

La hipertensión arterial, el sistema renina-angiotensina y su implicación en la enfermedad de la COVID-19

Arterial hypertension, the renin-angiotensin system and its implication in the pathology of COVID-19

Alexandro García Vargas ^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-1104-3431>

Joaquín Ernesto Laureiro González ² <http://orcid.org/0000-0001-7820-0625>

Midiala Lugo Valdés ³ <http://orcid.org/0000-0001-8769-3652>

¹ Estudiante de 1er año de Medicina. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Filial de Ciencias Médicas Piti Fajardo de San Cristóbal. Artemisa, Cuba.

² Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Artemisa, Cuba.

³ Licenciada en Enfermería. Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Filial de Ciencias Médicas Piti Fajardo de San Cristóbal. Artemisa, Cuba.

* Correspondencia. Correo electrónico: alexgv2000@nauta.cu

RESUMEN

Fundamento: el siglo XXI se ha caracterizado desde sus inicios por la aparición de nuevas enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, como ha sido la aparición de la COVID-19 a finales del pasado año en Wuhan (China). Por su rápida diseminación y alcance territorial, el 11 de marzo de 2020 la COVID-19 fue considerada como una pandemia. El informe de una prevalencia alta de hipertensión arterial sistémica en casos graves de COVID-19 ha planteado inquietudes.

Objetivo: identificar la relación entre la hipertensión arterial, el sistema renina-angiotensina y la enfermedad de la COVID-19.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica desde el 20 de junio hasta el 3 de julio de 2020, que abarcó revistas de amplio impacto. Las bases de datos Pubmed, MEDLINE y SciELO fueron consultadas. Se utilizaron los términos coronavirus, COVID-19, hipertensión arterial, sistema renina-angiotensina regulador de la presión arterial, para ingresar a las células objetivo.

Resultado: el SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina dos, componente del sistema renina angiotensina regulador de la presión arterial, para ingresar a las células objetivo.

Conclusiones: el SARS-CoV-2 se une a enzima convertidora de angiotensina dos en el pulmón para ingresar a las células. Los inhibidores de esta enzima y los bloqueadores de los receptores de angiotensina podrían disminuir el desarrollo desfavorable en pacientes con COVID-19. La desregulación inmune en la hipertensión puede proporcionar un posible vínculo mecanicista entre la desregulación inmune y un curso más grave de COVID-19.

DeCS: SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA; INFECCIONES POR CORONAVIRUS/complicaciones; INFECCIONES POR CORONAVIRUS/patología; HIPERTENSIÓN; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Background: the 21st century has been characterized since its beginning by the appearance of new emerging and reemerging infectious diseases, such as the appearance of COVID-19 at the end of last year in Wuhan (China). Due to its rapid dissemination and territorial scope, on March 11, 2020, COVID-19 was considered a pandemic. The report of an apparently high prevalence of systemic arterial hypertension in severe cases of COVID-19 has raised concerns.

Objective: to identify the relationship between arterial hypertension, the renin-angiotensin system and the Covid-19 pathology.

Methods: a bibliographic review was carried out in the period from June 20th to July 3rd, 2020, which covered high impact journals. The Pubmed, MEDLINE and Scielo databases were consulted using the terms: coronavirus, COVID-19, hypertension, renin-angiotensin system; for English and Spanish. 14 articles with adequate validity were selected.

Results: SARS-CoV-2 uses the angiotensin converting enzyme (ACE) 2 receptor, a component of the renin angiotensin system that regulates blood pressure, to enter the target cells.

Conclusions: SARS-CoV-2 binds to ECA2 in the lung to enter cells. ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers (ARBs) may decrease unfavorable development in patients with COVID.19 Immune dysregulations in hypertension may provide a possible mechanistic link between immune dysregulation and a more severe course of COVID- 19.

DeCS: RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM; CORONAVIRUS INFECTIONS/complications; CORONAVIRUS INFECTIONS /pathology; HYPERTENSION; REVIEW LITERATURE AS TOPIC.

