

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/344149719>

LA CASCADA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y EL SARS-CoV-2 LA ENZIMA ACE2: DE CÓMPLICE DEL VIRUS A AMIGA PROTECTORA. LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA ALTERNA DEL SISTEMA RENINA- ANGIOTENS....

Conference Paper · September 2020

CITATIONS

0

READS

464

1 author:



[Edgar Sanclemente](#)

Imbanaco Medical Center

22 PUBLICATIONS 19 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Lesiones renales por toxinas animales, algunas enfermedades infecciosas y parasitarias en el trópico Influencia del cambio climático [View project](#)

LA CASCADA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA Y EL SARS-CoV-2

LA ENZIMA ACE2: DE CÓMPLICE DEL VIRUS A AMIGA PROTECTORA.

LA ACTIVACIÓN DE LA VÍA ALTERNA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA SERÍA EL TRATAMIENTO IDEAL DEL VIRUS SARS-CoV-2 (COVID-19) ?

DOCTOR EDGAR SANCLEMENTE PAZ, MD

INTERNISTA – NEFRÓLOGO

MIEMBRO FUNDADOR DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE NEFROLOGÍA

GANADOR DEL ISN PIONEER AWARD 2019 PARA LATINOAMERICA

Introducción

El eje Renina-Angiotensina-Aldosterona constituye un sistema endocrino muy importante en la regulación de la presión arterial y el balance hidroelectrolítico del organismo, así como de otras funciones fisiológicas en los seres vivos. Los trastornos en su regulación, se consideran uno de los mayores factores en el desarrollo de patologías del riñón y del sistema cardiovascular. La vía clásica comprende el angiotensinógeno, una proteína secretada por el hígado, la cual es escindida por la enzima renina, producida principalmente por el riñón en las células yuxtglomerulares, para convertirse en un decapeptido, la Angiotensina I, que por la acción de la enzima convertidora 1 (ACE1) se transforma en un péptido activo la Angiotensina II, que se une al receptor ATR1 con acciones deletéreas como vasoconstricción, retención de agua y sodio, incremento del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis y al receptor ATR2 de acciones antagónicas. Por otra parte, la enzima convertidora 2 (ACE2), que se expresa en los vasos sanguíneos, pulmón, riñón y otros órganos, transforma las angiotensinas I y II y las convierte en pequeños péptidos (angiotensina 1-9 y 1-7) que constituyen la vía alterna, que con sus acciones contrarrestan los efectos de la angiotensina II, produciendo vasodilatación a través de la liberación de óxido nítrico en las células endoteliales, natriuresis y diuresis, reducción del estrés oxidativo, acción anti-inflamatoria y disminución de la fibrosis. (Bitker L et al. 2019)

Vía Clásica

Comprende una serie de reacciones enzimáticas que convierten un sustrato inactivo, angiotensinógeno (AGT), una glicoproteína producida de manera constante en el hígado, en un decapeptido angiotensina I (Ang-1) por medio de la renina, una enzima reguladora inactiva producida en el aparato yuxtglomerular del riñón. En un segundo paso se convierte en prorenina, precursor inactivo, el cual la por acción de las proteasas, se transforma en una forma activa que se deposita en

dentro de las células del aparato yuxtaglomerular. Posteriormente, la angiotensina I, por acción de la enzima convertidora (ACE1), producida en el pulmón, se convierte en un octapéptido activo la angiotensina II la cual se une a su receptor específico para producir los efectos a nivel celular y sistémico a través del receptor ATR1 como reguladora de la presión arterial, del balance hidroelectrolítico, de la secreción de aldosterona y liberación de vasopresina las cuales tienen influencia en el volumen extracelular, manejo del sodio y por ende en la presión arterial. La angiotensina II, actúa también a través del receptor ATR2 creando fuerzas opuestas a la acción del receptor ATR1, relacionadas con la vasodilatación y disminución de la reabsorción de sodio y agua. (Karnik SS et al. 2015).

Angiotensina II, es la hormona más activa del sistema, actuando como factor proinflamatorio, vasopresor, aumentando la permeabilidad endotelial e incrementando la producción de radicales libres, estimula la secreción de aldosterona, posiblemente a través de los dos receptores ATR1 y ATR2, aumentando la reabsorción de agua y sodio. Actúa como un mediador de la inflamación a través de las moléculas de adherencia, incremento de la producción de citosinas y quimosinas, incremento de la permeabilidad vascular, aumento del estrés oxidativo por liberación de radicales libres y promueve la proliferación celular. Hay cierta evidencia que la angiotensina II activa la inmunidad innata y adaptativa y estaría involucrada en el origen de las enfermedades autoinmunes. Su producción se estimula con la hipoxia presente en el compromiso pulmonar por varias enfermedades virales. (Chang Y et al. 2014) (Correa TD et al. 2015) (Townsend A 2020).

Angiotensina III, un hexapéptido que se genera de la angiotensina II por una aminopeptidasa y de acciones similares como vasopresora y proinflamatoria, así como liberadora de aldosterona y vasopresina. Sin embargo, estimula, a través del receptor ATR2, la producción de péptido natriurético atrial de efecto hipotensor y que aumenta la excreción de sodio por el riñón.

Angiotensina IV, procede de la angiotensina III por acción de aminopeptidasas y actúa a través del receptor ATR4, un octapéptido precursor de la alamandina, producida por la angiotensina 1-7 por la acción de la ACE2, es vasodilatadora, natriurética en parte por la estimulación del péptido natriurético atrial y tiene propiedades antihipertensivas y antifibróticas. (Figura 1).

