015; 9: 201-8.
41. 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 Apr 23. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1624. (Epub ahead of print).