



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

SARS-COV2 Y SU INTERACCIÓN CON EL RECEPTOR ACE-2 COMO BASE PARA EL
DESARROLLO DE NUEVOS FÁRMACOS

SARS-CoV2 and its interaction with the ACE-2 receptor as a basis for the development of new drugs

Autor: Eduardo Villarreal Peña

Director: Ignacio Maria Arechaga Iturregui

Santander, Junio 2021

Índice

1. RESUMEN.....	2
1.1 Summary.....	2
2. INTRODUCCIÓN	2
3. INFECCIÓN Y TRANSMISION DE SARS-CoV-2.....	3
3.1 Fuente de infección.....	3
3.2 Trasmisión humano-humano	3
3.3 Trasmisión por secreciones respiratorias.....	4
4. PERIODO DE INCUBACIÓN	6
5. GRAVEDAD	6
6. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORONAVIRUS.....	7
7. CARACTERÍSTICAS DE SARS-CoV-2 Y SU RELACIÓN CON ACE-2.....	8
8. FISIOPATOLOGÍA.....	10
8.1 Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona	10
8.2 Interacción con el sistema inmunitario	10
8.3 Interacción con la coagulación y el sistema microvascular	11
9. COMPLICACIONES CLÍNICAS.....	12
10. COVID-19 Y SU RELACIÓN CON ACE-2	14
11. POTENCIALES FÁRMACOS FRENTE A LA INFECCIÓN POR COVID-19.....	19
12. NUEVAS TERAPIAS FRENTE AL COVID-19	21
13. BIBLIOGRAFÍA.....	28

I Resumen

El objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica acerca de las alternativas terapéuticas centradas en la enzima convertidora de la angiotensina (ACE-2, su acrónimo en inglés) como posible diana de fármacos que ayuden a paliar las infecciones producidas por el coronavirus SARS-CoV-2. El papel de esta enzima ha sido un tema de debate en los últimos tiempos. En relación a ella, hay que recordar que al inicio de la pandemia se debatió acerca de la suspensión o no del tratamiento con antihipertensivos como IECAS y ARA-2 por los motivos que explicaremos en este trabajo, posteriormente nuevos estudios, también tratados en este trabajo, demuestran el potencial de esta enzima como tratamiento frente a la infección por SARS-CoV-2. También hablaremos del significado del aumento de los niveles de la misma en pacientes que están cursando la infección y su significado en el progreso de la misma.

Palabras clave: genética, COVID-19, medicina, ACE-2, ECA-2.

Summary

The objective of this work is to review the ACE-2 receptor as a possible therapeutic target against SARS-CoV-2. In this work a bibliographic review on the knowledge about this enzyme and its relationship with infection by SARS-CoV-2 will be discussed. It is worth noting that at the beginning of the pandemic outbreak there was a debate about the suspension or not of treatment with antihypertensive drugs such as ACEI and ARA-2 for the reasons that we will be explained in this work. Recent studies, also discussed in this work, have shown the potential of this enzyme as a treatment against SARS-CoV-2 infection. The increase in ACE-2 levels in patients who are undergoing the infection and its significance in the progress of the disease will also be discussed.

Key words: genetic, COVID-19, medicine, ACE-2

II Introducción

El comienzo de la pandemia se remonta a finales de 2019, cuando la comisión de sanidad de Wuhan informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de causa desconocida. Los síntomas de este grupo de pacientes comenzaron el 8 de diciembre de 2019. No es hasta el 7 de enero de 2020 cuando las autoridades chinas identificaron que el agente causante de este brote era un nuevo tipo de virus de la familia *Coronaviridae*, posteriormente denominado SARS-CoV-2. La secuencia genética de este nuevo virus se compartió el 12 de enero por las autoridades chinas. Transcurrieron varias semanas durante las cuales el virus se propagó a varios países, hasta que el día 11 de marzo, la OMS declaró el estado de pandemia mundial. A la enfermedad producida por la infección por este coronavirus se le ha conocido desde entonces como Covid-19 (del inglés "Coronavirus Disease 2019").

Pero, ¿en qué consiste esta enfermedad y cómo estos coronavirus son capaces de desencadenarla?. Los coronavirus que afectan al ser humano pueden producir cuadros clínicos que van desde el resfriado común con patrón estacional en invierno hasta otros más graves como los producidos por los virus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (por sus siglas en inglés, SARS) y del Síndrome Respiratorio de Oriente Próximo (MERS-CoV). En concreto, el SARS-CoV-1 en 2003 ocasionó más de 8.000 casos en 27 países y una letalidad de 10% y desde entonces no se ha vuelto a detectar en humanos. (1)

III. Infección y transmisión de SARS-CoV-2

III. 1 Fuente de infección

La fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento se desconoce cuál es el reservorio natural y el posible transmisor del virus a los humanos, puesto que no se ha podido detectar en ningún animal vinculado con el momento y el lugar de origen de la pandemia. (1)

III. 2 Trasmisión humano-humano

Se considera que SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías; siendo la principal el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles. También se puede producir el contagio por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados las secreciones respiratorias del enfermo con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible. (1)

III. 3 Trasmisión por secreciones respiratorias

Recientemente se ha demostrado la viabilidad del virus en el aire, en condiciones experimentales, durante al menos 16 horas, en las que además se mantiene con la misma carga viral. (1)

En un estudio reciente utilizando un nuevo método con mantenimiento de la humedad, se logró detectar SARS-CoV-2 en muestras de aire a distancias entre 2 y 4,8 metros de dos personas con COVID-19, en concentraciones estimadas entre 6 y 74 unidades de virus viable por cada litro (6.000 y 74.000 copias/m³). En ninguno de estos casos se realizaron maniobras sobre la vía aérea generadoras de aerosoles, y la cantidad de virus detectada es claramente superior a la observada en estudios previos, lo que aumenta el riesgo teórico de su capacidad infectiva en condiciones reales sin protección (1).

Una de las condiciones para determinar si SARS-CoV-2 puede transmitirse por aerosoles requiere la demostración de la capacidad infectiva de esta vía. Puesto que la infección puede transmitirse por otros mecanismos, sólo se puede demostrar esta capacidad si los demás modos de transmisión están controlados. En condiciones experimentales se han realizado varias investigaciones importantes con hurones y hámsteres. En un experimento con hurones se comparó la magnitud de la transmisión desde animales infectados a otros en la misma jaula o en jaulas separadas. Si bien se demostró la infección en algunos animales de la jaula separada, esta fue menos frecuente, en ningún animal se detectaron signos de infección y en pocos se pudo detectar ARN viral con una carga baja menor y en menos localizaciones que los infectados por contacto directo.

Se descubrió tras un experimento con hámsteres un porcentaje elevado de infección en jaulas contiguas en las que se generó una corriente de aire desde la jaula con animales infectados hasta la de animales expuestos (10 de 15 animales, 66,7%). Esta transmisión se redujo en un 50% (se infectaron 2 de 12 animales) poniendo un material igual al de las mascarillas quirúrgicas en la jaula del caso índice y en un 33,4% (se infectaron 4 de 12 animales) cuando la mascarilla se puso en el lado de los hámsteres expuestos. Los que se infectaron a pesar de la mascarilla, tuvieron una clínica más leve, con pocas lesiones tisulares, menor carga viral (aunque sin diferencias significativas) así como ausencia de respuesta inmune detectable al séptimo día.

La demostración de la participación de los aerosoles inhalados a distancias mayores de 2 metros en situaciones reales de transmisión interhumana es más complicada, debido a que a menudo no se puede descartar el contacto directo. En la mayoría de los brotes estudiados se ha constatado que hubo contacto cercano sin medidas de protección. Del mismo modo, la dificultad en la demostración de las vías de transmisión en casos reales existe también para la vía de contacto y de gotas respiratorias, no habiendo para éstas más evidencias de las que hay para la vía de aerosoles. No obstante, se han descrito una

serie de brotes en los que el contacto indirecto por vía inhalatoria parece el modo más plausible de contagio.

Otra de las premisas para la demostración de que la infección por SARS-CoV-2 se produce mediante aerosoles inhalados es que los tejidos diana estén accesibles, es decir, en la vía respiratoria. Es bien conocido el hecho de que el virus se une a los receptores ACE2 para entrar en las células humanas para lo cual también requiere a la enzima TMPRSS (del inglés "TransMembrane PRotase Serine-2"). (2) Si bien se ha demostrado la presencia de receptores ACE2 y TMPRSS en todo el tracto respiratorio, la expresión de los mismos no es homogénea. De este modo, se conoce que la mayor concentración de receptores y TMPRSS se encuentran en las células ciliadas de la mucosa nasal, y es un 80% menor en tráquea, bronquios y el tejido pulmonar. El gradiente de expresión de receptores se ha correlacionado de forma directa con la capacidad de SARS-CoV-2 de infectar las células a lo largo del tracto respiratorio (1).