SISTEMA RENINA - ANGIOTENSINA - ALDOSTERONA

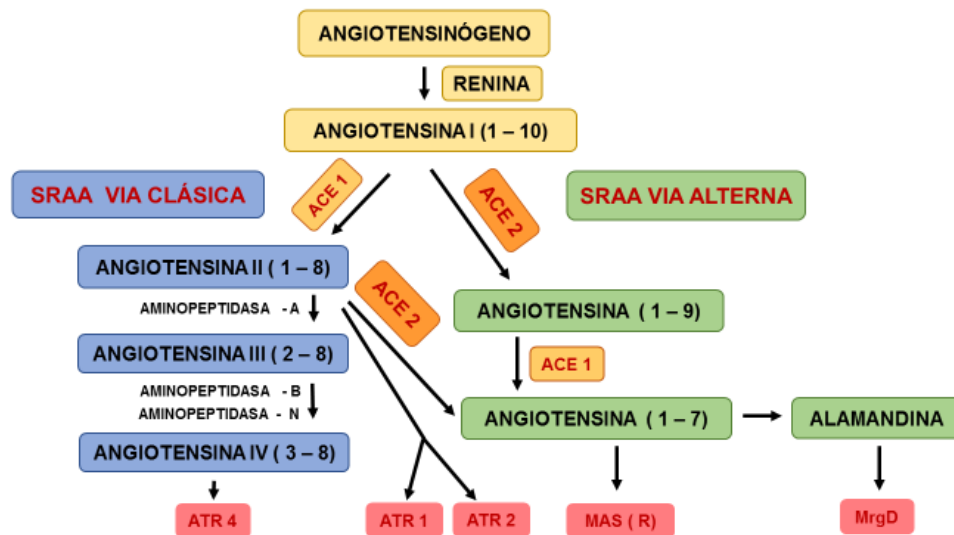


FIGURA 1

Vía Alterna

Los principales elementos de la vía alterna, de identificación relativamente reciente, comprende los siguientes elementos:

El receptor **MAS (R)**, un proto oncógeno receptor transmembrana, que se acopla con la proteína G. Es una abreviación del nombre Massey, quien fue la persona que donó el tumor del cual este receptor de la angiotensina 1-7 se derivó. Tiene gran afinidad con la angiotensina 1-7 y muy poca con la angiotensina II; está distribuido en el endotelio vascular. Sus efectos están relacionados con la vasodilatación por su acción sobre los canales de potasio del músculo liso vascular y produce además natriuresis. Tiene un efecto antiinflamatorio por disminuir la producción de citocinas. (Hammer A et al. 2016) (Bader M et al. 2018) (O caranza MP et al. 2020).

Enzima convertidora 2 (ACE2), identificada en el año 2000 por dos grupos de investigadores Donoghue M y Tipnis SR. El gen está localizado en cromosoma X posición xp22. Por esta razón, la expresión de esta enzima es mayor en el sexo femenino y además presenta un gran polimorfismo lo que explicaría las distintas susceptibilidades de las personas a la infección por el virus. Es una metalopeptidasa similar a la ACE1 en un 40%. Sin embargo, a la ACE2, no la bloquean inhibidores de la ACE1, por ser una molécula diferente. Se comporta como un receptor transmembrana, que juega un papel crítico en la regulación y el metabolismo de los péptidos circulantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, porque se opone a los efectos de la angiotensina II, generada por la enzima convertidora 1 (ACE1), al metabolizar la angiotensina II y convertirla en la

angiotensina 1-7. Asimismo, tiene acción sobre la angiotensina I, generando la angiotensina 1-9; estos dos últimos compuestos, a través de su unión con el receptor MAS activado y acoplado con la proteína G, ejercen una acción vasoprotectora y antiinflamatoria por ser un regulador de la inmunidad innata por su expresión en los monocitos. En el riñón se expresa con mayor intensidad que en el pulmón y está presente en los túbulos proximales y distales y en las células epiteliales (podocitos). Tiene una expresión importante en el pulmón, en la superficie apical de las células epiteliales AT2, el corazón, el cerebro, el hígado, páncreas, los intestinos, los testículos, el tejido adiposo y en las células epiteliales de la cavidad orofaríngea, principalmente en la lengua, lo cual puede constituirse un punto importante en la profilaxis. Está presente en el plasma y en varios tejidos principalmente en el endotelio de los vasos y en el músculo liso de las arterias. La disfunción endotelial con daño vascular en muchos órganos y el estado de hipercoagulabilidad medida por el dímer D y el factor Von Willebrand producen los efectos trombóticos. Se ha observado que la disminución de la ACE2 está ligada a un aumento de la trombosis.

El papel de esta enzima en el virus SARS-CoV y su unión a la proteína S1, se estableció en el año 2003 durante la primera epidemia en China. Dicho sea de paso, se ha identificado que la expresión de la enzima ACE2 es más marcada en este tipo de raza. Se conoce también que el receptor ACE2 es el intermediario para la entrada a las células de varios tipos de coronavirus, como el MERS-CoV y el HCoV-NL63 que no son tan contagiosos e infectantes como el SARS-CoV-2.

