

El papel de ACE2 en el sistema renina-angiotensina: etiología y terapia de COVID-19 desde una perspectiva farmacéutica

C. R. NOE*, M. NOE-LETSCHNIG

Traducido al español por: www.sdpt.net 28/08/2021

Recibido mayo 25, 2021, aceptado junio 4, 2021

*Autor para correspondencia: Univ.-Prof. Dr. Christian R. Noe, Departamentode Química Medicinal, Universidad de Viena, Pharmaziezentrum, Althanstr. 14, A-1090 Viena, Austria, christian.noe@univie.ac.at

Pharmazie 76: 342-350 (2021)

doi: 10.1691/ph.2021.1618

La enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2), un elemento clave del sistema renina-angiotensina (RAS), no solo es el objetivo directo de la infección por el virus sars-Cov-2 humano, sino que es al mismo tiempo la raíz de los complejos eventos patogénicos de COVID-19. Desde una perspectiva farmacéutica, varias clases establecidas de medicamentos están involucradas en diferentes fases de la enfermedad. A partir de sus mecanismos de acción conocidos, se espera que pronto se delimite una comprensión integral de COVID-19. Se dispone de un conjunto de medicamentos probados para hacer frente al menos a algunas de las patologías implicadas. Para volver a la vida normal, las vacunas y la amplia consideración de las medidas higiénicas deben complementarse con medicamentos eficaces para tratar las infecciones virales transmitidas por el aire. Los esquemas terapéuticos basados en una comprensión integral de la enfermedad incluirán combinaciones de medicamentos compuestos tanto por fármacos establecidos como por nuevos fármacos actualmente en desarrollo.

1. Fisiología y patología del RAAS y su relevancia en COVID-19

1.1. El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)

El enzima convertidor de angiotensina 2 (ACE2) fue descubierta hace sólo 20 años (Donoghue et al. 2000). Su papel central como molécula clave en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) se estableció completamente hace unos 8 años (Tikellis y Thomas 2012). Desde entonces, el conocimiento cada vez mayor sobre ACE2 y el siguiente eje ACE2/Ang (1-7)/Mas se ha integrado en los esquemas fisiológicos y fisiopatológicos conocidos de la RAAS (Fountain y Lappin 2020).

La hormona peptídica angiotensina II (Ang II) es efector del sistema renina-angiotensina (RAS, como un brazo del RAAS). Generado a partir de su precursor angiotensina I a través de la acción del enzima convertidor de angiotensina (ECA), conduce a la vasoconstricción. Al mismo tiempo, la aldosterona, el efector del segundo brazo del sistema, aumenta el volumen sanguíneo. Como resultado de ambos, la presión arterial aumenta. Por este mecanismo, el RAAS también asegura la homeostasis líquida del cuerpo en general (Crowley et al. 2005). Actuando directamente sobre la pared celular vascular, Ang II y los RAS son capaces de dirigir la sangre a órganos específicos del cuerpo con mayor demanda a través de la vasoconstricción local y la -dilatación, respectivamente (Danilczyk et al. 2004). Ang II promueve la expresión de varias proteínas de unión estrecha (Wosik et al. 2007; Takashina et al. 2020) y el crecimiento de las células del músculo liso vascular, que está en línea con sus efectos vasoconstrictores (Geisterfer et al. 1988; Daemen et al. 1991; Vukelic y Griendling 2014). Los efectos patogénicos de Ang II incluyen la inducción de efectos proateroscleróticos (Candido et al. 2002, 2004; Cassis et al. 2009), disfunción endotelial (vasculitis) (Loot et al. 2009), estrés oxidativo (Lee et al. 2019), inflamación (Chen et al. 1998) y trombosis (Senchenkova et al. 2010). En un estado disfuncional puede eventualmente inducir fibrosis (Geisterfer et al. 1988; Kaschina y

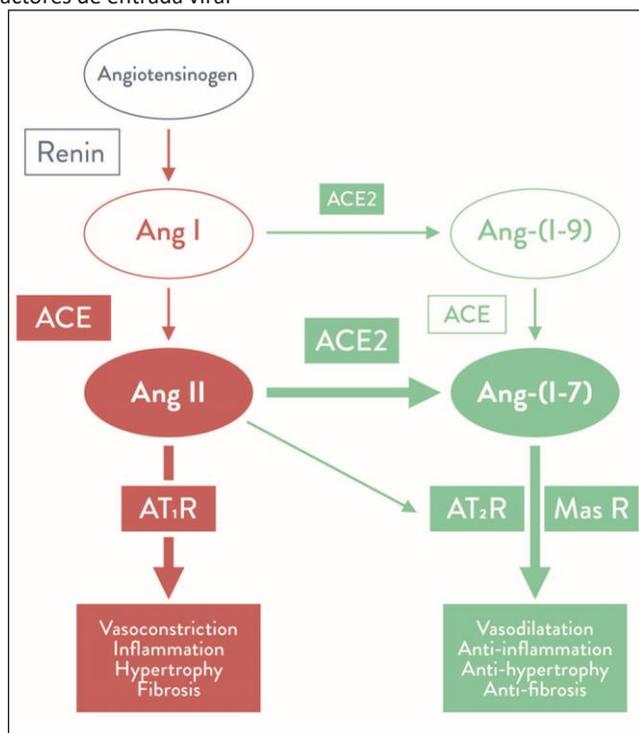
otros, 2000; De Gasparo et al. 2003; Murphy et al. 2015). El RAS representa una red estrictamente regulada. La disfunción en cualquier momento puede conducir a eventos vasculares finales comunes como infartos de corazón o brain, que son la causa más frecuente de muerte humana.

