



SARS-COV-2 y su efecto a nivel de tejido renal: Una revisión narrativa

Effect of SARS-COV-2 on kidney tissue: a narrative review

Aldo Flores Gavino^{1,a}, Ricardo Espinoza Anchaygua^{1,a}, Percy Herrera-Añazco^{1,2,b}, Alfonso J. Rodríguez-Morales^{3,4,c}

1 Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú

2 Servicio de Nefrología, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú

3 Grupo de Investigación Salud Pública e Infección, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Risaralda, Colombia.

4 Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Risaralda, Colombia.

a Estudiante de Medicina

b Médico Especialista en Nefrología

c Vicepresidente, Asociación Colombiana de Infectología.

Correspondencia

Percy Herrera-Añazco

silamud@gmail.com

Recibido: 03/12/2020

Arbitrado por pares

Aprobado: 14/04/2021

Citar como: Flores A, Espinoza R, Herrera-Añazco P, Rodríguez-Morales AJ. SARS-COV-2 y su efecto a nivel de tejido renal: Una revisión narrativa. *Acta Med Peru.* 2021;38(1):53-7. doi: <https://doi.org/10.35663/amp.2021.381.1885>

RESUMEN

Se describe la evidencia actual del efecto del SARS-CoV-2 a nivel de tejido renal. Se realizó una revisión narrativa de los artículos publicados en SCOPUS y PUBMED hasta septiembre de 2020. Los resultados se dividieron en las siguientes secciones: evidencia del efecto directo del virus en el riñón, mecanismos de invasión celular, mecanismos de injuria celular y las potenciales implicaciones terapéuticas de estos hallazgos. El SARS-CoV-2 invade las células del túbulo proximal y los podocitos, a través del receptor ECA-2. La invasión y replicación viral podrían producir daño mediante un efecto citopático directo aunado a un daño mediado por la respuesta inmune. Debido a la expresión celular de ECA-2, se ha propuesto a los Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona como un potencial tratamiento contra la COVID-19. Sin embargo, a la fecha, la evidencia no apoya su uso.

Palabras clave: Patología; Fisiopatología; Infecciones por Coronavirus; Lesión Renal Aguda; Riñón (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

We describe evidence on SARS-CoV-2 effect on the kidney. We carried a narrative review of articles published in SCOPUS and PUBMED until September 2020. The results were divided into six topics: evidence of direct effect of virus on the kidney, mechanisms of cellular invasion, mechanisms of kidney injury, and potential therapeutic implications. SARS-Cov-2 gains access to proximal tubule cells and podocytes via ACE-2 receptors. Viral invasion and replication may induce kidney damage through a direct cytopathic effect and immune-mediated damage. Due to ACE-2 cellular expression, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors have been proposed as potential treatment for COVID-19. However, current evidence does not support its therapeutic use.

Keywords: Histopathology; Pathophysiology; SARS-CoV-2; COVID-19; Acute Kidney Injury; Kidney (source: Mesh NLM).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el Coronavirus del 2019 (COVID-19 por sus siglas en inglés) fue descrita como un síndrome respiratorio agudo grave debido a un nuevo coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) que fue aislado en un brote de neumonía atípica en Wuhan, China, a finales del 2019 [1]. La enfermedad se esparció rápidamente a nivel global y la Organización Mundial de la Salud la categorizó como pandemia [2]. Al 19 de octubre de 2020, se habían reportado 40 155 883 casos confirmados y 1 115 079 muertes a nivel mundial [3].

Aunque inicialmente se consideró que el SARS-CoV-2 afectaba solo al sistema respiratorio [4], posteriormente y presumiblemente debido a que el receptor funcional del virus, la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA-2), se expresa en diversos tejidos entre otros aspectos, se reportaron manifestaciones clínicas que comprometen otros órganos tales como glándulas endocrinas, sistema nervioso, corazón, sistema gastrointestinal, piel y el riñón [5].

