

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO

INFECCIÓN RESPIRATORIA SEVERA POR SARS-COV-2: ROL
DEL RECEPTOR ECA2

AUTOR: AVILA NUREÑA ALVARO EMERSON

ASESOR: WALTER NICANOR LLIQUE DIAZ

TRUJILLO-PERÚ

2020

CONTENIDO	PÁGINA
TITULO.....	3
AUTORES.....	3
RESUMEN.....	3
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN.....	5
CAPITULO I.....	8
CAPITULO II.....	14
CAPITULO III.....	20
CONCLUSIONES.....	26
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	27
ANEXOS.....	34

INFECCIÓN RESPIRATORIA SEVERA POR SARS-COV-2: ROL DEL RECEPTOR ECA2.

SEVERE RESPIRATORY INFECTION BY SARS-COV-2: ROLE OF THE ACE2 RECEPTOR.

Alvaro Emerson Avila Nureña ¹, Walter Nicanor Llique Diaz ².

RESUMEN:

El virus SARS-CoV-2, es responsable de la pandemia de la enfermedad COVID-19 y tiene como principal receptor a ECA2 un octopéptido con actividad vasoconstrictora presente en las células del huésped, este receptor es clave para la entrada de SARS-CoV-2 y se sugiere que también actúa como factor limitante para la entrada viral en la etapa inicial de la infección. Para la realización de este estudio se hizo una búsqueda de literatura en Pubmed/Medline, Scopus, Scient Direct y BVS donde se evaluaron artículos de revisión y originales, en idiomas inglés y español, haciendo referencia al tema de estudio a través del título. Como resultado se obtuvo 153 documentos en PUBMED y 450 en BVS de ellos nos quedamos con 70 artículos relevantes. La conclusión a la que se llegó fue: La COVID-19 cuenta con 3 estadios clínicos con respuesta inmune variada, por lo tanto, el tratamiento de esta enfermedad depende del estadio clínico en el que se encuentra el paciente, la infectividad en la COVID-19 está relacionada a la carga viral, las mutaciones que va sufriendo este virus ayudan a fortalecer aún más su capacidad infectiva, El SARS-CoV-2 se une a la ECA2, la fusión celular se da mediante la unión de la proteína S con el receptor en la superficie de la célula huésped iniciando todo el curso infeccioso y clínico de la COVID-19, ECA2 se encuentra en la membrana de las células epiteliales de las vías respiratorias en su mayoría en los neumocitos tipo II, constituyen el punto de entrada del SARS-CoV-2, la expresión de ECA y ECA2 en las células epiteliales bronquiales aumentó significativamente en sujetos infectados con la COVID-19 que padecen EPOC, existen 4 mecanismo fisiopatológicos asociados a ECA2 los cuales al magnificarse producen una mayor severidad de esta enfermedad.

Palabras clave: SRAS, Infección por coronavirus, Angiotensina II

Abstract:

The SARS-CoV-2 virus is responsible for the COVID-19 disease pandemic and its main receptor for ECA2 is an octopeptide with vasoconstrictor activity present in host cells, this receptor is key for the entry of SARS-CoV- 2 and it is suggested that it also acts as a limiting factor for viral entry in the initial stage of infection. To carry out this study, a literature search was carried out in Pubmed / Medline, Scopus, Scient Direct and BVS, where review articles and originals were evaluated, in English and Spanish, referring to the study topic through the title. As a result, 153 documents were obtained in PUBMED and 450 in BVS, of which we were left with 70 relevant articles. The conclusion reached was: COVID-19 has 3 clinical stages with a varied immune response, therefore, the treatment of this disease depends on the clinical stage in which the patient is, infectivity in COVID- 19 is related to viral load, the mutations that this virus undergoes help to further strengthen its infective capacity, SARS-CoV-2 binds to ECA2, cell fusion occurs through the union of protein S with the receptor on the surface of the host cell initiating the entire infectious and clinical course of COVID-19, ECA2 is found in the membrane of the epithelial cells of the airways, mostly in type II pneumocytes, they constitute the entry point of the SARS-CoV-2, the expression of ACE and ACE2 in bronchial epithelial cells increased significantly in subjects infected with COVID-19 who suffer from COPD, there are 4 pathophysiological mechanisms associated with ACE2 which, when magnified, produce a greater severity of this disease.

Keywords: SARS, Coronavirus Infections, Angiotensin II

1. INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2, es un virus perteneciente a la familia de los coronavirus que está causando la actual pandemia mundial, su imparable propagación y alta patogenicidad ha hecho que se convierta en una emergencia de salud pública mundial.(1); Aunque algunos virus de esta familia fueron conocidos en los años 2002 y 2012 con los brotes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS), respectivamente, cada uno de ellos se caracteriza por estar asociado a una morbilidad y mortalidad diferente (2).

Resulta fundamental entender la manera en la que el virus SARS-CoV-2 interacciona con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para entender el punto de partida de todo el curso infeccioso y clínico de los pacientes. Dado que el receptor de la ECA2 se encuentra en diferentes tejidos, pero en mayor medida en las células alveolares lo que explica el tropismo del virus hacia esas células. La ECA2 es una carboxipeptidasa anclada en la membrana de las células epiteliales de las vías respiratorias y alveolares de tipo I y II (3,4).

La expresión de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de la ECA2 en las enfermedades pulmonares en relación al sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), ECA juega un papel trascendental en la generación de angiotensina II a partir de angiotensina I, y los vasos sanguíneos capilares en el pulmón son uno de los sitios principales de expresión de ECA y producción de angiotensina II en el cuerpo humano , importante mencionar a las células alveolares quien son reconocidas como dianas del SARS-CoV-2 por los receptores ECA2 que poseen (5).

Sommerstein y Gräni en febrero del 2020 en una publicación en British Medical Journal apoyaron la hipótesis de que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina 2 (BRA) podrían actuar como un factor de riesgo potencial para la enfermedad del coronavirus 2019 produciendo el aumento de ECA2, causando incertidumbre en médicos y pacientes (6). Vries A, et al. en Julio 2020 sustenta que actualmente no hay datos clínicos convincentes que demuestren que los IECA y los BRA empeoren la infección

por SARS-CoV-2 a no ser que estén contraindicados. El uso de IECA y los BRA en pacientes con COVID-19 deben continuarse de acuerdo con las recomendaciones recientes de las sociedades médicas (7).

ECA2 soluble recombinante humana (hrsECA2) un fármaco experimental que en la actualidad se postula como un enfoque terapéutico importante frente a la COVID-19, se utilizó organoides que son réplicas pequeñas de vasos sanguíneos y riñones genéticamente modificados elaboradas a partir de células de seres humanos por medio de bioingeniería. Estas estructuras ayudaron a analizar la forma en la que el SARS-CoV-2 se relaciona con las células humanas infectadas, Además, los investigadores afirmaron lo capaz de este tratamiento al reducir de forma considerable la carga viral de la COVID-19 (8).

Por lo tanto el propósito de realizar el presente artículo de revisión surge por la necesidad de indagar más a fondo sobre esta nueva pandemia que viene azotando actualmente a la humanidad, intentando desentrañar los conocimientos sobre el SARS-CoV-2 su clasificación, estructura molecular y su asociación con el receptor ECA2, entender cuál es el rol fundamental que cumple el receptor ECA2 en el epitelio de las vías respiratorias y su asociación con las enfermedades pulmonares crónicas, también creemos en la importancia de indagar sobre las posibles terapias subyacentes con las que se cuenta actualmente en relación al receptor ECA2 como diana y finalmente entender la Implicancia e importancia del receptor ECA2 en la severidad de COVID 19. Las circunstancias que me motivaron a elegir este tema de estudio fueron, la novedad de la pandemia, la alta tasa de contagio, mortalidad y severidad que esta presenta, entender más a fondo la fisiopatología del SARS-CoV-2 y su interacción con el receptor ECA2 e indagar en lo posible sobre terapias que se encuentran en estudio en la actualidad. Por lo tanto, el objetivo general de este estudio es conocer sobre el receptor ECA2 en el epitelio de las vías respiratorias y su rol en las enfermedades pulmonares crónicas o terapias subyacentes en relación a la infectividad del SARS-CoV-2.