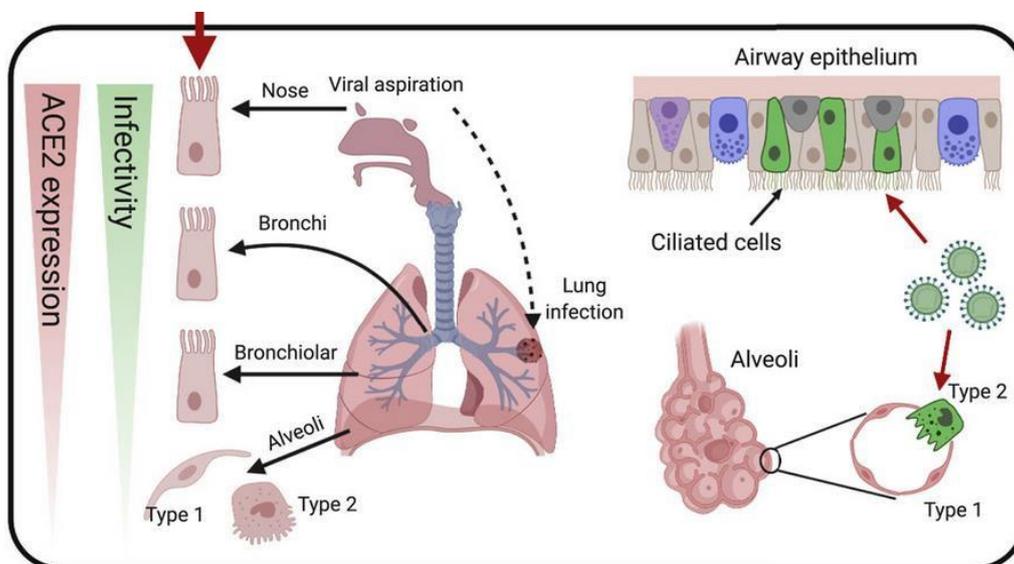


Figura 1: Tejidos diana a los que accede el virus mediante la inhalación por aerosoles

Hasta el momento podemos establecer varios factores en los pacientes infectados por SARS-CoV-2:

- Los aerosoles generados contienen virus viables.
- Los virus contenidos en los aerosoles tienen capacidad de generar infección sobre todo en determinadas circunstancias: en proximidad al caso índice durante tiempo prolongado y en espacios cerrados y mal ventilados. En estas condiciones pueden coexistir varios mecanismos de transmisión.

- Los tejidos diana son accesibles para aerosoles de cualquier tamaño con puertas de entrada en cualquier lugar del tracto respiratorio.

Por todo lo anterior se concluye que en el estado actual del conocimiento científico existen evidencias científicas consistentes que permiten afirmar que la transmisión del virus SARS-CoV-2 por aerosoles debe considerarse una vía de transmisión. Estos aerosoles podrían tanto impactar y depositarse en las conjuntivas y la mucosa del tracto respiratorio superior, como ser inhalados llegando a cualquier tramo del tracto respiratorio. El riesgo de esta transmisión aumenta en la distancia corta, en entornos cerrados y concurridos, especialmente mal ventilados, y si se realizan actividades que aumenten la generación de aerosoles como hacer ejercicio físico, hablar alto, gritar o cantar (1).

IV Periodo de incubación.

El periodo de incubación mediano es de 5,1 días. A los 11,7 días el 95% de los casos sintomáticos han desarrollado ya sus síntomas. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación es de 2 semanas cuando la enfermedad ha sido leve y 3-6 semanas cuando ha sido grave o crítica. El tiempo entre el inicio de síntomas hasta la instauración de síntomas graves como la hipoxemia es de 1 semana, y de 2-8 semanas hasta que se produce el fallecimiento. (3)

Si bien esta descripción corresponde a la norma, se han constatado multitud de casos de personas que refieren síntomas prolongados y recurrentes, durante semanas o meses, y que empiezan a adquirir una entidad propia que en algunos contextos se ha denominado COVID-19 persistente o “Long COVID”.

V Gravedad

Depende de diferentes factores, algunos intrínsecos de la persona, como la susceptibilidad, y de la virulencia del agente causal . Por otra parte, los factores extrínsecos, tales como el acceso a la asistencia sanitaria y los tratamientos disponibles, también pueden afectar el curso de la infección. Ante una enfermedad desconocida

como ha sido la infección por SARS-CoV-2 los criterios de gravedad no estaban definidos ni homogeneizados al principio de la pandemia.(4)

El juicio clínico no puede ser sustituido por escalas de gravedad, pero estas son útiles para el enfoque inicial. Si se cumplen los criterios de gravedad que mencionaremos a continuación se recomienda que el manejo clínico se realice en habitaciones de presión negativa, aisladas y en la Unidad de Cuidados Intensivos. De no estar disponible esta estancia se atenderá en habitación a ser posible de uso individual con baño, con ventilación natural o climatización independiente, manteniendo la puerta de la habitación cerrada.

En el caso de progresión a neumonía, se utilizarán escalas como CURB65, útil para la decisión inicial de hospitalización. Escala de gravedad CURB65: acrónimo de: C: Confusión aguda, U: Urea > 7 mmol/L (o \geq 41 mg/dL) o BUN \geq 3,27 mmol/L (o \geq 19 mg/dL), R: Frecuencia respiratoria \geq 30 RPM, B: Presión sistólica \leq 90 mmHg o diastólica \leq 60 mmHg y 65: edad \geq 65. Cada ítem puntúa 1. Se recomienda ingreso hospitalario si la puntuación total es \geq 1. En el ámbito extrahospitalario se emplea CRB-65.(1)

Para valorar el ingreso en UCI se recomiendan los criterios ATS/IDSA mayores y menores.

Criterios de ingreso en UCI ATS/IDSA: 1 mayor o 3 menores	
Criterios mayores:	
<ul style="list-style-type: none"> • Necesidad de ventilación mecánica invasiva • Shock con necesidad de vasopresores 	
Criterios menores:	
<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia respiratoria >30 RPM • PaO₂/FiO₂ < 250 • Infiltrados multilobares • Confusión/desorientación • Uremia (BUN >20 mg/DL) 	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenia <4.000 cel/mm³ • Trombocitopenia: plaquetas <100.000 cels/mm³ • Hipotermia (T_{central} <36.8) • Hipotensión con necesidad de administración agresiva de fluidos

Tabla 1 Criterios para el ingreso en la unidad de cuidados intensivos

VI Características generales de los coronavirus

Los coronavirus son miembros de la subfamilia *Orthocoronavirinae* dentro de la familia *Coronaviridae* (orden Nidovirales). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus de acuerdo a su estructura genética. Los alfacoronavirus y betacoronavirus infectan solo a mamíferos y normalmente son responsables de infecciones respiratorias en humanos y gastroenteritis en animales. Hasta la aparición del SARS-CoV-2, se habían descrito seis coronavirus en seres humanos (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 y HKU1) que son responsables de un número importante de las infecciones leves del tracto respiratorio superior en personas adultas inmunocompetentes, pero que pueden causar cuadros más graves en niños y ancianos con estacionalidad típicamente invernal. El SARS-CoV y MERS-CoV, ambos patógenos emergentes a partir de un reservorio animal, son responsables de infecciones respiratorias graves de corte epidémico con gran repercusión internacional debido a su morbilidad y mortalidad. El coronavirus SARS-CoV-2 supone el séptimo coronavirus aislado y caracterizado capaz de provocar infecciones en humanos.(1)

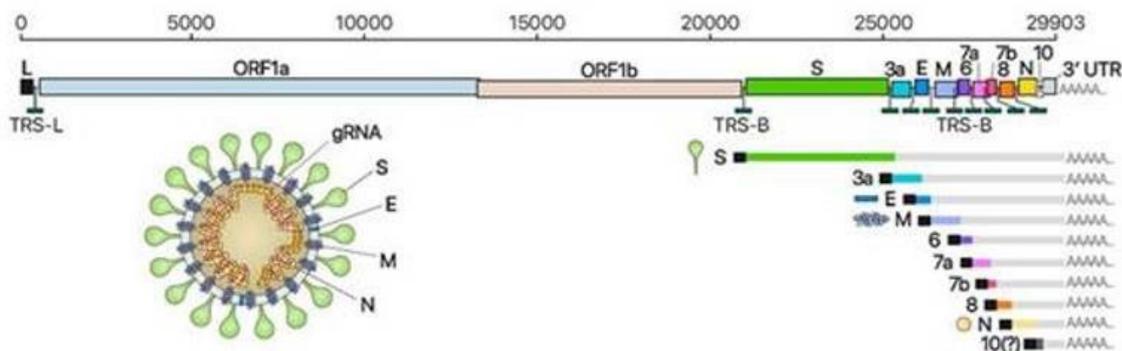
Estructuralmente los coronavirus son virus esféricos de 100-160 nm de diámetro, con envuelta y que contienen ARN monocatenario (ssRNA) de polaridad positiva de entre 26 y 32 kilobases de longitud. El genoma del virus SARS-CoV-2 codifica 4 proteínas estructurales: la proteína S (*spike*), la proteína E (*envelope*), la proteína M (*membrane*) y la proteína N (*nucleocapsid*). La proteína N está en el interior del virión asociada al RNA viral, y las otras cuatro proteínas están asociadas a la envuelta viral. La proteína S se ensambla en homotrímeros, y forma estructuras que sobresalen de la envuelta del virus. La proteína S contiene el dominio de unión al receptor celular y por lo tanto es la proteína determinante del tropismo del virus y además es la proteína que tiene la actividad de fusión de la membrana viral con la celular y de esta manera permite liberar el genoma viral en el interior de la célula que va a infectar.