El primer paso es la unión con la proteína S de la espícula del virus la cual tiene dos subunidades S1 y S2. En una segunda instancia interviene otro receptor contiguo al ACE2 denominado TMPRSS2 (serina proteasa receptor transmembrana), que permite la fusión entre el virus y la membrana celular permitiendo su entrada, la replicación y la infección de otras células por medio de la unidad S2. Este receptor se puede bloquear parcialmente con el mesilato de camostato, lo cual tendría importantes implicaciones clínicas en tratamiento de esta infección viral. (Poduri R et al. 2020) (Maiha L et al. 2020)

Cuando la ACE2 se reduce por la acción de la entrada del virus, a través de este receptor, la relación ACE1/ACE2 se aumenta, creándose un desbalance del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con disminución de las angiotensinas 1-7 y 1-9 de acciones antiinflamatorias y con predominio de la angiotensina II, que a través de su receptor ATR1, inicia un intenso fenómeno inflamatorio de consecuencias catastróficas. Los niveles de angiotensina II se encuentran elevados en la infección por el virus SARS-CoV-2 y están asociados de manera lineal con la carga viral y la lesión pulmonar. Parece que este hecho es el responsable del cuadro dramático de la insuficiencia respiratoria aguda y sus complicaciones cardíacas y renales, ligadas a la severidad del fenómeno inflamatorio y la disregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Es interesante que varias condiciones patológicas relacionadas con la infección viral y a la severidad de la misma, muestran un grado

variable de deficiencia de ACE2 como en los fumadores, en el envejecimiento, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular y pulmonar, hipertensión arterial y lesión renal aguda, lo cual conduce a la racionalidad del papel en ciertas intervenciones terapéuticas como el uso de ACE2 recombinante o sus activadores para el tratamiento de las mismas. Hay cierta evidencia que los inhibidores ACE1, incrementan los niveles de angiotensina I la cual se convierte en angiotensina 1-9, por la acción de la enzima ACE2, de propiedades antiinflamatorias. Los bloqueadores del receptor ATR1 incrementan los niveles de angiotensina II y por intermedio de la ACE2, aumentan la producción de angiotensina 1-7 de gran poder antiinflamatorio y en ese sentido ambos medicamentos ejercerían cierto beneficio. Asimismo, los receptores de los mineralocorticoides, como los bloqueadores de la aldosterona, ejercerían un efecto similar. Sin embargo, están en progreso estudios sobre el beneficio o detrimento de estos medicamentos en la infección del virus SARS-CoV-2 así como su eventual suspensión durante el curso de la virosis, porque estos mecanismos no son tan simples y hay que contar con la producción de estas sustancias a nivel tisular. (Farag E 2018) (White MC et al. 2019) (Pagliaro P et al. 2020) (Amraei R et al. 2020) (Brojakowska A et al. 2020) (Hardenberg JHB et al. 2020) (Deveraux CA et al. 2020) (Chen QL et al. 2020) (Turner JM et al. 2020) (Alfano G et al. 2020) (Cadejani FA et al. 2020) (Gheblawi M et al. 2020) (Gan R et al. 2020) (Ni W et al. 2020) (Vaduganathan M et al. 2020) (Benedetti C et al. 2020) (Aronson JK et al. 2020) (Jan Danser AH et al. 2020) (Lanza K et al. 2020) (Liu M et al. 2020) (Alexandre J et al. 2020) (Pirola CJ et al. 2020) (Bekele Beressa TB et al. 2020) (Bahat G 2020) (Cano F et al. 2020) (Chen J et al. 2020). (Figura 2).

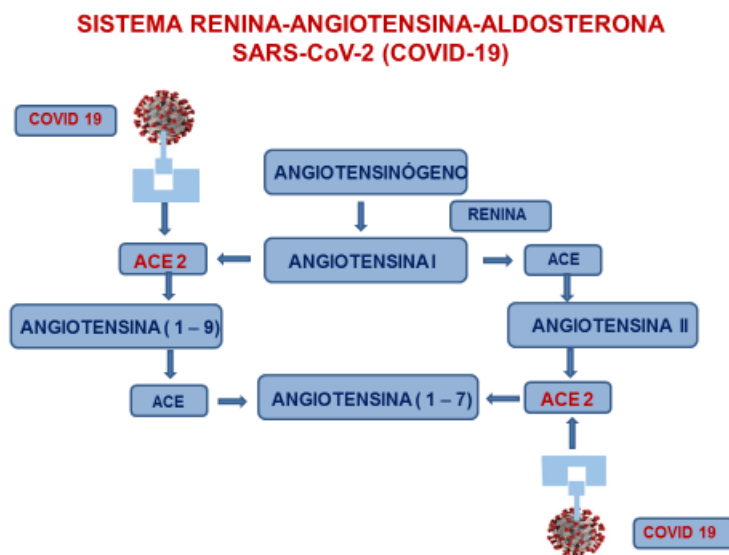


Figura 2

Angiotensina 1-7 (Ang-(1-7)), es un heptapéptido descubierto por Tonnaer y colegas en 1983. Se forma por la acción de diferentes enzimas, principalmente la enzima convertidora 2 (ACE2) la cual se genera directamente por la angiotensina II e indirectamente a través de la angiotensina I, por intermedio de la angiotensina 1-9. Este péptido se opone a la acción vasoconstrictora y proliferativa del receptor ATR1 mediante la acción de la angiotensina II. La angiotensina 1-7 está presente en la circulación y se expresa en varios tejidos como el corazón, los vasos sanguíneos, el riñón y el hígado. Los niveles de ACE2 y la relación ACE1/ACE2 se consideran una referencia para la producción de angiotensina 1-7 la cual ejerce su función a través del receptor MAS del ATR2. Produce vasodilatación a través del aumento de producción de óxido nítrico. El riñón representa la mayor expresión de la ACE2 la cual es la principal fuente de la producción de angiotensina 1-7, un potente inhibidor de la enzima Na-K-ATPasa, que se expresa en el túbulo proximal del nefrón y exhibe acción natriurética y diurética al aumentar la producción del péptido natriurético atrial, e incrementa, además, el flujo sanguíneo renal y regula la presión intraglomerular. Experimentalmente el déficit de angiotensina 1-7 induce retención de agua y sodio e hipertensión arterial. La angiotensina 1-7 exhibe acciones antiinflamatorias, inhibiendo NF- κ B y disminuye los niveles de citocinas, baja la producción de radicales libres y presenta además un efecto antiproliferativo. Modula el metabolismo de la glucosa, la función de los adipocitos y mejora el balance energético. Las mujeres exhiben una expresión mayor de ACE2 y por lo tanto, un incremento en concentración de angiotensina 1-7 que los hombres, con valores similares de angiotensina II, lo cual explicaría, en parte, cierta protección de ellas contra las acciones deletéreas del Covid-19. Un hecho interesante es que los niveles de angiotensina 1-7 aumentan con el ejercicio. (Gwathmey TM et al. 2010) (Chappell MC 2012) (Santos RAS et al. 2013) (Yoshizumi M et al. 2015) (Nicklin SA 2016) (Li XC et al. 2017) (Kuczeriszka M et al. 2018) (Santos RAS et al. 2018) (Nehme A et al. 2019) (Alsufyani HA et al. 2020) (Liao W et al.2020). (Figura 3)

