


Organo - efecto protector de la angiotensina - enzima convertidora 2 y su efecto sobre el pronóstico de COVID - 19

Hao Cheng ¹  El | Yan Wang ¹  El | Gui - Qiang Wang ^{1,2,3} 

¹ Departamento de Enfermedades Infecciosas y el Centro de Enfermedades del Hígado, Primer Hospital de la Universidad de Pekín, Beijing, China
² El Centro de Innovación Colaborativa para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Zhejiang, Hangzhou, Zhejiang, China

³ Departamento de Enfermedades del Hígado, Hospital Internacional de la Universidad de Pekín, Beijing, China

Correspondencia

Yan Wang y Gui - Qiang Wang, Departamento de Enfermedades Infecciosas, Primer Hospital de la Universidad de Pekín, No. 8 Xishiku Street, Xicheng District, Beijing 100034, China. Email: wangyanwang@bjmu.edu.cn (YW) y

john131212@126.com (GRAMO - QW)

Información de financiación

Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China, Número de beca / premio: 81870417; Decimotercero cinco - Año Proyecto Nacional de Ciencia y Tecnología,

Números de subvención / premio: 2017ZX10203202, 2018ZX10302206 - 001 - 007

Resumen

Este artículo revisa la correlación entre angiotensina - enzima convertidora 2 (ACE2) y factores de riesgo graves para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19) y los posibles mecanismos. ACE2 es un componente crucial de la renina - sistema de angiotensina (RAS). El clásico RAS ACE - Ang II - Eje regulador AT1R y ACE2 - Ang 1 - 7 7 - Contador MasR - El eje regulador juega un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis en humanos. ACE2 se distribuye ampliamente en el corazón, los riñones, los pulmones y los testículos. ACE2 antagoniza la activación del sistema RAS clásico y protege contra el daño a los órganos, protegiendo contra la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Similar al SARS - CoV, SARS - CoV - 2 también usa el receptor ACE2 para invadir las células epiteliales alveolares humanas. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es un alto clínico - enfermedad de mortalidad, y ACE2 tiene un efecto protector sobre este tipo de lesión pulmonar aguda. La investigación actual muestra que el mal pronóstico de los pacientes con COVID - 19 está relacionado con factores como el sexo (masculino), la edad (> 60 años), enfermedades subyacentes (hipertensión, diabetes y enfermedad cardiovascular), SDRA secundario y otros factores relevantes. Debido a estos efectos protectores de ACE2 en enfermedades crónicas subyacentes y SDRA, el desarrollo de la proteína espiga - Las vacunas y medicamentos basados en la actividad de ACE2 pueden convertirse en uno de los enfoques más prometedores para el tratamiento de COVID - 19 en el futuro.

KEYWORDS

síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), angiotensina - enzima convertidora 2 (ACE2), enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19), renina - sistema de angiotensina (RAS), síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS - CoV - 2)

1 | INTRODUCCIÓN

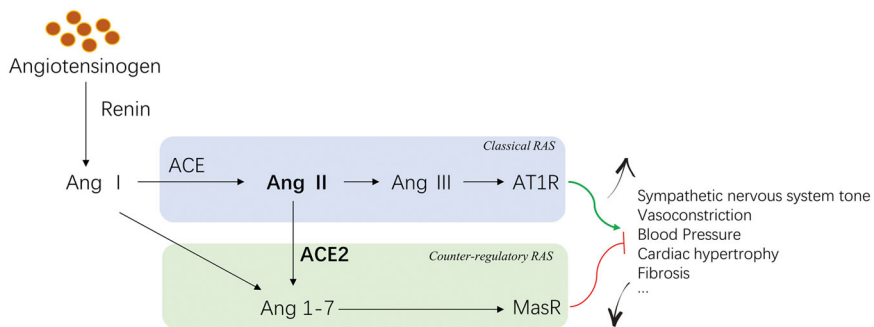
La renina - El sistema de angiotensina (RAS) es un sistema crítico de regulación de la homeostasis del cuerpo humano (mostrado en la Figura 1) ¹; El as - Ang II - La vía AT1R se denomina eje RAS clásico, que desempeña un papel decisivo en la regulación, mientras que el ACE2 - Ang 1 - 7 7 - MasR - vía basada se llama el contador - eje regulador RAS, que juega un papel negativo en

regulación. ² La función principal del eje RAS positivo es aumentar la tensión del sistema nervioso simpático, causar vasoconstricción, aumentar la presión arterial y promover la inflamación, la fibrosis y la hipertrofia miocárdica. El eje regulador negativo mediado por angiotensina -

