

Recibido: 03/10/2023  
Aceptado: 20/11/2023  
Publicado: 15/12/2023

# Potencial cardioprotector de la ECA2, Angiotensina-(1-9) y Angiotensina-(1-7) frente a Infarto Agudo de Miocardio

## Cardioprotective Potential of ACE2, Angiotensin-(1-9), and Angiotensin-(1-7) against Acute Myocardial Infarction

Angie González-Guerrero<sup>1</sup>, Karen Torres-Rodríguez<sup>2</sup>, Mauricio Gutiérrez-Razo<sup>3</sup>, Lizeth Forero-Acosta<sup>4</sup>, Laura Mercado-Dumett<sup>5</sup>, Sara Castiblanco<sup>6</sup>, Jessica Ospino Guzmán<sup>7</sup>, Marialí Palacios-Cruz<sup>8</sup>, Gina Sánchez<sup>9</sup>, Aileen Chang<sup>10</sup>, Carlos Mario Meléndez<sup>11</sup>, Evelyn Mendoza-Torres<sup>12</sup>

### Resumen

Las Enfermedades Cardiovasculares generan gran impacto como principal causa de muerte en el mundo. En su fisiopatología participa el sistema renina-angiotensina (SRA), el cual es crucial en la regulación de la fisiología renal, cardíaca y vascular; su activación se ha vinculado a enfermedades como hipertensión, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal, principalmente debido a la activación de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), cuyos productos generan respuesta inflamatoria e hipertrófica. En los últimos años, se ha descubierto un SRA contrarregulador que se opone a los efectos del SRA clásico, donde cobra importancia la ECA2, que participa en la generación de Angiotensina-(1-7) y Angiotensina-(1-9), las cuales contrarrestan efectos patológicos del SRA clásico. Estos péptidos son activos en infarto agudo de miocardio (IAM), pero poco se conoce acerca de su participación en esta patología. El objetivo de este artículo es revisar el potencial cardioprotector de ECA2 y sus productos, Angiotensina-(1-7) y Angiotensina-(1-9), frente al IAM.

**Palabras clave:** enfermedades cardiovasculares, infarto agudo de miocardio, sistema renina-angiotensina, Enzima ACE2, angiotensinas.

### Abstract

Cardiovascular diseases have a significant global impact as the leading cause of death. The renin-angiotensin system (RAS) plays a crucial role in the pathophysiology of these diseases, regulating renal, cardiac, and vascular physiology. Its activation has been linked to chronic conditions such as hypertension, heart failure, and kidney disease, primarily due to the activation of angiotensin-converting enzyme (ACE), whose metabolic products elicit an inflammatory and hypertrophic response. In recent years, the involvement of a counterregulatory RAS has been discovered, opposing the effects of the classic RAS. Of particular importance is ACE2, which generates Angiotensin-(1-7) and Angiotensin-(1-9), countering the pathological effects of the classic RAS. These peptides are active in myocardial ischemic events such as acute myocardial infarction (AMI), but little is known about their involvement in this pathology. The aim of this article is to review the cardioprotective potential of ACE2 and its products, Angiotensin-(1-7) and Angiotensin-(1-9), against Acute Myocardial Infarction.

**Keywords:** cardiovascular disease, myocardial infarction, Renin-Angiotensin System, Angiotensin-Converting Enzyme 2, Angiotensins.

- <sup>1</sup> Estudiante de la Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-7035-1813>. [angiec-gonzalezg@unilivre.edu.co](mailto:angiec-gonzalezg@unilivre.edu.co).
- <sup>2</sup> Estudiante de la Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. [karen-torresr@unilivre.edu.co](mailto:karen-torresr@unilivre.edu.co).
- <sup>3</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México. [mau.isaac5gr@gmail.com](mailto:mau.isaac5gr@gmail.com).
- <sup>4</sup> Estudiante de la Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-8095-6488>. [lizethp-foreroa@unilivre.edu.co](mailto:lizethp-foreroa@unilivre.edu.co).
- <sup>5</sup> Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. [lauramercao31@hotmail.com](mailto:lauramercao31@hotmail.com).
- <sup>6</sup> Residente III año de la Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. [sarac-castiblancoa@unilivre.edu.co](mailto:sarac-castiblancoa@unilivre.edu.co).
- <sup>7</sup> Residente en la Organización Clínica General del Norte, Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-1021-8287>.
- <sup>8</sup> Estudiante de la Facultad de Medicina, Universidad Veracruzana, México. <https://orcid.org/0000-0002-1984-7012>. [z519009332@estudiantes.uv.mx](mailto:z519009332@estudiantes.uv.mx).
- <sup>9</sup> Docente asociada en el Programa de Fisiopatología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. <https://orcid.org/0000-0001-9116-6505>. [gisanchez@uchile.cl](mailto:gisanchez@uchile.cl).
- <sup>10</sup> Docente asociada en el Department of Medicine, The George Washington University, School of Medicine and Health Sciences, Pennsylvania, Washington, DC. <https://orcid.org/0000-0001-7410-9867>. [chang@email.gwu.edu](mailto:chang@email.gwu.edu).
- <sup>11</sup> Docente de la Facultad de Ciencias Básicas, Grupo de investigación en Química Orgánica y Biomédica, Universidad del Atlántico, Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-5801-0303>. [carlosmelendez@mail.uniatlantico.edu.co](mailto:carlosmelendez@mail.uniatlantico.edu.co).
- <sup>12</sup> Docente de la Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Libre Seccional Barranquilla. <https://orcid.org/0000-0002-4586-3753>. [evelyn.mendozat@unilivre.edu.co](mailto:evelyn.mendozat@unilivre.edu.co).

DOI: <https://doi.org/10.18041/2390-0512/biociencias.2.11538>

Open Acces



## Introducción

Las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) constituyen un grupo de trastornos del corazón y los vasos sanguíneos, siendo la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular las principales causas de mortalidad en todo el mundo, causando 40,8 millones de años de vida ajustados por discapacidad (1). En 2019, estas enfermedades ocasionaron alrededor de 18,5 millones de muertes a nivel global, lo que representa un tercio de todas las muertes en el mundo (2).

El Infarto Agudo de Miocardio (IAM) es una de las entidades con mayores cifras de morbilidad y mortalidad en América, afectando a más de 7 millones de personas a nivel mundial. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2019, alrededor de 2,0 millones de personas murieron a causa de las ECV, produciendo 137,2 defunciones por 100.000 habitantes, de las cuales 73,6 defunciones están relacionadas con la cardiopatía isquémica. En Colombia, las ECV causaron 130,9 muertes por 100.000 habitantes, para un total de defunciones entre cardiopatía isquémica, miocarditis y endocarditis de 2,5 millones por 100.000 habitantes, ubicando al país en el Quintil 1, demostrando una vez más a la enfermedad coronaria como la principal causa de muerte cardiovascular (3).