2. MATERIAL Y MÉTODO

Para poder arribar al desarrollo de la presente revisión hemos elaborado la siguiente expresión de búsqueda:

("COVID-19" OR "2019 novel coronavirus disease" OR "COVID19" OR "COVID-19 pandemic" OR "SARS-CoV-2 infection" OR "COVID-19 virus disease" OR "2019 novel coronavirus infection" OR "2019-nCoV infection" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "2019-nCoV disease" OR "COVID-19 virus infection" OR "2019-nCoV") **AND** ("ACEI" OR "ARB" OR "ACE2 receptor" OR "ACE inhibitors" OR "Renin-angiotensin inhibitors")

Esta expresión de búsqueda será corrida en las bases de datos: Pubmed/Medline, Scopus, Scient Direct y BVS.

2.1 Procedimientos y técnicas

Haciendo una búsqueda preliminar se obtuvo 153 documentos en PUBMED y 450 en BVS, de ellos nos quedarnos con 71 artículos relevantes para el estudio.

CAPITULO I. ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 E INFECTIVIDAD

1. COVID-19 generalidades

La actual pandemia producida por la COVID-19 ha resultado ser la mayor emergencia sanitaria a nivel mundial, SARS-CoV-2 es un nuevo virus con un rápido aumento de infectados y defunciones desde que se identificó por primera vez en China (Wuhan) en el mes de diciembre del 2019 (9,10). La infección por el SARS-CoV-2 ha afectado a toda la población mundial siendo la población vulnerable adultos mayores, inmunosuprimidos, obesos, personas con comorbilidades como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias crónicas y mujeres embarazadas, esta infección puede llegar a complicarse con neumonía la cual conlleva a insuficiencia pulmonar, disfunción vascular, disfunción multiorgánica y finalmente la muerte. (11).

Este nuevo coronavirus ataca las vías respiratorias y puede afectar gravemente a los espacios aéreos pulmonares; cuando el parénquima pulmonar es afectado, el paciente cursa con fiebre, tos seca, pérdida del gusto, pérdida del olfato, disnea y, en casos más graves, falla respiratoria aguda, la cual puede ser potencialmente mortal, vale resaltar que tanto la edad avanzada, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas, enfermedades respiratorias crónicas, grupo sanguíneo e inmunosupresión predispone a una mayor gravedad y severidad de esta enfermedad, la distribución por edades es diferente a otras virus como por ejemplo el virus de la influenza en donde la población más afectada son niños, mientras que en el SARS-CoV-2 los niños son raramente afectados (12,13).

El virus replica en el tracto respiratorio superior e inferior y posiblemente en el tracto gastrointestinal, se transmite a través de gotitas que se producen al momento de toser y hablar, por lo general su transmisión se da a una distancia de aproximadamente 1 a 1,5 metros. Aerosoles con una alta densidad que surgen durante procedimientos como broncoscopia o intubación, también pueden desencadenar infección, no hay indicios de transmisión a través de las heces y otras secreciones gastrointestinales. El factor de importancia en la propagación rápida del virus es la replicación altamente activa la vía respiratorio superior, lo que aumenta las posibilidades de infectar a personas asintóticamente a una distancia corta (14).

El SARS-CoV-2, es un virus formado por una nucleocápside con material genético ARN y consta de una bicapa lipídica envuelta por proteínas estructurales llamadas; proteínas de la espiga o spike (S), la membrana (M) y la envoltura (E) y la cápside nucleica (N), en particular la proteína S le da la forma de corona al virus y es la que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para que se inicie la infección en la célula huésped según lo detalla Bianchi M, et al. (15).

La participación de factores genéticos relacionados con la infección por SARS-CoV-2 ha tomado un rol importante en la actualidad teniendo presente un enfoque de genes que se encuentran relacionados con ECA y ECA2. Se descubrió que la frecuencia del genotipo de la enzima convertidora de angiotensina 1 II (ECA1 II) en una población se correlacionó significativamente de forma negativa con el número de casos de SARS-CoV-2 y de manera similar, ECA1 II se correlacionó negativamente con el número de decesos debidas a la infección por SARS-CoV-2, por lo tanto estos datos nos indican que ECA1 II puede influir en la clínica y prevalencia de la COVID-19 y servir como marcador predictivo del riesgo y la gravedad de esta (16).

La infección por SARS-CoV-2 es muy severa llegando a complicar con disfunción multiorgánica y un síndrome potencialmente mortal generado por una respuesta del huésped al virus, ocasionando una respuesta inmunitaria incontrolada y posterior shock séptico debido a la liberación de mediadores inmunitarios especialmente citocinas y otros patrones moleculares asociados al daño. Estrategias de manejo directo pueden incluir anticuerpos o inhibidores para bloquear la interacción entre la proteína S del SARS-CoV-2 y el receptor ECA2 con el fin de evitar la replicación del virus y la carga viral que esta conlleva (17).

Por otro lado, ECA2, un homólogo cercano de la ECA, funciona como un regulador negativo del sistema de angiotensina y ha sido identificado como un receptor clave para las infecciones por coronavirus, la actividad de ECA2 podría ser un enfoque novedoso para el tratamiento de la insuficiencia pulmonar aguda en varias enfermedades. ECA2 es el receptor de las células huésped encargado de mediar la infección por SARS-CoV-2. Después del proceso de endocitosis y la posterior

eliminación del recubrimiento viral, los componentes del SARS-CoV-2 pueden reutilizarse nuevamente para producir nuevos virus por las células huésped y finalmente el virus se libera de la célula huésped por un proceso de exocitosis (18).

La COVID-19 cuenta con 3 fases o estadios clínicos. Estadio I o infección temprana la cual ocurre en el momento de la inoculación del virus y el establecimiento inicial de la enfermedad, para la mayoría de las personas implica un periodo de incubación con síntomas leves y no específicos. Estadio II o fase pulmonar que a su vez se subdivide en IIA y IIB donde los pacientes desarrollan una neumonía viral con tos, fiebre y posiblemente hipoxemia. Estadio III o fase hiperinflamatoria, es la fase más grave de la enfermedad y se caracteriza por ser un síndrome de hiperinflación sistémica extrapulmonar, pudiendo desarrollar síndrome hemofagocítico, shock y vasoplejía, una minoría de pacientes llegará a esta fase (19).

Lo que se ha podido aprender en estos meses de pandemia es el verdadero enfoque terapéutico el cual está basado en la clínica relacionada con las 3 fases de progresión que presenta la COVID-19, donde la mayoría de pacientes infectados que se encuentran en el estadio I y en gran parte en estadio II de esta enfermedad reciben un tratamiento conservador manteniendo una saturación de oxígeno entre 93 y 100%, en algunos casos llegan a necesitar oxigenoterapia cuando la saturación de oxígeno es baja (20,21).

2. Infectividad por COVID-19

Chen J, et al. Manifiestan que El SARS-CoV-2 ha sufrido más de 10000 mutaciones registradas en comparación con su genoma inicial con el cual fue detectado por primera vez en Wuhan, dichas mutaciones que ha sufrido el virus del SARS-CoV-2 fortalecieron la infectividad de este. La infectividad del SARS-CoV-2 es un factor vital para las mediciones preventivas contra COVID-19 sin embargo resulta muy difícil determinar la infectividad viral de todas las subcepas que presenta, resulta que el SARS-CoV-2 es más infeccioso que el SARS-CoV encontrado en 2003, además se menciona que las mutaciones que va sufriendo este virus ayudan a fortalecer aún más y más su infectividad (22).