La enzima convertidora 2 (ACE2) puede antagonizar estos efectos. En el sistema RAS, el mismo componente puede producir efectos fisiológicos opuestos a través de diferentes vías, diferentes componentes también pueden ser

Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos de Creative Commons Attribution License, que permite su uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original se cite correctamente. © 2020 Los Autores. Revista de virología médica publicado por Wiley Periodicals, Inc.

angiotensina CHENG ET AL.
MAS proto - receptor de oncogenes; RAS, renina - sistema de
 angiotensina III; AT1R, receptor de angiotensina II tipo 1; MasR,
 receptor de angiotensina II; Ang II, angiotensina II; Ang III,
 angiotensina - enzima convertidora 2; Ang 1 - 7, angiotensina 1 - 7;
 RAS regulatorio. ACE, angiotensina - enzima convertidora; ACE2,



unidos por diferentes vías para tener el mismo efecto fisiológico. Esta flexibilidad ayuda al cuerpo a responder de forma rápida y coordinada a estímulos específicos, desde todo el cuerpo hasta un área local, y juega un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis. Este documento examinará específicamente la protección de órganos de ACE2 en el cuerpo y discutirá su papel potencial para la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19)

2 | ANGIOTENSINA - CONVERTIR ENZIMA 2

ACE2 es un homólogo de ACE y fue descubierto en 2000. ³ A pesar de las similitudes entre ACE y ACE2, las funciones de estas dos enzimas son completamente diferentes. ACE2 es activo en la mayoría de los tejidos y se distribuye ampliamente en el corazón, los riñones, los pulmones y los testículos. ³⁻⁶ ACE2 está ampliamente presente en células epiteliales alveolares humanas y células epiteliales del intestino delgado, así como en células endoteliales arteriales y venosas y células de músculo liso arterial. La capa de células basales epidérmicas de la piel y la capa basal del epitelio escamoso no queratinizado de la mucosa nasal, oral y nasofaríngea tienen expresión de ACE2. ACE2 se expresa más fuertemente en las células epiteliales de tipo II. Los túbulos glomerulares muestran un nivel bajo de ACE2, las células endoteliales glomerulares y mesomeriales glomerulares no expresan ACE2, las células de Kupffer y los hepatocitos, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos, la médula ósea y los linfocitos B y T y los macrófagos no muestran ACE2. ^{7,8} La actividad del tejido ACE2 es mayor que su actividad plasmática. ⁹ Su actividad no puede ser inhibida por la angiotensina tradicional. - inhibidores de la enzima convertidora (IECA). ³ ACE2 tiene una gran afinidad por Ang II, ¹⁰ y su eficiencia catalítica para Ang II es 400 veces mayor que la de Ang I. ACE2 puede mostrar diferencias en diferentes edades y sexos. ^{11,12}

3 | ACE2 Y LESIÓN AGUDA DE PULMÓN, SARS CORONAVIRUS

El tejido pulmonar tiene una alta actividad de RAS y es el sitio principal de síntesis de Ang II. Ang II es un vasoconstrictor pulmonar efectivo. RAS se activa durante la hipoxia. Ang II no solo puede promover la respuesta de crecimiento de las células del músculo liso vascular sino también promover directamente la remodelación vascular y prevenir la neumonía

y derivaciones relacionadas con lesiones pulmonares. ¹³ Sin embargo, Ang II también puede promover la aparición de edema pulmonar y afectar la función pulmonar. ¹⁴