El Sistema Renina Angiotensina (SRA) clásico es un complejo sistema hormonal con acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas que desempeña un papel importante en la regulación de la función cardiovascular y renal. Este sistema consiste en una cascada hormonal que comienza con el aumento en la secreción de renina en el aparato yuxtaglomerular, activándose cuando existen estímulos como descensos de presión, de perfusión renal o de volumen extracelular. La renina tiene actividad biológica, dirigida principalmente a la generación de angiotensina I (Ang I) a partir del angiotensinógeno producido por el hígado y circulante en el plasma (4). La Ang I es un deca péptido inactivo que es convertido por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en Angiotensina II (Ang II), un péptido biológicamente activo que se une a dos receptores: el receptor tipo 1 de la Ang II (AT1R), que activa la vasoconstricción y la reabsorción de sodio en el túbulo renal, y el receptor de tipo 2 de la Ang II (AT2R), al que se le atribuyen efectos opuestos como vasodilatador y antiproliferativo (5).

Además del SRA clásico, se ha descrito un SRA no canónico contrarregulador, compuesto por la ECA2 y sus productos, la Angiotensina-(1-7) (Ang-(1-7)) formada a partir de la Ang II y la Angiotensina-(1-9) (Ang-(1-9)) obtenida a partir de la Ang I, así como los receptores Mas (MasR) por el cual señala la Ang-(1-7) y el AT2R por el cual señala la Ang-(1-9) (6).

Se ha demostrado que cada uno de estos componentes contrarresta los efectos deletéreos de la sobre activación del SRA clásico, reduciendo la presión arterial y desencadenando una respuesta antiinflamatoria cardioprotectora, convirtiéndolos en potenciales dianas terapéuticas en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, específicamente la más frecuente de este grupo, la enfermedad coronaria (6).

Aunque se han descrito varios efectos cardioprotectores de Ang-(1-9) y Ang-(1-7) en modelos celulares y animales, permanecen muchos interrogantes relacionados con estos péptidos en el contexto de la enfermedad coronaria en el humano. Este artículo tiene como objetivo revisar los últimos hallazgos de estos componentes del SRA no canónico y su efecto protector frente a IAM.

## **Enfermedades cardiovasculares**

Las ECV afectan el corazón y los vasos sanguíneos. Estas son patologías que se caracterizan por las altas tasas de morbi-mortalidad a nivel mundial, como la cardiopatía coronaria, la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía reumática, congénita, miocardiopatías, entre otras (1). La enfermedad coronaria, la hipertensión arterial y la enfermedad cerebrovascular son las primeras causas de consulta externa y hospitalización en diferentes regiones de Colombia (7). Su gran impacto en la calidad de vida de las personas y las altas tasas de mortalidad (causantes de más del 16 % de muertes a nivel mundial) ubican a las ECV en el grupo de enfermedades de alto interés en salud pública (8).

Varios factores están implicados en el desarrollo de ECV tales como el consumo de alcohol, tabaquismo, la ingesta de alimentos ricos en calorías, diabetes mellitus, el sedentarismo, entre otros, considerados como factores modificables, que provocan un aumento en el peso corporal, conllevando a trastornos hipertensivos y dislipidemias e incidiendo predominantemente sobre la enfermedad, ocasionando la muerte inesperadamente. Otros factores no modificables también involucrados son la edad, el sexo, la raza y los antecedentes familiares (9).

Dentro de las enfermedades cardiovasculares, el infarto agudo de miocardio (IAM) y los accidentes cerebrovasculares, dos enfermedades caracterizadas por sufrir procesos isquémicos, son responsables de más del 30% de las muertes reportadas a nivel mundial y tienen un gran impacto negativo a la calidad de vida de las personas (10-13).

### **Infarto agudo de miocardio (IAM)**

El IAM es la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial, y en lo que respecta a Colombia la más importante, sobrepasando las muertes en una tasa de 85,55 por 100,000 habitantes en el año 2019, predominando el sexo masculino (2). El IAM se define como la necrosis de la célula cardíaca en el contexto clínico de una isquemia miocárdica aguda, que se diagnostica con base en la clínica, el electrocardiograma (ECG), los análisis complementarios y los estudios por imágenes invasivos y no invasivos (10). Se asocia a un fallo en el riego sanguíneo y, por ende, una hipoxia prolongada a causa de estenosis u obstrucción de una arteria, como, por ejemplo, entre las más comunes se encuentran la aterosclerosis (depósito de grasa en la pared de una arteria) o un coágulo de sangre (13).

A partir de 1948, en EE. UU. fueron descritos los factores de riesgo de ECV por medio del estudio Framingham, actualmente, estos factores de riesgo se pueden identificar como modificables (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, sobrepeso/obesidad, dislipidemia, uso de drogas ilícitas, sedentarismo, estrés, entre otros) y no modificables (sexo, edad, factores genéticos/historia familiar de enfermedad coronaria). Con respecto a los factores modificables, es posible realizar un cambio en el estilo de vida y tratamiento del paciente y de esta manera disminuir el riesgo de aparición de eventos cardiovasculares (14).

En lo que respecta a la clínica, puede presentarse de una forma típica, principalmente con el síntoma más predominante que es el dolor torácico, extenso y profundo, siendo descrito como una fuerte presión esternal, que puede durar más de 10-20 minutos. Este dolor puede iniciarse o irra-

diarse en brazos, cuello anterior, mandíbula, área interescapular o incluso epigastrio y presentarse concomitantemente con otros síntomas como diaforesis, disnea, náuseas, vómito o desfallecimiento. Otra forma de presentación es la atípica o asintomática, también llamados "silentes", que pueden presentar alguno de los síntomas que se asocian, pero sin un dolor característico (12).

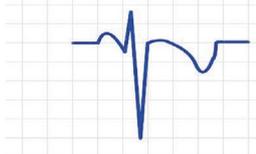
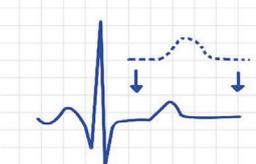
A nivel patológico, las características del IAM son definidas por la evidencia de injuria del cardiomiocito debido a una isquemia prolongada. Inicialmente, en los cardiomiocitos suceden cambios como el decremento de los depósitos de glucógeno, relajación de las miofibrillas y el sarcolema sufre una ruptura. Los cambios pueden ser detectados al microscopio electrónico entre los 10-15 primeros minutos de isquemia post oclusión mostrando alteraciones mitocondriales, pero la necrosis de los cardiomiocitos puede evidenciarse pasadas varias horas progresando desde el subendocardio hacia la superficie. El tiempo del daño va a depender de la circulación colateral siendo favorable con una mayor circulación. También dependerá de la tasa de consumo de oxígeno miocárdico y las oclusiones/reperfusiones irregulares en relación con el miocardio (15).

Actualmente, las Guías Europeas de síndrome coronario agudo 2023 enfocan el diagnóstico basado en una combinación de diferentes aspectos como historia clínica, síntomas, hallazgos físicos, electrocardiograma de 12 derivaciones y troponinas, recomendando un algoritmo con mediciones seriadas de troponinas sensibles (0 horas/1 hora o 0 horas/2 horas) además de realizar pruebas adicionales a las tres horas si estas no son concluyentes.

Las troponinas cardíacas son expresadas casi exclusivamente en el miocardio; son un reflejo del daño cardíaco existente en los cardiomiocitos, pero no indican el mecanismo fisiopatológico que lo produce. Existen las troponinas cardíacas I (cTnI), que hasta el momento es específica del corazón, y las troponinas cardíacas T (cTnT), que se elevan con la lesión del músculo esquelético. Sin embargo, ambos biomarcadores son la elección para la valoración del daño miocárdico, recomendándose el uso de cTn de alta sensibilidad (hs-cTn) en la práctica actualmente. Como criterio diagnóstico mediante estas troponinas para definir IAM, está basado en la detección de un valor de cTn por encima del percentil 99 del límite superior de referencia debido a una isquemia miocárdica (15).