VII Características de SARS-CoV-2 y su relación con ACE-2

El virus causante de los primeros 9 casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuhan (China) fue aislado y secuenciado. En total, se pudo obtener la secuencia genómica completa de 7 de estas muestras, más dos secuencias parciales de las otras dos muestras. Los genomas completos secuenciados de estos eran prácticamente idénticos entre sí con un porcentaje de homología del 99%, lo que apoya la idea de que es un virus de muy reciente introducción en la población humana. Tras realizar el análisis filogenético de estas secuencias, se observó una alta homología con virus del género Betacoronavirus, concretamente un 88% de identidad con dos coronavirus aislados de murciélagos en 2018. Estas secuencias mostraron, sin embargo, una homología de secuencia menor con el virus del SARS (79%) y el virus del MERS (50%). Esta diferencia

con el SARS-CoV se consideró suficiente como para clasificar a este patógeno designado como SARS-CoV-2 como un nuevo miembro del género Betacoronavirus. Una diferencia notable es que la proteína S del nuevo coronavirus es más larga que sus homologas de murciélago, pero también que las proteínas S del SARS-CoV y MERS-CoV. El SARS-CoV penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) y utilizando la proteasa celular TMPRSS2. Aunque la estructura de la glicoproteína de la envoltura del SARS-CoV-2 es ligeramente diferente de la del SARS-CoV, se ha demostrado *in vitro* que el ACE-2 sigue siendo un receptor válido para el SARS-CoV-2. Además, dos estudios por crioelectromicroscopía electrónica han determinado la estructura de la proteína S unida a la proteína ACE-2. (2)

La secuencia genómica de referencia del SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 está compuesta por 29.903 nucleótidos y presenta una estructura y orden de los genes similar a otros coronavirus. El gen ORF1ab codifica una poliproteína que se divide en proteínas no estructurales. Tras ella se encuentran una serie de genes que codifican proteínas estructurales: S (espícula), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside). De todos ellos el gen S es el más largo con 3.822 nucleótidos. (5)



RNA_{mc}(+) genómico

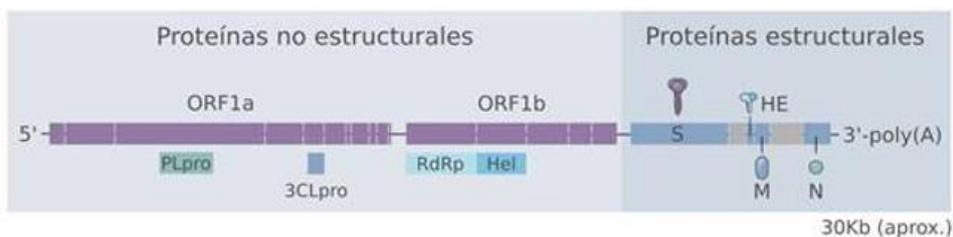


Figura 2 Representación secuencia genómica SARS CoV 2 donde se observan las proteínas estructurales S, E, M, N. Como se puede observar a la derecha el gen S es el mas largo.

VIII Fisiopatología

VIII.1 Interacción con el sistema renina-angiotensina-aldosterona

El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, antifibrosis, antiinflamatorios y favorecen la natriuresis. Son todos efectos, por tanto, que reducen la tensión arterial, regulando la acción de la Angiotensina II. (1,6)

La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. En modelos animales se ha visto que la ausencia de ACE2 da lugar a un mayor daño pulmonar en el SDRA y la sobreexpresión del ACE2 protege frente al mismo. Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados. Y el nivel de Angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona podría estar en relación con la inhibición de la ACE2 por parte del virus. Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003.

VIII- 2 Interacción con el sistema inmunitario

La infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato que puede provocar una respuesta excesiva relacionada con una mayor lesión pulmonar y peor evolución clínica. Las observaciones clínicas apuntan a que, cuando la respuesta inmune no es capaz de controlar eficazmente el virus, como en personas mayores con un sistema inmune debilitado, el virus se propagaría de forma más eficaz produciendo daño tisular pulmonar, lo que activaría a los macrófagos y granulocitos y conduciría a la liberación masiva de citoquinas pro-inflamatorias.(4)

Un equipo de investigación de China ha descrito el circuito de activación de esta vía inmunitaria partir de la activación de linfocitos T helper (Th) CD4+ y CD8+ aberrantes

(con mayor expresión de marcadores inflamatorios, comparados con controles sanos). En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados en UCI comparados con los no ingresados en UCI, y con controles sanos, observaron correlación con una mayor proporción células T CD4+ productoras de IL-6 y GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos) con la gravedad de los casos de COVID-19. Otros estudios han observado la presencia de niveles elevados de IL-6 y otras citoquinas proinflamatorias en pacientes con COVID-19 grave. Esta hiper-activación, sin embargo, resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria asociada a un mayor daño tisular, que es observable clínicamente en pacientes graves que presentan linfopenia e hiperferritinemia. Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas o CRS, que estaría asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) que se ha descrito como la principal causa de mortalidad por COVID-19.(4)

El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias.

El CRS se describió inicialmente como un efecto adverso de terapias con anticuerpos monoclonales, y es frecuente también en las terapias con células CART (células T con receptor de antígeno quimérico). Las principales citoquinas implicadas en la patogénesis del CRS incluyen la interleuquina (IL)-6, la IL- 10, el interferón (IFN), la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF); otras citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1, IL-2, IL-2-receptor- e IL-8 también se han descrito durante el CRS. El CRS se ha observado en otras infecciones virales como SARS, MERS o Ébola, aunque a través de la alteración de distintas vías. En pacientes con COVID-19 su patogénesis aún no se conoce totalmente, sin embargo se ha observado una mayor concentración plasmática de varias citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL2, IL-2R, IL7, IL10, GSCF, IP10, MCP1 MIP1A, TNF α , etc.), fundamentalmente en pacientes con cuadros más graves. (4)

VIII- 3 Interacción con la coagulación y el sistema microvascular

La activación excesiva del sistema inmune innato que causa tormentas de citoquinas ocasiona daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico.(7)

Se ha observado que los niveles de antitrombina son menores en casos de COVID-19, y los niveles de dímero D y fibrinógeno son mayores que en población general. Además, la progresión de la gravedad de la enfermedad va ligada a un aumento gradual del dímero D. Estos hallazgos apoyan la teoría del desarrollo de una coagulopatía de consumo en infecciones por SARS-CoV-2, y que cuando estas ocurren empeora el pronóstico.(1)

Aunque el mecanismo no está completamente establecido, hay varias causas que pueden contribuir a este fenómeno. La IL6 desempeña un papel importante en la red de mediadores inflamatorios y puede causar trastornos de la coagulación a través de diversas vías, como la estimulación hepática para la síntesis de trombotina y fibrinógeno, aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, expresión de los factores tisulares de los monocitos y la activación del sistema de coagulación extrínseco. La trombotina generada a su vez puede inducir al endotelio vascular a producir más IL-6 y otras citoquinas. Las tormentas de citoquina y los trastornos de la coagulación de este modo se retroalimentan. El principio del tratamiento con tocilizumab sería inhibir la IL-6 para revertir el efecto de la tormenta de citoquinas y los trastornos de la coagulación asociados.

Se ha observado también la alteración de las plaquetas por varias vías: daño indirecto mediante invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea o daño directo mediante la activación del complemento.

Además, la inflamación producida en el pulmón junto con la hipoxia de los casos con neumonía, causa la agregación plaquetaria y la trombosis, con un aumento de consumo de las plaquetas. Todos estos factores contribuyen a desencadenar el estado de hipercoagulabilidad que se observa en los casos de COVID-19.