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la forma más grave de lesión pulmonar aguda. Se caracteriza principalmente por una mayor permeabilidad vascular pulmonar y edema pulmonar. A menudo es inducida por sepsis, aspiración y neumonía (incluida la causada por el coronavirus del SARS, la gripe aviar y los virus de la gripe humana). Es una clínica, alta - muerte - tasa de enfermedad. ACE2 se expresa altamente en el pulmón, e Imai et al. ¹⁴ confirmó el efecto protector de ACE2 en la lesión pulmonar aguda. La proteína ACE2 en un modelo de ratón inducida por gas ácido inhalado se redujo significativamente, mientras que el nivel de ACE se mantuvo estable. La inhalación de gas ácido aumentó significativamente los niveles de Ang II en el pulmón y el plasma de la naturaleza. - tipo ratones, y los niveles de Ang II en el pulmón y plasma de ácido - Los ratones inactivados con ACE2 inducido (ACE2 KO) se incrementaron aún más. El tratamiento con proteína recombinante humana ACE2 (rhACE2) podría reducir los niveles plasmáticos de Ang II y reducir la lesión pulmonar aguda en ratones ACE2 KO y salvajes - tipo ratones. Se observó un fenómeno similar en un modelo de ratón con sepsis. Los estudios han demostrado además que Ang II juega un papel en la lesión pulmonar aguda a través de AT1R.

ACE2 es también uno de los principales receptores para el SARS - Invasión de CoV en el cuerpo humano. ¹⁵ Lo que es desconcertante es que el SARS - La infección por CoV conduce a una neumonía altamente letal en comparación con otros síntomas de resfriado común después de otras infecciones por coronavirus. Los investigadores encontraron que el SARS - CoV - SARS infectado o recombinante - proteína de pico - tratado salvaje - Los ratones tipo mostraron una expresión de ACE2 significativamente reducida en los pulmones. Estos ratones mostraron una mayor gravedad de las condiciones patológicas en la lesión pulmonar aguda. Tratamiento de ratones ACE2 KO con SARS - La proteína de pico no agravó los síntomas del SDRA. Por lo tanto, la regulación negativa de la expresión de ACE2 en el SARS - La infección por CoV puede desempeñar un papel causal en la patogénesis del SRAS, lo que proporciona una explicación razonable de la progresión de los pacientes con SRAS al SDRA. El brote reciente -

causando nueva neumonía por coronavirus (COVID - 19) virus (2019 - nCoV, SARS - CoV - 2) también se ha demostrado que invade células epiteliales alveolares humanas a través principalmente de ACE2. ¹⁶ COVID-19 - 19 pacientes con SDRA y pacientes con SRAS tienen una patología típica de SDRA en el pulmón. ¹⁷ Creemos que el SARS - CoV - 2 y SARS - CoV puede compartir patogénesis y manifestaciones patológicas similares.

4 | FACTORES DE RIESGO PARA COVID - 19 PROGNOSIS

Y ACE2

En el brote temprano de COVID - 19, análisis epidemiológicos de 99 pacientes 18 años y 138 pacientes 19 mostró que la edad promedio de los pacientes era cercana a los 56 años y que la incidencia de infecciones en los hombres era mayor que la de las mujeres. Casi la mitad de los casos se complicaron por enfermedades crónicas subyacentes (hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc.). Un análisis retrospectivo de 52 casos de pacientes gravemente enfermos en Wuhan²⁰ sugirió que los pacientes gravemente enfermos eran principalmente medianos - individuos de edad y ancianos, dos - tercios eran hombres, dos - tercios desarrollaron SDRA, y aproximadamente el 40% tenía enfermedades subyacentes. El total 28 - la tasa de letalidad diaria alcanzó el 61.5%. Nanshan Zhong y otros²¹ publicó los datos de 1099 pacientes con COVID. Los pacientes en el grupo severo eran mayores que los del grupo no severo, y cualquier enfermedad crónica subyacente era más común en el grupo severo. Un análisis de las características epidemiológicas del volumen de muestra más significativo de 72 314 COVID - 19 casos²² publicado recientemente por el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades sugiere que las muertes ocurren principalmente en pacientes mayores de 60 años, con una mayor tasa de mortalidad en hombres que en mujeres y una mayor tasa de mortalidad en pacientes con enfermedades subyacentes. Combinando los resultados de los estudios existentes, podemos concluir que los hombres mayores de 60 años con enfermedades crónicas subyacentes (hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc.) y SDRA secundario conllevan factores de riesgo que afectan el pronóstico de COVID - 19. La mortalidad está directamente relacionada con estos factores de riesgo.