Otro criterio para diagnosticar IAM es mediante el ECG (Figura 1) de 12 derivaciones que se debe hacer e interpretar rápidamente en un tiempo no superior a 10 minutos preferiblemente, tras estar frente a un cuadro clínico de IAM. Este examen permitirá clasificar el Síndrome coronario agudo en: Síndrome coronario agudo sin elevación del ST, que comprende al Infarto agudo al miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) y a la angina inestable; y al Síndrome coronario agudo con elevación del ST, que se traduce en infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) (17).

El infarto agudo de miocardio con elevación del ST generalmente se produce tras la rotura de una placa de ateroma en una arteria coronaria, complicada con trombosis. Esto genera una oclusión de la arteria y una interrupción total o subtotal del flujo coronario con la aparición de daño, y posteriormente, necrosis miocárdica, mostrará al examen una elevación del segmento ST en varias derivaciones contiguas o cumplir alguno de los criterios que se describen en la figura a continuación (18).

| Diagnóstico de infarto agudo al miocardio con elevación del ST   |   |
|--|---|
| Criterio   | Ejemplo   |
| Inversión de onda T mayor a 1mm. en más de cinco derivaciones (I, II, aVL y de V2 a V6) .  |  <p>I, II, aVL, o V2 a V6</p>   |
| Descenso del punto J de mayor a 0.05mm en V2 y V3 de mayor de 1mm en otras derivaciones  |  <p>≥ 1 derivación</p>  |
| Elevación del segmento ST en más de dos derivaciones contiguas:<br>-Mayor de 2.5mm en hombres menores de 40 años. ó mayor a 2mm en hombres mayores de 40 años.<br>-1.5mm en mujeres sin importar la edad en V2 y V3 y/o mayor a 1mm en otras derivaciones. |  <p>≥ 2 derivaciones contiguas</p>  |
| Depresión del segmento ST en derivaciones V1-V6 con ondas T altas.   |  <p>V1 a V6</p>   |
| -Punto J isoelectrico<br>-Onda T bifásica en derivaciones V2 y V3<br>-Onda T invertida, profunda y simétrica en derivaciones V2 y V3. Poco común en V1, V4, V5 y V6.   |  <p>(V1-)V2-V3(-V4)</p>  <p>(V1-)V2-V3(-V4)</p> |

**Figura 1.** Criterios electrocardiográficos actuales que confirman el diagnóstico de IAM con elevación del segmento ST

Fuente: Elaboración propia.

Existen alteraciones electrocardiográficas en pacientes con SCASEST que podrían motivar a elegir un tratamiento invasivo, como son las depresiones o elevaciones del segmento ST, la inversión de onda T aislada, así como la asociación de dos patrones de alto riesgo cardiovascular, el patrón de Winter y el patrón de Wellens, que nos hablan de la oclusión proximal de la arteria descendente anterior, demostrando la utilidad del electrocardiograma en conjunto con las troponinas cardíacas para el diagnóstico diferencial con la angina inestable (19).

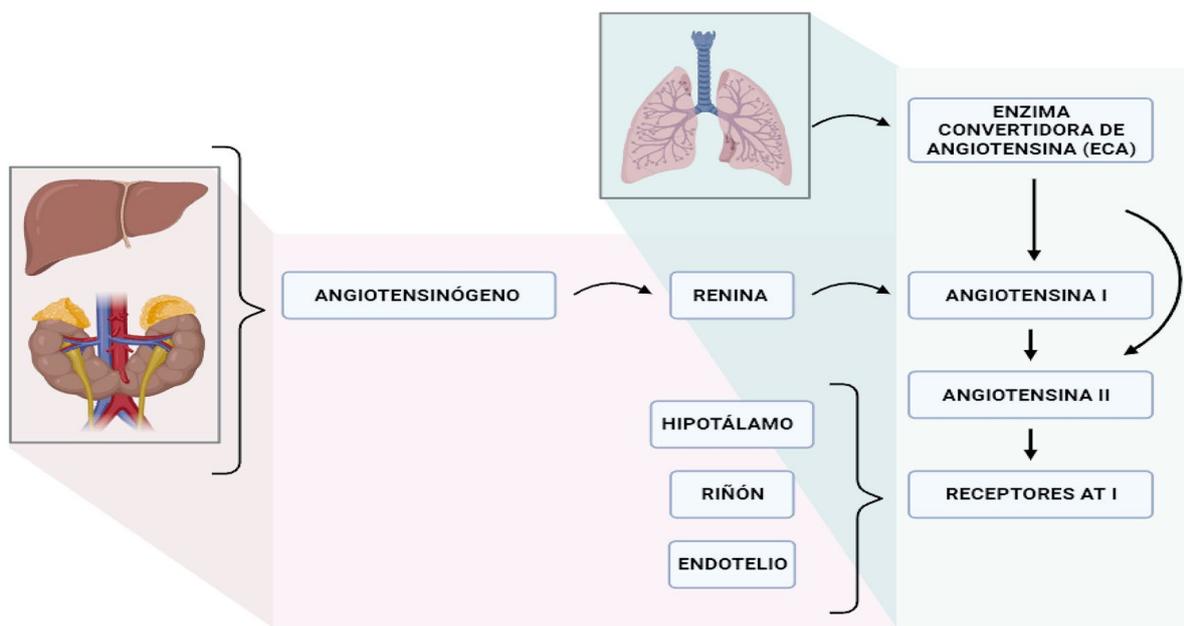
El IAM requiere atención inmediata por ser una emergencia médica. El objetivo principal del tratamiento médico incluye controlar la isquemia para evitar en mayor medida el daño cardíaco, evitar complicaciones y la muerte (20). Se recomienda una monitorización temprana del paciente para evitar arritmias mortales, así como se individualiza el uso de terapia antitrombótica de acuerdo con el riesgo hemorrágico, edad avanzada y la presencia de otras comorbilidades asociadas (21, 22).

### ***Sistema Renina-Angiotensina clásico***

El SRA clásico es un sistema complejo que involucra la interacción entre el sistema nervioso y el sistema endocrino, formando un eje hormonal que controla diferentes procesos fisiológicos. Interviene en el control de la presión arterial, el volumen sanguíneo y el equilibrio hidroelectrolítico, y tiene influencia sobre diferentes órganos como el corazón, el riñón y el endotelio (23).

Se reconoce que la visión clásica de la vía SRA endocrina representa una descripción incompleta del sistema. En lugar de un simple SRA circulante, también existen varios sistemas tisulares de renina-angiotensina (locales) que funcionan de manera independiente unos de otros y del RAS circulante. En este SRA clásico, se integran diferentes péptidos y enzimas. Los principales componentes que constituyen el sistema son el angiotensinógeno, la renina, Ang I, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la Ang II (24, 25).