La activación anormal del RAS y la progresión de la enfermedad vascular aterosclerótica están directamente relacionadas (Jacoby y Rader 2003; Johnstone 1994; Lee et al. 1993). La inhibición de Ang II ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento de la hipertensión. Dos de cada cinco clases principales de fármacos recomendadas para el tratamiento de la hipertensión arterial y la prevención de la enfermedad cardiovascular se dirigen al RAS: inhibidores de la ECA (captopril y otros -prils) y ARA(antagonistas de los receptores de angiotensina II: losartán y otros -sartanes, también llamados antagonistas AT o antagonistas AT₁). Tanto los inhibidores de la ECA como los ARP se encuentran entre las clases más utilizadas de fármacos antihipertensivos. Tienen resultados similares y de alta efectividad con respecto a los principales eventos cardiovasculares y los resultados de mortalidad. Los ARB se asocian con tasas de interrupción del tratamiento significativamente más bajas para los eventos adversos que las de todas las demás terapias antihipertensivas (ESC / ESH 2018). En los últimos 40 años probablemente fueron, entre todos los medicamentos, el grupo terapéutico que más contribuyó a la prolongación de la esperanza de vida humana.

1.2. ACE2

Después del descubrimiento de ACE pasaron dos décadas hasta que la contraparte fisiológica ACE2 fue descubierta como un elemento clave adicional de la RAS. ACE2 regula a la baja la actividad de Ang II al escindir la a Ang (1-7), lo que resulta en una reducción de la presión arterial (Turner y Hooper 2002; Rice et al. 2004). Los efectos del producto de degradación Ang (1-7) se oponen a los de Ang II en la vasculatura

(Probstfield et al. 2010; Ferrario et al. 2005). Ang (1–7) muestra propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Probstfield et al. 2010; Ferrario et al. 2005). La interacción entre las dos enzimas ACE – que generan Ang II – y ACE2 – eliminándola por escisión – es de fundamental importancia. El aumento de la presión arterial induce la expresión de ACE2 como contra regulación (Patel et al. 2014; Xia y Lazartigues 2010). Consistentemente, la falta de ACE2 resulta en respuestas fisiológicas y fisiopatológicas de mayores niveles de angiotensina II (Ashraf et al. 2020). Su actividad específica de órganos en las membranas vasculares asegura la homeostasis de la presión arterial, así como la homeostasis de líquidos y electrolitos. El sistema controla el flujo sanguíneo en tejidos y órganos de acuerdo con los requisitos (Patel et al. 2017). ACE2 se expresa diferencialmente en una variedad de órganos y tejidos. Los resultados recientes sobre los patrones de expresión contradicen los hallazgos anteriores (Tipnis et al. 2000; Hamming et al 2004) con respecto al sistema respiratorio y mostraron epitelios respiratorios negativos para ACE2 (Matusiak y Schürch 2020; Hikmet et al 2020; Zou et al. 2020). Los datos incluyen la expresión de cofactores de entrada viral



Esquema 1: Procesamiento enzimático de angiotensina: ECA = enzima convertidora de angiotensina, Ang = angiotensina, AT₁R = subtipo 1 del receptor de angiotensina, AT₂R = subtipo 2 del receptor de angiotensina, Mas R = receptor de ensamblaje mitocondrial

serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), basiginina (BSG, CD147) y furina (Matusiak y Schürch 2020) y riesgo de infección para órganos específicos (Zou et al. 2020). El hecho de que ACE2 esté regulado al alza en las vías respiratorias de los fumadores ha provocado una discusión sobre el efecto del tabaquismo en la infección por COVID-19 (Smith et al. 2020; Matusiak y Schürch 2020). En vista del papel del RAS en la regulación de lflujo sanguíneo a través de la constricción vascular y la dilatación, se esperan diferencias locales y dependientes del tiempo en la dinámica de expresión con respecto a diferentes órganos de todos modos (Roca-Ho et al. 2017) para permitir la adaptación de la presión arterial a través del suministro de

líquidos y electrolitos. Se puede plantear la hipótesis de que el potencial de expresión eficiente inmediata de ACE2 en las membranas vasculares es esencial para los órganos vitales, como los pulmones, los riñones, el corazón y el cerebro, que tienen un requisito de suministro estrictamente controlado. Esto está en línea con el hecho de que en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal se observó una disminución de la expresión de ACE2 (Tikellis et al. 2003; Reich et al. 2008; Soler et al. 2008; Roca-Ho et al. 2017; Matusiak y Schürch 2020).