IX. Complicaciones clínicas

- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): Como ya se ha mencionado, es la complicación más grave que comienza tras el inicio de la disnea. En los casos graves y críticos, el tiempo entre el inicio de la enfermedad hasta que se presenta disnea es de 5 días, para precisar hospitalización, 7 días y entre el inicio de la enfermedad hasta presentar SDRA, 8 días.(4)
- Cardíacas: arritmias, lesión cardíaca aguda, shock , cardiomiopatía
- Tromboembólicas: tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro vascular (incluso en <50 años sin factores de riesgo)

- Respuesta inflamatoria excesiva: similar al síndrome de liberación de citoquinas con fiebre persistente, elevación de marcadores inflamatorios (dímero D, ferritina) y citoquinas proinflamatorias. Se asocia a los casos en estado crítico y al fallecimiento

X. COVID-19 y su relación con ACE2

Se ha descrito la relación estructural entre la infección por COVID-19 y la enzima convertidora de la angiotensina. Dos estudios con microscopio electrónico comentados en el artículo demuestran la unión de la proteína S del virus con la proteína del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II. Esto produce una reacción inflamatoria sistémica y genera un desequilibrio del sistema renina angiotensina con aumento de la angiotensina -II.(8)

En los casos graves de COVID-19 se han observado niveles altos de A-II. La infección por COVID-19 tiene una alta incidencia de síntomas cardiovasculares, la angiotensina II se comporta como un mediador hormonal ejerciendo efectos sobre todo el organismo. Se relaciona la incidencia de estos síntomas cardiovasculares con la respuesta inflamatoria sistémica, con el efecto de la desregulación de ECA II y con la propia disfunción pulmonar. (9)

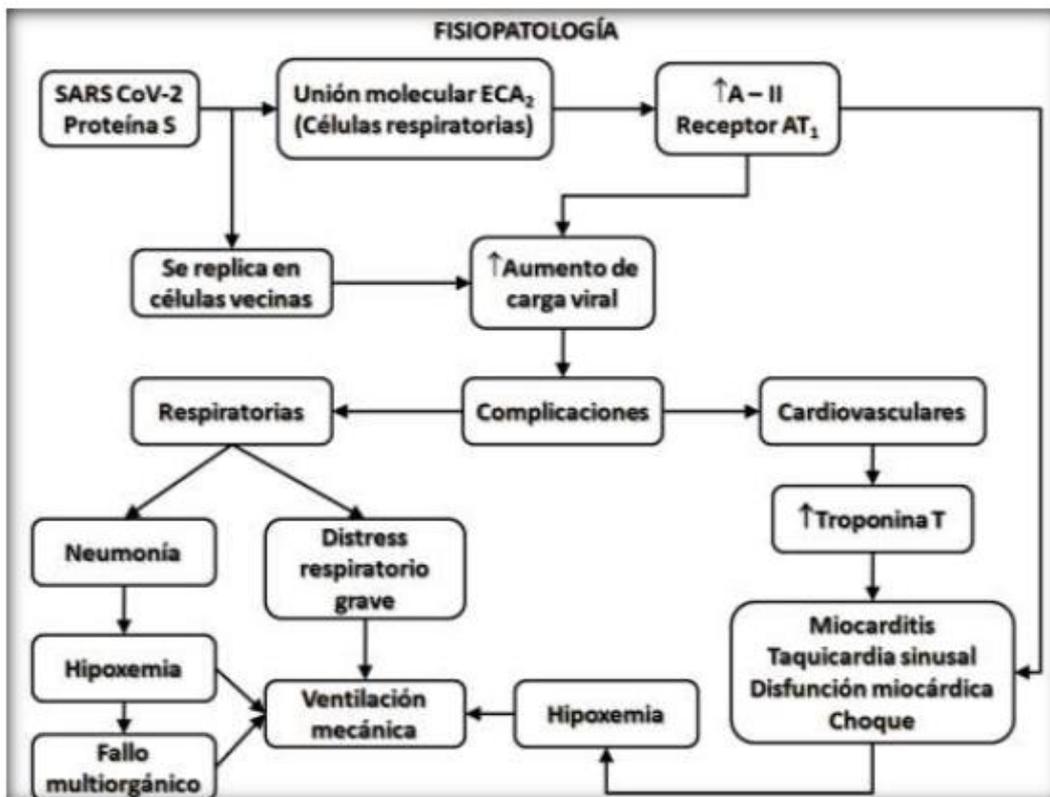


Figura 3 Fisiopatología del síndrome respiratorio agudo del coronavirus SARS-CoV-2

La Angiotensina II regula la presión arterial y la homeostasis hidrosalina, teniendo una relación directa con la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca congestiva y la insuficiencia renal. Los efectos de la angiotensina II se efectúan a través de los receptores AT1 y AT2, teniendo efectos contrapuestos, mientras que la acción a través de AT1 va a producir vasoconstricción y liberación de neurohormonas como la aldosterona y vasopresina, la acción a través de AT2 producirá vasodilatación y una acción antiproliferativa.(5)

La vía clásica de la síntesis de la angiotensina II va a depender de la enzima convertidora de angiotensina, pero hay que tener en cuenta que la quinasa produce el 90% de la Angiotensina II en el corazón, por tanto, el bloqueo de los IECA no es completo.(9)

Ya descritos los puntos más teóricos en relación con la angiotensina, a continuación se describe el papel de la ECA II y su relación en pacientes con COVID. La enfermedad tiene su inicio en China y allí se empieza a ver que la HTA produce mayor riesgo de mortalidad, por lo que se postula acerca de los posibles efectos adversos de los IECA y ARA-II en estos pacientes, aumentando la gravedad de la infección por COVID-19. (5)

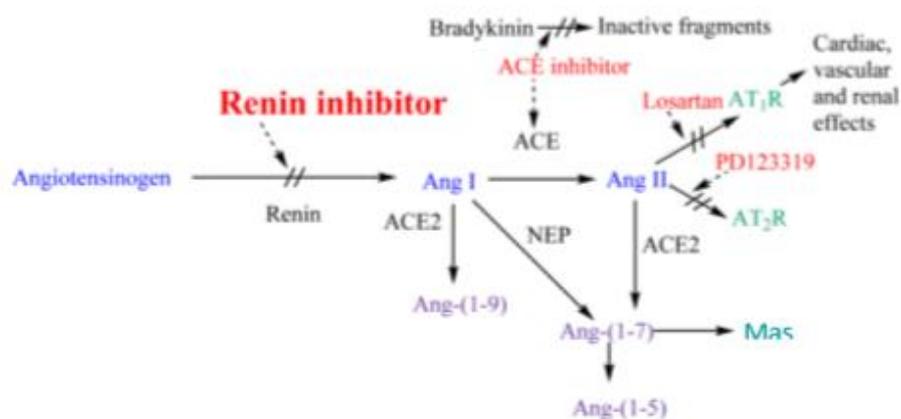


Figura 4 Representación del sistema renina angiotensina aldosterona

Partiendo del esquema de funcionamiento del sistema renina-angiotensina que se muestra arriba, el COVID-19 parece utilizar a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECAII o ACE2) como receptor para facilitar la entrada viral y posterior replicación en las células humanas. Se especula que la unión del COVID-19 a la ACE2 reduciría la disponibilidad de esta isoenzima en el organismo, disminuyendo la acción biológica vasodilatadora de la angiotensina-1-7 (Ang 1-7).

Paralelamente se incrementaría la actividad de la angiotensina II sobre el receptor AT1, provocando un aumento de los factores inflamatorios, daño tisular pulmonar y desarrollo de insuficiencia pulmonar aguda.

El bloqueo del receptor AT1 por parte de fármacos ARA-II se ha asociado a un incremento del ACE2 en estudios con animales y humanos (la gran mayoría de las células

que poseen la isoenzima ACE2 son células epiteliales alveolares). Y esta mayor disponibilidad de la ACE2 es la que podría interpretarse como negativa, al proporcionar al virus una mayor cantidad de receptores al que ligarse, “abriendo las puertas” al mismo.

Por otro lado, algunos autores han señalado lo contrario, ya que un déficit de ACE2 llevaría a la excesiva actividad de la ACE produciendo angiotensina II, lo que provocaría inflamación y daño pulmonar. Es por esto por lo resulta interesante discutir la información aparecida en el artículo que a continuación se resume , ya que en él se describe el papel de ACE2 o ECA II y el efecto deletéreo de sus bajos niveles, como ocurre en la infección por COVID-19, en donde los bajos niveles se asocian a un mayor nivel de angiotensina II con sus correspondientes efectos cardiovasculares negativos.(5)

Investigaciones recientes han demostrado que la ACE2 tiene efectos directos sobre la función cardíaca. La ECA II o ACE 2 (al igual que la ECA) actúa sobre la angiotensina I (ATI), separando aminoácidos, la ACE o ECA separa dos aminoácidos y la ACE 2 o ECA II solo uno. El resultado es una molécula que tiene acciones muy diferentes.

La ATI es convertida por ACE 2 en Angiotensina 1-9 (nueve aminoácidos) y ACE la convierte en angiotensina II (ATII) (ocho aminoácidos). La ATII es un potente vasoconstrictor, en cambio la angiotensina 1-9 no tiene efectos sobre la presión arterial y es convertida por ACE, en un corto péptido angiotensina 1-7, que es vasodilatadora y que se acopla a los receptores AT1 compitiendo con la ATII. Por ello se puede inferir que ACE 2 previene el efecto vasoconstrictor de la ATII actuando como un regulador negativo sobre el SRAA.