ACE2 juega un papel vital en RAS. Ang II promueve la aterosclerosis en el sistema cardiovascular y promueve la inflamación, el estrés oxidativo y la migración de las células endoteliales y las células del músculo liso vascular.²³ ACE2 tiene un efecto protector sobre muchas enfermedades con expresión reducida de ACE2, como hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares, porque antagoniza el papel de Ang II.¹

La activación de RAS es un mecanismo fisiopatológico importante de la hipertensión, y los bloqueadores de RAS son ampliamente utilizados. Su efecto antihipertensivo proviene de la reducción del papel de Ang II por un lado y de la capacidad de los bloqueadores de ACEI y AT1R (bloqueadores del receptor de angiotensina II tipo 1 [BRA]) para aumentar los niveles circulantes de Ang 1 - 7.²⁴ Los estudios han demostrado que el mecanismo protector de ACE2 contra la hipertensión probablemente se logra mediante la degradación de Ang II.²⁵ Estudios de Ferrario et al.²⁶ y otros mostraron que los niveles de ACE2 aumentaron en 4.7 y

2,8 veces cuando la presión arterial disminuyó después de aplicar IECA (lisinapril) y ARB (losartán) a las ratas. ACE2 no solo afecta el desarrollo de la hipertensión, sino que también afecta potencialmente su respuesta al tratamiento. En RAS - ratas bloqueadas espontáneamente hipertensas, inhibición de los efectos vasculares de Ang 1 - 7 puede reducir la respuesta antihipertensiva a estos medicamentos.²⁴ Experimentos con animales han encontrado que Ang 1 - 7 el tratamiento de infusión puede mejorar significativamente la función endotelial vascular e inhibir la aterosclerosis

desarrollo de la lesión en Ang 1 - 7 apolipoproteína transgénica

Ratones knockout E (ApoE KO) que reciben un alto aterogénico - dietas grasas²⁷ Estudios de Thomas et al.²⁸ proporcionó evidencia directa de la aparición y desarrollo de ACE2 en placas ateroscleróticas. También se descubrió que el bloqueo RAS podría prevenir la aterosclerosis en ratones con doble desactivación de ApoE / ACE2. Este estudio proporcionó la base para un IECA combinado con el tratamiento con IECA2 para reducir la aterosclerosis. ACE2 también puede antagonizar la fibrosis cardíaca y la remodelación ventricular causada por el largo - efectos a término de Ang II. Wysocki y cols.²⁹ Kassiri y cols.³⁰ y otros proporcionaron pruebas sólidas de los roles directos de ACE2 y Ang 1 - 7 en remodelación ventricular expresión y regulación. En la nefropatía diabética, la regulación negativa de la ACE2 tubular renal se asocia con proteinuria y daño tubular,³¹ e inhibición adicional de ACE2 agrava el daño renal.³² rhACE2 puede reducir la presión arterial al tiempo que reduce el daño renal.³³

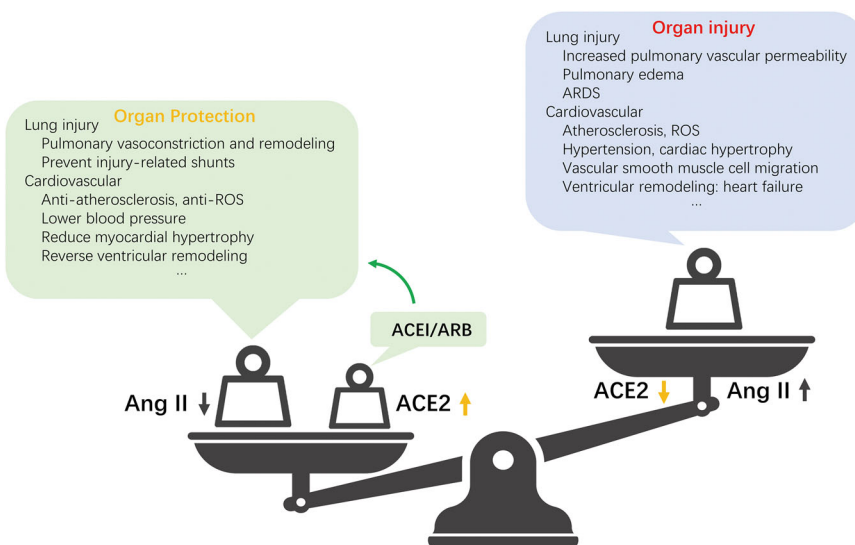
Como ACE2 proporciona un camino para el SARS - CoV - 2 para invadir el cuerpo, aumenta la posibilidad de infección viral. Sin embargo, los ACEI no afectan directamente la actividad de ACE2. El uso de ACEI para aumentar la actividad de ACE2 se ha demostrado en experimentos con animales. Esta mezcla - El uso mejora la protección cardiovascular. Por lo tanto, no lo consideramos apropiado para pacientes con COVID - 19 para descontinuar mucho - término bloqueadores RAS.^{34,35} Para determinar si los medicamentos ACEI / ARB se pueden usar en pacientes que carecen de las indicaciones tradicionales, se necesitan estudios controlados prospectivos para proporcionar evidencia.