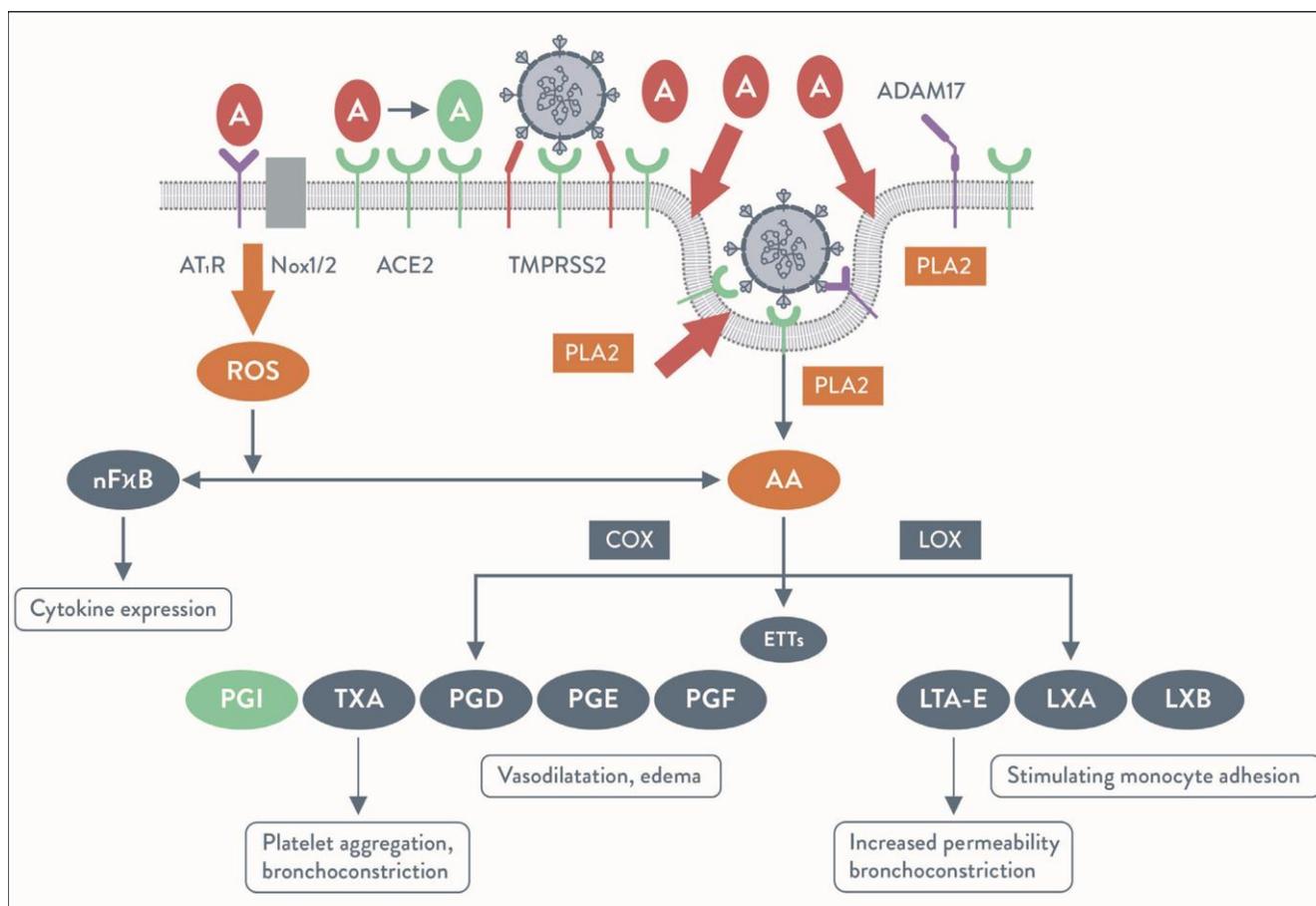
1.3. ACE2 e infección por COVID-19

Con respecto a la infección por COVID-19, la expresión epitelial y endotelial de ACE2 es de eminente. El hecho de que ACE2 sea el punto de unión de la proteína espiga del virus SARS-Cov-2 (Zhou et al. 2020; Hoffmann et al. 2020; Li et al. 2003) ha promovido la enzima a una enorme atención pública. Durante la primera fase de la pandemia en Lombardía se observó que una parte significativa de los pacientes hospitalizados fue tratada con fármacos antihipertensivos. Se reconoció y siguió la correlación entre la medicación antihipertensiva y la infección por COVID-19 (Mancia et al. 2020; Shukla y Banerjee 2021). En COVID19, el equilibrio ACE-ACE2 se desplaza a una actividad ace2 reducida y niveles elevados de Ang II. La compensación por el aumento de la expresión de ACE2 será un proceso fisiológico normal, pero conducirá nuevamente a una mayor oportunidad de ataque viral. Este argumento, utilizado en la discusión sobre la terapia de COVID-19 con bloqueadores de la ECA y ARA, no se confirmó (Sriram e Insel 2020). Ni los inhibidores de la ECA ni los ARB tienen un efecto negativo en el curso de una infección por COVID-19 (Mancia et al. 2020; Ramos 2020). Los esfuerzos de los investigadores y los médicos sobre el uso de estos medicamentos están en marcha, incluidos los estudios sobre los efectos genéticos (Bosso et al. 2020 et ref. citados), para resolver las observaciones parcialmente contradictorias sobre los efectos positivos del tratamiento de pacientes con COVID con antagonistas de AT e inhibidores de la ECA.

Los casos graves de COVID-19 evolucionan a síndrome respiratorio agudo severo (SARS) con hiper-inflamación (tormenta de citoquinas), invasión celular, edema pulmonar masivo y, finalmente, fibrosis. Efectos como la inflamación y la fibrosis están relacionados con el aumento de la actividad de Ang II. Hay evidencia casi auto explicativa de que el ataque del virus a ACE2 va más allá de un proceso infeccioso y perjudicará la función del RAS en general (Abassi et al. 2020). La tragedia específica y la amenaza de la pandemia de Corona está dada por el hecho de que el virus interfiere directamente con ACE2, el importante efector y guardián de la RAS, con un objetivo de perturbar fuertemente el equilibrio del sistema. El impresionante progreso que prolonga la vida en la medicación de los trastornos hipertensivos logrado en las últimas décadas es desafiado por el SARS-Cov-2.

1.4. El síndrome metabólico y el COVID-19

El riesgo de sufrir o incluso morir por una infección por COVID-19 está directamente correlacionado con la edad, los trastornos metabólicos y las enfermedades. Las medidas legales y reglamentarias tienen esto en cuenta, lo cual es correcto desde un punto de vista estadístico. El hecho de que incluso los jóvenes mueran por COVID causa irritación y se percibe como atípico o como consecuencia de mutaciones. Con frecuencia, se encuentra un progreso severo de la enfermedad en pacientes con presión arterial alta, enfermedades crónicas del corazón y los riñones, diabetes y obesidad (Wu y McGoogan 2020; Huang et al. 2020; Wang et al. 2020). **La mayoría de estos trastornos es parte del síndrome metabólico.** Alrededor de la mitad de la población adulta