Los pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis son susceptibles a una mayor mortalidad por COVID-19 [6]. De igual forma, estos pacientes pueden presentar complicaciones en el riñón tales como la injuria renal aguda (IRA), una complicación que se presenta hasta en un 50 % de pacientes con COVID-19 hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) [7,8]. Aunque la IRA es un proceso multifactorial con múltiples mecanismos involucrados, se ha postulado un efecto directo del virus en el tejido renal sugerido por el hallazgo de proteinuria o de hematuria hasta en un 44 % y 26.9 % de pacientes COVID-19 respectivamente, en su admisión hospitalaria [9,10].

El efecto directo del virus a nivel del parénquima renal es respaldado por algunos estudios que sugieren un mecanismo fisiopatológico que incluye su capacidad para invadir las células renales o del tropismo del virus por las células del túbulo proximal y los podocitos [10-12]. En este contexto, el presente artículo tiene el objetivo ser una revisión narrativa de la evidencia que describe los posibles mecanismos fisiopatológicos del daño directo del virus sobre el parénquima renal planteados en la actualidad.

METODOLOGÍA

Para la presente revisión narrativa se realizó una búsqueda de información en dos bases de datos de (SCOPUS y PUBMED) utilizándose los siguientes descriptores (MeSH): "Histopathology" AND "Pathophysiology" AND "SARS-CoV-2" AND "COVID-19" AND "Acute Kidney Injury" AND "Kidney. Se consideraron todos los artículos sin distinción del tipo o del idioma publicados hasta el 15 de septiembre de 2020. Los tres autores seleccionaron los artículos que servirían para la presente revisión. La información encontrada se presenta dividida en las siguientes secciones: evidencia del efecto directo del virus en el riñón, mecanismos de invasión celular, mecanismos de injuria celular y las potenciales implicaciones terapéuticas de estos hallazgos.

Evidencia del efecto directo en el riñón

La infección directa de los riñones por el SARS-CoV-2, es un supuesto a raíz de los hallazgos de material viral en muestras de orina de pacientes con la COVID-19 mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), sugerido como evidencia de un posible tropismo al tejido renal [13,14]; aunque no es un hallazgo universal como mostraron dos estudios posteriores [15,16]. Es posible que el tipo de PCR empleado, el estadio del proceso viral en el momento de la toma de muestra, así como la severidad de la enfermedad, expliquen la falta de material viral en estos otros estudios [17].

A nivel celular, un estudio de 26 autopsias encontró partículas similares al SARS-CoV-2 en el citoplasma de células de epitelio proximal y en los podocitos, mediante análisis de inmunofluorescencia con un anticuerpo dirigido a una nucleoproteína común entre los beta coronavirus [10]. En otro reporte de autopsia, también de un paciente infectado, se observó partículas en forma de corona dentro del citoplasma de las células epiteliales del túbulo proximal cuya morfología era parecida al SARS-CoV-2 [18]. Asimismo, se detectó mediante inmunohistoquímica, acumulación de algunos antígenos virales, tales como la proteína de la nucleocápside, en el citoplasma de las células de los túbulos renales [19].

A la evidencia de la presencia del virus o sus partículas en el parénquima renal, se suman los estudios de histopatología en los que se encontró cambios en la estructura celular e infiltración de células inmunes presumiblemente por el efecto directo del SARS-CoV-2 en estas. De igual forma, se ha observado injuria en túbulos proximales asociado a pérdida del borde en cepillo, formación de vacuolas con necrosis y desprendimiento del epitelio en el lumen tubular [10]. Además, el análisis inmunohistoquímico de tejido renal ha mostrado infiltración de macrófagos (CD68+), linfocitos T CD8+, células Natural Killer (NK) y depósito de complemento 5b-9 en el sistema tubular, acompañado de necrosis tubular aguda severa [19].