El SARS-CoV-2, por actividad enzimática elimina los nucleótidos mutagénicos erróneos insertados por la enzima ARN polimerasas, por lo tanto, mantienen una precisión relativamente alta al momento de la replicación y transcripción del virus. La intervención del sistema inmunológico ayuda a estimular nuevas mutaciones virales y la rápida propagación y transmisión del SARS-CoV-2 le proporciona oportunidades sustanciales para la selección natural de mutaciones favorables. Aunque la mayoría de las mutaciones virales son benignas, muchas de estas como por ejemplo la mutación D614G en la proteína S, refuerzan la capacidad de supervivencia viral, por lo tanto es de suma importancia entender los cambios en la infectividad del SARS-CoV-2 para predecir la tendencia de infección futura (23).

Hasta la fecha parece ser que la infectividad en la COVID-19 esta relacionada a la carga viral, la evidencia con la que cuenta sugiere que la carga viral del SARS-CoV-2 obtiene su punto máximo en muestras del tracto respiratorio superior desde el momento de la aparición de los síntomas a unos días después, volviéndose indetectable en un aproximado de 2 semanas. Para las muestras del tracto respiratorio inferior, este rango puede ocurrir en una etapa ligeramente posterior pudiendo el virus persistir por más tiempo. La carga viral en las muestras de heces suele alcanzar un pico en una etapa posterior siguiendo un patrón más errático (24).

Con la técnica de Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se ha visualizado que pacientes infectados en su gran mayoría presentan carga viral alta de 10^4 y 10^8 copias de genoma/ml en nasofaringe y Saliva, en el caso de pacientes que presentan un curso leve de la infección, el pico más alto de la carga viral tanto en muestras de orofaringe y nasal ocurre en los primeros 5 a 6 días tras el inicio de la sintomatología y su desaparición es en el día 10 aproximadamente, bien en algunos pacientes se detecta virus después del día 10, la carga viral es 100 a 1000 veces menor sugiriendo capacidad de transmisión baja. Se ha demostrado ausencia de virus infectivo con una carga viral por debajo de 10^5 copias por lo que esto podría indicar que, personas con síntomas leves, después de la primera semana tras el inicio de síntomas, la probabilidad infectar a otros individuos es relativamente baja, incluso si el virus fuese detectable mediante PCR (25).

El número reproductivo (R_0) es considerado el número esperado de casos secundarios producidos por una sola persona infectada en una población susceptible, en la infección por SARS-CoV-2 tiene un valor de 2 a 3 siendo más infectivo que el SARS-CoV quien tiene un valor de 1 a 2, sin embargo, epidemiológicamente la infección asintomática por SARS-CoV-2 no está del todo clara hasta la fecha, para tener un mejor panorama sobre la infectividad del SARS-CoV-2 se requiere de estudios adicionales (26) .

CAPITULO II. RELACIÓN SARS-COV-2 Y ECA2

1. Características estructurales del Virus del SARS-CoV-2

Los coronavirus son virus ARN de sentido positivo de una sola hebra con un tamaño de 80-220 nm de diámetro. La envoltura lleva puntas de 20 nm de longitud que se asemejan a la corona del sol en el microscopio electrónico, de ahí su nombre de coronavirus. Los coronavirus son miembros de la subfamilia Orthocoronavirinae en la familia Coronaviridae; esta subfamilia se divide en 4 géneros: el alfacoronavirus, el betacoronavirus, el gammacoronavirus y el deltacoronavirus (27,28).

El virus SARS-CoV-2, el responsable de la enfermedad pandémica COVID-19, es un virus perteneciente al orden Nidovirales, familia Coronaviridae, género Betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus, tiene una longitud de 26 a 32 kilobases, presenta una envoltura de forma esférica con un virión que mide aproximadamente 70-90nm de longitud. Su genoma consta de 29.903 nucleótidos y 11 regiones de marco de lectura abierto (ORF), codifica diversos tipos de proteínas, entre estas tenemos a las proteínas estructurales, proteínas no estructurales (nsp1-16) y proteínas de acceso o accesorias (ORF3a, ORF6, ORF7a yb ORF8, ORF10). (29,30). Las principales proteínas estructurales del SARS-CoV-2 son las proteínas de la espiga (S), la membrana (M), la envoltura (E) y la cápside nucleica (N), todas ellas codificadas en el extremo 3' del genoma. Tal como se muestra en el (ANEXO 1) (31).

Sobre el rol y la acción de los componentes estructurales del SARS-CoV-2, la proteína S es un mediador para la adhesión del virus a los receptores de la superficie de la célula huésped, lo que da lugar a la fusión y posterior entrada del virus; la proteína M define la forma de la envoltura viral, así mismo esta proteína tiene una mayor concentración en relación a las otras; la proteína E se relaciona con el ensamblaje y unión viral, que también lo hace la proteína N, pero además ésta se une al genoma del ARN. Una vez unido el virus con la célula huésped a través de la proteína S y el ECA2, el ARN viral ingresa al citosol de la célula y se inicia la replicación. El siguiente paso es la transcripción del gen a partir del ARN genómico del virión y luego la traducción y el ensamblaje de los complejos de la replicasa viral. Tras la síntesis del ARN subgenómico, se produce la encapsulación que da lugar a la

formación del virus maduro. Tras el ensamblaje, los viriones son transportados a la superficie de la célula en vesículas y liberados por exocitosis (32,33).

Muchas de las proteínas que se encuentran en el SARS-CoV-2 también se encuentran en el SARS-CoV, las secuencias de proteínas compartidas en sus proteomas son del 77.1%, por lo tanto, esto nos da mayor comprensión del coronavirus actual (SARS-CoV-2) causante de la pandemia global actual (COVID-19). Los avances en el conocimiento de las estructuras y funciones de las proteínas del SARS CoV-2 permitirán diseñar mejores fármacos antivirales que se dirijan a la lucha contra este mortal virus (34).

2. Receptores ECA2 en las células alveolares

La ECA es una glicoproteína monomérica transmembrana de tipo 1 que se expresa en los pulmones, intestino, riñones, cerebro, aorta y médula suprarrenal (35); La ECA es descrita como una enzima que genera pequeñas proteínas, cortando la proteína más grande, el angiotensinógeno, que luego pasa a regular las funciones en la célula. La ECA corta dos aminoácidos de Angiotensina I (AngI) para producir Angiotensina II (Ang II). ECA2, por el contrario, corta un solo aminoácido de Ang II para generar Angiotensina 1-7 (Ang (1-7)). ECA2 se identifica como un receptor de entrada clave para el SARS-CoV-2 y se sugiere que también actúa como factor limitante para la entrada viral en la etapa inicial de la infección (36,37).

Para entender la relación entre ECA2 y las células alveolares, es importante detallar que la ECA2 es una carboxipeptidasa anclada en la membrana, altamente expresada por las células epiteliales de las vías respiratorias y los neumocitos tipo 1 y 2, más abundante en los neumocitos de tipo 2. Se ha reportado que la ECA2 constituye el receptor de entrada del SARS-CoV-2 al organismo del hospedador (38). A nivel respiratorio la principal célula diana para el virus del SARS-CoV-2 es el neumocito tipo 2, que representa el 5% de la superficie alveolar, este tipo celular es el responsable de secretar el surfactante y es progenitor de los neumocitos tipo 1 en lesión tisular a diferencia de la clásica ECA, la ECA2 degrada la Ang II, uniéndose a

ella con una afinidad mayor a 400 veces que a la Ang I, es importante mencionar que a pesar de compartir homología estructural en un 60% con la ECA, sus sitios catalíticos son distintos, por lo que los IECA no inhiben la ECA2 (39).

Es de importancia mencionar que además de las células alveolares la expresión de ECA2 está altamente enriquecida en células epiteliales nasales. La cavidad nasal actúa como puerta de entrada al sistema respiratorio siendo el principal lugar de exposición a contaminantes, alérgenos y patógenos transportados por el aire, los cuales son inhalados y en un porcentaje transportados al interior de la vía respiratoria. En los pacientes con COVID-19, los hisopos nasales han producido cargas virales más altas en comparación con los hisopos de garganta, lo que destaca el epitelio nasal como un portal para la infección inicial y la transmisión del SARS-CoV-2 (40).