Esquema 2: El sistema de ácido araquidónico en la infección por SARS-Cov-2: A (en rojo) = angiotensina 2, A (en verde) = angiotensina-(1-7), ACE2 = enzima convertidora de angiotensina 2, AT₁R = subtipo 1 del receptor de angiotensina, TMPRSS2 = transmembrana serina proteasa 2, PLA2 = fosfolipasa 2 (fosfatidilcolina-2-acilhidrasa), Nox1/2 = nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa isoformas 1 y 2, ROS = especies de oxígeno radical, ADAM17 = un dominio de desinturerina y metaloproteína 17, AA = ácido araquidónico, COX = ciclooxigenasa, LOX = lipoxigenasa, EETs = ácidos epoxi-icosatrienoicos, PG = prostaglandina, TXA = tromboxano A, PGI = prostaciclina (prostaglandina)

de los Estados Unidos sufre de hipertensión, y el porcentaje aumenta con la edad (CDC 2019). La situación en otros países industrializados es similar. Se ha reconocido que la aterosclerosis es otro factor patogénico importante que surge de un síndrome metabólico (Mathieu et al. 2006). Al mismo tiempo, se ha demostrado que la expresión de ACE2 se reduce en placas ateroscleróticas establecidas (Sluimer et al. 2008). Como se mencionó anteriormente, la hipertensión y su terapia vinculan el **síndrome metabólico directamente con COVID-19**. Esta correlación apoya la hipótesis de que SARS Cov-2, debido a su punto de acoplamiento ACE 2, puede interferir ampliamente con el RAS en el curso de la enfermedad. La correlación entre el síndrome metabólico y COVID-19 permite una definición basada en datos e independiente de la edad de un paciente de alto riesgo a lo largo de esos criterios diagnósticos, que están bien establecidos para el síndrome metabólico. Independientemente del síndrome metabólico, la función vascular disminuye con la edad, en general. Además, esto está en línea con el riesgo de infección relacionado con la edad con COVID-19.

1.5. Interacción de la RAS con la cascada AA y su relevancia en COVID-19

Cualquier entrada de un patógeno procede por unión a una membrana a través de moléculas de adhesión, expresadas en ambos socios que interactúan. Por interferencia con la membrana celular, una infección generalmente activará la cascada de ácido araquidónico (AA) (Hoxha 2020) e inducirá inflamación. Este mecanismo también tiene lugar en el caso de COVID-19, colocando así al sistema AA en la etiología de COVID-19 (Ripon et al. 2021).

Con la infección por SARS-Cov-2, la interacción entre el RAS y la cascada AA obtiene un impulso severo adicional. Como se mencionó anteriormente, la principal molécula de adhesión del SARS-Cov-2 es la proteína espiga. Su contraparte es Ace2 membranoso. La unión del virus en el lado apical de las membranas de células endoteliales perturbará su integridad en cualquier caso. Se puede plantear la hipótesis, pero aún no se ha demostrado, que la inflamación de la membrana, ya sea preexistente o inducida, también apoyará la adhesión del virus y la progresión de la infección, ya que la inflamación en general induce la expresión de moléculas de adhesión (Meager 1999). En cualquier caso, dos sistemas fisiológicos importantes, el RAS y la cascada AA, convergen en un proceso fisiopatológico conjunto. La integridad alterada de la membrana activará el sistema AA inflamatorio. Al mismo tiempo, el

I), LTA-E = leucotrienos A-E, LX = lipoxina

el equilibrio funcional complejo de ACE y ACE2 (Gaddam et al. 2014) se volverá cada vez más disfuncional. La actividad reducida de la ACE2 membranosa dará lugar a un aumento de los niveles sanguíneos locales de Ang II circulante, promoviendo efectos inflamatorios directos, trombo-génicos y fibrino-génicos, además de la vasoconstricción. La actividad funcional reducida de ACE2 en las membranas de los vasos sanguíneos en otros órganos que no sean el pulmón puede conducir a un exceso local de Ang II en pacientes que sufren de inflamación endotelial (vasculitis). Esto explica los síntomas de la enfermedad y las infecciones de las

personas vulnerables en órganos más allá del pulmón y también es cierto con los vasos cerebrales, que constituyen la barrera hematoencefálica (BBB), apoyando los procesos inflamatorios y trombo génicos y abriendo el camino para la invasión del virus en el cerebro (Reynolds et al. 2021).

Se sabe que Ang II activa directamente la fosfolipasa A2 (PLA2), la enzima que libera AA de la membrana (Jacobs y Douglas 1996; Khan et al. 2016). También se sabe que Ang II activa la membrana NADPH oxidasa (Nox) (Li y Shaw 2003; Nguen Dinh Cat et al. 2013; Drummond y Sobey 2014; Konior et al. 2014; Zimnol 2017; Violi et al. 2020) ya sea directamente o a través del AT₁R (Pendergrass et al. 2009), generando especies reactivas de oxígeno (ROS) (Fernandes et al. 2020), que reaccionarán con AA para inducir la cascada AA. Parece que los mecanismos fisiopatológicos conocidos relacionados con COVID-19, como la disfunción endotelial (Vasculitis), el estrés oxidativo, la inflamación o la trombosis, son el resultado de la superposición de los sistemas RAS y AA (Jin et al. 2020). Se puede esperar que el agravamiento de la inflamación debido a la interacción descrita de estos dos sistemas aumente la estimulación de la rama LOX del sistema AA, causando síntomas graves de inflamación, incluido el síndrome de fuga capilar (Funk y Ardakani 2020). Esta hipótesis está respaldada por los notables resultados terapéuticos alcanzados con el de leucotrienos "Montelukast" en casos graves de COVID-19 (Aigner et al. 2020; Khan et al. 2021). La molécula clave en la cascada de inflamación es el factor de transcripción nF-κB, que desencadena la expresión de una gran cantidad de productos genéticos, principalmente citoquinas inflamatorias, quimiocinas y moléculas de adhesión. Ang II es un activador conocido de nF-κB (Kim et al. 2020). Esta acción se realiza a través de la vía ROS. La tormenta de citoquinas, típica de las formas graves de COVID-19, puede considerarse como una interacción potenciadora de la RAS y la cascada AA.

1.6. COVID prolongado

Después de más de un año desde el inicio de la pandemia, se observa un número creciente de pacientes que sufren síntomas continuos de la enfermedad COVID en una variedad de órganos, llamados COVID prolongado. En vista del papel central de ACE2 para el mantenimiento de la presión arterial en todo el cuerpo, no es en absoluto sorprendente que este punto de ataque se ofrezca igualmente al virus en muchos órganos. La inflamación persistente en otros órganos además del pulmón, como el sistema nervioso, puede provocar efectos secundarios graves y a largo plazo de una infección por COVID-19 como se ve en Long COVID (Wu et al. 2020; Jacobs 2021).