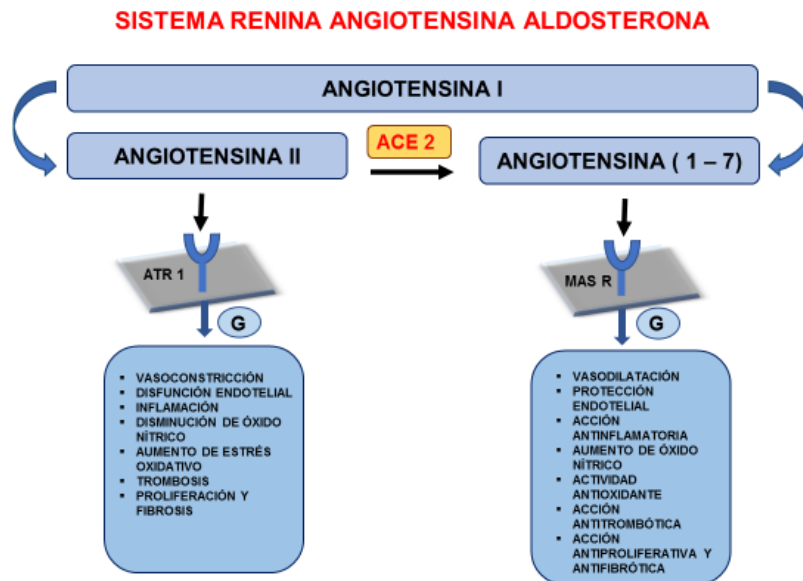


Figura 3

Angiotensina 1-9 (Ang-1-9), es nonapéptido generado por la acción de la **ACE2** sobre la angiotensina I y ejerce sus efectos a través del receptor ATR2 con efecto hipotensor, disminuye el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Reduce la hipertensión pulmonar y niveles altos plasmáticos de angiotensina 1-9 circulantes están asociados con una disminución de la mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. Estudios experimentales revelan que la administración de angiotensina 1-9 reduce la inflamación renal y del sistema cardiovascular, en hipertensión dependiente de renina (Cha SA et al. 2018) (Gonzalez L et al. 2018) (Ocaranza MP et al. 2020).

Alamandine. Es un heptapéptido, componente de la vía alterna del sistema renina-angiotensina-aldosterona, descubierto recientemente. Procede de la angiotensina 1-7 por descarboxilación, actúa a través de su receptor MrgD ligado a la proteína G y sus efectos son similares como vasodilatador por la generación de óxido nítrico y cardioprotector por su efecto anti-fibrótico. (Scheleifenbaum J 2019).

LA ACTIVACIÓN DE LA VIA ALTERNA DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA SERÍA EL TRATAMIENTO IDEAL PARA LAS COMPLICACIONES DEL SARS-CoV-2 (COVID-19)?

Cada vez está tomando más fuerza, quizás un poco tarde, la activación del brazo protector del sistema renina-angiotensina aldosterona en el tratamiento del SARS-CoV-2 y a sus serias complicaciones, toda vez que este mecanismo fisiológico, está ligado estrechamente a la entrada y diseminación del virus. (Whather T et al. 2020) (VanPatten et al. 2020) (Elkabily AG et al. 2020) (Namsolleck P et al. 2020) (Shete A 2020) (Sturrock BRH et al. 2020).

Las opciones terapéuticas serían las siguientes:

1. **Recombinante rACE2** La Recombinante ACE2 (APN01) previene de la mediación entre el virus SARS-CoV-2 su la interacción con el receptor ACE2 y de esta manera reduce la lesión pulmonar aguda. Estudios experimentales han demostrado su protección contra la hipertensión arterial y las complicaciones cardíacas y renales de la diabetes disminuyendo la proteinuria. Un estudio clínico piloto demostró que la administración de ACE2 recombinante en el síndrome agudo de dificultad respiratoria (ARSD), mejora el cuadro clínico además de ser bien tolerado. Su acción está relacionada con la disminución de la angiotensina II sérica y aumento los niveles de angiotensina 1-7. (Khan A et al. 2017) (Roshanravan N et al. 2020) (Chary MA et al. 2020) (Zhang H et al. 2020) (Imai Y et al. 2007).
2. **Activadores de ACE2.** Se sugiere, según estudios experimentales, que la activación de la ACE2 es fundamental para mantener la viabilidad de las células epiteliales del alvéolo pulmonar por su capacidad de disminuir la producción de citocinas, además de mejorar la función endotelial de los vasos. El DIZE (aceturato de diminazeno) Verben® o Berenil®, un antiprotozoario usado en veterinaria, es un activador de la enzima ACE2, el cual aumenta la generación de angiotensina 1-7, es hipotensor por su efecto vasodilatador y mejora la disfunción endotelial, actuando con un efecto adicional de protección cardiorenal. (Veit F et al. 2013) (Qaradakhi T et al. 2019) (Qaradakhi T et al. 2020) (Rodríguez-Puerta R 2020).
3. **Inhibidores de la TMPRSS2.** La proteína serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) es esencial para la entrada y diseminación del virus, por su interacción con el receptor ACE2. Se ha observado que el Mesilato de Camostato (Foipan®), aprobado para uso clínico y usado para el tratamiento de la pancreatitis, bloquea la entrada del virus SARS-CoV-2 en las células del epitelio bronquial in vitro, por cuanto existe una marcada expresión de los receptores ACE2 y TMPRSS2 en las células alveolares tipo 2. Esta propiedad pudiera ser útil en tratamiento de la lesión pulmonar aguda del SARS-CoV-2. Otro compuesto que inhibe la actividad de la serina proteasa transmembrana TMPRSS2 es la bromhexime y su metabolito ambrosol de propiedades mucolíticas, acción antioxidante y antiinflamatoria por inhibición de la quimiotaxis de las células inmunes en el sitio de la inflamación, en este caso de los bronquios. Comercialmente es el Bisolvon® y Mucosolvan® de Boehringer Ingelheim. (Yamamoto M et al. 2016) (Hirano T et al. 2020)