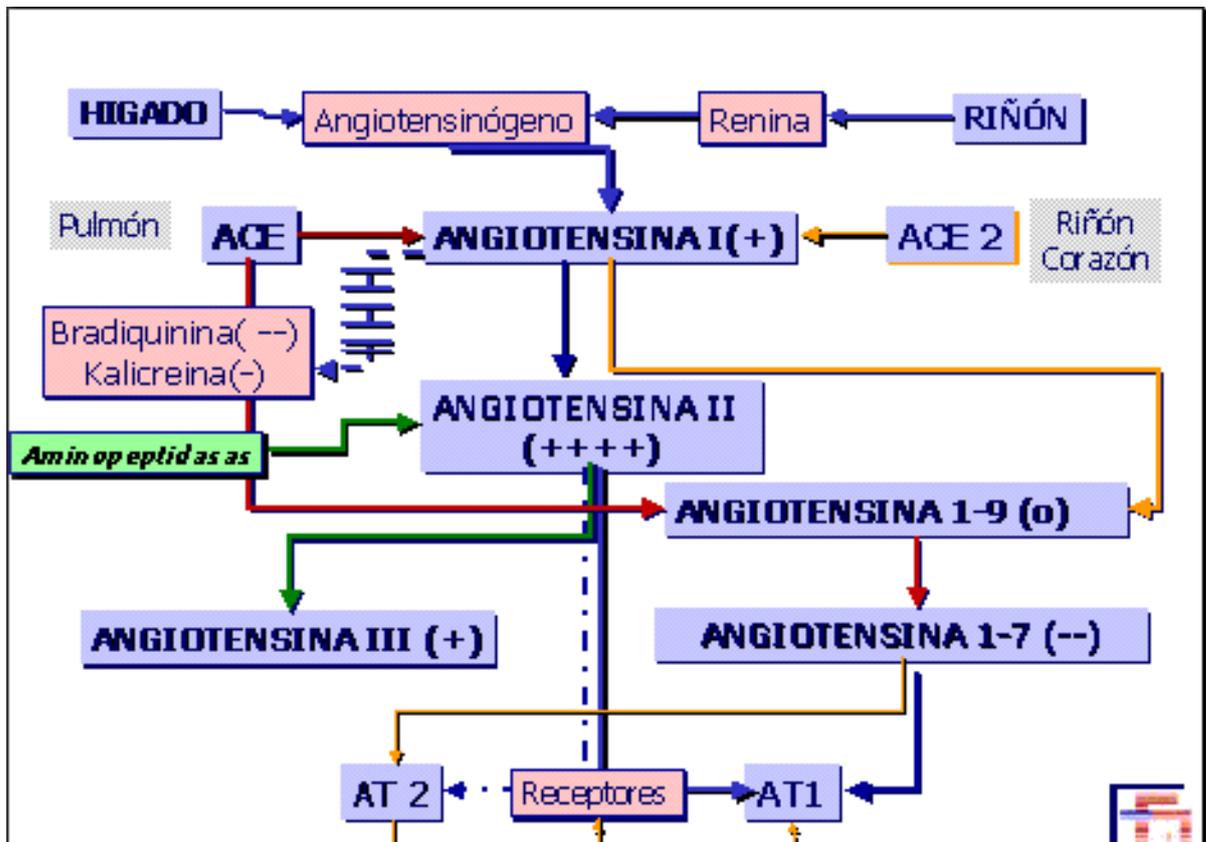


Figura 5 Representación esquemática de la función esencial de ACE 2 en el equilibrio del sistema renina angiotensina

Según se demuestra en la literatura de este artículo, la ausencia de ACE 2 no altera la homeostasis de la presión arterial, pero produce el adelgazamiento de la pared del ventrículo izquierdo y un severo deterioro de la contractilidad. No se evidencia fibrosis intersticial, ni hipertrofia, algo similar a lo que se observa en el miocardio aturcido o hibernado, un detrimento reversible de la contractilidad en humanos bajo condiciones isquémicas.(10)

En estos estudios también se descubre que los niveles de ATII se incrementan en ratones que tienen la ablación del gen *ace 2*, sugiriendo que ACE 2 puede contrarrestar la función de ACE. La ACE 2 puede convertir la ATI en AT1-9 no vasoconstrictora, que compite con ACE por el sustrato de ATI, por tanto, ACE 2 tiene un rol esencial en la fisiología cardiovascular. Esta relación causal explicaría porqué la reducción de los niveles en pacientes COVID de ACE 2 puede tener efectos deletéreos en el sistema cardiovascular. Investigadores de la Universidad de Toronto crearon ratas con ausencia del gen ACE 2. En el estudio se observa que estos animales desarrollan deterioro de la función cardíaca, sugiriendo que el ACE 2 evita los daños que producen las moléculas generadas por ACE.

A modo de conclusión, ha habido un gran debate en la suspensión o no del tratamiento con estos fármacos, IECAS y ARA-II, con la llegada del COVID-19. Actualmente las fuentes científicas de rigor informan de que no deben suspenderse los tratamientos con

ellos, de hecho se postula el beneficio de añadir un IECA o ARA II en pacientes con tensión arterial elevada como una medida útil para reducir el riesgo de complicaciones respiratorias graves.

Es importante hacer énfasis en que la disminución de los niveles de ECAII durante la infección por COVID-19 puede ocasionar un desbalance que incline la balanza a una mayor producción de angiotensina 2 con sus correspondientes perjuicios. El debate queda abierto en el uso de ARA-2, estos aumentan los niveles de ECA II siendo “un arma de doble filo”, por un lado aumenta la “puerta por la que entra el virus al pulmón” pero por otro lado el aumento de esta enzima previene niveles elevados de la angiotensina II y sus correspondientes perjuicios durante la infección por COVID.

XI Potenciales fármacos frente a la infección por COVID 19.

Cloroquina

Pertenece a una clase de agentes conocidos como drogas catiónicas anfifílicas (DCA). Este tipo de fármacos quedan atrapados y altamente concentrados en compartimentos subcelulares acidificados como los endosomas, lisosomas y el aparato de Golgi. Pueden aumentar el pH e inhibir la función de las enzimas dentro de estos orgánulos. La interferencia de la cloroquina con el procesamiento endo-lisosómico de los antígenos probablemente explica sus actividades inmunosupresoras, y un mecanismo similar en las células infectadas viralmente proporciona una oportunidad para bloquear el escape y la replicación viral de los endosomas. Se absorbe principalmente en el tracto gastrointestinal. La dosis recomendada es de 500mg/día, las complicaciones más severas demostradas han sido retinopatía, cardiomiopatía y neuromiopatía si es usado por periodos prolongados. (11)

Hidroxicloroquina

Su mecanismo de acción es similar elevando el pH acumulándose en lisosomas. Además atenúa la respuesta inflamatoria disminuyendo la producción de factores pro inflamatorios. También reduce las complicaciones cardiovasculares (10)

Arbidol.

También conocido como umifenovir, es un medicamento utilizado para la influenza A y B. Previene la entrada del virus a la célula hospedadora inhibiendo la fusión de la capa lipídica del virus a la membrana celular. Se ha comprobado su capacidad de disminuir la progresión de la lesión pulmonar y su capacidad de disminuir las probabilidades de transmisión respiratoria.(12)

Métodos biológicos:

Terapia convaleciente con plasma: Es una terapia inmune pasiva usada para luchar contra el Covid inyectando plasma de pacientes recuperados que contienen anticuerpos frente al virus.(3)

Interferones:

Son un amplio abanico de citoquinas dividido en los tipos I, II Y III secretados por el huésped cuando se expone a estrés o infecciones, y durante el desarrollo de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes. Tienen un papel crucial para la respuesta antiviral, la presentación de antígenos y el desarrollo de autoinmunidad e inflamación activando la ruta Jak-STAT. Las citoquinas tipo I pueden inhibir eficazmente la replicación del virus y tiene importantes efectos en el desarrollo y activación de la respuesta inmune. Es utilizado habitualmente en combinación con otros antivirales.(13)