Mecanismos de invasión celular renales

El receptor ECA-2 se expresa más en los riñones que en los pulmones, especialmente en el epitelio de borde en cepillo de los túbulos proximales y en menor cantidad en los podocitos [20]. El SARS-CoV-2 tiene una gran afinidad por este receptor, la que es 10 a 20 veces mayor en comparación con el SARS-CoV [21]. Por lo tanto, se ha propuesto que la invasión celular a nivel renal se produciría primero por los podocitos mediante unión al ECA-2, para posteriormente unirse al túbulo proximal también mediante dicho receptor [22].

El SARS-CoV-2 utiliza la unidad S1 de la proteína "S" (Spike) para unirse al receptor funcional ECA-2, produciéndose la internalización del virus a través de endocitosis dependiente de clatrina con la ayuda de la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS-2) que escinde y activa la proteína "S" [21]. Además, la entrada del virus a la célula produce una regulación a la baja de los receptores ECA-2 [23]. Una vez dentro de la célula, el SARS-CoV-2 utiliza la maquinaria de transcripción celular para

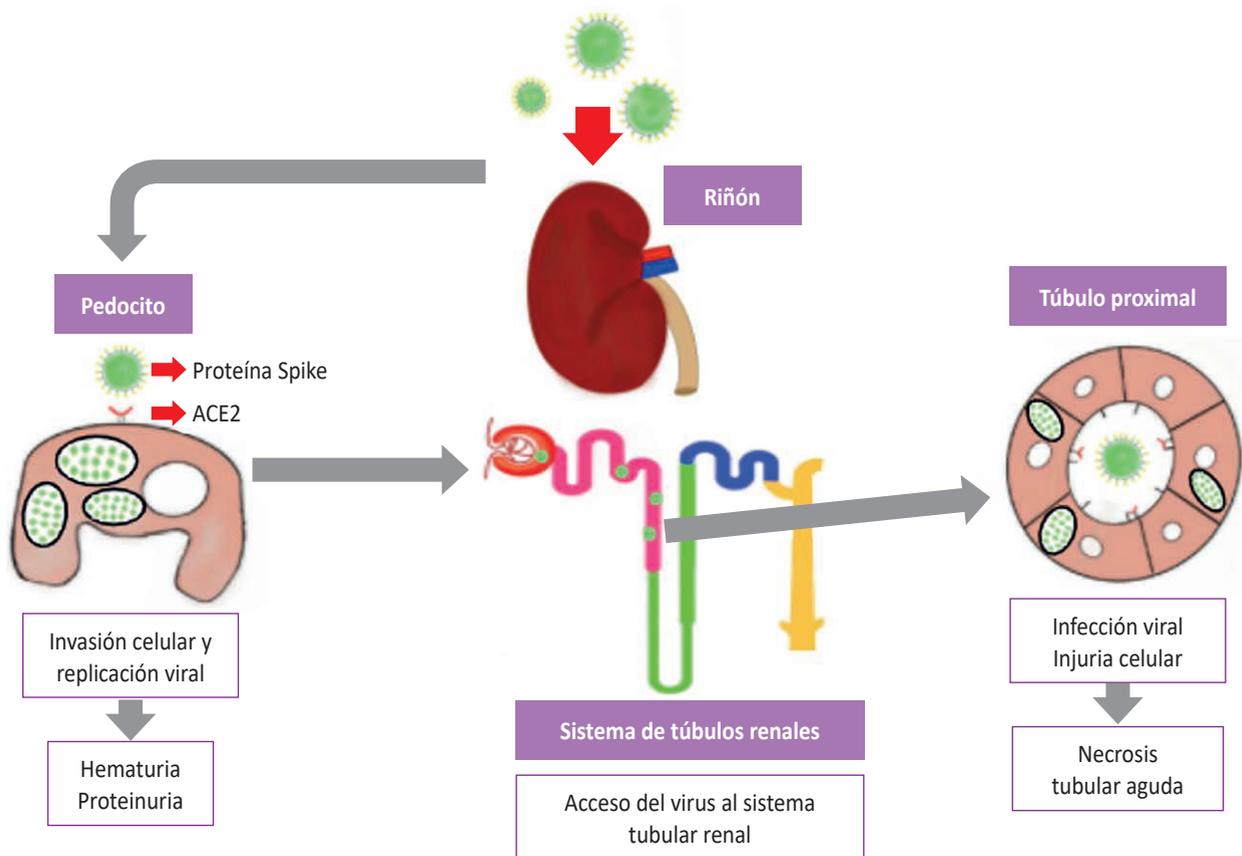


Figura 1. Mecanismo de invasión e injuria celular renal por daño citopático directo