(Santos J et al. 2020) (Ragia G et al. 2020) (McKee DL et al. 2020) (Azimi A 2020).

4. **Agonistas del receptor ATR2.** El receptor ATR2 de la angiotensina II antagoniza los efectos deletéreos del receptor ATR1 por sus características de ser antiinflamatorio, producir vasodilatación vascular y evitar la fibrosis. El Compuesto 21(C21), activo por vía oral, agonista del receptor ATR2 estimula también el eje angiotensina 1-7-MASR. En estudios experimentales, ha demostrado su poder natriurético, antihipertensivo, reno y cardioprotector por disminuir el estrés oxidativo, es antiinflamatorio porque disminuye los marcadores de inflamación y es además antifibrótico. Experimentalmente se ha visto que protege las células epiteliales alveolares de la lesión pulmonar aguda, atenuando el proceso inflamatorio. Actualmente está en fase clínica II para el tratamiento de la fibrosis pulmonar. El laboratorio Vicore Pharma de Alemania, recibió aprobación para iniciar la fase II en el tratamiento del SARS-CoV-2 (COVID-19) (Chappell MC 2017) (Menk M et al. 2018) (Vasile E et al.2020) (Sadybecov A et al. 2020).
5. **Angiotensina 1-7 y agonistas.** El mecanismo de acción del eje angiotensina 1-7 y el receptor Mas implican un efecto benéfico sobre la infección del covid-19 y el compromiso sistémico, a pesar de los múltiples estudios relacionados con los efectos favorables de la administración oral e inyectable de los agonistas del receptor MAS en los modelos animales. No se han efectuado estudios clínicos a pesar de la situación crítica de la pandemia del covid-1 y el gran número de muertes. Estudios experimentales en lesión pulmonar aguda revelan que la administración oral de angiotensina 1-7 atenúa el daño pulmonar con inflamación y fibrosis, ya que su receptor MASR se expresa en el epitelio, musculo liso bronquial, células alveolares y en el endotelio. El efecto antiinflamatorio de la angiotensina 1-7 se debe a la disminución de la síntesis de citocinas y quimosinas y la migración de las células inflamatorias al tejido pulmonar y por lo tanto mejora su función. Mejora la oxigenación reduciendo el infiltrado inflamatorio en modelos experimentales de del síndrome agudo de dificultad respiratoria. La administración de angiotensina 1-7 mejora la lesión pulmonar aguda según estudios experimentales. Asimismo, se ha observado en estudios experimentales, que la administración de angiotensina 1-7 ejerce protección sobre las fibras musculares del diafragma, reducen la atrofia y la disfunción del mismo producida por la ventilación mecánica con los ventiladores. Actualmente están en estudio, quizás un poco tarde, los análogos de la angiotensina 1-7. (Nadine K et al. 2013) (Zambelli V et al. 2015) (Supé S et al. 2016) (Imanpour H et al. 2020) (Zambelli V et al. 2019).
6. **Angiotensina 1-9 y agonistas.** Estudios experimentales han mostrado que su administración reduce la hipertensión pulmonar y la inflamación por disminuir loa citocinas como TNF- α , IL6, MCP-1, IL-1 β . (Cha SA et al. 2018).

7. **Activadores del receptor MASR.** La activación del MASR produce, experimentalmente, efecto benéfico sobre la nefropatía inducida por adriamicina y atenúa la lesión renal producida por la nefropatía obstructiva. El compuesto no peptídico, derivado del imidazol AVE0991, soluble en agua y etanol, activo oralmente por su resistencia a las enzimas proteolíticas del tracto gastrointestinal, se comporta como mimético de la angiotensina 1-7, siendo inclusive 10 veces más potente, exhibe propiedades vasodilatadoras por aumentar la producción de óxido nítrico y protección cardiaca. Disminuye el fenómeno inflamatorio por disminución de la liberación de citocinas, modula la acción de los macrófagos, mejora la función endotelial y ofrece protección contra lesión renal aguda del riñón en estudios experimentales. Actualmente está en estudio otro agonista del receptor MASR, el PNA5, de propiedades antiinflamatorias por reducir las citocinas, disminuir los radicales libres en el endotelio. (Santos RAS et al. 2006) (Correa Barroso L et al. 2012) (Silveira KD et al. 2013) (Kim CS et al.2015) (Romero CA et al. 2015) (Hay M et al 2019) (Santos Malgalhaes G et al. 2020) (Liu M et al. 2020) (Shete A 2020).