La renina es una proteasa ácida secretada en las células yuxtaglomerulares del riñón, específicamente por las vesículas secretoras. Es sintetizada inicialmente por la prorenina, una proenzima que libera renina activa a la circulación. La renina hidroliza un único sustrato, el angiotensinógeno presente en el plasma, una alfa globulina de origen hepático. De esta hidrólisis se libera la Ang I, un decapeptido aminoterminal, sobre el cual actúa otra enzima, la dipeptidil carboxipeptidasa también denominada ECA, que da origen a la Ang II, principio activo de todo el sistema mediante la hidrólisis de los aminoácidos del extremo carboxiterminal del decapeptido, la Ang I (27).



**Figura 2.** Sistema Renina-Angiotensina clásico

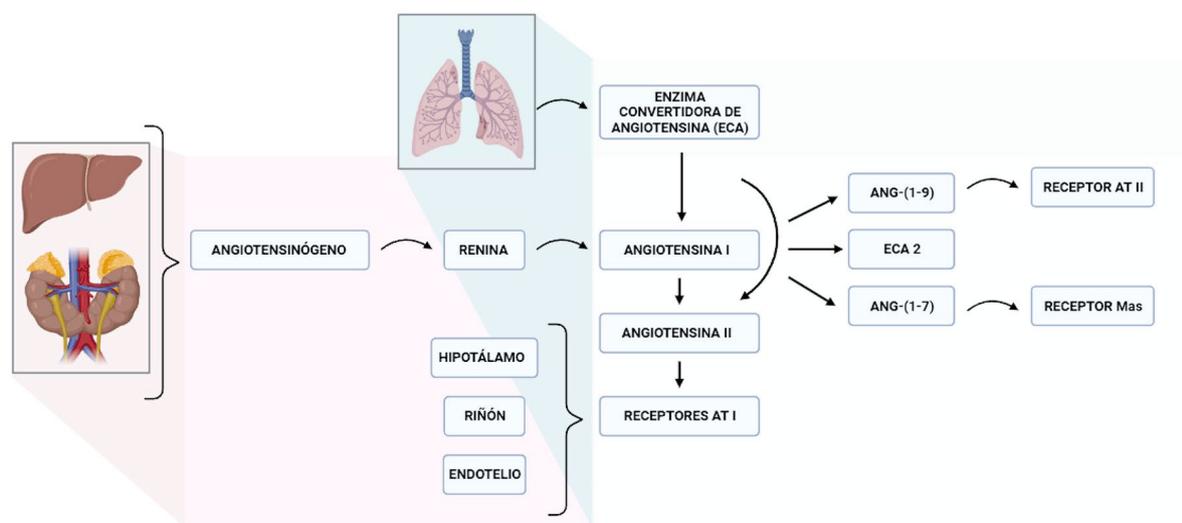
Fuente: Elaboración propia.

Una visión teleológica sostiene que la activación del SRA fue un sistema de adaptación inminente para la evolución de la vida acuática a una vida terrestre, proporcionando protección contra circunstancias que amenazan la vida como la privación de sal y agua, diarrea o hemorragia. Aunque tiene un propósito protector, la activación del SRA en muchos pacientes es desadaptativa y conduce a la enfermedad, siendo la insuficiencia cardíaca un ejemplo clásico. La retención de sodio, junto con el hiperaldosteronismo, resulta en la remodelación vascular del corazón y la progresión de la enfermedad (24).

El entendimiento de las vías neurohormonales es fundamental para comprender la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular. El desbalance y descontrol de estos sistemas derivan en procesos mal adaptativos que se traducen en efectos deletéreos para el miocardio y el endotelio.

### **Sistema Renina-Angiotensina no canónico y contrarregulador**

Desde hace aproximadamente 30 años, con el descubrimiento inicial de la Ang-(1-7) y posteriormente de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) (28), se ha demostrado que este SRA alterno tiene efectos vasodilatadores, antiproliferativos, antiinflamatorios y anti-remodelado (24, 29). Este SRA no canónico se caracteriza por la participación de la ECA2, que tiene un efecto contrarregulador de la enzima ECA (30), debido a que participa activamente en la generación de péptidos específicos que forman parte del SRA no canónico; estos son Ang-(1-9), Ang-(1-5) y Ang-(1-7), que tienen actividad independiente pero contrarrestan al SRA clásico (31). En efecto, la ECA2 tiene acción catalítica sobre la Ang II, originando el péptido Ang-(1-7), y también actúa sobre la Ang I para generar Ang-(1-9) (32, 33). Este sistema tiene efectos vasodilatadores y antiproliferativos, destacándose como una alternativa cardioprotectora (34) (Figura 3).



**Figura 3.** Sistema Renina-Angiotensina no canónico y contrarregulador

Fuente: Elaboración propia.

### **Potencial cardioprotector de ECA2 frente a IAM**

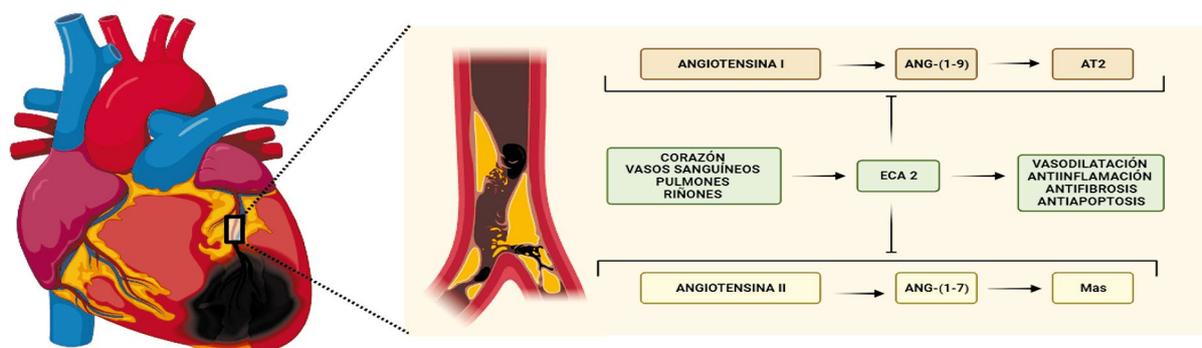
La ECA2 fue identificada por Donoghue y Tipnis en el 2000, y a pesar de ser el primer homólogo de la ECA, es una enzima con características diferentes. Esta enzima se encuentra principalmente en el corazón, riñón, pulmón y testículos, a diferencia de la ECA, que es más ubicua (35). La activación de la ECA2 provoca vasodilatación, disminución en la proliferación y aumento en la apoptosis, además de efectos antiinflamatorios y anti remodeladores (36).

La ECA2 es una proteína transmembrana que se encuentra distribuida en el pulmón, corazón, hígado, riñón y órganos digestivos del cuerpo humano. Sin embargo, predomina en el endotelio vascular del corazón y riñón (38), donde tiene funciones a nivel endocrinológico en el SRS (39), convirtiendo la Angiotensina I en Ang-(1-9) y la Angiotensina II en Ang-(1-7) (37-40).

Según estudios realizados, se ha confirmado que la activación de la ECA2 es un factor protector en el IAM (41). Los ratones que carecen de ECA2 muestran una función sistólica reducida, mientras que la sobreexpresión en ratones transgénicos del eje ECA2-Ang-(1-7) se asocia con protección frente a la hipertrofia cardiaca, una respuesta adaptativa que ocurre después del IAM. Este efecto cardioprotector está mediado por la formación de óxido nítrico (42).