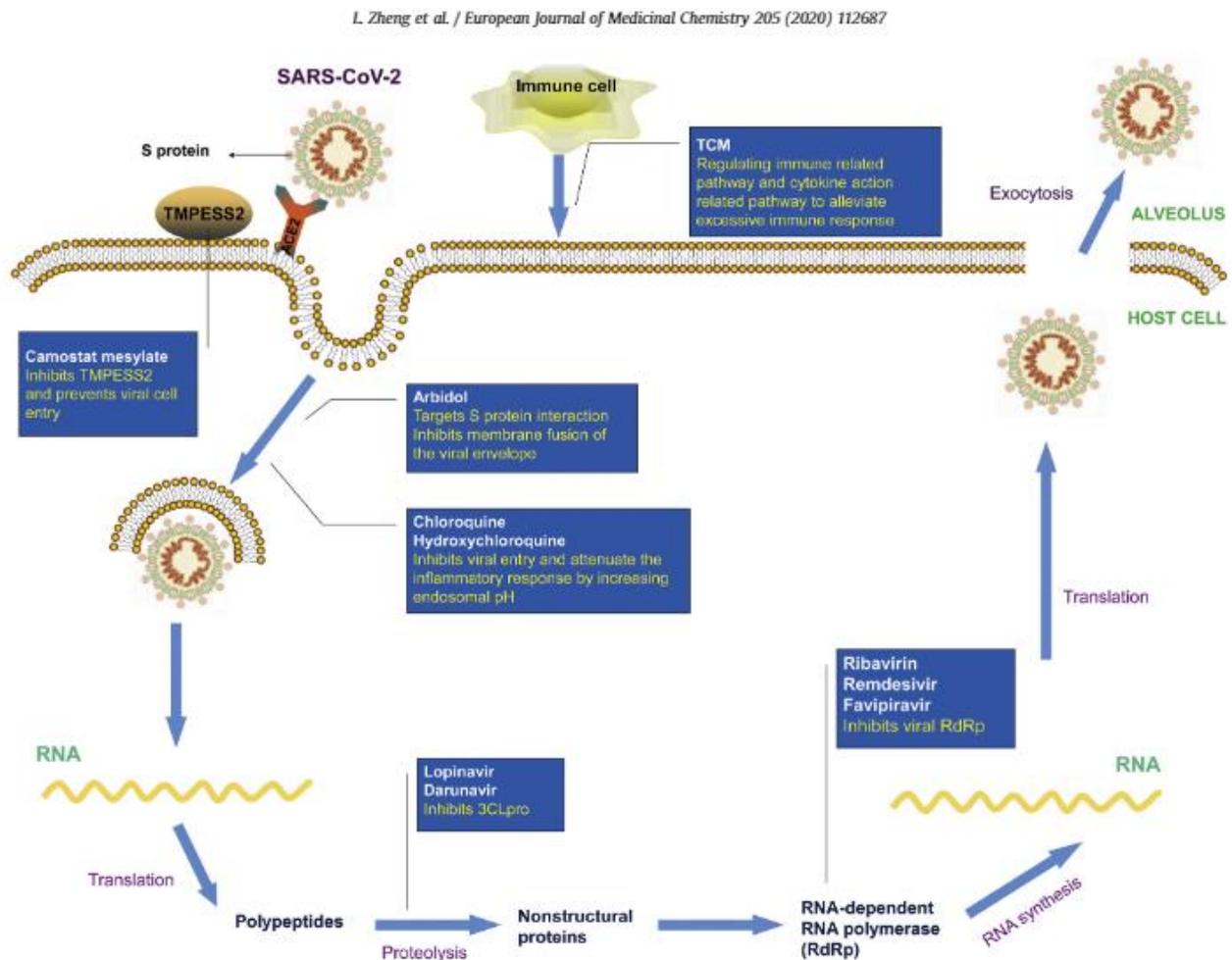


Figura 6 Dianas terapéuticas de los distintos tratamientos frente a SARS CoV 2

Nuevas terapias frente al COVID 19

Neutralización de anticuerpos del SARS-CoV-2 a través del mimetismo del receptor ACE2:

Tal como explicamos antes, como otros coronavirus, la proteína S de SARS-CoV-1 media la entrada del virus y sirve como blanco para anticuerpos neutralizantes. Tiene una estructura de homotrímero. Cada monómero consiste en uniones no covalentes entre las unidades S1 y S2. Mediante la unión al receptor ACE2, la subunidad s1 lleva a cabo un proceso de “muda” y expone la subunidad S2 a formar una conformación estabilizada. El RBD de S1 sufre una formación espontánea “up” and “down”, conformación donde solo en la posición “up” es accesible por el receptor ACE2. (14)

Se cree que la conformación “up” es menos estable. Un estudio ha descubierto un número creciente de estos anticuerpos neutralizantes frente a SARS-CoV-2, lo que provee de candidatos para el desarrollo de vacunas. (14)

Estos anticuerpos neutralizantes reconocen RBD, el dominio terminal N (NTD) y otras regiones de la glicoproteína S que directa o indirectamente interfieren con la interacción de ACE2. Hasta la fecha, los anticuerpos neutralizantes específicos identificados derivan exclusivamente de individuos infectados de SARS-CoV-2. Mientras que los neutralizantes cruzados son en su mayoría por individuos infectados de SARS-CoV o animales inmunizados. Esto sugiere que los RBDs de SAR-COV-2 y SAR-COV son inmunológicamente distintos a pesar de tener una idéntica conformación de sus estructuras. (14)

Las estrategias terapéuticas deben dirigirse por tanto a cada especie diferente para lograr una eficacia máxima. Recientemente se ha reportado el aislamiento y caracterización de un largo número de anticuerpos monoclonales RBD-específicos (mAbs) derivados de células B de ocho individuos infectados por SARS-CoV-2. Mas allá de esto, P2C-1F11, P2DC-1 A 3 and P2B-2F6 han demostrado ser todavía la variable más potente con actividad neutralizante frente SARS-CoV-2. Sin embargo, las bases estructurales y funcionales para estas diferencias permanecen desconocidas. P2C-1F11 fue el neutralizador más fuerte, seguido de P2C-1 A 3. Un análisis del complejo RBD-P2B-2FS reveló moderados impedimentos estéricos que interfieren con su unión con ACE2, de este modo interrumpiendo la entrada viral. En este punto se determinó la estructura de P2C-1F11 y P2C-1 A 3 unidas al RBD de SARS-Cov-2 a una resolución de 2.95 Å y 3.40 Å. Además se compararon las tres estructuras para entender mejor las bases estructurales y funcionales para sus diferencias en actividades neutralizantes

Resultados:

P2C-1F11 se asemeja a ACE2 en su unión al RBD de SARS-CoV-2. Los tres anticuerpos se aproximan al RBD en distintos ángulos, por tanto se espera tener diferentes ángulos de enfrentamiento con ACE2 cuando se une a RBD. Se puede observar en la figura 1.

P2C-1F11 se une a RBD pareciéndose más a la unión RBD-ACE2, con solo 25 grados de desviación entre ángulos a la derecha de RBD-ACE2. Es notable que P2C-1F11 es el más cercano en parecerse a la unión de ACE2 y el más fuerte en la actividad neutralizante entre los tres nAbs estudiados aquí. Esto proporciona alguna evidencia de que P2C-1F11 ejerce su actividad neutralizante a través del mimetismo funcional del receptor

El nAb más potente, P2C-1F11, comparte el mimetismo de unión de RBD-ACE2 más cercano, el mayor número de residuos de epítipo y la mayor parte del enfrentamiento espacial con el receptor ACE2. En conjunto, estas características proporcionan la base estructural para que P2C-1F11 compita eficazmente con ACE2 por la unión.

Desde la perspectiva funcional, P2C-1F11 es más similar a ACE2 en su perfil de unión a la glicoproteína S en comparación con P2C-1A3 y P2B-2F6.

En particular, P2C-1F11 es el único anticuerpo estudiado aquí capaz de desencadenar una disociación sustancial de S1 de la glicoproteína S de la superficie celular.

Es razonable especular que todas estas características únicas combinadas contribuyen a la potente actividad de neutralización y la fuerte eficacia in vivo de P2C-1F11.

De los nAb investigados, es más probable que P2C-1F11 ejerza su actividad antiviral a través del mimetismo funcional del receptor ACE2.

Se ha especulado que las glicoproteínas S del SARS-CoV-2 podrían ser un objetivo móvil para el reconocimiento de anticuerpos. Afortunadamente, no hemos visto un grado sustancial de secuencia y variabilidad estructural entre las glicoproteínas S enviadas a la base de datos. Sin embargo, los residuos mutados que confieren resistencia se han generado mediante selección in vitro, destacando el riesgo potencial en la aparición de cepas resistentes a anticuerpos. (14)

La pregunta principal sigue siendo cómo los nAbs podrían responder a tales mutaciones para proporcionar inmunidad.

Una solución es cubrir la mayor cantidad posible de la interfaz crítica RBD-ACE2 para maximizar el potencial inhibitorio. Los epítopos de RBD distintos pero superpuestos entre P2C-1F11, P2C-1A3 y P2B-2F6 apoyan esta hipótesis. Otra solución es apuntar a regiones más allá de la interfaz RBD-ACE2, lo que puede proporcionar un medio

indirecto para interrumpir el proceso de virulencia. Esta teoría está respaldada por la identificación reciente de nAbs contra el NTD o el epítipo cuaternario entre NTD y RBD, e incluso el dominio central de RBD. La tercera solución sería apuntar a tantas conformaciones vulnerables como sea posible dada la variabilidad estructural de la glicoproteína S durante la entrada viral. Con este fin, en el estudio comparan diferentes modos de reconocimiento acoplando los tres anticuerpos al trímero S en el estado de prefusión. Curiosamente, P2C-1F11, como ACE2, reconoció preferentemente RBD en la conformación "up", mientras que P2C-1A3 y P2B-2F6 se unieron a las conformaciones "up" y "down".

En cualquier individuo infectado, se espera que múltiples nAb dirigidos a diferentes conformaciones y epítopos trabajen en conjunto para minimizar o prevenir el escape viral de la neutralización. Esto también implica que el SARS-CoV-2 tendría que adquirir mutaciones en todos los epítopos principales para escapar completamente del reconocimiento de anticuerpos *in vivo*.

A este respecto, se espera que las combinaciones de dos o más nAb proporcionen una inmunidad más eficaz durante más tiempo. Los conocimientos estructurales y funcionales sobre el reconocimiento de anticuerpos que se describen aquí nos ayudarán a seleccionar y optimizar la mejor combinación de anticuerpos para intervenciones clínicas contra la infección por SARS-CoV-2.