Conclusiones

El sistema renina-angiotensina-aldosterona está estrechamente ligado a la infección del virus SARS-CoV-2 por cuanto uno de sus componentes, la enzima ACE2 como receptor, sirve de puerta de entrada del virus al organismo y permite su diseminación a los distintos órganos produciendo lesiones severas en los mismos. Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento específico y se han ensayado múltiples opciones terapéuticas, algunas empíricas y otras con cierto valor farmacológico, pero a veces con resultados contradictorios. Inexplicablemente no se han estudiado a profundidad el uso de ciertas sustancias que permiten la activación de los componentes protectores de la vía alterna del eje renina-angiotensina-aldosterona. Algunos de estos compuestos, inclusive aprobados para uso clínico, han demostrado in vitro, en estudios experimentales y en ensayos clínicos su eficacia en contrarrestar los efectos deletéreos de algunos componentes de la vía clásica, como la angiotensina II, que, cuando se estimulan por el virus del SARS-CoV-2, producen complicaciones severas en varios órganos principalmente en el pulmón y el riñón llevando a los pacientes a situaciones críticas que requieren cuidados intensivos y de consecuencias, eventualmente fatales.

BIBLIOGRAFÍA

Alexandre J, Cracowski JL. (2020) Renin-angiotensin-aldosterone system and Covid-19 infection. *Annales d'Endocrinologie* 81: 63-67.

Alfano G, Guaraldi G. (2020) The Role of the Renin-Angiotensin System in Severe Acute Respiratory Syndrome-Cov-2 Infection. *Blood Purif.* DOI: 10.1159/000507914.

Amraei R, Rahimi N. (2020) Covid-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*, 9, 1652. DOI10.3390/cells9071652.

Alsufyani HA, Docherty JR. (2020) The renin angiotensin aldosterone system and Covid-19. *Saudi Pharmaceutical Journal* 28: 977-984.

Aronson JK, Ferner RE. (2020) Drugs and the renin-angiotensin system in Covid-19. *BMJ* 369:m1313 doi: 10.1136/bmj.m 1313.

Azimi A (2020) TMPRSS2 inhibitors, Bromhexine, Aprotinin, Camostat and Nafamostat as a potential treat for COVID-19. <https://www.researchgate.net/publication/341482167>

Bader M, Alenina N. (2018) The Meaning of Mas. *Hypertension* November; 72(5):1072-1075. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10918.

Bahat G. (2020) COVID-19 AND THE RENIN ANGIOTENSIN SYSTEM: IMPLICATIONS FOR THE OLDER ADULTS. *J Nutr Health Aging*.

Benedetti C, Waldman M. (2020) COVID-19 and the Kidneys: An Update. *Frontiers in Medicine*. July 2020/volumen 7 /Article 423.

Bekele BeressaT, Sahilu T. (2020) Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors on outcomes of COVID-19 patients with hypertension: Systematic review and Meta-analysis. <https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20187393>.

Bitker L, Burrell L. (2019) Classic and Nonclassic Renin-Angiotensin Systems in the Critically Ill. *Crit Care Clin* 35; 213-227.

Brojakowska A, Narula J. (2020) Clinical Implications of SARS-COV-2 Interaction With Renin Angiotensin System. *JACC* Vol 75.No 24.

Cadegiani FA, Goren A. (2020) Spironolactone may provide protection from SARS-CoV-2: Targeting androgens, angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), and renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). *Medical Hypotheses* 143 doi.org/10.1016/j.mehy.110112.

Cano F, Gajardo M. (2020) Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev Chil Pediatr*; 91(3):330-338. DOI:10.32641/rchped.vi91i3.2548.

Cha SA, Park BM. (2018) Angiotensin-(1-9) ameliorates pulmonary arterial hypertension *via* angiotensin type II receptor. *Korean J Physiol Pharmacol* 22(4): 447-456.

Chang Y, Wei W. (2014) Angiotensin II in inflammation, immunity and rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Immunology*, 179: 137-145.

Chapell MC. (2012) The Non-classical Renin-Angiotensin System and Renal Function. *Compr Physiol* October; 2(4): 2733-2752. doi: 10.1002/cphy.c120002.

Chapell MC. (2017) Therapeutic Approaches to the Alternative Angiotensin-(1-7) Axis of the Renin-Angiotensin System. *Annals of Pharmacology and Therapeutics*. Vol 2/Issue 11/Article 1116.

Chary MA, Barbuto AF. (2020) COVID-19: Therapeutics and Their Toxicities. *Journal of Medical Toxicology* 16:284-294. [https:// doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5](https://doi.org/10.1007/s13181-020-00777-5).

Chen J, Jiang Q. (2020) Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation. *Aging Cell* . DOI: 10.1111/acer.13168.

Chen QL, Li JQ. (2020) Localization of Cell Receptor-Related Genes of SARS-CoV-2 in the kidney through Single-Cell Transcriptome Analysis. *Kidney Dis* DOI: 10.1159/000508162.

Correa Barroso L, Silveira KD. (2012) Renoprotective Effects of AVE0991, a Nonpeptide Mas Receptor Agonist, in Experimental Acute Renal Injury. *International Journal of Hypertension*. Vol 2012. Article ID 808726 Doi: 10.1155/2012/808726.

Correa TD, Takala J. (2015) Angiotensin II in septic shock. *Critical Care*. 19:98 DOI: 10.1186/s13054-015-0802-3.

Deveaux CA, Rolain JM. (2020) ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 53, 425-435. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.04.015>.

Elkabilly AG, Sebaiy MM. (2020) A suggestion of using Ang-(1-7) and/or GLP-1 receptor agonist in high mortality patients with COVID-19. *Trends Med*. Doi: 10.15761/TiM.1000233.

Farag E. (2018) The Renin-Angiotensin System. The Good, the Bad, and the Ugly. A supplement of Anesthesiology News.