replicarse^[21]. Un estudio de secuenciación de ARN de una célula (ARN-seq) comprobó que hay una co-expresión considerable de los genes de TMPRSS y ECA-2 en los podocitos y en las células del túbulo proximal en pacientes infectados^[24]. Sin embargo, a la fecha, no se ha determinado si la expresión celular de TMPRSS 4,5 y 9 en el túbulo proximal podrían cumplir un rol importante en la activación de la proteína "S"^[22]. Al igual que lo expuesto, otro potencial mecanismo de invasión celular propuesto es la unión de la proteína S con el receptor CD147, también llamado basigina, el cual es una glicoproteína transmembrana expresada en las células endoteliales^[25].

Mecanismos de injuria celular renal

Este podría presentarse mediante daño citopático directo o mediado por la respuesta inmune.

Daño citopático directo. Producido por la infección directa del virus en el parénquima renal^[11] mediante la invasión y replicación en las células del túbulo proximal que podría producir injuria celular y necrosis tubular aguda^[26] o por la replicación viral en los podocitos lo que podría explicar la proteinuria y hematuria encontrada en pacientes con COVID-19^[9]. Además, se ha hipotetizado que la infección viral de las células tubulares se acompañaría de daño mitocondrial que conllevaría a la disfunción

metabólica, empeorando la injuria celular^[27]. Sin embargo, a la fecha no se ha definido si la disfunción renal es causada solo por el daño directo del virus, o si es secundario a un proceso sistémico común en los pacientes infectados por la COVID-19 (Figura 1).

Daño mediado por la respuesta inmune. El daño causado por la infección viral en las células del riñón induce el reclutamiento en el intersticio y en los túbulos de macrófagos CD68+^[19]. Se sugiere que estas células podrían liberar citoquinas pro-inflamatorias que agravarían el daño celular ya producido^[19]. Asimismo, se ha observado el depósito del complejo de ataque de membrana de complemento (C5b-9) en el borde apical de las células epiteliales de los túbulos renales^[19]. Por lo que se sugiere que esta vía del complemento podría inducir la muerte celular y, por lo tanto, contribuiría al daño renal^[19]. Adicionalmente, el daño directo en dichas estructuras celulares podría exacerbar la producción de citoquinas pro-inflamatorias a nivel local; y a su vez, incrementar los niveles de la interleuquina 6 (IL-6) a nivel sistémico^[28,29]. En ese sentido, se ha observado que la injuria a las células epiteliales de los túbulos aumenta la expresión de la IL-6 en estudios realizados en humanos y en animales^[28], que los podocitos expresan el receptor de IL-6 (IL-6R) en su membrana y que un proceso inflamatorio como puede ser el encontrado en pacientes con infección por la COVID-19 produce una regulación a la alta de IL-6R^[30].

Potenciales implicancias terapéuticas

En la vía clásica la enzima convertidora de angiotensina (ECA) convierte angiotensina I (Ang-I) en angiotensina II (Ang-II), esta vía es regulada por la ECA-2 que convierte Ang II a angiotensina 1-7 (Ang 1-7) [31]. La internalización del virus reduce la expresión de ECA-2 unido a membrana que conlleva a la acumulación de Ang-II [32]. La disminución de ECA-2 reduce la conversión de Ang-II en Ang 1-7, en consecuencia, la Ang-II se une al receptor AT1R, lo que resulta en sobreactivación del sistema renina-angiotensina-aldosterona produciendo vasoconstricción, aumento en la inflamación, fibrosis e injuria pulmonar [33]. Diversos estudios han demostrado que los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA) incrementan significativamente la expresión de ECA-2 en el corazón y en el riñón de modelos animales [34,35]; por lo tanto, varios autores han sugerido que los fármacos que inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona podrían ser utilizados como terapia para la COVID-19 dado que reduciría la producción de angiotensina II, y teóricamente, protegería contra el síndrome de distrés respiratorio del adulto [36,37]. Sin embargo, hasta la fecha este mecanismo protector pulmonar no se ha demostrado en estudios con humanos.