La inflamación endotelial (Vasculitis) al mismo tiempo inducirá la expresión de moléculas de adhesión, provocando así una infección microbiana, en un proceso muy parecido a la acción de los trombocitos. El paso de adhesión prepara la entrada del microorganismo en la célula. La prostaglandina producida por una membrana inflamada atraerá microorganismos, que se unirán al tejido inflamado a través de moléculas de adhesión. En muchos casos, los propios microorganismos están en condiciones de producir prostaglandinas para inducir el "step" o paso inicial de inflamación de los tejidos, lo que resulta en un ciclo autosostenible de inflamación-infección crónica (2020). En relación con una disfunción del BBB, este proceso se ha relacionado con la neurodegeneración (Noe et al. 2020). La persistencia del virus SARS-Cov-2 también podría participar en un proceso crónico de infección vascular-inflamación (Vasculitis)

2. Prevención y terapia del COVID-19

2.1. Diagnóstico

Un diagnóstico de infección por COVID-19 comienza con una prueba PCR positiva, al menos en lo que respecta a la conciencia pública. Desde la perspectiva del paciente, "infección" tiene un significado muy amplio. Hasta el comienzo de la pandemia, la "infección" se distinguía claramente de la "colonización" y se definía por la presencia concomitante de un agente infeccioso y los síntomas relacionados. En 2020, el término "Corona positivo" abarca condiciones que abarcan desde la mera presencia de partículas de ARN y virus inactivados en la boca, la nariz y la garganta, la presencia de virus activos bajo control del sistema inmunológico sin síntomas, hasta la infección leve con síntomas que se asemejan al menos en parte al resfriado común, a la infección grave que requiere hospitalización y, finalmente, al tratamiento de emergencia, una etapa en la que la función de RAS debido al impacto de la infección crea una situación potencialmente mortal.

2.2. Vacunas

El rápido desarrollo de las vacunas contra el SARS-Cov-2, el registro acelerado, la distribución mundial y las vacunas a gran escala de poblaciones enteras es sin duda una de las historias de éxito más impresionantes en la historia mundial de la industria farmacéutica. No es sorprendente que la vacunación contra el SARS Cov-2 sea un tema de discusión pública en varios aspectos, uno de ellos es el aumento de la incidencia de efectos secundarios graves y raros. En general, los proyectos clínicos sobre vacunas son empresas a largo plazo. Con las muertes observadas, se requiere una consideración crítica, porque es dudoso, si esas mujeres jóvenes sanas que murieron por la vacunación contra el SARS-Cov-2 también habrían muerto por COVID-19. Sorprendentemente, las reacciones adversas más graves observadas han sido trombosis letales de la vena cerebral y casos de síndrome de fuga capilar, siendo ambas condiciones extremadamente raras. Estas trombosis se han relacionado con efectos inmunológicos, similares a la trombosis inducida por heparina (McGonagle et al. 2021 3(3); Mc Gonagle et al. 2021 3(5); Greinacher et al. 2021; RKI 2021) En general, la agregación de trombocitos también está relacionada con la actividad de Ang II y las trombosis son un evento secundario típico en un RAS alterado (Senchenkova et al. 2010; Abassi et al. 2020). Se sabe que el RAS altamente regulado y la coagulación de la sangre pueden ser fácilmente perturbados por cambios aparentemente menores en el estilo de vida: el embarazo, el uso de anticonceptivos, el tabaquismo o la obesidad aumentan el riesgo de trombosis (Cushman 2007). **En vista de las complicaciones trombóticas bien conocidas en la infección por COVID-19, no se debe excluir el potencial de eventos adversos trombóticos con la proteína espiga como objetivo de vacunación.** Un anticuerpo contra el pico proteína exhibirá al menos una similitud estructural parcial con el dominio de unión de Ang II en ACE2. Por esta razón, se puede plantear la hipótesis de que tales anticuerpos podrían unirse a Ang II evitando su degradación a (1-7). **Especialmente las consecuencias fisiológicas a largo plazo de tales complejos circulantes y un desequilibrio concomitante del RAS son completamente desconocidas.** Los síndromes de fuga capilar podrían deberse a la inhibición de la expresión de proteínas de unión estrecha o podrían ser el resultado de una inducción en cascada de AA a través de la vía LOX (Funk y Ardakani 2020). **Además, esto podría ser inducido por la persistencia de Ang II, sus complejos con anticuerpos o la deficiencia de Ang (1-7).** Muy disputado desde el principio, se ha presentado más evidencia de que el ARN RS-CoV-2 transcriptasa -inversa puede

integrarse en el genoma de células humanas cultivadas y puede expresarse en tejidos derivados de pacientes (Zhang et al. 2021). **Todavía no está claro si esta observación es de relevancia clínica, si está relacionada con el ARN del virus solo o también podría tener lugar con las vacunas de ARNm.** Aunque existe una baja probabilidad de que este sea el caso o que esto pueda desempeñar un papel en el COVID prolongado, **es obligatoria una evaluación cuidadosa de los efectos secundarios a largo plazo, sobre todo para apoyar la nueva tecnología de vacunaciones de ARNm.**

Todas las vacunas utilizadas actualmente en Europa se dirigen a la proteína espiga del virus (Dai y Goa 2021). Se requiere conocimiento sobre los detalles estructurales para correlacionar las variaciones en su dominio de unión con los efectos adversos de las vacunas. Los estudios comparativos sobre los efectos adversos raros de todas las vacunas en uso, guiados por las agencias reguladoras, podrían contribuir a una aclaración y ayudar a hacer frente a los posibles efectos secundarios. **Esto es importante en vista de la vacunación de toda la población, en el momento de la alimentación de los lactantes.**