Gan R, Rosoman NP. (2020). COVID-19 as a viral Functional ACE2 deficiency disorder with ACE2 related multi-organ disease. Medical Hypotheses. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110024>.

Gheblawi M, Wang K. (2020) Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin Angiotensin System. Circulation Research 126:1456-1474. DOI:10.1161//CIRCRESAHA.120317015.

Gonzalez L, Novoa U. (2018) Angiotensin-(1-9) reduces cardiovascular and renal inflammation in experimental renin-independent hypertension. Biochemical Pharmacology. Vol 156. 357-370. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.08.045>.

Gwathmey TM, Westwood BM. (2010) Nuclear angiotensin-(1-7) receptor is functionally coupled to the formation of nitric oxide. Am J PhysiolRenal Physiol Nov; 299(5):F983-F990. Doi:10.1152/ajprenal.00371.2010.

Hammer A, Yang G. (2016) Role of the receptor Mas in macrophage-mediated inflammation in vivo. PNAS/ December 6/vol 113/no.49/14109-14114. Doi/10.1073/pnas.1612668113.

Hardenberg JH, Luft FC. (2020) Covid-19, ACE2 and the kidney. Acta Physiologica. <https://doi.org/10.1111/apha.13539>.

Hay M, Polt R. (2019) A Novel Angiotensin-(1-7) Glycosylated Mas Receptor Agonist for Treating Vascular Cognitive Impairment and Inflammation-Related Memory Dysfunction. J Pharmacol Exp Ther 369:9-25, April. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.254854>.

Hirano T, Murakami M. (2020) COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome. Immunity 52, May19. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>.

Imai Y, Kuba K. (2007) Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. Cell.Mol.Life.Sci.64:206-212. DOI 10.1007/s00018-007-6228-6.

Imanpour H, Rezaee H. (2020) Angiotensin 1-7: A Novel Strategy in COVID-19 Treatment. Adv Pharm Bull 10(4). Doi: 10.34172/aph.2020.068.

Jan Dansen AH, Epstein M. (2020) Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic. Hypertension;75:1382-1385. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>

Karnik SS, Unal H. (2015) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCIX. Angiotensin Receptors: Interpreters of Pathophysiological Angiotensinergic

Stimuli. Pharmacol Rev 67:754-819, October.
<https://dx.doi.org/10.1124/pr.114.010454>.

Kim CS, Kim IJ. (2015) Angiotensin-(1-7) Attenuates Kidney Injury Due to Obstructive Nephropathy in Rats. Doi:10.1371/journal.pone.0142664.

Kuczeriszka M, Kompanowska-Jeziarska E. (2018) Modulating Role of Ang1-7 in Control of Blood Pressure and Renal Function in NGii-INFUSED Hypertensive Rats. American Journal of Hypertension 31(4) April. Doi:10.1093/ajh/hpy006.

Lamas-Barreri JM, Alonso-Suárez M. (2020) Supresión de angiotensina II en la infección por el virus SARS-Cov-2: una propuesta terapéutica. Nefrología; 40(3) 213-216. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.006>.

Lanza K, Perez LG. (2020) Covid-19: the renin-angiotensi system imbalance hypothesis. Clinical Sciences 134 1259-1264. <https://doi.org/10.1042/CS20200492>.

Li Y, Zhou W. (2020) Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-Cov-2 receptor. Pharmacological Research 157 104833. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104833>.

Liao W Wu J. (2020) The ACE2/Ang (1-7)/MasR axis as an emerging target for antihypertensive peptides. Critical Reviews in Fod Science and Nutrition. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1781049>.

Liu M, Wang T. (2020) Potential role of ACE2 in coronavirus disease 2019 (COVID-19) prevention and management. J T Int Med. Sciendo. DOI:10.2478/jtim-2020-0003.

Magalhaes GS, Rodrigues-Machado MG. (2020) Activation of Ang-(1-7)/Mas Receptor Is a Possible Strategy to Treat Coronavirus (SARS-CoV-2) Infection. Front Physiol. 11:730. Doi: 10.3389/fphys.2020.00730.

Malha L, Mueller F. (2020) COVID-19 and the Renin-Angiotensin System. Kidney Int Rep 5, 563-565. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.03.024>.

McKee D, Sternberg A. (2020) Candidate drugs against SARS-CoV-2 and COVID -19. Pharmacological Research 157 104859. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104859>.

Menk M, Von Haefen GJA. (2018) Angiotensin II type 2 receptor agonist Compound 21 attenuates pulmonary inflammation in a model of acute lung injury. Volume 2018:11. 169-178. <https://doi.org/10.2147/JIR.S160573>.

Nehme A, Zouein FA. (2019) An Update of the Tissue Renin Angiotensin System and its Role in Physiology and Pathology. J.Cardiovasc.Dev.Dis. 6, 14.

Nicklin SA. (2020) A Novel Mechanism of Action for Angiotensin-(1-7) via the Angiotensin Type 1 Receptor. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONHA.116.08215.

Nadine K, Florian G. (2013) Angiotensin-(1-7) Protects From Experimental Acute Lung Injury. *Critical Care Medicine*. November – Volume 41-Issue 11- p e334-e343. Doi: 10.1097/CCM.0bo13e31828a6688.

Namoselleck P, Moll GN. (2020) Does activation of the protective Renin-Angiotensin System have therapeutic potential in COVID-19 ?. *Molecular Medicine* 26:80. <https://doi.org/10.1186/s10020-020-00211-0>.

Ni W, Yang X. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care* 24:422. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>.

Ocaranza MP, Riquelme JA. (2020) Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>.