INTRODUCCIÓN

El siglo XXI se ha caracterizado desde sus inicios por una problemática de salud que ha afectado al mundo y Cuba no ha podido escapar de esta situación, que va desde un incremento de la resistencia microbiana, aumento de las enfermedades oncológicas hasta la aparición de nuevas enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes, como ha sido la aparición de la COVID-19 a finales del pasado año. ¹

Los coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, se sabe que varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV). ²

El 7 de enero de 2020, el nuevo coronavirus SARSCoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) fue reconocido de manera oficial por las autoridades chinas como el agente causal de una serie de casos de neumonía diagnosticados en Wuhan, China, durante el mes previo (diciembre/2019). La enfermedad que produce este virus ha sido nombrada, en su idioma original, *Novel Coronavirus Infectious Disease 2019*, de donde surge su conocido acrónimo COVID-19; fue declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud pública internacional el 30 de enero de 2020, y como una

pandemia el 11 de marzo siguiente. ³

El cuadro clínico del COVID-19 es el de un síndrome similar a la gripe de gravedad leve en la mayoría de los casos, pero en el 15 % de estos se complica por neumonía intersticial y grado variable de insuficiencia respiratoria, con recientes descripciones de compromiso del sistema cardiovascular. ⁴

Hasta la fecha de realización de esta revisión se han reportado en todo el mundo 185 países con casos de COVID-19 que asciende a 10 665 758 casos confirmados y 515 973 fallecidos con una letalidad de 4,84 %. La región de las Américas ha reportado 5 451 474 casos confirmados, el 51,11 % del total de casos reportados en el mundo, con 255 599 fallecidos con una letalidad de 4,69 %. En Cuba se han reportado 2 361 casos confirmados y 86 fallecidos. ⁵

El informe de una prevalencia alta de hipertensión arterial sistémica en casos graves de COVID-19 en un informe chino inicial por un lado, y por otro lado el concepto de que el SARS-CoV-2 puede usar la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) -una enzima potencialmente regulada por los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA)- como receptor de entrada viral en las células pulmonares, ha planteado inquietudes. De hecho, dada la alta prevalencia de hipertensión en la población y el alto porcentaje de pacientes que reciben bloqueadores SRA en todo el mundo, se especuló que estos factores podrían contri-

buir a la diseminación de COVID-19 y también complicar el curso de la infección.⁶

Ante esta problemática de salud a nivel global, la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han recomendado la difusión de información actualizada a la población y a los sistemas de salud para detener la progresión de esta enfermedad.¹

Según lo planteado con anterioridad, la investigación tiene como objetivo, identificar la relación existente entre la hipertensión arterial, el sistema renina-angiotensina y la enfermedad de la Covid-19.

MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica en el período del 20 de junio al 3 de julio de 2020. La revisión abarcó revistas de amplio impacto de Web of Science, revistas nacionales e internacionales, de mayor peso estudios realizados en China. Se realizó la búsqueda de referencias en las bases de datos bibliográficas Pubmed/Medline, Dialnet y SciELO, se utilizó el buscador Google Académico con los términos coronavirus, COVID-19, hipertensión arterial, enzima convertidora de angiotensina II para inglés y español.

Para la recuperación de la información se aplicó una estrategia de búsqueda se utilizaron las palabras clave y conectores coronavirus OR COVID-19 AND Hipertensión arterial AND enzima convertidora de angiotensina II. Para el desarrollo de la investigación se seleccionaron un total de 20 fuentes bibliográficas

en idioma español e inglés, se seleccionaron 14, los cuales se ajustaban al tema en cuestión. Gran porcentaje de la bibliografía utilizada es de los últimos cinco años y ha sido comprobada su validez.