2.3. Prevención

La prevención de enfermedades a través de medidas higiénicas es la primera prioridad en el manejo de la enfermedad Corona y otras pandemias virales. Estas medidas comprenden la higiene de las manos, la higiene bucal y la higiene del aire. En la actualidad, la periodontitis inducida por el SARS-Cov-2 es uno de los efectos secundarios más frecuentes de la enfermedad COVID-19 (Marouf et al. 2021). La limpieza dental, las gárgaras y las pastillas antiinflamatorias son medidas muy efectivas de higiene bucal para reducir la carga viral en boca y garganta reduciendo así el riesgo de progresión de la infección. Aunque lo señalan los expertos (por ejemplo, Noe y Sprinzl 2021), la conciencia pública sobre la higiene bucal es demasiado baja debido a la falta de comunicación efectiva. El uso de mascarillas ha demostrado su eficacia al reducir la infección y es la medida más eficaz para prevenir la infección directa uno a uno. **Datos recientes confirman que la infección por aerosoles juega un papel importante en la infección por COVID-19 (Tang et al. 2021).** Dependiendo del grado de actividad, los humanos exhalan aproximadamente 500 L de aire y aún más ingenio en una hora. Los niveles de SARS-CoV-2 en el aliento exhalado de una persona infectada pueden alcanzar los 100.000 a 10.000.000 de copias por metro cúbico, si se asume una frecuencia respiratoria promedio de 12 L/min (Ma et al. 2019). **Una parte significativa esto permanecerá en el aire como aerosol. Por lo tanto, en poco tiempo, una pequeña habitación sin ventilación puede convertirse en un entorno de súper propagación para las personas que permanecen allí en presencia de una persona infectada.** Las pequeñas partículas infecciosas de aerosol en habitaciones sin ventilación que permanecen en el aire durante mucho tiempo son la fuente de infección directa de las vías respiratorias inferiores (Tang et al. 2021). **Crear conciencia sobre la higiene del aire y el control de la calidad del aire (Hobday y Dancer 2013; Kampf et al. 2020; Morawska et al. 2020) son pasos indispensables para evitar confinamientos generales en el futuro.**

Las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior deben considerarse como pasos separados de la infección, este último desencadena casos graves de la enfermedad (Madas et al. 2020). Las infecciones por SARS-CoV-2 en las vías respiratorias superiores mostrarán síntomas parcialmente comparables a otras infecciones de las vías respiratorias virales, como el resfriado común y la gripe. Aunque en la actualidad no existe un medicamento probado para el tratamiento, es aconsejable la aplicación inmediata de remedios caseros existentes y medicamentos de venta libre, sobre todo para reducir la carga viral y evitar la diseminación en las vías respiratorias inferiores. La inhalación de vapores terpenoides antiinflamatorios o

antisépticos también es adecuada para prevenir infecciones o para proporcionar alivio al menos (por ejemplo, Eckes 2020). Tales acciones preventivas, de manera similar a las infecciones virales en general, no se han considerado suficientemente con COVID-19. Sorprendentemente, debido al amplio alcance de las medidas anti-COVID, los medicamentos contra la gripe fueron uno de los grupos de productos en las farmacias con una facturación reducida durante el invierno de 2020 (Porter 2021).

2.4. Terapia médica de la infección por COVID-19

En cuanto a las ciencias y la práctica farmacéutica, la situación relativa a la terapia COVID-19 es al menos decepcionante. Como se describió anteriormente, la etiología de la enfermedad es compleja y está relacionada con varias vías fisiopatológicas. Las medidas terapéuticas son aplicables y necesarias para la prevención, para la infección del tracto respiratorio superior (Lovato et al. 2019; Madas et al. 2020), para infección de la vía aérea acinar (Madas et al. 2020), para infección sistémica (Temgoua et al. 2019), para inflamación (Hoxha 2020), para síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (Khan et al. 2021), para reacciones graves del sistema inmune que alcanzan su punto máximo en una tormenta de citoquinas (Mishra et al 2019, García 2020), para fibrosis (Zou et al, 2021) y para Long COVID, una serie de enfermedades de seguimiento relacionadas con varios órganos (Temgoua et al. 2019; Dennis et al. 2021). A pesar de esta compleja situación, se dispone de un conjunto de medicamentos establecidos para apoyar el tratamiento de muchas de estas patologías de forma inmediata. En este capítulo se realizará una breve encuesta sobre las opciones disponibles. La pandemia de Corona, las regulaciones existentes de la OMS y las agencias reguladoras, que se prevén en el caso de una pandemia, tuvieron un efecto perjudicial. Las ventajas prometidas en la regulación y protección en los mercados bajo condiciones de "primero en llegar primero" provocaron una carrera altamente competitiva entre empresas e instituciones que aspiran a ser los primeros privilegiados en el mercado. Desafortunadamente, las condiciones de esta carrera no se especificaron lo suficiente. En lugar de clasificar las opciones terapéuticas dentro de las categorías mencionadas anteriormente, todo se puso en la canasta "infección por COVID-19". Los antivirales competían con los antipalúdicos y los inmunomoduladores. A partir de un enorme esfuerzo global, apareció una gran variedad de medicamentos registrados potencialmente útiles, complementados por candidatos a medicamentos derivados de proyectos anteriores de I + D y la detección de SARS-Cov-2 de bibliotecas de compuestos. Tomando todos los medicamentos disponibles juntos (Chilamakuri y Agarwal 2021), todavía están lejos de proporcionar una solución terapéutica integral para COVID-19. Mientras tanto, la OMS está enumerando una serie de "deconstructores de mitos" que han estado apareciendo como supuesta solución final para la pandemia y desapareciendo tan rápidamente. (OMS).