Ziegler et al. habla sobre un enriquecimiento significativo de la expresión de Ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de ECA2 en las células epiteliales apicales, células ciliadas y células caliciformes, por otro lado se menciona también que la expresión de ECA2 era rara y limitada en las células ciliadas en la tráquea y los bronquios, en conclusión considera al pulmón como el órgano diana más importante de la infección por SARS-CoV-2 (41).

3. Interacción del virus SARS-CoV-2 y el receptor ECA2

El receptor del huésped para la entrada del SARS-CoV es el mismo que para el SARS-CoV-2, el SARS-CoV-2 se une a la ECA2, la fusión celular se da mediante la unión de la proteína S con el receptor en la superficie de la célula huésped (42,43). La nucleocápside viral se entrega en el interior para su posterior replicación. La proteína S comprende dos unidades, S1 y S2. El dominio de unión al receptor (RBD) dentro de S1 interactúa directamente con los receptores del huésped (44).

El análisis estructural y funcional del SARS-CoV-2 muestra que la proteína S del SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2 en las células epiteliales alveolares humanas, lo que sugiere que el SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que el SARS-CoV. Sin embargo, la proteína S del SARS-CoV-2 se une a la ECA2 con mayor afinidad que la proteína S del SARS-CoV. Existe una alta afinidad de la proteína S con la ECA2 humana, esto explica la gran transmisión de humano a humano del SARS-CoV-2; la comprensión de este mecanismo es el soporte para todo el trabajo terapéutico e incluso el desarrollo de las vacunas (45–47).

Luego de la unión a ECA2, la escisión de la proteína S del SARS-CoV-2 en los lugares S1 y S2 permite la fusión entre las membranas del virus y la célula, luego el SARS-CoV-2 se internaliza y se introduce en endosomas dependientes de la clatrina. La unión del virus a la ECA2 parece afectar la actividad del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que en presencia de inhibidores de la proteína calmodulina quien promueve la escisión del ectodominio. Una de las características clínicas observadas en pacientes infectados con la COVID-19 ha sido la manifestación de una tormenta de citocinas con altas concentraciones plasmáticas de interleucina 2 (IL-2), interleucina 7 (IL-7), interleucina 10 (IL-10), factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF), proteína 10 inducida por el interferón gamma (IP10), proteína quimioatrayente de monocitos, proteína inflamatoria de macrófagos alfa 1 (MIP1A) y TNF- α (48,49).

Es posible que la eliminación de ECA2 esté estimulada por otras citocinas desreguladas en COVID-19, la eliminación del ectodominio aumenta la concentración de ECA2 a nivel plasmático la cuál permanece catalíticamente activa. El SARS-CoV-2 induce la eliminación del ectodominio de ECA2 por lo tanto da como resultado la reducción de los lugares de entrada de ECA2 a la célula infectada, posiblemente después de la transcripción las proteínas S se unen directamente en la membrana de la célula del hospedador y provoquen directamente la infección de las células vecinas dando como resultado la formación de sincitios multinucleados (50).

La formación de células multinucleadas permite que el SARS-CoV-2 se propague sin ser detectado o neutralizado por anticuerpos específicos de este. De no ser así, después de la replicación y transcripción, el ensamblaje total del virión en el Golgi daría como resultado la movilización del virus en vesículas y su liberación mediante exocitosis. En el contexto del ensamblaje total del virión y la exocitosis, no está claro si la eliminación del ectodominio de ECA2 favorece una mayor propagación e infección (51).

Ang II puede aumentar la inflamación y la muerte de las células alveolares que son fundamentales para el proceso de respiración; estos efectos nocivos del Ang II se reducen con la acción de la ECA2. Cuando el virus del SARS-CoV-2 se une al ECA2, impide que éste realice su función normal de regular la señalización del Ang II. Por lo tanto, la acción del ECA2 se inhibe, incrementando la disponibilidad del Ang II y por ende el daño de los tejidos. Esta disminución de la acción del ECA2 probablemente contribuye a las lesiones, especialmente en los pulmones y el corazón, en los pacientes con COVID-19 (ANEXO 2) (52,53).

Devaux C, et al. Reconoció no solamente la interacción entre el SARS-CoV-2 y el ECA2; sino que también refirió que los seres humanos no son iguales en cuanto a los niveles de expresión del ECA2 celular, sino que existe polimorfismos del ECA2 en poblaciones humanas. La expresión y/o polimorfismo del ECA2 podría influir tanto en la susceptibilidad de las personas a la infección por SARS-CoV-2 como en el resultado de la enfermedad COVID-19 (54).

CAPITULO III. ROL DEL RECEPTOR ECA2 EN LA COVID 19

1. Expresión de ECA y ECA2 en enfermedades pulmonares crónicas preexistentes.

La mayoría de pacientes que fallecieron a causa de la COVID-19, a menudo presentaban comorbilidades, como hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un estudio brasileño realizado por Pinto B, et al. Analizaron más de 700 muestras de transcriptoma pulmonar de pacientes con comorbilidades asociadas con COVID-19 severo y encontraron que el ECA2 estaba altamente expresado en estos pacientes, comparado con los individuos de control, hallazgo que sugiere una mayor probabilidad de desarrollar COVID-19 grave en los pacientes con comorbilidades especialmente respiratorias (55).

Sobre ECA y sus altas concentraciones en el tejido pulmonar, Ang II y polimorfismos funcionales del gen de la ECA aumentan la actividad de la ECA con una mayor susceptibilidad para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y para la hipertensión pulmonar, también se ha demostrado que los fármacos IECA y BRA proporcionan efectos beneficiosos en enfermedades pulmonares crónicas, el equilibrio entre ECA y ECA2 es crucial para controlar los niveles de Ang II. ECA2 cumple un rol de homeostasis, básicamente a nivel pulmonar, fisiológicamente es una enzima contrarreguladora fundamental a la ECA por la descomposición de la angiotensina II, el agente central del SRAA y el principal sustrato de la ECA2, la alta expresión de estas dos enzimas aumenta la probabilidad de desarrollar un estadio más grave de la COVID 19 (56,57).

Los pacientes asmáticos tienen alto riesgo de presentar resultados más graves después de la infección por los virus del resfriado común que las personas no asmáticas, por lo tanto, de forma inesperada no se ha identificado el asma como un factor de riesgo significativo para la COVID-19 grave. Se pudo verificar una prevalencia baja de asma entre el 0% y 0,9% en pacientes que padecen COVID-19, cuando se registró una prevalencia alta de asma 14%; no hubo diferencias en las tasas de hospitalización o mortalidad entre pacientes con y sin asma según refiere Yao et al(58).

Kimura et al. Explica que la expresión de ARNm de la ECA2 se redujo en las células epiteliales bronquiales en pacientes asmáticos con inflamación T2 alta y al estudiar la expresión del gen ECA2 en células del epitelio bronquial en pacientes asmáticos con diferentes endotipos, se logró identificar una correlación positiva entre ECA2 y las puntuaciones de expresión del gen T1 y una correlación negativa entre la expresión de ECA2 y las puntuaciones de la expresión del gen T2 mostrando una asociación entre los endotipos del asma y la COVID-19, por lo tanto en el pacientes asmáticos con T2 bajo se demostraron características correspondientes a factores de riesgo de COVID-19 grave, incluido el sexo masculino y la hipertensión arterial, aunque el asma alérgica parece ser un factor protector para COVID-19 las asociaciones entre diferentes asma fenotípica y endotípica con la COVID-19 aún no se han definido claramente (59).

En el caso de EPOC es la comorbilidad con mayor frecuencia en pacientes infectados con la COVID-19, el EPOC se han asociado con enfermedad grave y muertes en pacientes con la COVID-19, los casos graves de COVID-19 tuvieron frecuencias más altas de comorbilidad de la EPOC que los casos no graves. La expresión de la proteína ECA2 en las células epiteliales bronquiales aumentó significativamente en sujetos que padecen EPOC en comparación con sujetos que no lo padecen, el tabaquismo es el principal factor de riesgo para EPOC, y se ha demostrado un aumento de la expresión del ARNm de ECA2 en los fumadores que en los no fumadores (60).