DESARROLLO

La hipertensión arterial obedece a una serie de cambios ambientales sobre el organismo que se combinan con una propensión genética del paciente. La causa íntima para que el entorno altere la homeostasis se desconoce en algo más del 90 % de casos y constituye la llamada hipertensión primaria o esencial.⁷

La hipertensión arterial primaria (la que se desconoce su causa) se relaciona con factores hereditarios o genéticos. No se han encontrado aún ahora que se conoce el código, los trastornos genéticos que obedezcan a una alteración, ni siempre la alteración combinada de varios genes o unidades genéticas son las causantes de una determinada forma de hipertensión. La predisposición genética existe, pero necesita la influencia de estímulos ambientales favorables.⁷

Se ha encontrado que hijos de padre y madre hipertensos tienen una probabilidad de 50 % de desarrollar hipertensión. Esta probabilidad es muy superior a la media en adultos que se encuentra de 25-30 %. También los que tienen historia familiar de hipertensión tienen más probabilidad de desarrollarla que los que no la tienen.⁷

Los defectos genéticos que conducen a la

hipertensión arterial esencial son muy variados y los hasta ahora conocidos involucran:

- Al sistema renina angiotensina.
- A la hiperactividad adrenérgica.
- Al manejo renal de sal.
- Al transporte electrolítico a través de la membrana celular.
- A factores de crecimiento de la pared arterial.⁷

Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El SRAA juega un papel primordial en la regulación de la presión arterial y es un mediador clave del daño a órganos diana, eventos cardiovasculares y progresión de la enfermedad renal. Regula las resistencias vasculares periféricas de forma directa a través de los efectos de la angiotensina II (AII) y el volumen intravascular de manera indirecta a través de las acciones tanto de la AII como de la aldosterona.⁸ El SRAA consiste en:

1. Renina, producida por los riñones (células yuxtaglomerulares localizadas en la pared de la arteriola aferente contigua a la mácula densa).⁸ Se forma a partir de la prorenina, almacenada en gránulos secretorios en el interior de las células, de donde puede salir a la circulación en forma intacta o procesada como renina, secretada de una manera regulada.⁹ Los cambios de PA (disminución de la presión arteriolar renal) y de la concentración de sodio (disminución de sodio y de la señal de la mácula densa), así como el aumento de estimulación nerviosa renal aumentan su secreción.⁸

2. Sustrato de renina (angiotensinógeno), producido por el hígado. Se eleva por los estrógenos y otros estimulantes de la actividad enzimática de los microsomas hepáticos.⁸ La producción hepática de angiotensinógeno es estimulada por los glucocorticoides, los estrógenos, la tiroxina y la misma AII. Por este motivo, el aumento de la producción de angiotensinógeno contribuye a la hipertensión que se observa en el hipertiroidismo, el síndrome de Cushing y en las mujeres susceptibles que ingieren anticonceptivos orales.⁹

3. Enzima convertidora de angiotensina: transforma angiotensina I en angiotensina II. Está localizada en los pulmones (y en menor grado en los vasos sanguíneos).⁸ Se ha descrito dos enzimas convertidoras de angiotensina (ECAs): la ECA1, que es la enzima fisiológica clásica, y la ECA2, que es la enzima que lleva a la formación de la A1-7, deprimida en algunos pacientes con HTA.¹⁰

4. Quimasa. Convierte la AI en AII en diversas localizaciones sobre todo en el corazón y las arterias.⁸

5. Angiotensina II: hormona peptídica que ejerce en los órganos diana los efectos más importantes de este sistema al interactuar con los receptores de membrana plasmática.⁸ La AII es el vasoconstrictor más potente de la circulación, después de la endotelina (ET1). Posee efectos fisiológicos en concentraciones subnanomolares. Resulta de la acción de la ECA sobre AI.⁹ Se describe en la actualidad nuevas angiotensinas de acción vasodepresora, que provienen de la A1-7, que es una

proteína vasodilatadora y antiproliferativa.¹⁰

6. Se han descrito múltiples subtipos de receptores para AII (AT1, AT2, AT4,...). Sin embargo, de forma virtual, todas las acciones características de la AII son mediadas por el receptor AT1, con dos isoformas, que es un miembro de la superfamilia de los receptores de hormonas peptídicas, con siete dominios de membrana acoplados a proteínas G. El receptor AT2 es regulado durante el desarrollo. Es abundante en diversos tejidos fetales, donde se expresa en forma transitoria.⁸