COVID-19 - 19 el pronóstico está relacionado con la edad y el sexo. La expresión de ACE2 disminuye con el aumento de la edad. La expresión de ACE2 es más alta en los jóvenes que en los ancianos y más alta en las mujeres que en los hombres.^{11,12} Este patrón no coincide con la característica de COVID gravemente enfermo - 19 pacientes son en su mayoría hombres de edad avanzada. Creemos que si el nivel de expresión de ACE2 es alto o bajo no es un factor clave que afecte el pronóstico de pacientes con COVID - 19. La relación entre sexo y pronóstico requiere datos adicionales para verificar.

El pronóstico de pacientes gravemente enfermos con COVID - 19 puede estar relacionado con la disminución de la actividad de ACE2 en pacientes de edad avanzada con enfermedades subyacentes crónicas. SARS - CoV - La infección 2 reduce la actividad de ACE2 y el consumo de receptores, exacerbando aún más los mecanismos fisiopatológicos, como el desequilibrio de regulación de Ang II / ACE2 (mostrado en la Figura 2) Existen varios enfoques potenciales para abordar ACE2 - COVID mediado - 19, como la proteína espiga - basada en la vacuna (confíe en el hecho de que ACE2 es el COVID - 19 receptor),

inhibición de la proteasa transmembrana actividad (esencial para la entrada a través de la interacción con el receptor ACE2), bloqueando el receptor ACE2 y administrando la forma soluble de ACE2. Se han realizado muchos estudios para explorar el potencial terapéutico de ACE2. Lo más probable es que el potencial clínicamente más significativo sea el efecto cardioprotector de rhACE2 en sí mismo, que se ha demostrado, ya que puede mejorar aún más el efecto protector vascular en pacientes que usan fármacos ACEI o ARB.^{1,36} Cuarenta - cuatro pacientes³⁷ con ARDS fueron bien tolerados después de usar rhACE2, y es más probable que representen la primera aplicación clínica en el campo de ARDS.

especies reactivas de oxígeno CHENG ET AL.
SDRA, síndrome de dificultad respiratoria aguda; ROS,
angiotensina II; BRA, receptor de angiotensina II tipo 1;
ACE2, angiotensina - enzima convertidora 2; Ang II,
IECA, angiotensina - inhibidores de la enzima convertidora;
FIGURA 2 El papel de ACE2 en la protección de órganos.



5 | CONCLUSIÓN

ACE2 es una parte esencial del RAS y tiene amplias funciones de protección vascular y de órganos en la hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares y SDRA. Similar al SARS - CoV, SARS - CoV - 2 también invade el cuerpo humano a través de ACE2. Según la investigación existente, los hombres mayores de 60 años con enfermedades crónicas subyacentes (hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc.) y SDRA secundario conllevan factores de riesgo que afectan el pronóstico de COVID - 19. Actualmente no existe un medicamento efectivo para el tratamiento de COVID - 19, y especulamos que la proteína de pico ACE2 - La vacuna basada en rACE2 puede convertirse en uno de los enfoques más prometedores para el tratamiento futuro y mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID - 19)

EXPRESIONES DE GRATITUD

Este estudio fue apoyado por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (# 81870417 a YW) y 13th Five - Año Proyecto Nacional de Ciencia y Tecnología (# 2018ZX10302206 - 001 - 007 a YW, # 2017ZX10203202 a G - QW).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

CONTRIBUCIONES DE AUTOR

CH escribió el artículo, incluido el concepto de este artículo, la definición de contenido intelectual y la adquisición de datos. YW y G - QW diseñó y revisó el manuscrito por su contenido intelectual.