Se encontró que la expresión de ECA2 aún estaba aumentada en las células epiteliales bronquiales en pacientes con EPOC que, en pacientes sin EPOC, después de ajustar su estado de tabaquismo. Por lo tanto, es probable que otros factores adicionales además del tabaco puedan modular la expresión de ECA2 en pacientes que padecen EPOC (58).

2. Agentes farmacológicos en la modulación del ECA2

Los pacientes con comorbilidades cardiovasculares son vulnerables al virus SARS-CoV-2 y se ha evidenciado una mayor mortalidad o severidad de la enfermedad. La ECA2 ha sido reconocida como un elemento clave del desarrollo de la infección, de tal manera que hay propuestas para bloquear la enzima o reducir su expresión a fin de prevenir la entrada a la célula y la consiguiente infección; sabemos que los tejidos

que expresan la ECA2, son pulmón, corazón, riñón, cerebro e intestinos (61).

En una carta al editor plantearon una pregunta que muchos investigadores del mundo se han hecho, ¿debemos considerar el uso De BRA como tratamiento adyuvante para tratar a los pacientes hospitalizados con COVID-19 y a los pacientes que experimentan síntomas respiratorios, para detener la propagación del virus en los tejidos sanos?; al respecto se propuso que debido a la desregulación del RAAS por el SARS-CoV-2, estos pacientes podrían beneficiarse de la administración de bloqueadores AT1R, debido que la ECA2 es el lugar de unión al receptor de la proteína de punta del SARS-CoV-2 según lo menciona Sun M (62).

Vries A, et al. En una publicación reciente de julio 2020 concluye que actualmente no hay datos clínicos convincentes que demuestren que los IECA y los BRA empeoren la infección por SARS-CoV-2 a no ser que estén contraindicados, el uso de los IECA y los BRA en pacientes con COVID-19 debe continuarse de acuerdo con las recomendaciones recientes de las sociedades médicas (7). Cheng H, et al. En otra publicación reciente de julio 2020 concluye que debido a que ECA2 tiene efectos protectores sobre las enfermedades crónicas subyacentes y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), el desarrollo de vacunas basadas en proteínas de pico y fármacos que mejoran la actividad de la ECA2 puede convertirse en uno de los enfoques más prometedores para el tratamiento de COVID-19 a futuro, por lo tanto los próximos estudios tiene que ir enfocados en el manejo de ECA2 como posibles tratamientos frente a la COVID 19 (63).

Una forma soluble modificada genéticamente de la ECA2, llamada hrsECA2, tiene capacidad de disminuir la entrada celular del SARS-CoV-2 que compite por la ECA2 unida a la membrana. Esta diseñado por Apeiron Biologics con el fin de imitar la enzima humana ECA2, tiene la capacidad de disminuir la entrada celular del virus SARS-CoV-2 para reducir la lesión pulmonar y la disfunción de este a múltiples órganos, a la fecha se ha documentado que hrsECA2 es muy seguro y bien tolerable en el ser humano, es un terapéutico prometedor en contra de la COVID-19 teniendo una sólida base científica. Los resultados obtenidos demuestran de forma contundente que el virus del

SARS-CoV-2 desaparece del suero sanguíneo, cavidad nasal y los pulmones después del tratamiento con hrsECA2 (64).

No se conoce con claridad si hrsECA2 produce una marcada reducción de la carga viral, lo que sí se pudo demostrar es que el uso de hrsECA2 no redujo la generación de anticuerpos neutralizantes. Aunque no se encontraron efectos secundarios llamativos con hrsECA2, la formación reducida de angiotensina II, debido a la sobreexpresión de ECA2, puede producir hipotensión y daño renal. Al igual que todo fármaco emergente se requiere más investigación para revelar todo el potencial de hrsECA2 como una herramienta terapéutica sólida, las observaciones clínicas iniciales son muy prometedoras (65) .

3. Implicancia e importancia del receptor ECA2 en la severidad de COVID 19

Las autopsias de pacientes que fallecieron por COVID-19 dan una fuerte evidencia de que la vasculatura se encuentra totalmente comprometida en forma graves, comúnmente en los pulmones, pero también en otros sitios incluido el intestino delgado, el cerebro, los riñones, el corazón, el hígado, la piel y los vasos sanguíneos que muestran una combinación de trombosis, hemorragia, edema, inflamación y muerte de las células endoteliales según lo explica Perrotta F, et al (66).

Gupta A, et al. Detallan que la severidad producida por el SARS-CoV-2 va en asociación con 4 mecanismos fisiopatológicos probables los cuales dependen del receptor ECA2, entre estos se menciona al mecanismo de citotoxicidad directa, a la sobreexpresión del SRAA, daño de células endoteliales con tromboinflamación y desregulación de la respuesta inmune, todos estos mecanismos al interactuar empeoran la severidad de la COVID-19 (ANEXO 3) (67).

El SARS-CoV-2 compromete las funciones vasoprotectoras de ECA2, una enzima que atenúa los efectos vasoconstrictores, proinflamatorios, proapoptóticos y pro-trombóticos. y efectos mitogénicos de la angiotensina II. Se espera que la compleja serie de eventos que rodean a la infección viral active localmente componentes de la red de inmunidad innata y comprometa la integridad de la monocapa endotelial que

expone la membrana basal trombogénica; esto, a su vez, puede resultar en la activación de la cascada de coagulación, por tanto, al infectar las células endoteliales, se da la creación de un desequilibrio donde el aumento de la angiotensina II promueve la vasoconstricción y la inflamación vascular, la inflamación sistémica en pacientes con COVID-19 magnifica la patología vascular y de esta forma se desarrollaría la severidad de esta enfermedad (18,68).

Cuando una persona envejece se producen anomalías en la vía metabólica que pueden explicar en gran parte la mayor tasa de morbilidad y mortalidad en pacientes de edad avanzada infectados por la COVID-19. Entre estas anomalías encontramos la perteneciente al SRAA dado que este cumple un papel crucial en la transmisibilidad viral, en la patogenia de la lesión pulmonar aguda y en la forma más grave del SDRA. La explicación que se tiene es que hay una reducción considerable en la expresión de ECA2 en pulmones, teniendo en cuenta que ECA2 participa como la puerta de entrada del virus SARS-COV-2 al organismo (69).

Se puede afirmar que, cuando mayor sea la expresión de ECA2 en la membrana celular, mayor va ser la infectividad. A pesar de que ECA2 disminuye en los tejidos con la edad, los pacientes con edad avanzada tienen mayor gravedad de daño pulmonar y presentan una mayor tasa de letalidad por la COVID-19 cuando son comparados con individuos jóvenes. La posible explicación sería que las personas más jóvenes con mayor expresión de ACE2 son más propensas a tener la infección pero en su mayoría no desarrollan condiciones graves de esta, mientras que las personas mayores, con menor expresión de ACE2 pueden presentar condiciones más graves cuando se infectan debido a los efectos exacerbados mediados por Ang II lo cual está respaldado por el hecho que en el envejecimiento además de que hay una expresión reducida de ACE2 en los tejidos, también hay una mayor activación de las diversas vías de señalización proinflamatorias que dan como resultado la hiperactividad de la vía ECA / Ang II que conllevan a una mayor severidad de la enfermedad (70).

IV. CONCLUSIONES

CAPITULO I:

1. La COVID-19 cuenta con 3 estadios clínicos con respuesta inmune variada, por lo tanto, el tratamiento de esta enfermedad tiene que ser guiado dependiendo del estadio clínico en el que se encuentra el paciente.

2. La infectividad en la COVID-19 está relacionada a la carga viral, las mutaciones que va sufriendo este virus ayudan a fortalecer aún más su capacidad infectiva.

CAPITULO II:

1. El SARS-CoV-2 se une al receptor ECA2, la fusión celular se da mediante la unión de la proteína S con el receptor en la superficie de la célula huésped iniciando todo el curso infeccioso y clínico de los pacientes infectados con la COVID 19.