La mayoría de efectos conocidos de AII se hallan mediados por el receptor AT1: vasoconstricción, liberación de aldosterona y de vasopresina, retención de sodio y agua, activación simpática y efectos autocrinos y paracrinós sobre la proliferación y la migración celulares así como sobre la formación de la matriz extracelular. En contraste la estimulación del receptor AT2 causa vasodilatación, antiproliferación y modula la formación de matriz extracelular.⁹

Sin embargo, el SRAA es un sistema mucho más complejo con componentes y sitios de acción adicionales que influyen no solo en la homeostasis de la presión arterial y la función cardiovascular, sino también, en la función y las lesiones de varios órganos, incluido el pulmón. AII es generado por la dipeptidil-carboxipeptidasa ECA, que escinde AI para producir AII. Una vía contrarreguladora importante dentro del SRA involucra la monocarboxipeptidasa ACE2, la angiotensina 1-7 (A1-7) y el receptor MAS (MasR) que contrarrestan

el eje clásico AII-AT1R del SRAA. El ECA2 anclado a la membrana es un homólogo de ECA, pero es insensible a los ECAI y actúa como una carboxipeptidasa al escindir los residuos terminales individuales de varios péptidos bioactivos. De este modo, ECA2 convierte AII en A1-7 con una eficiencia mucho menor, AI en A1-9. A1-9 también se convierte en A1-7 por ACE para el que representa un inhibidor competitivo, disminuye los niveles de AII. El último efecto junto con la activación de AT2R puede contribuir a los efectos protectores de A1-9. ACE2 induce vasodilatación al reducir los efectos de AII y al aumentar la síntesis de A1-7. A1-7 se une al MasR y exhibe, además de la liberación de óxido nítrico y la activación de la sensibilidad del baroreflejo, varios otros efectos que protegen contra la lesión tisular en el sistema cardiovascular, el riñón y otros órganos.⁷

Relación del SRAA y el COVID-19

Según Wagner Grau P.¹¹ en enero de 2020 publicaron un artículo en el cual hacen referencia a la asociación entre la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la fisiopatología de la afección por SARS-CoV.

El SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2 para ingresar a las células objetivo. ECA2 se expresa de forma predominante por las células epiteliales de los vasos pulmonares, intestinales, renales, cardíacos y sanguíneos. Tanto ACE como ECA 2 pertenecen a la familia ECA de dipeptidilcarboxidipeptidasas y ejercen distintas funciones fisiológicas. ECA libera angio-

tensina I a angiotensina II, que a su vez se une y activa el receptor de angiotensina II tipo 1. Esta activación conduce a efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y prooxidativos. En contraste ECA2 también degrada la angiotensina II a angiotensina 1-7 y la angiotensina I a angiotensina 1-9. Cuando la angiotensina 1-9 se une al receptor MAS, produce efectos antiinflamatorios, antioxidantes y vasodilatadores.¹²

Existen dos formas de ECA2, una de longitud completa con una proteína estructural anclada a la membrana celular con un dominio extracelular que sirve como receptor de la proteína espiga del SARS-CoV2 y una forma soluble sin el anclaje a la membrana celular que representa a la ECA2 circulante en pequeñas cantidades.¹³

Impacto del uso de bloqueadores del sistema renina angiotensina (SRA) en EC2 y COVID-19

Según Fang et al. citado por Wagner Grau P,¹¹ en una editorial publicada en Lancet, basado en lo expuesto con anterioridad y en que la expresión de ECA 2 es mayor en pacientes en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA) y a que esta expresión aumentada proporciona más receptores potenciales al SARSCoV 2 plantean la hipótesis de que los pacientes hipertensos o con otras afecciones cardiovasculares que requieren tratamiento con IECA/ARA tienen un mayor riesgo de desarrollar formas severas de COVID-19.

Schiffrin EL et al.¹⁴ plantean que se ha demostrado que los inhibidores de la ECA y los BRA aumentan la ECA2, lo que por teoría podría aumentar la unión del SARS-Cov-2 al pulmón y sus efectos fisiopatológicos que conducen a una mayor lesión pulmonar. En consecuencia, al reducir la formación de angiotensina II en el caso de los inhibidores de la ECA o al antagonizar la acción de la angiotensina II al bloquear los receptores de angiotensina AT1 en el caso de los BRA, estos agentes podrían contribuir a reducir la inflamación sistémica y en lo particular en el pulmón, el corazón y el riñón.