ORCID

Hao Cheng <http://orcid.org/0000-0003-2630-614X>

Yan Wang <http://orcid.org/0000-0002-8577-0527>

Gui - Qiang Wang <http://orcid.org/0000-0003-0515-7974>

Referencias

- Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensina - la enzima convertidora 2 es un modulador clave de la renina - sistema de angiotensina en enfermedades cardiovasculares y renales. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20: 62 - 68) <https://doi.org/10.1097/MNH.0b013e328341164a>
- Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Mostrador - regulador renina - sistema de angiotensina en enfermedades cardiovasculares. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17: 116 - 129) <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. Una nueva angiotensina - enzima convertidora - La carboxipeptidasa relacionada (ACE2) convierte la angiotensina I en angiotensina 1 - 9) *Circ Res.* 2000; 87: E1 - E9.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. Un homólogo humano de angiotensina - enzima convertidora Clonación y expresión funcional como captopril - carboxipeptidasa insensible. *J Biol Chem.* 2000; 275: 33238 - 33243.
- Ferrario CM, Varagic J. The ANG - (1 - 7) / ACE2 / eje mas en la regulación de la función nefrona. *Am J Physiol Physiol renal.* 2010; 298: F1297 - F1305. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00110.2010>
- Ohtsuki M, Morimoto S, Izawa H, et al. La expresión del gen de la enzima convertidora de angiotensina 2 aumentó la compensación para la remodelación ventricular izquierda en pacientes con enfermedad terminal - etapa de insuficiencia cardíaca. *Int J Cardiol.* 2010; 145: 333 - 334. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.11.057>
- Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, Van Goor H. Distribución tisular de la proteína ACE2, el receptor funcional para el coronavirus del SARS. Un primer paso para comprender la patogénesis del SARS. *J Pathol.* 2004; 203: 631 - 637. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. El ACE2 / angiotensina - (1 - 7) / eje MAS de la renina - sistema de angiotensina: enfoque en angiotensina - (1 - 7) *Physiol Rev.* 2018; 98: 505 - 553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- Haber PK, Ye M, Wysocki J, Maier C, Haque SK, Battle D. Angiotensin - enzima convertidora 2 - acción independiente de la presunta angiotensina - activadores de la enzima convertidora 2: estudios in vivo, ex vivo e in vitro. *Hipertensión.* 2014; 63: 774 - 782. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENS IONAHA.113.02856>
- Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hidrólisis de péptidos biológicos por angiotensina humana - enzima convertidora - carboxipeptidasa relacionada. *J Biol Chem.* 2002; 277: 14838 - 14843.
- Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Edad - y género - diferencia relacionada de expresión de ACE2 en pulmón de rata. *Life Sci.* 2006; 78: 2166 - 2171.