Por el contrario, otros autores han sugerido que el uso de ARA conllevaría a la regulación de la sobreexpresión celular de ECA-2, y en consecuencia, a una mayor susceptibilidad en la infección del SARS-CoV-2 [38]. Sin embargo, a la fecha, se sabe que la interacción entre la proteína "S" y el receptor ECA-2 solo representa el primer paso de la invasión viral, ya que la expresión de proteasas celulares es esencial para activar la proteína "S", y en consecuencia, juega un papel importante en la internalización del virus [39]. Es por esto, que se sugirió que el uso de ARA podría resultar en el secuestro del virus en la membrana celular [39]. Adicionalmente, la metaloproteínasa ADAM17 podría actuar sobre la ECA-2 unida a membrana, lo que llevaría a la liberación de la forma soluble de ECA-2 y esta podría limitar la entrada del virus a la célula [39]. Esta premisa ha llevado a proponer la terapia con la forma soluble de ECA-2, dado que esta podría actuar como un receptor competitivo del SARS-CoV-2, y prevenir la unión del virus con el ECA-2 de membrana [40].

No obstante, en cuanto a la plausibilidad biológica, recientemente un meta-análisis que incluyó un total de 25 estudios observacionales concluyó que no hubo asociación entre el uso de IECA y ARA y un riesgo mayor de enfermedad severa (OR = 0,86, IC95% 0,64–1,16, $I^2 = 90\%$), ingreso a UCI (OR = 1,40, IC95% 0,80–2,43, $I^2 = 86\%$), y muerte (OR = 1,06, IC95% 0,63–1,43, $I^2 = 83\%$) [41]. Adicionalmente, otro meta-análisis que incluyó un total de 29 estudios observacionales reportó que el uso de IECA/ARA estuvo asociado a menor riesgo de mortalidad (hazard ratio [HR] = 0,75, IC95% 0,60–0,95; $n = 26.598$) [42]. Sin embargo, no hallaron asociación entre el tratamiento con IECA/ARA y el riesgo de desarrollar enfermedad severa o crítica.

CONCLUSIONES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) sigue representando un inmenso reto clínico, dejando de ser una patología respiratoria para comprenderse como multisistémica con un amplio compromiso en diferentes órganos y sistemas, incluyendo el tejido renal. La evidencia actual señala que el SARS-CoV-2 tiene la capacidad de invadir principalmente las células del túbulo proximal y podocitos a través del receptor ECA-2. La infección viral podría producir injuria renal mediante un efecto citopático directo y un daño mediado por la respuesta inmune, lo cual amerita mayor investigación y estudio para entender mejor el impacto que este ámbito tiene, y por consiguiente las medidas más apropiadas a considerar en su identificación y manejo.

Contribuciones de autoría: AF y RE escribieron el manuscrito y aprobaron la versión final del documento. PH y AJRM realizaron búsquedas de información, editaron y aprobaron la versión final del documento.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses con la publicación de este artículo.

ORCID

Aldo Flores Gavino: <https://orcid.org/0000-0002-0163-7981>

Ricardo Espinoza Anchaygua: <https://orcid.org/0000-0001-5778-6970>

Percy Herrera-Añazco: <https://orcid.org/0000-0003-0282-6634>

Alfonso J. Rodríguez-Morales: <https://orcid.org/0000-0001-9773-2192>

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
- WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
- COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020 Jun;80(6):656–65.
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;26(7):1017–32.
- Rombolà G, Brunini F. COVID-19 and dialysis: why we should be worried. *J Nephrol*. 2020 Apr 22;1–3.
- Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127:104364.