Por lo tanto, los inhibidores de la ECA y los BRA podrían disminuir el potencial de desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda, miocarditis o daño renal agudo, que puede ocurrir en pacientes con COVID19. De hecho, los BRA se han sugerido como un tratamiento para COVID19 y sus complicaciones. El aumento de ECA2 soluble en la circulación podría unir el SARS-CoV-2, al reducir su capacidad de dañar los pulmones y otros órganos portadores de ECA2. El uso de ACE2 recombinante podría ser un enfoque terapéutico en COVID-19 para reducir la carga viral mediante la unión de partículas virales de SARS-CoV-2 circulantes y la reducción de su posible unión al tejido ECA2. Sin embargo, ninguna de estas posibilidades se ha demostrado en pacientes todavía.

Implicación de la hipertensión arterial en la patología de la COVID-19

Kreutz R et al.⁶ citaron que la comprensión reciente del papel de la desregulación inmune

en la hipertensión puede proporcionar un posible vínculo mecanicista entre la desregulación inmune y un curso más grave de COVID-19.

El deterioro rápido en pacientes con COVID-19 se asocia con una tormenta de citoquinas proinflamatorias. En consecuencia, un aumento en la interleucina sistémica (IL) -2, IL-6 e IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, quimiocina con motivo CXC 10 (CXCL10), ligando dos con quimiocina (motivo CC) y factor de neuropatía.-a (TNF-a) se ha observado en pacientes con COVID-19. Es curioso que las mismas citoquinas se han asociado con el desarrollo de hipertensión en estudios experimentales y clínicos de observación, así como intervencionistas. Por ejemplo, IL-6, que parece estar relacionada con los resultados clínicos de COVID-19, es una de las citoquinas clave que regulan las respuestas inmunoinflamatorias en la hipertensión. La pérdida de linfocitos es una de las características clave de COVID-19 y un estudio reciente en la población del Biobanco del Reino Unido demostró que entre los glóbulos blancos la hipertensión está causalmente asociada con los linfocitos.

Además, se demostró que las células CD4 β y en particular CD8 β , están desreguladas en la hipertensión, lo que demuestra una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, incluidas las citoquinas relacionadas con COVID-19 (IL-17, IL-7, IL-6, interferón-c y TNFa). Más interesante aún, la hipertensión se asocia con un perfil inmunosenescente particular en

las células CD8 β , que son propensas a la sobreproducción de citoquinas pero son menos eficientes en la defensa antiviral. Estos mecanismos inmunitarios también contribuyen de forma significativa al daño acelerado del órgano terminal. Tomados en conjunto, estos datos indican el envejecimiento acelerado del sistema inmune en la hipertensión que puede explicar en parte por qué la hipertensión está asociada con un curso más grave de COVID-19. Para probar esta hipótesis se necesitan con urgencia estudios observacionales a gran escala que analicen la asociación entre la hipertensión y las infecciones por COVID-19 y el resultado con justificaciones apropiadas, en lo particular para la edad.⁶

CONCLUSIONES

La hipertensión arterial obedece a una serie de cambios ambientales sobre el organismo que se combinan con una propensión genética del paciente. Entre los defectos genéticos que conducen a la hipertensión arterial se encuentra el sistema renina angiotensina (SRA). Este sistema juega un papel primordial en la regulación de la presión arterial y es un mediador clave del daño a órganos diana, incluido el pulmón.