2.4.1. Terapia antiviral

Remdesivir hizo la carrera y pareció ser la solución al menos por un momento (Beigel et al. 2020), hasta que la OMS lo declaró ineficaz (Dyer 2020). A pesar de su eficacia limitada, remdesivir es de uso en las primeras etapas de la infección y también se utiliza con frecuencia en regímenes de combinación en la enfermedad en progreso. Después de la exageración y la siguiente decepción con respecto a este medicamento, la atención política se despasó a las estrategias de prueba y las vacunas. Desde entonces, se ha atribuido relativamente poca atención y apoyo al desarrollo de medicamentos efectivos contra covid-19. En vista de las mutaciones continuas del SARS-Cov-2 y el hecho de que no existe una terapia

efectiva contra ninguna infección viral transmitida por el aire, esto parece ser bastante miope. El interés público limitado, numerosos proyectos en busca de medicamentos antivirales están en camino, varios de ellos proyectos de reutilización, otros que comienzan a partir de la detección de bibliotecas de compuestos o apuntan a nuevos objetivos (Frediansyah et al. 2021; Adamson et al. 2021; Krumm et al. 2021). En cualquier caso, los plazos para los fármacos de moléculas pequeñas que abordan nuevos objetivos no proporcionarán éxito a corto plazo debido al complejo proceso de desarrollo clínico de fármacos. El cribado de medicamentos registrados para su uso en COVID-19 ha proporcionado algunos resultados, como el favipiravir (Dabbous et al. 2021; Joshia et al. 2021). Varios otros candidatos, entre ellos molnupiravir (Painter et al. 2021) están en desarrollo. La mayoría de los esfuerzos terapéuticos para la terapia antiviral se dirigen a la replicación del ARN. La inhibición de la proteína procesadora, en particular de las proteasas DEL SARS-CoV-2 PLpro y Mpro, se suman a esto (Luan et al. 2020; Gil-Moles et al. 2020; Kouznetsova et al. 2020, Krumm et al. 2021). Los objetivos basados en el huésped incluyen ACE2, TMPRSS2, furina, cathepsina L y varias quinasas (Gil-Moles et al. 2020). Algunos candidatos al desarrollo, como la genisteína, el resveratrol o el raloxifeno, tienen como objetivo la inhibición de la expresión de proteínas (Hong et al. 2021; Pasquerau et al. 2021; Salman et al. 2020). Cabe esperar que las combinaciones de fármacos que abordan diferentes dianas virales se conviertan pronto en un enfoque prometedor. Entre los proyectos relacionados con la biología, la aplicación terapéutica de ACE2 recombinante soluble es particularmente interesante y ha progresado mucho en el desarrollo clínico (Apeiron 2021). En los géneros, hay que afirmar, que hasta ahora la eficacia de las sustancias antivirales investigadas se limitaba a las primeras fases del COVID-19. Los retrocesos adicionales están relacionados con el uso sistémico de compuestos, lo que dificulta una amplia aplicación en entornos ambulatorios como acción preventiva. La mayoría de los candidatos a medicamentos antivirales no abordan el paso de infección temprana en sí. Los proyectos relacionados con esto deben ir de la mano con medidas generales para la prevención de infecciones.

2.4.2. Medicación de apoyo

En este momento, el tratamiento médico de COVID-19 se limita a medidas de apoyo en casos que muestran un rápido deterioro hasta condiciones que amenazan la vida. La terapia se centra entonces principalmente en el suministro de oxígeno, en la atenuación de una respuesta inmunológica exuberante y en la prevención de la trombosis. Fármacos antitrombóticos (Godino et al. 2021; Maldonado et al. 2020; Vivas et al. 2020) y glucocorticoides (Solinas et al. 2020; Ferrara y Vitiello 2021) se utilizan principalmente. **El estrés oxidativo (Suhail et al. 2020) y la disregulación de la señalización dependiente de Nox se han identificados como un mecanismo potencial para atacar la COVID-19 grave (Damiano et al. 2020).** La **dexametasona**, el primer fármaco probado para reducir la mortalidad (Recovery Collaborative Group 2021) y **los glucocorticoides** en general son muy efectivos para suprimir las reacciones inmunes en las etapas más graves de un curso severo de la enfermedad. Sin embargo, sigue siendo cuestionable, si un uso fuera de etiqueta de **budesonida** en las primeras fases de la enfermedad (Ramakrishnan et al. 2021) o incluso en la prevención, tiene sentido. La supresión conocida de la acción de PLA2 por los glucocorticoides (Bailey 1991) previene la respuesta inflamatoria, pero hace que los pacientes sean aún más susceptibles a la infección (Ellepola y Samanaranayake 2001; Robinson y Morand 2021; Youssef et al. 2016).

El manejo de la tormenta de citoquinas es un desafío particular en el tratamiento de emergencia COVID. Para hacer frente a una producción exagerada de citoquinas proinflamatorias, se

dispone del reclutamiento de macrófagos y granulocitos proinflamatorios (Tufan et al. 2020) una serie de biológicos desarrollados y comúnmente prescritos a personas con enfermedades reumáticas autoinmunes e inflamatorias (González-Gay et al. 2021). Los antagonistas de la interleucina (IL)-6 tocilizumab y sarilumab (Crisafulli et al. 2020), el antagonista de il-1 anakinra (Cron 2021), el inhibidor de JAK baricitinib (Goletti y Cantini 2021), el anticuerpo monoclonal anticu complemento C5a eculizumab (Diurno et al. 2020) y los agentes anti-factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa son los más utilizados entre ellos. La terapia de plasma convaleciente se suma a esto (De Santis et al. 2021).

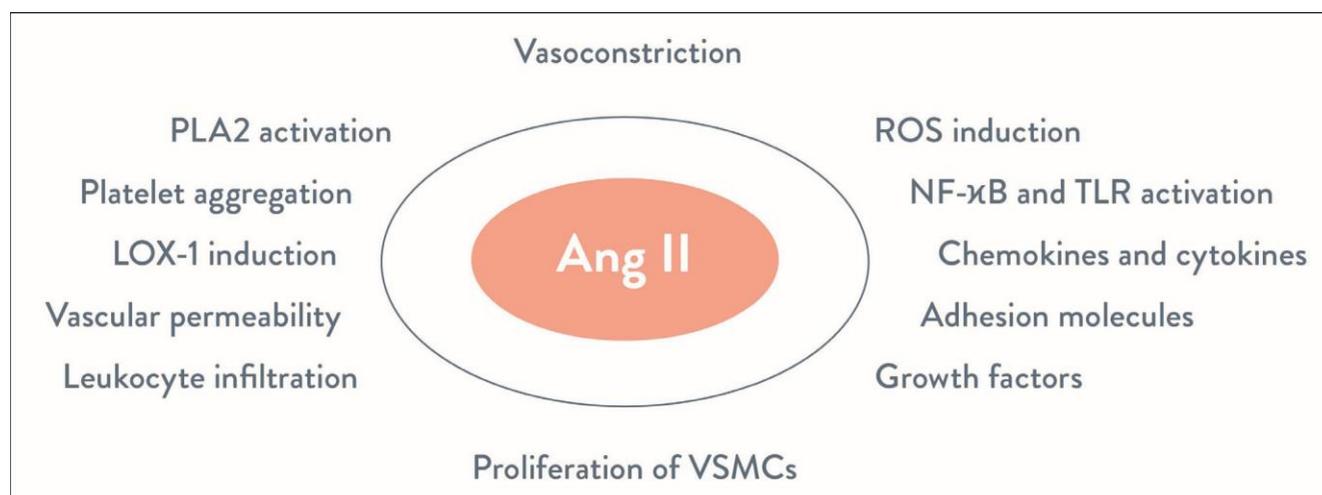
2.4.3. Perspectivas: Enfoques sistémicos para abordar una etiología compleja