La ECA2 puede inducir vasodilatación local al generar Ang-(1-7) y Ang-(1-9). Además, la ECA2 puede alterar el tono vasomotor al reducir la disponibilidad de Ang I, un sustrato de la ECA y precursor del vasoconstrictor Ang II. Por tanto, incluso en condiciones de vasoconstricción sistémica generalizada, la actividad de la ECA2 cardiaca impide la formación de Ang II y, por lo tanto, induce la vasodilatación local (43).

Con base en lo anteriormente mencionado sobre los efectos de la ECA2, se han planteado múltiples posibilidades terapéuticas de impacto cardiovascular. La más conocida es su efecto antihipertensivo, pero también, más recientemente, se ha reconocido su efecto protector frente al IAM como mediador del óxido nítrico (Figura 4).

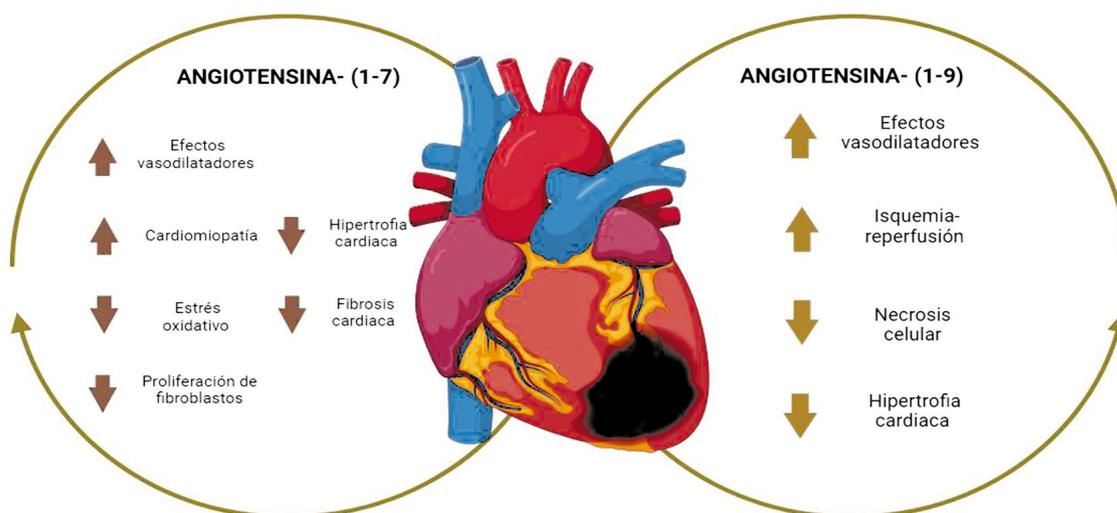


**Figura 4.** ECA2 y sus efectos a nivel cardiaco que muestran su potencial efecto protector frente a IAM  
Fuente: Elaboración propia.

## ANG-(1-7) y su influencia en IAM

La Ang-(1-7) es un componente del SRA contrarregulador (29). Este péptido se produce a partir de las Ang I y II mediante diferentes rutas enzimáticas; además, tiene la capacidad de unirse al receptor metabotrópico MasR y se considera un antagonista fisiológico de la Ang II (44). La Ang (1-7) se ha estudiado con mayor frecuencia en los últimos tiempos, ya que varios estudios han demostrado que tiene efectos protectores sobre la función cardiovascular y el IAM (45).

La activación del receptor acoplado a proteína G, MasR, suele ser la causa de estos efectos cardioprotectores. Por lo tanto, Ang-(1-7), en conjunto con su MasR y ECA2, la principal enzima involucrada en su formación, representan un eje cardioprotector dentro del SRA, cuyas acciones antagonizan los efectos del SRA clásico (Figura 5) (46).



**Figura 5.** Efectos de la Ang-(1-7) y Ang- (1-9) en la mejora del rendimiento cardiaco en insuficiencia cardiaca inducida por IAM

Fuente: Elaboración propia.

La remodelación miocárdica juega un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad coronaria (47). Esta remodelación hace referencia a los cambios en la estructura, función y fenotipo del miocardio causados por una serie de mecanismos moleculares y celulares complejos (48). Estos cambios, que al principio son mecanismos compensatorios de reparación local del tejido, basados en inflamación y necrosis, así como fibrosis e hipertrofia, pueden predisponer a un alto riesgo de arritmias y deterioro de la función miocárdica (49). Estos cambios en la geometría y/o función cardíaca, medidos en cambios de dimensiones de la cámara cardíaca, el espesor de la pared, los volúmenes, la masa y la fracción de eyección en imágenes, podrían explicar el inicio de la progresión de la disfunción cardíaca en patologías isquémicas y no isquémicas (49), sugiriendo un mecanismo común en la progresión de esta.

Debido a los cambios histológicos producidos por el remodelado, la terapia farmacológica busca impactar y establecer en lo posible una reversión de estos (remodelación inversa), dirigiendo la geometría y/o función del VI a un corazón normal, lo que se asocia a un mejor funcionamiento cardíaco (47) con mejora en el pronóstico, evidenciando así a la remodelación cardíaca como un potencial objetivo en el tratamiento clínico.

Se ha demostrado que la modulación del SRA es un importante mediador de la remodelación cardíaca así como un detonante en la progresión de la aterosclerosis, la hipertensión arterial (HTA), el infarto de miocardio y otras patologías cardiovasculares (49), lo que refleja la importancia de inhibir el SRA como una estrategia para la protección del corazón (50). Por ende, la inhibición del SRA por la acción de Ang-(1-7) ha sido de enfoque para combatir las consecuencias perjudiciales del IAM (50).

La Ang-(1-7) es un péptido biológicamente activo de este sistema y sus acciones suelen ser opuestas a las atribuidas a la Ang II, además de mencionar que es capaz de inhibir la ECA (5). La Ang-(1-7) ha restaurado la función vasodilatadora en diferentes modelos experimentales (50). Por otro lado, la Ang-(1-7) con puente de lantionina, también conocida como cAng-(1-7), ha mostrado potencial como agente terapéutico para el tratamiento del IAM y el mejoramiento de la función cardiovascular (51). La cAng-(1-7) mejoró la función endotelial, principalmente mediante la acción sobre el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF) (50). En estudios con ratas, se observó que la cAng-(1-7) redujo el peso del ventrículo izquierdo y la presión diastólica en dosis mucho más bajas que la Ang-(1-7) nativa, y mejoró la vasodilatación dependiente del endotelio (50, 52).

Hay *et al.* evaluaron el efecto del tratamiento con Ang-(1-7) en la función cardíaca y la cognición en ratas con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF), donde concluyeron que la Ang-(1-7) no tuvo ningún efecto en la fracción de eyección o en la función cardíaca en ratas con CHF ya desarrollada, lo cual contrasta con estudios anteriores donde se observó que Ang-(1-7) era cardioprotector en ratas antes del IAM (53). Por otro lado, Márquez *et al.* mostraron en su estudio que la Ang-(1-7) tiene un papel importante en la regulación de la presión arterial, la función cardíaca, la remodelación cardíaca y el crecimiento celular, utilizando la administración oral del compuesto HP $\beta$ CD/Ang-(1-7) en corazones infartados (54).