Entre sus componentes se encuentra la enzima convertidora de angiotensina (ECA) 2, cuyo receptor utiliza el SARS-CoV-2, el virus que causa COVID-19, en el pulmón para ingresar a las células. Los inhibidores de

la ECA y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) podrían disminuir el potencial de desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda, miocarditis o daño renal agudo, que puede ocurrir en pacientes con COVID19. La comprensión reciente del papel de la desregulación inmune en la hipertensión puede proporcionar un posible vínculo mecanicista entre la desregulación inmune y un curso más grave de COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2020];19(2):[aprox. 15 p.]. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
2. Gómez-Tejeda JJ, Hernández-Pérez C, Aguilera-Velázquez Y. Afectación del sistema cardiovascular en la infección por SARS-CoV-2. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2020 [citado 22 Jun 2020];6(3):e521. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/521>
3. Moreno-Martínez F, Moreno-López F, Oroz-Moreno R. Repercusión cardiovascular de la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). CorSalud [Internet]. 2020 [citado 25 Jun 2020];12(1):3-17. Disponible en: <http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/588>
4. Fonseca-Machado YI, Díaz-Rodríguez YL, Vargas-Fernández MA. Relación entre la COVID-19 y las enfermedades cardiovasculares. 16 de Abril [Internet]. 2020 [citado 22 Jun 2020];59(277):e913. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_4/article/view/913
5. Ministerio de Salud Pública. Parte de cierre del día 02 de junio a las 12 de la noche. [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2020 [citado 3 Jun 2020]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-1-de-julio-a-las-12-de-la-noche/>.
6. Kreutz R, El-Hady Algharably EA, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, et al. Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19. European Society of Cardiology COVID-19 Task Force Review of Evidence. Cardiovasc Res [Internet]. 2020 [citado 24 Jun 2020];116(10):1688-16992. Disponible en: <https://academic.oup.com/circres/article/116/10/1688/5819836?login=true>
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa097>
7. Alfonso Guerra JP, Pérez Caballero MD, Hernández Cueto MJ, García Barreto D. Hipertensión arterial en la atención primaria de salud. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2009.
8. Maicas Bellido C, Fernández EL, Alcalá López J, Hernández Simón P, Rodríguez Padial L. Etiología y fisiopatología de la hipertensión arterial esencial Monocardio [Internet]. 2003

[citado 20 Jun 2020];V(3):[aprox. 19 p.]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/hipertension_fisiopatologia_espana.pdf

9. Giralt-Herrera A, Rojas-Velázquez JM, Leiva -Enríquez J. Relación entre COVID-19 e Hipertensión Arterial. Rev haban cienc méd [Internet]. 2020 [citado 20 Jun 2020];19 (2):e3246. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3246>

10. Wagner Grau Patrick. Fisiopatología de la hipertensión arterial: nuevos conceptos. Rev peru ginecol obstet [Internet]. Abr 2018 [citado 20 Jun 2020];64(2):175-184. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-

11. Wagner Grau P. Fisiopatología de la hipertensión arterial. An Fac med [Internet]. 2010 [citado 20 Jun 2020];71(4):225-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v71n4/a03v71n4#:~:text=La%20hipertensi%C3%B3n%20arterial%20\(HTA\)%20se,\(principalmente%20endote%2D%20linas\)](http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v71n4/a03v71n4#:~:text=La%20hipertensi%C3%B3n%20arterial%20(HTA)%20se,(principalmente%20endote%2D%20linas))

12. Bavishi C, Maddox TM, Messerli FH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection and renin angiotensin system blockers. JAMA cardiology [Internet] 2020 [citado 26 Jun 2020]. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamacardiology/article-abstract/2764299>

13. García DL. COVID19 y sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Rev Colomb Nefrol [Internet]. 2020 [citado 26 Jun 2020];7

(Supl 2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://blog.visualpathy.com/index.php/rcn/article/view/424> doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.4

14. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Untner P, Clinton Webb R. Hypertension and COVID-19. Am J Hypertens [Internet] 2020 [citado 27 Jun 2020];33(5):373-374. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajh/article-abstract/33/5/373/5816609> doi: [10.1093/ajh/hpaa057](https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057)

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

I. Alexandro García Vargas (Concepción y diseño del artículo, revisión y síntesis de la bibliografía. Redacción del artículo. Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de la versión final).

II. Joaquín Ernesto Laureiro González (Concepción y diseño del artículo, revisión y síntesis de la bibliografía. Aprobación de la versión final).

III. Midiala Lugo Valdés (Concepción y diseño del artículo, revisión y síntesis de la bibliografía. Aprobación de la versión final).

Recibido: 10/07/2020

Aprobado: 11/07/2020