Otras estrategias en inmunoterapia:

Las nuevas estrategias que se basan en apuntar a la proteína receptora viral en la superficie celular, evitando la unión y la entrada del virus dentro de la célula, podrían ser prometedoras. Se han propuesto fusiones de inmunoglobulina Fc con una fracción soluble de ACE-2 para prevenir la unión del virus al receptor. Como beneficio adicional, esta terapia complementaría los niveles de ACE-2 durante la infección y estimularía el sistema inmunológico para generar una inmunidad duradera. (15)

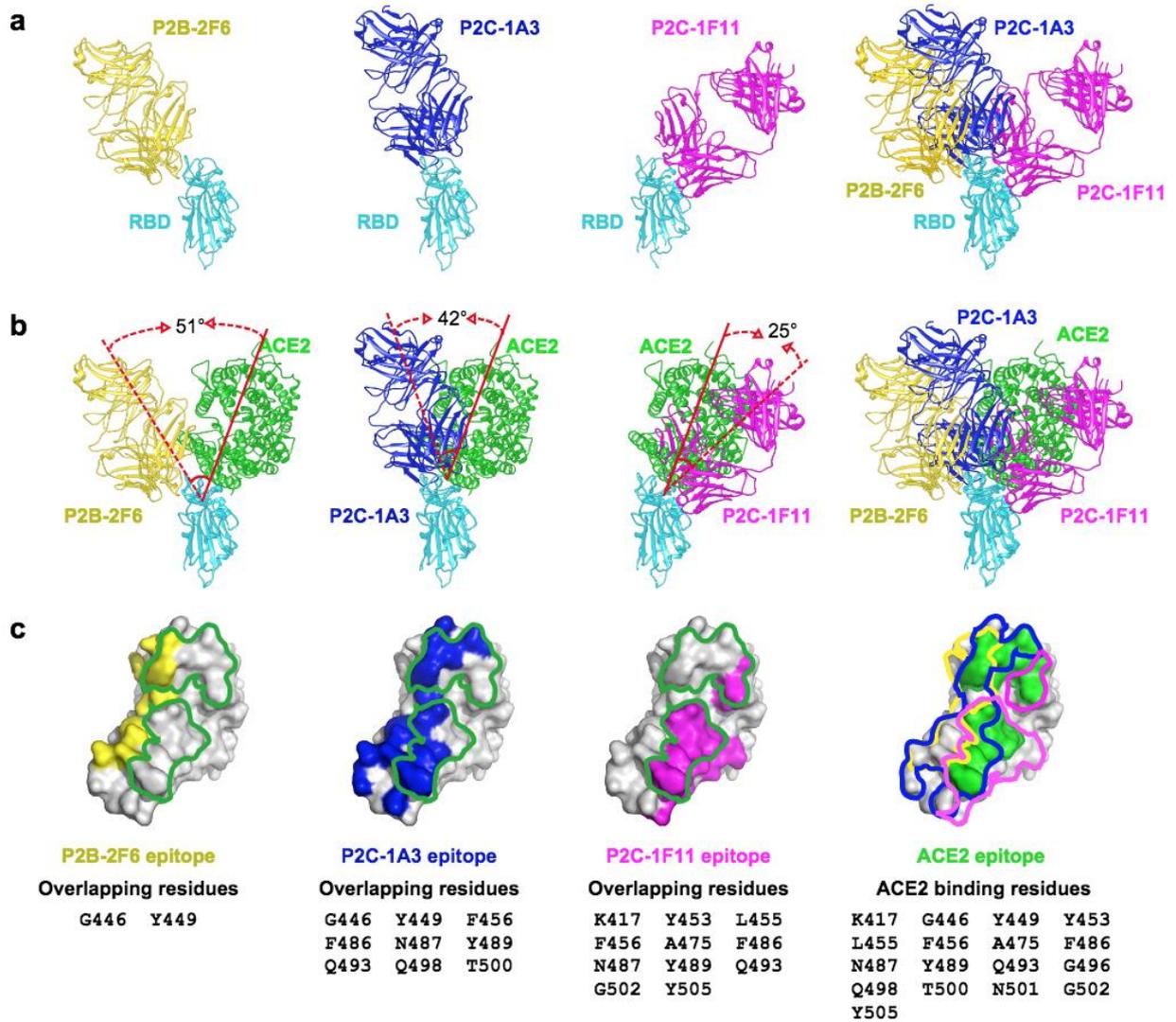


Figura 7 P2C-1F11 se asemeja a ACE2 en la unión a SARS-CoV-2 RBD. **a** Estructuras generales de los complejos SARS-CoV-2 RBD y Fab. SARS-CoV-2 RBD representado en azul claro, P2B-2F6 Fab en amarillo, P2C-1A3 Fab en azul y P2C-1F11 Fab en magenta. Los tres complejos Fab y RBD se superponen para demostrar suposiciones y orientaciones relativas. **b** Unión de Fab a RBD en relación con la unión de RBD-ACE2. Las líneas rojas discontinuas y continuas indican los ejes largos de Fabs y ACE2, respectivamente, en unión a RBD. Se indican los ángulos entre los dos. Los tres complejos Fab y SARS-CoV-2 RBD se superponen a demostrar sus posiciones y orientaciones en relación con ACE2. **c** La huella de Fabs y ACE2 en SARS-CoV-2 RBD. Amarillo, azul, magenta y verde representan la huella de P2B-2F6 Fab, P2C-1A3 Fab, P2C-1F11 Fab y ACE2, respectivamente. Los residuos de unión compartidos entre cada uno de los Fab y ACE2 son enumerados en el panel inferior.

Tocilizumab

Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado para tratar la artritis reumatoide, que se utiliza en pacientes infectados por Covid-19 con resultados prometedores. (15)

Péptidos que previenen interacciones entre ACE-2 y SARS-CoV-2

El tratamiento con péptidos antivirales podría proporcionar una ruta alternativa de terapia para evitar la entrada del virus. Tienen la ventaja de romper interfaces proteína-proteína relativamente grandes. Se diseñaron péptidos antivirales contra MERS-CoV y también contra el virus SARS-CoV para interrumpir la interacción entre la proteína de pico y el receptor ACE-2 o afectar la interfaz del trímero de picos. También se han propuesto péptidos seleccionados contra la subunidad de pico S2 y péptidos que incluyen secuencias cortas del RBD del SARS-CoV. Recientemente, y basado en el inhibidor de la fusión del virus pan-coronavirus EK1, desarrollado para SARS-CoV y MERS-CoV se han producido otros lipopéptidos, como EK1C4 que podría ser efectivo en el tratamiento de COVID 19 (15)

La inspección minuciosa de las sustituciones de aminoácidos en la región de interacción entre la proteína espiga del SARS-CoV-2 y el receptor ACE-2 proporciona un marco para generar una “biblioteca” de péptidos antigénicos. Estos péptidos deberían bloquear la interacción del virus con las células diana. A este respecto, se han publicado recientemente algunos informes en los que se han generado péptidos específicamente diseñados para unirse a la proteína de pico SARS-CoV-2. Estos péptidos deberían poder interrumpir la interfaz SARS-CoV-2RBD-ACE2. Uno de estos péptidos, llamado SBP1, es una molécula de 23 meros que incluye los residuos de aminoácidos 21-43 de ACE-2 α 1-helix (IEEQAKTFLDKFNHEAEDLFYQS). Este péptido es capaz de unirse al RBD del SARS-CoV-2 a niveles nanomolares pero se desconoce si el sistema inmunológico tolera este péptido. (15)

Se ha sugerido el uso de una fracción soluble de ACE-2, en lugar de pequeños péptidos, para capturar partículas virales. Dicha proteína recombinante soluble ACE-2 ya se ha utilizado en el tratamiento de la hipertensión dependiente de angiotensina II, pero se desconoce su uso potencial en el tratamiento de Covid-19.

La obtención de esta proteína también podría abrir una ruta alternativa en el tratamiento de los pacientes. Se propusieron algunos inhibidores de la proteasa de serina dirigidos a TMPRSS2. Recientemente, se ha demostrado que la entrada del SARS-CoV-2 en las células también está mediada no solo por ACE-2 sino también por TMPRSS2. Esta entrada puede ser bloqueada por el mesilato de camostato, un inhibidor de la serina proteasa TMPRSS2, que convierte a esta molécula en un fármaco potencial para ser utilizado en ensayos clínicos. Cisteína proteasas endosómicas, como la cathepsina B y L (CatB / L), también podrían inhibirse con compuestos como E64. Los autores ahora mencionados también encontraron que los sueros de pacientes

infectados con SARS-CoV neutralizaban la entrada de SARS-CoV-2 en la célula. En análisis por ordenador de inhibidores putativos de proteasa SARS-CoV-2 se han descrito compuestos terapéuticos potenciales (Pant et al., 2020). Entre los inhibidores potenciales encontrados en este análisis, hay algunos antivirales ya descritos, como lopinavir y ritonavir, y otros medicamentos aprobados por la FDA, como el cobicistat y el darunavir.