La perfusión aguda de Ang-(1-7) en el corazón de rata sano aumenta el gasto cardíaco, el volumen sistólico y mejora la función endotelial de la aorta; asimismo, se demostró que la perfusión coronaria de Ang-(1-7) también puede mejorar la función cardíaca en ratas con IAM inducido por

ligadura de arterias coronarias (55). Además, la Ang-(1-7) también ha mostrado efectos sobre los fibroblastos cardíacos, inhibiendo la síntesis de colágeno y la expresión de factores de crecimiento, efectos que contrastan con los de Ang II. La administración crónica de Ang-(1-7) mejora la hipertrofia cardíaca secundaria a la acumulación de Ang II y la fibrosis en situaciones como el IAM (5, 57).

La Ang-(1-7) y su receptor MasR representan un dúo interesante para la generación de alternativas terapéuticas en la enfermedad cardiovascular. Los estudios mencionados demuestran efectos cardioprotectores, mejorando la función endotelial y de perfusión durante el IAM y posterior a la lesión isquémica, han demostrado efectos antiremodelación, mejorando la hipertrofia y fibrosis secundaria, logrando así prevención de la insuficiencia cardíaca (57) (Figura 5).

## **ANG-(1-9) y su potencial cardioprotector frente a IAM**

La Ang-(1-9) es un péptido que se produce a partir de la degradación de la Ang-I mediante la acción de ECA2, el cual escinde dos aminoácidos de la extremidad carboxilo de Ang I (58, 59). Este péptido ha generado gran expectativa en los últimos años debido a que ha demostrado un efecto positivo y cardioprotector en modelos experimentales de IAM. Esto se debe en parte a que la Ang-(1-9) tiene la capacidad de contrarrestar los efectos negativos de la Ang II en el corazón, lo que puede mejorar la función cardíaca y reducir la remodelación ventricular izquierda. La Ang-(1-9) puede estimular la natriuresis y la producción de óxido nítrico, justificando los efectos vasodilatadores que produce en el organismo, y también la reducción de la presión arterial, por lo que se puede enmarcar a este péptido como un agente cardioprotector, y no solo actúa como intermediario antiinflamatorio, sino que mitiga la hipertrofia cardíaca (60).

La administración sistémica de Ang-(1-9) redujo significativamente la muerte celular y mejoró la recuperación del ventrículo izquierdo después de un IAM. La perfusión con el péptido redujo el tamaño del infarto y mejoró la recuperación funcional después de la isquemia/reperfusión, por lo que se afirma entonces que la Ang-(1-9) disminuye la apoptosis, necrosis y mejora la función ventricular durante la reperfusión cardíaca (61).

Ang-(1-9) también promueve la vasodilatación, lo que resulta en una mejora del flujo sanguíneo coronario. Esto puede ayudar a prevenir la formación de coágulos y reducir el daño tisular durante el IAM, actuando como antiinflamatorio y limitando el daño cardíaco. Se ha sugerido que la Ang-(1-9) puede inhibir el crecimiento excesivo del músculo cardíaco que suele ocurrir después de un IAM, lo que podría mejorar la función cardíaca a largo plazo y la función ventricular, contribuyendo a una recuperación más rápida y una mayor supervivencia (61). Además, en los fibroblastos cardíacos, Ang-(1-9) previno la proliferación y redujo la producción de colágeno I, por lo que tiene un efecto antifibrótico, promoviendo un ambiente más favorable para la recuperación cardíaca (61).

La Ang-(1-9) también es un péptido prometedor para la protección cardíaca en el contexto del evento agudo y las consecuencias crónicas del IAM. En primera instancia, contrarresta los efectos deletéreos de la Ang II, además de limitar la respuesta inflamatoria. También ha demostrado beneficios en los modelos de isquemia/reperfusión, mejorando la funcionalidad del cardiomiocito y evitando la hipertrofia, mostrando así beneficios en la mortalidad y calidad de vida (61) (Figura 5).

## Conclusiones

El IAM es la principal enfermedad cardiovascular a nivel mundial y como resultado fisiopatológico hay una sobreactivación del SRA Clásico. El SRA no canónico formado por ECA2, Ang-(1-7) y Ang-(1-9) ha mostrado efectos cardioprotectores, ya que la Ang-(1-7) tiene efectos antihipertróficos, antiinflamatorios y, por lo tanto, mejora de la función cardíaca. Por su parte, la Ang-(1-9) contrarresta los efectos nocivos de la Ang-II, disminuyendo la apoptosis, necrosis y regenerando la función ventricular durante la reperfusión luego de la isquemia. Tanto la Ang-(1-9) como la Ang-(1-7) actúan a través de receptores específicos para ejercer sus efectos cardioprotectores. Estos receptores contrarrestan los efectos proinflamatorios, prooxidantes y prohipertroficados de la Ang II, mejorando así la recuperación del miocardio después del infarto.

Por otro lado, la ECA2 mejora la función endotelial y la regulación de la presión arterial. Debido a sus efectos cardioprotectores, preserva la viabilidad celular modulando la respuesta inflamatoria y reduciendo el daño tisular. En el desenlace del IAM, actúa también como escudo protector contra la remodelación ventricular y la preservación de la función cardíaca.

En conjunto, estos mecanismos ofrecen una perspectiva esperanzadora en la búsqueda de mejoras en la salud cardiovascular. Su impacto va más allá de la preservación de la viabilidad del cardiomiocito, que desempeña un papel fundamental en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardíaca isquémica. Además, estos mecanismos conllevan beneficios, como propiedades antiinflamatorias, antiremodelación y efectos antihipertróficos. Estos efectos resultan en una disminución de complicaciones, como la insuficiencia cardíaca crónica y la fibrilación auricular, así como la reducción del daño tisular y mejoras en enfermedades crónicas como la hipertensión y la dislipidemia. En resumen, esta aproximación promete ser una terapia promisoriosa para mejorar la recuperación y reducir las complicaciones tanto agudas como crónicas en el infarto agudo de miocardio.

## Perspectivas

La falta de estudios clínicos sobre la Ang-(1-9), Ang-(1-7) y ECA2 tras un IAM es una limitación importante en la comprensión de su papel y potencial terapéutico. Aunque hay evidencia preclínica prometedora, se requieren más ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de la administración exógena de Ang-(1-9) y Ang-(1-7) en pacientes con IAM. Esto limita la extrapolación de los hallazgos a la práctica clínica. Aunque se han identificado algunos efectos cardioprotectores de la Ang-(1-9), Ang-(1-7) y ECA2 en modelos animales de IAM, los mecanismos involucrados aún son tema de estudio.

El SRA es complejo y tiene múltiples interacciones y retroalimentaciones. La falta de suficientes estudios específicos dificulta la comprensión integral de la interacción entre la Ang-(1-9), Ang-(1-7), ECA2 y otros componentes del SRA en el contexto del IAM. La reducida evaluación de la expresión y actividad de ECA2 en pacientes con IAM subraya la necesidad de más estudios para comprender cómo la expresión y actividad de ECA2 pueden verse alteradas en diferentes etapas del IAM. Esto ayudaría a determinar la relevancia clínica tanto de esta enzima como de sus productos.