12. Soro - Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, y col. ACE2 circulante La actividad aumenta en pacientes con diabetes tipo 1 y complicaciones vasculares. *J Hypertens*. 2012; 30: 375 - 383. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834f04b6>
13. Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM, Coutie WJ, Lipworth BJ. Efectos hemodinámicos y endocrinos del bloqueo del receptor de angiotensina II tipo 1 en pacientes con cor pulmonale hipoxémico. *Cardiovasc Res*. 1997; 33: 201 - 208. [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(96\)00180-0](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(96)00180-0)
14. Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensina - enzima convertidora 2 protege de la insuficiencia pulmonar aguda grave. *Naturaleza*. 2005; 436: 112 - 116 <https://doi.org/10.1038/nature03712>
15. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, y col. Angiotensina - enzima convertidora 2 es un receptor funcional para el coronavirus del SARS. *Naturaleza*. 2003; 426: 450 - 454.
16. Zhou P, Yang X - L, Wang X - G y col. Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen de murciélago. *Naturaleza*. 2020; 579: 270 - 273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
17. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Hallazgos patológicos de COVID - 19 asociado con el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Lancet Respir Med*. 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X)
18. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lanceta*. 2020; 395: 507 - 513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
19. Wang D, Hu B, Hu C, y col. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con nuevo coronavirus 2019 - neumonía infectada en Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061 - 1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
20. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Curso clínico y resultados de pacientes críticos con SARS - CoV - 2 neumonía en Wuhan, China: una sola - estudio centrado, retrospectivo, observacional. *Lancet Respir Med*. 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
21. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med*. 2020 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
22. El nuevo equipo de epidemiología de respuesta a emergencias de neumonía por coronavirus. Las características epidemiológicas de un brote de nuevas enfermedades por coronavirus de 2019 (COVID - 19) - China, 2020. *China CDC Semanal*. 2020; 2: 113 - 122)
23. Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM. La angiotensina II induce proteína quimioatrayente de monocitos - 1 expresión génica en células de músculo liso vascular de rata. *Circ Res*. 1998; 83: 952 - 959.
24. Stanzola L, Greene LJ, Santos RAS. Efecto de la inhibición crónica de la enzima convertidora de angiotensina sobre el metabolismo de angiotensina I y bradiquinina en ratas. *Soy J Hypertens*. 1999; 12: 1021 - 1029. [https://doi.org/10.1016/S0895-7061\(99\)00090-4](https://doi.org/10.1016/S0895-7061(99)00090-4)
25. Keidar S, Strizevsky A, Raz A, Gamliel - La actividad de Lazarovich A. ACE2 es aumentado en monocitos - macrófagos derivados de sujetos prehipertensivos. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 597 - 601.
26. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Efecto de angiotensina - inhibición de la enzima convertidora y bloqueadores del receptor de angiotensina II en angiotensina cardiaca - enzima convertidora 2. *Circulación*. 2005; 111: 2605 - 2610. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.204453>
27. Tesanovic S, Vinh A, Gaspari TA, Casley D, Widdop RE. Efectos vasoprotectores y ateroprotectores de la angiotensina (1) - 7 en la apolipoproteína E - ratones deficientes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30: 1606 - 1613. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.204453>
28. Thomas MC, Pickering RJ, Tzorotes D, et al. La deficiencia genética de Ace2 acentúa la inflamación vascular y la aterosclerosis en el ratón knockout ApoE. *Circ Res*. 2010; 107: 888 - 897. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.219279>
29. Wysocki J, Ye M, Rodriguez E, et al. Dirigido a la degradación de la angiotensina II con angiotensina recombinante - enzima convertidora 2: prevención de angiotensina II - hipertensión dependiente Hipertensión. 2010; 55: 90 - 98 <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138420>
30. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, et al. Pérdida de angiotensina. - mudado la enzima 2 acelera la remodelación ventricular izquierda desadaptativa en respuesta al infarto de miocardio. *Circ Heart Fail*. 2009; 2: 446 - 455. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.108.840124>
31. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, et al. Caracterización de la angiotensina renal. - enzima convertidora 2 en nefropatía diabética. *Hipertensión*. 2003; 41: 392 - 397.
32. Soler MJ, Wysocki J, Ye M, Lloveras J, Kanwar Y, Battle D. La inhibición de ACE2 empeora la lesión glomerular en asociación con una mayor expresión de ACE en estreptozotocina - ratones diabéticos inducidos. *Riñón Int*. 2007; 72: 614 - 623.
33. Oudit GY, Liu GC, Zhong J, et al. La ACE2 recombinante humana reduce la progresión de la nefropatía diabética. *Diabetes*. 2010; 59: 529 - 538. <https://doi.org/10.2337/db09-1218>
34. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. ¿Son pacientes con hipertensión y diabetes mellitus con mayor riesgo de COVID? - 19 infección? *Lancet Respir Med*. 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8)
35. Declaración de posición del Consejo ESC sobre Hipertensión sobre ACE - Inhibidores y bloqueadores del receptor de angiotensina. [https://www.escardio.org/Councils/Council-en-Hipertension-\(CHT\)/Noticias/posicion-declaracion-de-el-ESC-Consejo-en-hipertension-en-ss-inhibidores-y-ang-Consultado-el-13-de-marzo-de-2020](https://www.escardio.org/Councils/Council-en-Hipertension-(CHT)/Noticias/posicion-declaracion-de-el-ESC-Consejo-en-hipertension-en-ss-inhibidores-y-ang-Consultado-el-13-de-marzo-de-2020)
36. Zhong J, Basu R, Guo D, et al. Angiotensina - enzima convertidora 2 suprime la hipertrofia patológica, la fibrosis miocárdica y la disfunción cardíaca. *Circulación*. 2010; 122: 717 - 728. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.955369>
37. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. Un ensayo clínico piloto de angiotensina humana recombinante - enzima convertidora 2 en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Cuidado crítico*. 2017; 21: 234. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1823-X>

Cómo citar este artículo: Cheng H, Wang Y, Wang G - Q. Organ - efecto protector de la angiotensina - enzima convertidora 2 y su efecto sobre el pronóstico de COVID - 19) J Med Virol. 2020; 92: 726 - 730. <https://doi.org/10.1002/jmv.25785>