Enzimas similares a la furina

La unión y liberación de partículas virales es activada por convertasas de proproteína celular específicas, como furina, tripsina y catepsina-L (Seidah y Prat, 2012; Millet y Whittaker, 2015; Izaguirre, 2019). Por lo tanto, el desarrollo de fármacos que se dirijan a los mecanismos del proceso similar a la furina constituye otra vía de investigación. (15)

Por ejemplo, se ha descubierto que la teicoplanina, un antibiótico utilizado para tratar la infección por Staphylococcus, inhibe la catepsina-L en varios coronavirus, incluido el SARS-CoV-2 (Baron et al., 2020).

Según la estructura cristalina de la furina, se describieron y probaron previamente varios inhibidores, como el inhibidor mediado por 2,5-didesoxestreptamina, en ensayos clínicos contra el SARS-CoV (Dahmset al., 2017). Este fármaco es ahora un candidato prometedor para el tratamiento de Covid-19. Algunas proteasas de tipo furina celular pueden apuntar a la proteína de pico de varias especies de coronavirus, incluido el SARS-CoV-2 (Coutard et al., 2020). Curiosamente, el sitio de escisión de la furina en el sitio del SARS-CoV-2 difiere del presente en otros coronavirus (Coutard et al., 2020). Sin embargo, dado que las moléculas similares a las furinas están involucradas en múltiples vías metabólicas, cualquier fármaco que se dirija a estas moléculas podría tener efectos adversos graves.

Proteasas específicas

Otra alternativa terapéutica es el uso de proteasas específicas. La proteína espiga del anterior SARS-CoV es escindida por una serina proteasa transmembrana de tipo II del huésped TMPRSS2. (7,16)

Esta escisión da como resultado la activación de la proteína espiga, que, a su vez, facilita la entrada del virus en la célula. Por tanto, el desarrollo de fármacos terapéuticos con cloroquina también se ha sugerido que inhibe el SARS-CoV-2 (Wang Y. et al., 2020).

Otros antivirales probados, como lopinavir, un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que, combinado con ritonavir, se utilizó contra el SARS y el MERS (Chu et al., 2004; Chan et al., 2015), también se probaron con pacientes con Covid-19 (Cao B. et al., 2020).

La ribavirina, un análogo de nucleósido desarrollado contra el virus de la influenza y la hepatitis C (Feld y Hoofnagle, 2005; Te et al., 2007), también se ha utilizado en modelos animales infectados con MERS en combinación con interferones (IFN).) (Al-Tawfiq et al., 2014), pero su uso contra enfermedades respiratorias podría no ser aconsejable, ya que reduce la concentración de hemoglobina (Sheahan et al., 2020).

Una terapia combinada con lopinavir, ritonavir, ribavirina e interferón se ha propuesto como tratamiento de las infecciones por MERS-CoV (Kim et al., 2015). El favipiravir, un inhibidor de la ARN polimerasa (RdRp) dependiente de ARN (Furuta et al., 2013), se ha utilizado contra el virus del Ébola y Marburg (Bixler et al., 2018), la influenza (Goldhill et al., 2018) y muchos otros virus de ARN. Sin embargo, ninguno de estos antivirales fue diseñado específicamente contra el SARS-CoV-2. Por lo tanto, el desarrollo de antivirales específicos contra el SARS-CoV-2 es un objetivo primordial (15

Bibliografía

1. Aportaciones de esta actualización INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/vacunasCovid19.htm>
2. Implicación de los receptores ACE2 en la infección por Coronavirus - Abyntek Biopharma [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.abynetek.com/implicacion-de-los-receptores-ace2-en-la-infeccion-por-coronavirus/>
3. Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. FMC Formacion Medica Continuada en Atencion Primaria [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Jun 2];28(1):40–56. Available from: </pmc/articles/PMC7826050/>
4. Protocolo_manejo_clinico_ah_COVID-19.
5. García J. ACE 2 una enzima protectora del sistema cardiovascular.
6. ACE2, la molécula que podría explicar por qué la Covid afecta más a hombres que a mujeres [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.lavanguardia.com/ciencia/20200513/481128702082/hombres-covid-ace2-peor-pronostico-mortalidad.html>
7. Aportaciones de esta actualización INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Enfermedad por coronavirus, COVID-19 [Internet]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/vacunasCovid19.htm>
8. Abd El-Aziz TM, Al-Sabi A, Stockand JD. Human recombinant soluble ACE2 (hrsACE2) shows promise for treating severe COVID19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020 Dec 1;5(1).
9. Crombet JS, Sanchén ES, Fundora LS, Pena Pérez EE. Revista Habanera de Ciencias Médicas Relación entre sistema renina angiotensina e infección por COVID-19 Relationship between renin-angiotensin system and novel coronavirus infection (COVID-19) [Internet]. Available from: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3302/2500>
10. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 Nov 19;383(21):2030–40.
11. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317461/>

12. Mei M, Tan X. Current Strategies of Antiviral Drug Discovery for COVID-19. *Frontiers in molecular biosciences* [Internet]. 2021 May 13 [cited 2021 Jun 2];8:671263. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34055887>
13. Alavi Darazam I, Hatami F, Rabiei MM, Pourhoseingholi MA, Moradi O, Shokouhi S, et al. An investigation into the beneficial effects of high-dose interferon beta 1-a, compared to low-dose interferon beta 1-a (the base therapeutic regimen) in moderate to severe COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. Vol. 21, *Trials*. BioMed Central Ltd; 2020.
14. Ge J, Wang R, Ju B, Zhang Q, Sun J, Chen P, et al. Antibody neutralization of SARS-CoV-2 through ACE2 receptor mimicry. *Nature Communications*. 2021 Dec 1;12(1).
15. Cabezón E, Arechaga I. Drug Weaponry to Fight Against SARS-CoV-2. Vol. 7, *Frontiers in Molecular Biosciences*. Frontiers Media S.A.; 2020.
16. Biografía de Houssay Bernardo Premio Nobel de Medicina Houssey [Internet]. [cited 2018 Mar 1]. Available from: <https://historiaybiografias.com/houssey/>
17. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7826050/>
18. Busani S, Bedini A, Biagioni E, Serio L, Tonelli R, Meschiari M, et al. Two fatal cases of acute liver failure due to HSV-1 infection in COVID-19 patients following immunomodulatory therapies. *Clinical Infectious Diseases*. 2020 Aug 25;
19. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
20. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 11;384(6):497–511.
21. Bassetti M, Corcione S, Dettori S, Lombardi A, Lupia T, Vena A, et al. Antiviral treatment selection for SARS-CoV-2 pneumonia. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021 May 21;1–8.
22. Nguyen KV. Problems associated with antiviral drugs and vaccines development for COVID-19: approach to intervention using expression vectors via GPI anchor. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*. 2021 Jun 3;40(6):665–706.
23. Patel TK, Patel PB, Barvaliya M, Saurabh MK, Bhalla HL, Khosla PP. Efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in COVID-19: A systematic review of randomized controlled trials. *Journal of infection and public health* [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2021 Jun 2];14(6):740–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34020215>
24. Choudhury A, Mukherjee G, Mukherjee S. Chemotherapy vs. Immunotherapy in combating nCOVID19: An update. *Human immunology* [Internet]. 2021 May 18 [cited 2021 Jun 2]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34020832>
25. Maciorowski D, Idrissi SZE, Gupta Y, Medernach BJ, Burns MB, Becker DP, et al. A Review of the Preclinical and Clinical Efficacy of Remdesivir, Hydroxychloroquine, and Lopinavir-Ritonavir Treatments against COVID-19. Vol. 25, *SLAS Discovery*. SAGE Publications Inc.; 2020. p. 1108–22.
26. Panda PK, Bandyopadhyay A, Singh BC, Moirangthem B, Chikara G, Saha S, et al. Safety and efficacy of antiviral combination therapy in symptomatic patients of Covid-19 infection - a randomised controlled trial (SEV-COVID Trial): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. Vol. 21, *Trials*. BioMed Central Ltd; 2020.

27. Trivedi N, Verma A, Kumar D. Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment. Vol. 24, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. Verduci Editore s.r.l.; 2020. p. 12593–608.
28. Irvani SSN, Golmohammadi M, Pourhoseingholi MA, Shokouhi S, Darazam IA. Effectiveness of Interferon Beta 1a, compared to Interferon Beta 1b and the usual therapeutic regimen to treat adults with moderate to severe COVID-19: Structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. Vol. 21, *Trials*. BioMed Central; 2020.
29. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Jun 2];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317461/>
30. Zheng L, Zhang L, Huang J, Nandakumar KS, Liu S, Cheng K. Potential treatment methods targeting 2019-nCoV infection. Vol. 205, *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier Masson s.r.l.; 2020.
31. ACE2 soluble recombinante humano - Noticias médicas - IntraMed [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=97084>
32. INFORME 07-abril-2020 [Internet]. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Renin-anigotensin_system_and_potential_steps_of_blockage..png
33. Potential treatment methods targeting 2..
34. Nojomi M, Yassin Z, Keyvani H, Makiani MJ, Roham M, Laali A, et al. Effect of Arbidol (Umifenovir) on COVID-19: a randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2020 Dec 1;20(1).