## **Agradecimientos**

Universidad Libre de Colombia, Seccional Barranquilla.

## **Fuente de financiación**

Minciencias-Colombia 120884468190 (EM) y Universidad Libre Seccional Barranquilla, Colombia.

## **Declaración de conflicto de intereses**

Se declara que no existen conflictos de interés entre los autores.

## Referencias

1. Álvarez L, Frías J, Fernández J, Díaz M. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en trabajadores de un hospital terciario de Madrid. *Rev Asoc Esp Espec Med Trab.* 2020;29(4):274-288.
2. Organización Panamericana de la Salud. La carga de enfermedades cardiovasculares en la Región de las Américas en 2000-2019. 2021. Disponible en: <https://goo.su/CyKex>. Consultado 05 Abril 2023.
3. Rubini M, Twerenbold R, Müller C. Beyond cardiac troponin: recent advances in the development of alternative biomarkers for cardiovascular disease. *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2015;15(4):547-56. <https://doi.org/10.1586/14737159.2015.1010519>.
4. Fernández-Tresguerres JA, Ruiz C, Cachofeiro V, Cardinali DP, Escriche E, Gil-Loyzaga PE, et al. McGraw-Hill Inc. 4e. Edición, D.F. México. 2016, cap. 32.
5. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Angiotensin converting enzyme 2 and its emerging role in the regulation of the renin angiotensin system. *Med Clin.* 2008;131(6):230-236. <https://doi.org/10.1157%2F13124619>.
6. Ocaranza MP, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Lavandero S, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(2):116-129. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>.
7. Chávez M, González JE, Angarita L, Rojas DM. Factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en asistentes de un Hospital de Cali, Colombia. *Rev Latinoamericana de Hipertensión.* 2018;13(5):472-479.
8. Sarre D, Cabrera R, Rodríguez F, Díaz E. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Revisión de las escalas de riesgo y edad cardiovascular. *Med. Interna Méx.* 2018;34(6):910-923.
9. Hernández JC, Varona M, Hernández G. Prevalencia de factores asociados a la enfermedad cardiovascular y su relación con el ausentismo laboral de los trabajadores de una entidad oficial. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2020;27(2):109-116. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2018.11.004>.
10. Gómez CX, Díaz A, Lara L, Maldonado L, Rangel FV, Vázquez LM. Infarto agudo del miocardio como causa de muerte. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* 2021;64(1):49-59.
11. Alcalá JE, Maicas B, Hernández P, Rodríguez L. Cardiomiopatía isquémica: concepto, clasificación, epidemiología, factores de riesgo, pronóstico y prevención. *Medicina-Programa de formación médica continuada acreditado.* 2017;12(36):2145-2152. Doi : <https://10.1016/j.med.2017.06.010>.
12. Sánchez DA, Basurto MM, Regalado PA, Luque GJ. Síndrome coronario agudo y otros diagnósticos que provocan subregistros del infarto agudo al miocardio. *RECIAMUC.* 2022;6(1):411-419. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.\(1\).enero.2022.411-419](https://doi.org/10.26820/reciamuc/6.(1).enero.2022.411-419).
13. Fundación Española del Corazón. Infarto de miocardio. 2022. Disponible en: <https://fundaciondelcorazon.com/informacion-para-pacientes/enfermedades-cardiovasculares/infarto.html>. Consultado 26 Nov 2022.

14. Dattoli-García CA, Jackson-Pedroza CN, Gallardo-Grajeda AL, Gopar-Nieto R, Araiza-Garygordobil D, Arias-Mendoza A. Infarto agudo de miocardio: revisión sobre factores de riesgo, etiología, hallazgos angiográficos y desenlaces en pacientes jóvenes. *Arch Cardiol Mex.* 2021;91(4):485-492. <https://doi.org/10.24875%2FACM.20000386>.
15. Thygesen K, Alper J, White H, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(1):1-27. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.009>.
16. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Boletín No. 152 ¿Qué nos traen de Nuevo las Guías Europeas 2020 de Síndromes Coronarios Sin Elevación del ST?. 2020. Disponible en: <https://scc.org.co/boletin-no-152-que-nos-traen-de-nuevo-las-guias-europeas-2020-de-sindromes-coronarios-sin-elevacion-del-st/>. Consultado 05 Dic 2022.
17. Byrne R, Rossello X, Coughlan J, Barbato E, Berry C, Chieffo A et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad870.
18. Borrayo-Sanchez G, Alcocer-Gamba MA, Araiza-Garaygordobil D, Arias-Mendoza A, Aubanel-Riedel P, Cortés-Lawrenz J, et al. Guía práctica interinstitucional para el tratamiento del infarto agudo de miocardio. *Gar Méd Méx.* 2020;56(6):569-579. DOI: 10.24875/GMM.20000372.
19. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey Jr DR, Ganiats TG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(24):139-228. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.017>.
20. Sellén J, Sellén E, Barroso L, Sellén S. Diagnóstico y tratamiento de la angina inestable aguda e infarto miocárdico sin elevación del segmento ST. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2010;29(2).274-293.
21. Esteva E. Infarto agudo de miocardio. Clínica y tratamiento. *Offarm.* 2009;28(3):34-39.
22. Sambola A, Viana-Tejedor A, Bueno H, Barrabés A, Delgado V, Jiménez P, et al. Comentarios al consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72(1):10-15. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.11.009>.
23. Molina-Van den Bosch, Jacobs-Cacha C, Vergara A, Serón D, Soler MJ. El rol del sistema renina-angiotensina a nivel cerebral. El sistema renina-angiotensina y el cerebro. *Hipertensión y Riesgo Vascular.* 2021;38(3):125-132.
24. Mercado M. El sistema renina-angiotensina-aldosterona y sus inhibidores en el contexto de la pandemia por COVID-19. *Rev Méd Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(4):378-380.
25. Hao P, Liu Y, Guo H, Zhang Z, Chen Q, Hao G, et al. Prolylcarboxypeptidase Mitigates Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Stabilizing Mitophagy. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:584933. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.584933>.
26. Vargas RA, Varela JM, Fajardo E. Renin-angiotensin system: Basic and clinical aspects-A general perspective. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2022;69(1):52-62. <https://doi.org/10.1016/j.endien.2022.01.005>.