2. ECA2 se encuentra en la membrana de las células epiteliales de las vías respiratorias en su mayoría en los neumocitos tipo II, constituyen el punto de entrada del SARS-CoV-2.

CAPITULO III:

1. La expresión de ECA y ECA2 en las células epiteliales bronquiales aumentó significativamente en sujetos infectados con la COVID-19 que padecen EPOC en comparación con sujetos que no lo padecen.

3. Son 4 los mecanismos fisiopatológicos probables asociados a ECA2 que al magnificarse aumentan la severidad en la COVID-19. Estos son citotoxicidad directa, sobreexpresión del SRAA, daño endotelial y desregulación de la respuesta inmune.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lone SA, Ahmad A. COVID-19 pandemic – an African perspective. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. el 1 de enero de 2020 [citado el 7 de julio de 2020];9(1):1300–8. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1775132>
2. Hasöksüz M, Kiliç S, Saraç F. Coronaviruses and SARS-CoV-2. *Turk J Med Sci*. 2020;50(SI-1):549–556.
3. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res* [Internet]. julio de 2020 [citado el 7 de julio de 2020];157:104833. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194807/>
4. Gheblawi Mahmoud, Wang Kaiming, Viveiros Anissa, Nguyen Quynh, Zhong Jiu-Chang, Turner Anthony J., et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res* [Internet]. el 8 de mayo de 2020 [citado el 7 de julio de 2020];126(10):1456–74. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
5. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. junio de 2006;6(3):271–6.
6. Jennings GL. COVID, ACE inhibitors/ARBs, and cardiovascular diseases. *Med J Aust* [Internet]. el 27 de abril de 2020 [citado el 11 de noviembre de 2020];1. Disponible en: <https://www.mja.com.au/journal/2020/covid-ace-inhibitorsarbs-and-cardiovascular-diseases>
7. de Vries AAF. Renin-angiotensin system inhibition in COVID-19 patients. *Neth Heart J* [Internet]. el 8 de junio de 2020 [citado el 11 de noviembre de 2020];1–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7278773/>
8. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell* [Internet]. el 14 de mayo de 2020 [citado el 11 de noviembre de 2020];181(4):905-913.e7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7181998/>
9. Crespo RM, Crespo MMM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Med Fam SEMERGEN*. 2020;
10. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemia COVID-19, la nueva emergencia sanitaria de preocupación internacional: una revisión. *Semergen*.

11. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. el 1 de julio de 2020 [citado el 8 de diciembre de 2020];24. Disponible en: <https://covid19.elsevierpure.com/es/publications/covid-19-infection-origin-transmission-and-characteristics-of-hum>
12. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. julio de 2020;26(7):842–7.
13. Kannan S, Shaik Syed Ali P, Sheeza A, Hemalatha K. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) - recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(4):2006–11.
14. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Hanses F. Epidemiologie von SARS-CoV-2-Infektion und COVID-19. *Internist* [Internet]. el 16 de junio de 2020 [citado el 9 de diciembre de 2020];1–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7296906/>
15. Bianchi M, Benvenuto D, Giovanetti M, Angeletti S, Ciccozzi M, Pascarella S. Sars-CoV-2 Envelope and Membrane Proteins: Structural Differences Linked to Virus Characteristics? *BioMed Res Int*. 2020;2020:4389089.
16. Yamamoto N, Ariumi Y, Nishida N, Yamamoto R, Bauer G, Gojobori T, et al. SARS-CoV-2 infections and COVID-19 mortalities strongly correlate with ACE1 I/D genotype. *Gene* [Internet]. el 20 de octubre de 2020 [citado el 13 de noviembre de 2020];758:144944. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378111920306132>
17. Tang D, Comish P, Kang R. The hallmarks of COVID-19 disease. *PLoS Pathog* [Internet]. mayo de 2020 [citado el 12 de noviembre de 2020];16(5). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7244094/>
18. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care Lond Engl*. 13 de 2020;24(1):422.
19. Gómez GGV, González ADD, Rodríguez SÁ, Ruiz DMM. COVID-19: fisiopatología y propuestas terapéuticas en investigación clínica. *Rev Cent Investig Univ Salle* [Internet]. el 18 de septiembre de 2020 [citado el 13 de noviembre de 2020];14(53):133–58. Disponible en: <http://52.226.65.210/index.php/recein/article/view/2688>
20. Polastri M, Nava S, Clini E, Vitacca M, Gosselink R. COVID-19 and pulmonary rehabilitation: preparing for phase three. *Eur Respir J* [Internet]. el 25 de junio de 2020 [citado el 13 de noviembre de 2020];55(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7401308/>
21. Taboada M, Caruezo V, Naveira A, Atanassoff PG. Corticosteroids and the

- hyper-inflammatory phase of the COVID-19 disease. *J Clin Anesth* [Internet]. noviembre de 2020 [citado el 13 de noviembre de 2020];66:109926. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7247969/>
22. Chen J, Wang R, Wang M, Wei G-W. Mutations Strengthened SARS-CoV-2 Infectivity. *J Mol Biol* [Internet]. el 4 de septiembre de 2020 [citado el 9 de diciembre de 2020];432(19):5212–26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375973/>
 23. Korber B, Fischer W, Gnanakaran SG, Yoon H, Theiler J, Abfalterer W, et al. Spike mutation pipeline reveals the emergence of a more transmissible form of SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020;
 24. Walsh KA, Jordan K, Clyne B, Rohde D, Drummond L, Byrne P, et al. SARS-CoV-2 detection, viral load and infectivity over the course of an infection. *J Infect* [Internet]. septiembre de 2020 [citado el 8 de diciembre de 2020];81(3):357–71. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7323671/>
 25. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health* [Internet]. agosto de 2020 [citado el 9 de diciembre de 2020];25(3):210–5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7237903/>
 26. Del Rio C, Malani PN. COVID-19-New Insights on a Rapidly Changing Epidemic. *JAMA*. el 14 de abril de 2020;323(14):1339–40.
 27. Ye Z-W, Yuan S, Yuen K-S, Fung S-Y, Chan C-P, Jin D-Y. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1686–97.
 28. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(3):181–92.
 29. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses*. 25 de 2020;12(3).
 30. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl*. 22 de 2020;395(10224):565–74.
 31. Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci* [Internet]. el 15 de marzo de 2020 [citado el 11 de noviembre de 2020];16(10):1718–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7098029/>
 32. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. abril de 2020;42(1):3–11.

33. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 01 de 2020;1866(10):165878.
34. Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J* [Internet]. el 23 de mayo de 2020 [citado el 14 de noviembre de 2020];1–19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245191/>
35. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 24 de 2020;12(1):8.
36. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 Expression within Different Organs of the NOD Mouse. *Int J Mol Sci.* el 5 de marzo de 2017;18(3).
37. Mizuiri S, Ohashi Y. ACE and ACE2 in kidney disease. *World J Nephrol.* el 6 de febrero de 2015;4(1):74–82.
38. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 de 2020;181(2):271-280.e8.
39. Choi M, Aiello EA, Ennis IL, Villa-Abrille MC. El SRAA y el SARS-CoV-2: el acertijo a resolver. *Hipertens Riesgo Vasc* [Internet]. el 27 de mayo de 2020 [citado el 2 de septiembre de 2020]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1889183720300568>
40. Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin Exp Allergy* [Internet]. el 6 de octubre de 2020 [citado el 14 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646264/>
41. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell* [Internet]. el 28 de mayo de 2020 [citado el 14 de noviembre de 2020];181(5):1016-1035.e19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252096/>
42. Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics.* 2020;10(16):7448–64.
43. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure,

- Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 16 de 2020;181(2):281-292.e6.
44. Yoshimoto FK. The Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS CoV-2 or n-COV19), the Cause of COVID-19. *Protein J* [Internet]. el 23 de mayo de 2020 [citado el 11 de noviembre de 2020];1–19. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245191/>
 45. Pillay TS. Gene of the month: the 2019-nCoV/SARS-CoV-2 novel coronavirus spike protein. *J Clin Pathol*. julio de 2020;73(7):366–9.
 46. Liu Z, Xiao X, Wei X, Li J, Yang J, Tan H, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;92(6):595–601.
 47. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol* [Internet]. junio de 2020 [citado el 30 de agosto de 2020];17(6):613–20. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0400-4>
 48. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical Implications of SARS-CoV-2 Interaction With Renin Angiotensin System. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. el 23 de junio de 2020 [citado el 16 de noviembre de 2020];75(24):3085–95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161517/>
 49. Kaparianos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *Curr Med Chem*. 2011;18(23):3506–15.
 50. Young MJ, Clyne CD, Chapman KE. Endocrine aspects of ACE2 regulation: RAAS, steroid hormones and SARS-CoV-2. *J Endocrinol*. 2020;247(2):R45–62.
 51. Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics*. 2020;10(16):7448–64.
 52. Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics* [Internet]. el 12 de junio de 2020 [citado el 2 de septiembre de 2020];10(16):7448–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330865/>
 53. Yan T, Xiao R, Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2 in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2020;34(5):6017–26.

54. Devaux CA, Rolain J-M, Raoult D. ACE2 receptor polymorphism: Susceptibility to SARS-CoV-2, hypertension, multi-organ failure, and COVID-19 disease outcome. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. junio de 2020;53(3):425–35.
55. Pinto BG, Oliveira AE, Singh Y, Jimenez L, Goncalves AN, Ogava RL, et al. ACE2 Expression is Increased in the Lungs of Patients with Comorbidities Associated with Severe COVID-19. *medRxiv [Internet]*. el 27 de marzo de 2020 [citado el 30 de agosto de 2020];2020.03.21.20040261. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20040261v1>
56. Kaparianos A, Argyropoulou E. Local renin-angiotensin II systems, angiotensin-converting enzyme and its homologue ACE2: their potential role in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary diseases, pulmonary hypertension and acute respiratory distress syndrome. *Curr Med Chem*. 2011;18(23):3506–15.
57. Yuan Y-M, Luo L, Guo Z, Yang M, Ye R-S, Luo C. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in the lung of smoking-induced pulmonary arterial hypertension (PAH) rats. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS*. junio de 2015;16(2):249–53.
58. Yao Y, Wang H, Liu Z. Expression of ACE2 in airways: Implication for COVID-19 risk and disease management in patients with chronic inflammatory respiratory diseases. *Clin Exp Allergy [Internet]*. el 6 de octubre de 2020 [citado el 16 de noviembre de 2020]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646264/>
59. Kimura H, Francisco D, Conway M, Martinez FD, Vercelli D, Polverino F, et al. Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol [Internet]*. julio de 2020 [citado el 17 de noviembre de 2020];146(1):80-88.e8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7227558/>
60. García-Pachón E, Zamora-Molina L, Soler-Sempere MJ, Baeza-Martínez C, Grau-Delgado J, Padilla-Navas I, et al. Asthma and COPD in Hospitalized COVID-19 Patients. *Arch Bronconeumol*. septiembre de 2020;56(9):604–6.
61. Shirazi FM, Banerji S, Nakhaee S, Mehrpour O. Effect of angiotensin II blockers on the prognosis of COVID-19: a toxicological view. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. el 16 de junio de 2020;
62. Sun ML, Yang JM, Sun YP, Su GH. [Inhibitors of RAS Might Be a Good Choice for the Therapy of COVID-19 Pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis*. el 16 de febrero de 2020;43(0):E014.
63. Cheng H, Wang Y, Wang G-Q. Organ-protective effect of angiotensin-converting

- enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):726–30.
64. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell* [Internet]. el 14 de mayo de 2020 [citado el 18 de noviembre de 2020];181(4):905-913.e7. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420303998>
65. El-Aziz TMA, Al-Sabi A, Stockand JD. Human recombinant soluble ACE2 (hrsACE2) shows promise for treating severe COVID-19. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. el 3 de noviembre de 2020 [citado el 18 de noviembre de 2020];5(1):1–2. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00374-6>
66. Perrotta F, Matera MG, Cazzola M, Bianco A. Severe respiratory SARS-CoV2 infection: Does ACE2 receptor matter? *Respir Med*. 2020;168:105996.
67. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. julio de 2020 [citado el 2 de enero de 2021];26(7):1017–32. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>
68. Labò N, Ohnuki H, Tosato G. Vasculopathy and Coagulopathy Associated with SARS-CoV-2 Infection. *Cells* [Internet]. el 30 de junio de 2020 [citado el 11 de noviembre de 2020];9(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7408139/>
69. Dalan R, Bornstein SR, El-Armouche A, Rodionov RN, Markov A, Wielockx B, et al. The ACE-2 in COVID-19: Foe or Friend? *Horm Metab Res* [Internet]. mayo de 2020 [citado el 18 de noviembre de 2020];52(5):257–63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7339082/>
70. Tavares C de AM, Avelino-Silva TJ, Benard G, Cardozo FAM, Fernandes JR, Girardi ACC, et al. ACE2 Expression and Risk Factors for COVID-19 Severity in Patients with Advanced Age. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. octubre de 2020 [citado el 18 de noviembre de 2020];115(4):701–7. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0066-782X2020001200701&lng=en&nrm=iso&tlng=en
71. Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics* [Internet]. el 12 de junio de 2020 [citado el 11 de noviembre de 2020];10(16):7448–64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330865/>

VI.ANEXOS

ANEXO 1

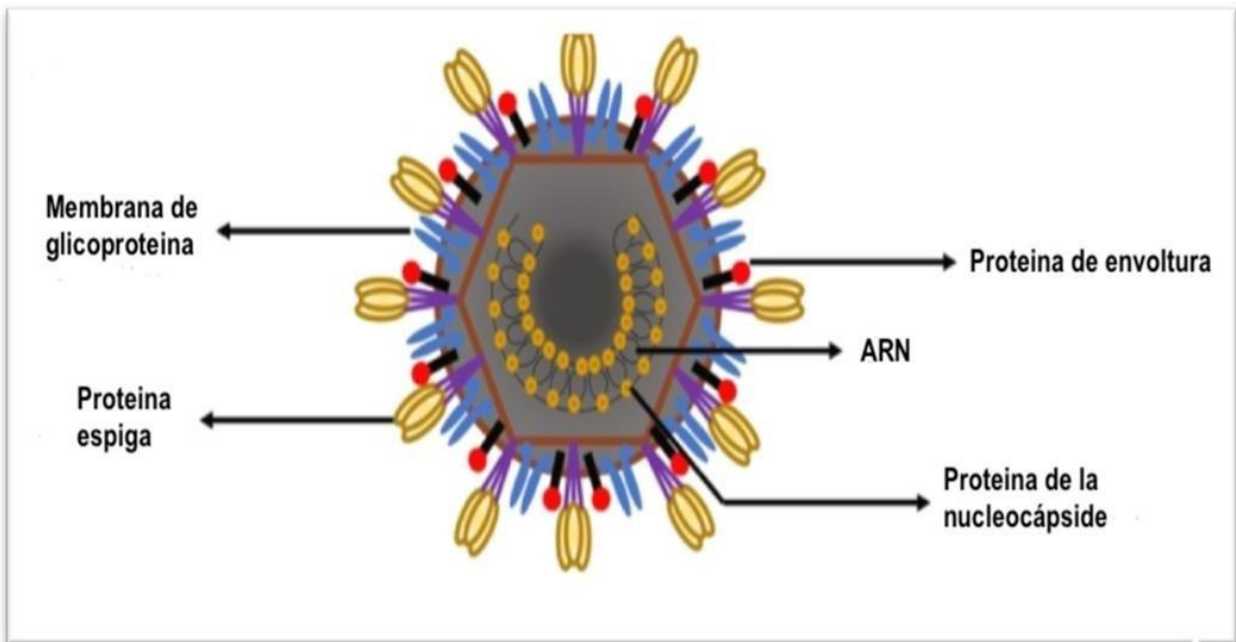


Figura 1. Representación esquemática del coronavirus y la proteína de espiga. La estructura del coronavirus. Las proteínas de la superficie del virus (glicoproteínas de espiga, de envoltura y de membrana) están incrustadas en una envoltura de dos capas lipídicas. Tomado de Zhou G, Zhao Q. Perspectives on therapeutic neutralizing antibodies against the Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1718-1723 (31).