Pagliari P, Penna C. (2020) ACE/ACE2 Ratio: A Key Also in 2019 Coronavirus Disease (COVID-19)?. *Front Med (Lausanne)* 7:335. Doi: 10.3389/fmed.2020.00335.

Pirola CJ, Sookoian S. (2020) Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor Effects on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. *Journal of Infection* 81; 276-281. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.052>.

Poduri R, Joshi G. (2020) Drugs targeting various stages of the SARS-CoV-2 life cycle: Exploring promising drugs for the treatment of Covid-19. *Cellular Signalling* 75; 109721. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2020.109721>.

Qaradakhi T, Gadanec LK. (2020) The potential actions of angiotensin-converting enzyme II (ACE2) activator diminazene aceturate (DIZE) in various diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 47:751-758. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13251>.

Ragia G, Manolopoulos V. (2020) Inhibition of SARS-CoV-2 entry through the ACE2/TMPRSS2 pathway: a promising approach for uncovering early COVID-19 drug therapies. *European Journal Of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02963-4>.

Rodríguez-Puertas R. (2020) ACE2 activatoris for the treatment of COVID 19 patients. *J Med Virol* 1-2. DOI: 10.1002/jmv.25992.

Romero CA, Orlas M. (2015) Novel RAAS agonist and antagonist: clinical applications and controversias. *Nat. Rev. Endocrinol*. Doi: 10.1038/nrendo.2015.6.

Roshanravan N, Gaffari S. (2020) Angiotensin convertig enzyme-2 as therapeutics target in COVID-19. *Clinical Research & Reviews*14; 637-693. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.05.022>.

Sadybecov A, Katrich V. (2020) Breaking the Enigma Code of Angiotensin II Type 2 Receptor Signaling. <https://doi.org/10.1016/j.str.2020.03.004>.

Santos J, Brierley S. (2020) Repurposing Therapeutic for Potential Treatment of SARS-CoV-2: a Review. *Viruses* 12, 705.

Santos RA, Ferreira AJ. ((2006) Pharmacological effects of AVE 0991, a nonpeptide angiotensin-(1-7) receptor agonist. *Cardiovascular Drug Reviews*, 31 Aug, 24(3-4):239-246. DOI: 10.1111/j.1527-3466.2006.00239.

Santos RAS, Ferreira AJ. (2013) Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *Journal of endocrinology* 216,R1-R17.

Schleifenbaum J.(2019) Alamandine and Its Receptor MrgD Pair up to join the Protective Arm of the Renin-Angiotensin System. *Front. Med* 6:107. Doi: 10.3389/fmed.2019.00107.

Shete A. (2020) Urgent need for evaluating agonist of Angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis for treating patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 96;348-351.<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.002>.

Silveira KD, Correa Barroso L. (2013) Beneficial Effects of the Activation of the Angiotensin-(1-7) Mas Receptor in a Murine Model of Adriamycin-Induced Nephropathy. *PLOS ONE* June/volume 8 /Issue 6/e66082.

Silveira KD, Matos Coelho F. (2020) Anti-Inflammatory Effects of the Activation of the Angiotensin-(1-7) Receptor, Mas, in Experimental Models of Arthritis. www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.1000314.

Sturrock BRH, Milne KM. (2020) The Renin-angiotensin system- a therapeutic target in COVID-19 ?. DOI: 10.7861/clinmed.2020.0146.

Supé S, Kohse F. (2016) Therapeutic time window for angiotensin-(1-7) in acute lung injury. *British Journal of Pharmacology* 173 1618-1628. DOI: 10.1111/bph.13462.

Townsend A. (2020) Autoimmunity to ACE 2 as possible cause of tissue inflammation in Covid-19. *Medical Hypotheses* 144 110043. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110043>.

Turner JM, Kodali R. (2020) Should Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors ever Be Used for the Management of Hypertension ?. *Current Cardiology Reports* 22:95. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-01352-8>.

Vaduganathan M, Vardeny O. (2020) Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 382;17. DOI:10.1056/NEJMSr2005760.

VanPatten S, He M. (2020) Evidence supporting the use of peptides and peptidomimetics as potential SARS-CoV-2 (COVID-19) therapeutics. *Future Medical Chemistry*. DOI: 10.4155/fmc-2020-0180.

Vasile S, Hallberg A. (2020) Evolution of angiotensin Peptides and Peptidomimetics as Angiotensin II Receptor Type 2 (AT2) Receptor Agonist. *Biomolecules* 10, 649. Doi: 10.3390/biom10040649.

Viana S, Nunes S. (2020) ACE2 imbalance as a key player for the poor outcomes in COVID-19 patients with age-related comorbidities-Role of gut microbiota dysbiosis. *Aging Research Reviews* 62 101123.

Walther T, Kuebler W. (2020) Don't judge too RAShly: the multifaceted role of the renin-angiotensin system and its therapeutic potential in COVID-19. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* May 1;318(5): L2023-L1024. Doi: 10.1152/ajplung.00118.2020.

White M, Fleeman R. (2019) Sex differences in the metabolic effects of the renin-angiotensin system.. *Biology of Sex Differences* 10:31. <https://doi.org/10.1186/s13293-019-0247-5>.

Yoshizumi M, Yoshizumi M. (2015) Angiotensin (1-7), Small But Complicated, Needs More Exercise. *Circulation Journal* Vol 79. DOI:10.1253/circj.CJ-15-0448.

Zambelli V, Sigurta A. (2019) Angiotensin-(1-7) exerts a protective action in a rat model of ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Intensive Care Medicine Experimental* 7:8. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0218-x>

Zambelli V, Bellani G. (2015) Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Medicine Experimental* 3:8. DOI: 10.1186/s40635-015-0044-3.

Zhang H, Penninger JM. (2020) Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* 46(4): 586-590. Doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.