27. Baldi A, Vernengo M. Sistema Renina-angiotensina-aldosterona, en: Ciencia e Investigación. Baso N. AAPC. Tomo 60 N°2. Buenos Aires, Argentina. 2010, pp 112-116.
28. Souza RA, Oudit G, Verano T, Canta G, Muscha U. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(5):H958-H970. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00723.2018>.
29. Morales FJ, Estañ L. Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. *Hipertensión y Riesgo Vascular*. 2010;27(5):211-217. doi:10.1016/j.hipert.2009.09.002.
30. Badae NM, El Naggat AS, El Sayed SM. Is the cardioprotective effect of the ACE2 activator diminazene acetate more potent than the ACE inhibitor enalapril on acute myocardial infarction in rats?. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019;97(7):638-646. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2019-0078>.
31. Qaradakh T, Gadaneck LK, McSweeney KR, Tacey A, Apostolopoulos V, Levinger I, *et al*. The potential actions of angiotensin-converting enzyme II (ACE2) activator diminazene acetate (DIZE) in various diseases. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(7):751-758. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13251>.
32. Patel VB, Takawale A, Ramprasath T, Das SK, Basu R, Grant MB, *et al*. Antagonism of angiotensin 1-7 prevents the therapeutic effects of recombinant human ACE2. *J Mol Med (Berl)*. 2015;93(9):1003-1013. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1285-z>.
33. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, Chappell MC, Ferrario CM. New angiotensins. *J Mol Med*. 2008;86:633-671. DOI 10.1007/s00109-008-0340-4.
34. Cano F, Gajardo F, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev chil pediatr*. 2020;91(3):330-338. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i3.2548>.
35. Norambuena IE. Efecto del péptido angiotensina-(1-9) sobre la desdiferenciación de las células musculares lisas vasculares [Tesis de Posgrado]. Chile: Universidad de Chile; 2020. Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/177990>.
36. Wiese O, Zemlin AE, Pillay TS. Molecules in pathogenesis: angiotensin converting enzyme 2 (ACE2). *J Clin Pathol*. 2020;74(5):285-290. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206954>.
37. Abdul-Hafez A, Mohamed T, D Uhal B. Angiotensin Converting Enzyme-2 (ACE-2) role in disease and future in research. *J Lung Pulm Respir Res*. 2021;8(2):54-60.
38. Lean FZX, Priestnall SL, Vitores AG, Suárez-Bonnet A, Brookes SM, Núñez A. Elevated ngiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression in cats with hypertrophic cardiomyopathy. *Res Vet Sci*. 2022;20(152):564-568. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.09.024>.
39. Álvarez I, Flórez Y. Efectos fisiopatológicos del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la insuficiencia cardíaca congestiva en perros. *Rev Colom Cienc Pecua*. 2012;25(3):511-522. <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.324794>.
40. Wang M, Zhang W, Zhou Y, Zhou X. Association between serum angiotensin-converting enzyme 2 levels and postoperative myocardial infarction following coronary artery bypass grafting. *Exp Ther Med*. 2014;7(6):1721-1727. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1640>.

41. Gironacci MM, Cerrato BD, Longo N. Sistema Renina - Angiotensina Tisular e Intracelular. En: SA-HA-Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Cap 22. Buenos Aires, Argentina. 2017:104-107. Disponible en: <https://www.saha.org.ar/pdf/libro/Cap.022.pdf>
42. Wang J, He W, Guo L, Zhang Y, Li H, Han S, *et al.* The ACE2-Ang (1-7)-Mas receptor axis attenuates cardiac remodeling and fibrosis in post-myocardial infarction. *Mol Med Rep.* 2017;16(2):1973-81. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6848>.
43. Sevá Pessôa B, Becher PM, Van Veghel R, De Vries R, Tempel D, Sneep S, *et al.* Effect of a stable Angiotensin-(1-7) analogue on progenitor cell recruitment and cardiovascular function post myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(2):e001510. <https://doi.org/10.1161%2FJAHA.114.001510>.
44. Santos RAS, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DMR, Machado RP, de Buhr I, *et al.* Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(14):8258-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.1432869100>.
45. Grobe JL, Mecca AP, Lingis M, Shenoy V, Bolton TA, Machado JM, *et al.* Prevention of angiotensin II-induced cardiac remodeling by angiotensin-(1-7). *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;292(2):736-42. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00937.2006>.
46. Schmieder RE, Hilgers KF, Schlaich MP, Schmidt BMW. Renin-angiotensin system and cardiovascular risk. *Lancet.* 2007;369(9568):1208-19. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60242-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60242-6).
47. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction, *JACC: Heart Failure.* 2019;7:782-794. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2019.06.004>.
48. Durik M, van Veghel R, Kuipers A, Rink R, Haas Jimoh Akanbi M, Moll G, *et al.* The effect of the thioether-bridged, stabilized Angiotensin-(1-7) analogue cyclic ang-(1-7) on cardiac remodeling and endothelial function in rats with myocardial infarction. *Int J Hypertens.* 2012:536426. <https://doi.org/10.1155/2012/536426>.
49. Kluskens LD, Nelemans SA, Rink R, de Vries L, Meter-Arkema A, Wang Y, *et al.* Angiotensin-(1-7) with thioether bridge: an angiotensin-converting enzyme-resistant, potent angiotensin-(1-7) analog. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009;328(3):849-54. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.108.146431>.
50. Langeveld B, van Gilst WH, Tio RA, Zijlstra F, Roks AJM. Angiotensin-(1-7) attenuates neointimal formation after stent implantation in the rat. *Hypertension.* 2005;45(1):138-41. <https://doi.org/10.1007/BF03086167>.
51. Hay M, Vanderah TW, Samareh-Jahani F, Constantopoulos E, Uprety AR, Barnes CA, *et al.* Cognitive impairment in heart failure: A protective role for angiotensin-(1-7). *Behav Neurosci.* 2017;131(1):99-114. <https://doi.org/10.1037/bne0000182>.
52. Marquez FD, Ferreira AJ, Sinisterra RDM, Jacoby BA, Sousa FB, Caliarí MV, *et al.* An oral formulation of angiotensin-(1-7) produces cardioprotective effects in infarcted and isoproterenol-treated rats. *Hypertension.* 2011;57(3):477-83. doi: 10.1161/hypertensionaha.110.167346.
53. Loot AE, Roks AJM, Henning RH, Tio RA, Suurmeijer AJH, Boomsma F, *et al.* Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats. *Circulation.* 2002;105:1548-50. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000013847.07035.b9>.

54. Iwata M, Cowling RT, Gurantz D, Moore C, Zhang S, Yuan JX-J, *et al.* Angiotensin-(1-7) binds to specific receptors on cardiac fibroblasts to initiate antifibrotic and antitrophic effects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;289(6):H2356-63. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00317.2005>.
55. Su Z, Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int.* 2006;69(12):2212-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001509>.
56. Flores-Munoz M, Work LM, Douglas K, Denby L, Dominiczak AF, Graham D, *et al.* Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension.* 2012;59(2):300-307. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.177485>.
57. Tyrankiewicz U, Kij A, Mohaissen T, Olkowicz MT, Smolenski R, Chlopicki S. Renin-angiotensin-aldosterone system in heart failure: Focus on nonclassical angiotensin pathways as novel upstream targets regulating aldosterone (Internet). *IntechOpen*; 2019. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.87239>.
58. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, *et al.* Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nature Reviews. Cardiology.* 2020;17(2):116-129. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0244-8>.
59. Mendoza-Torres E, Riquelme JA, Vielma A, Sagredo AR, Gabrielli L, Bravo-Sagua R, *et al.* Protection of the myocardium against ischemia/reperfusion injury by angiotensin-(1-9) through an AT2R and Akt-dependent mechanism. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society.* 2018;135: 112-121. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.07.022>.
60. Fattah C, Nather K, McCarroll CS, Hortigon-Vinagre MP, Zamora V, Flores-Munoz M, *et al.* Gene therapy with angiotensin-(1-9) preserves left ventricular systolic function after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(24):2652-2666. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.946>.
61. Flores-Munoz M, Work LM, Douglas K, Denby L, Dominiczak AF, Graham D, *et al.* Angiotensin-(1-9) attenuates cardiac fibrosis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat via the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension.* 2012;59(2):300-307. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.177485>.