ANEXO 2

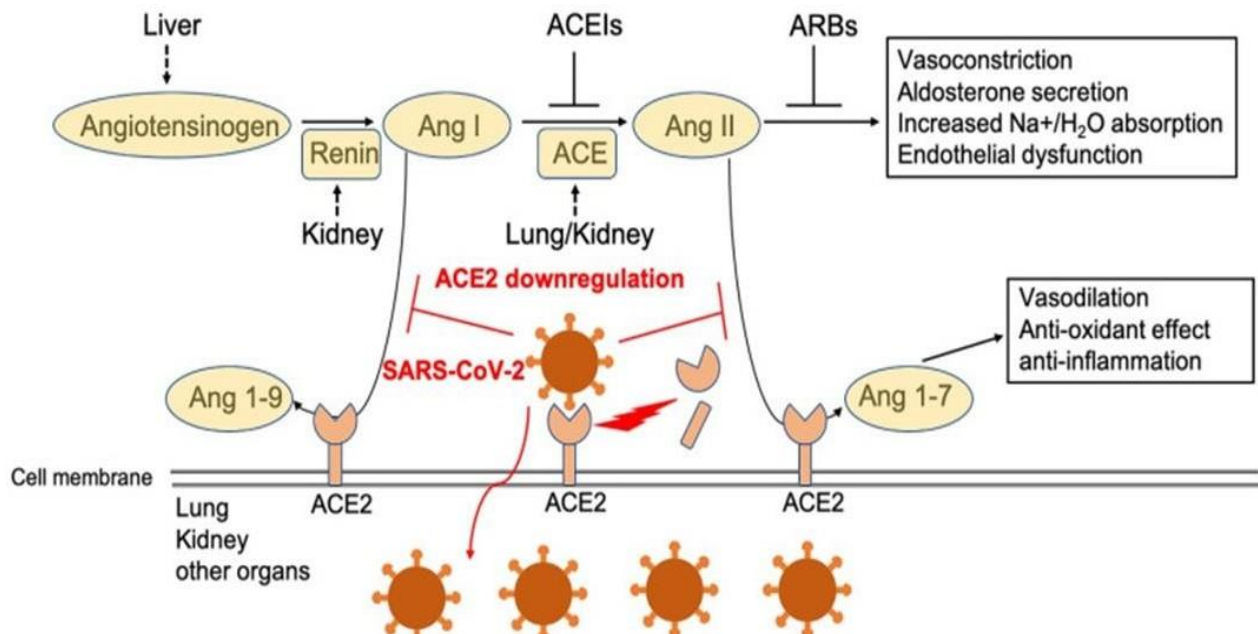


Figura 2. Función del ECA2 en el sistema renina-angiotensina (SRA) y la regulación a la baja del nivel de ECA2 en la membrana por el SARS-CoV2. El angiotensinógeno es convertido por la renina en angiotensina I (Ang I). El Ang I se convierte posteriormente en angiotensina II (Ang II) por medio de la ECA, que se expresa en la superficie de las células endoteliales del pulmón y el riñón. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) inhiben la producción de Ang II y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) inhiben la unión de Ang II a los receptores de angiotensina. Los IECA regulan negativamente la función de los IECA al convertir el Ang I en Ang 1-9 y el Ang II en Ang 1-7. El SARS-CoV-2 interactúa con la ECA2 e infecta las células epiteliales y endoteliales que expresan la ECA2 en el pulmón y otros órganos, lo que lleva a la regulación a la baja de la ECA2 en el endotelio del pulmón y presumiblemente, en otros órganos, como el riñón. La regulación a la baja del ECA2 conduce a una acumulación de Ang II sin oposición, lo que puede acelerar el progreso de COVID-19 mediante el aumento de la actividad del SRA. Tomado de Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics*. 2020;10(16):7448-7464. Published 2020 Jun 12. doi:10.7150/thno.48076 (71).

ANEXO 3

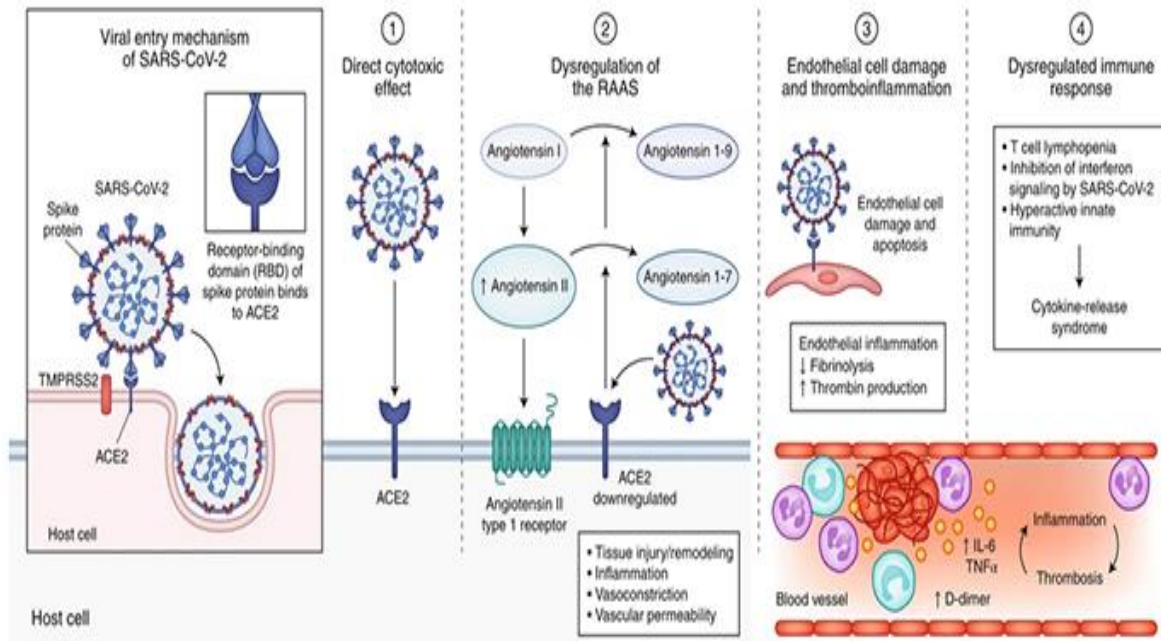


Figura 3. El SARS-CoV-2 ingresa a las células huésped mediante la interacción de su proteína de pico con el receptor de entrada ACE2 en presencia de TMPRSS2 (extremo izquierdo). Los mecanismos propuestos para el COVID-19 causado por la infección por el SARS-CoV-2 incluyen (1) daño celular directo mediado por virus; (2) desregulación del RAAS como consecuencia de la regulación a la baja de ACE2 relacionada con la entrada viral, que conduce a una disminución de la escisión de la angiotensina I y la angiotensina II; (3) daño de las células endoteliales y tromboinflamación; y (4) desregulación de la respuesta inmune e hiperinflamación causada por la inhibición de la señalización del interferón por el virus, la linfo-depleción de células T y la producción de citocinas proinflamatorias, particularmente IL-6 y TNF α . Tomado de Datta PK, Liu F, Fischer T, Rappaport J, Qin X. SARS-CoV-2 pandemic and research gaps: Understanding SARS-CoV-2 interaction with the ACE2 receptor and implications for therapy. *Theranostics* [Internet]. el 12 de junio de 2020 [citado el 11 de noviembre de 2020];10(16):7448–64. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330865/\(71\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7330865/(71)).