8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
9. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney International*. 2020 May 1;97(5):829–38.
10. Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney International*. 2020 Jul 1;98(1):219–27.
11. 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 Apr 1;14(2):185–92.
12. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 [Internet]. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2011400>
13. Diao B, Wen K, Chen J, Liu Y, Yuan Z, Han C, et al. Diagnosis of Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection by Detection of Nucleocapsid Protein. *medRxiv*. 2020 Mar 13;2020.03.07.20032524.
14. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney International*. 2005 Feb 1;67(2):698–705.
15. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):793–8.
16. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*. 2020 May 12;323(18):1843–4.
17. Soleimani M. Acute Kidney Injury in SARS-CoV-2 Infection: Direct Effect of Virus on Kidney Proximal Tubule Cells. *Int J Mol Sci*. 2020 May 5;21(9).
18. Farkash EA, Wilson AM, Jentzen JM. Ultrastructural Evidence for Direct Renal Infection with SARS-CoV-2. *J Am Soc Nephrol*. 2020 Aug;31(8):1683–7.
19. Diao B, Wang C, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *medRxiv*. 2020 Apr 10;2020.03.04.20031120.
20. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004 Jun;203(2):631–7.
21. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 16;181(2):271–280.e8.
22. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(7):1380–3.
23. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):586–90.
24. Pan X-W, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L-H, Cui X-G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1114–6.
25. Wang K, Chen W, Zhou Y-S, Lian J-Q, Zhang Z, Du P, et al. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. *bioRxiv*. 2020 Mar 14;2020.03.14.988345.
26. Gagliardi I, Patella G, Michael A, Serra R, Provenzano M, Andreucci M. COVID-19 and the Kidney: From Epidemiology to Clinical Practice. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Aug 4;9(8).
27. Kellum JA, van Till JWO, Mulligan G. Targeting acute kidney injury in COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2020 Oct 1;35(10):1652–62.
28. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nature Reviews Nephrology*. 2020 Jun;16(6):308–10.
29. Zhyvotovska A, Yusupov D, Foronjy R, Nakeshbandi M, McFarlane SI, Salifu M. Insights into Potential Mechanisms of Injury and Treatment Targets in COVID-19, SARS-Cov-2 Infection. *Int J Clin Res Trials* [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 21];5(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365577/>
30. Su H, Lei C-T, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front Immunol* [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2020 Oct 1];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5399081/>
31. Cano F, Gajardo M, Freundlich M, Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Revista chilena de pediatría*. 2020 Jun;91(3):330–8.
32. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical Care*. 2020 Jul 13;24(1):422.
33. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875–9.
34. Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*. 2006 Nov;291(5):H2166–2172.
35. Ferrario Carlos M., Jessup Jewell, Chappell Mark C., Averill David B., Brosnihan K. Bridget, Tallant E. Ann, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2605–10.
36. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112–6.
37. Zhang H, Baker A. Recombinant human ACE2: acing out angiotensin II in ARDS therapy. *Crit Care* [Internet]. 2017 Dec 13 [cited 2020 Oct 5];21. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5729230/>
38. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Apr 1;8(4):e21.
39. Perico L, Benigni A, Remuzzi G. Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? *The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade*. *NEF*. 2020;144(5):213–21.
40. Batlle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? *Clin Sci (Lond)*. 2020 Mar 13;134(5):543–5.
41. Patoulias D, Katsimardou A, Stavropoulos K, Imprialos K, Kalogirou M-S, Doumas M. Renin-Angiotensin System Inhibitors and COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. Evidence for Significant Geographical Disparities. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 5];22(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7481766/>
42. Hasan SS, Kow CS, Hadi MA, Zaidi STR, Merchant HA. Mortality and Disease Severity Among COVID-19 Patients Receiving Renin-Angiotensin System Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020 Sep 12;1–20.