Hay un cambio continuo de estrategia en la investigación de fármacos que se aleja de los enfoques de un solo objetivo, en el que el objetivo es obtener una API perfectamente ajustada a un objetivo (preferiblemente nuevo), a los enfoques sistémicos, en los que el objetivo es intervenir con la disfunción de un sistema fisiológico, como la disfunción endotelial (Vasculitis) que acompaña a COVID-19, que ya ha sido reconocida como tal un objetivo sistémico (Jin et al. 2020).

En enfermedades, un enfoque sistémico mediante combinaciones de API es generalmente superior a los compuestos dirigidos a una sola posición en la red. Un nuevo medicamento también puede ser una combinación de API establecidas. Esto proporciona un desarrollo clínico más rápido y rentable debido a un riesgo de seguridad altamente reducido, así como a una eficacia comprobada en los objetivos seleccionados. Tanto la compleja etiología de COVID-19 como el hecho de que exista un conjunto existente de API registradas listas para su uso en hace que un enfoque sistémico sea casi obligatorio. Sin embargo, esto no significa simplemente mezclar API, sino que requiere una cuidadosa combinación y observación de los resultados. La etiología y la progresión de una infección por COVID-19 parecen estar dominadas por la acción conjunta del RAS disfuncional con el sistema AA. Por lo tanto, en la adición a los antiinfecciosos (antivirales), entra en juego la aplicación de las siguientes tres clases distintas de terapias existentes, incluidas sus combinaciones: medicamentos antiinflamatorios (AINE, inhibidores de LOX), inmunomoduladores (glucocorticoides, biológicos) y fármacos antihipertensivos (inhibidores de la ECA y ARA). Sobre la base de una mejor comprensión de la etiología de la enfermedad en todas sus fases, los medicamentos se pueden diseñar rápidamente a partir del conjunto existente de API para complementarse y optimizarse aún más con nuevos compuestos. Algunas consideraciones al respecto se dan a continuación:

Con respecto a la inflamación, además de los glucocorticoides,

compuestos. Recientemente se ha demostrado que los



Esquema 3: Efectos de la angiotensina II: Ang II = angiotensina II, LOX-1 = lipoxigenasa 1, PAI-1 = inhibidor del activador del plasminógeno-1, PLA2 = fosfolipasa A2, NFκB = factor nuclear 'kappa-potenciador de la cadena ligera' de las células B activadas, TLR = receptor tipo toll, VSCM = célula del músculo liso vascular

también los AINE, por ejemplo, el **ibuprofeno** (Smart et al. 2020), han demostrado **ser seguros** (Drake et al. 2021). **Reducen la inflamación, alivian el dolor y previenen la agregación de trombocitos.** También podría ser útil al prevenir la progresión de la infección en las primeras etapas de la enfermedad debido a su capacidad para suprimir las moléculas de adhesión de células endoteliales, que están elevadas en pacientes con COVID-19 (Tong et al. 2020; Li et al. 2021). La adhesión celular también es promovida por el factor von Willebrand (Dejana et al. 1989). En casos graves de enfermedad COVID-19, se ha observado una activación aguda y sostenida de células endoteliales por el péptido de este factor (Ward et al. 2021), un hallazgo que abre opciones terapéuticas adicionales (Gragnano et al. 2017). Como se mencionó anteriormente, el inhibidor **de LOX (leucotrienos) Montelukast** demostró ser efectivo en el tratamiento de casos graves de COVID-19 (Aigner et al. 2020).

El uso de fármacos antihipertensivos (inhibidores de la ECA y AR) ha sido analizado anteriormente (Mancia et al. 2020; Shukla y Banerjee 2021). El hecho de que exista un vínculo directo entre Ang II, el principal impulsor de COVID-19, y los síntomas del curso severo de la enfermedad COVID-19 merece una atención particular. Las combinaciones de medicamentos antihipertensivos medicamentos antiinflamatorios pueden proporcionar opciones para el tratamiento y la prevención de un resultado letal de una infección por COVID-19.

La aplicación **de compuestos de oro** en la terapia COVID-19 (Gil-Moles et al. 2020; He et al. 2020; Rothan et al. 2020) así parece ser un enfoque prometedor. El oro es un elemento muy poco reactivo, con excepción de su alta afinidad con los átomos de azufre. Estos se encuentran ampliamente distribuidos en el cuerpo, preferiblemente en dominios ricos en cisteína de proteínas reactivas. Además, los iones de oro son cationes fuertes, capaces de reemplazar a otros metales en posiciones catalíticas de enzimas (Gil-Moles et al. 2020). Como resultado de estos efectos, los medicamentos de oro (por ejemplo, aurotioglucosa, aurotiomalato y auranofina) ejercen selectivamente efectos fisiológicos atenuantes en los objetivos específicos en el cuerpo. Con nF-κB siendo su objetivo preferido, el uso tradicional de medicamentos de oro como medicamentos antirreumáticos está mecánicamente justificado (Williams et al. 1992). Su actividad antiviral y antibacteriana reportada (Okada et al. 1993; Elkashif y Seleem 2020) crean un perfil farmacológico único para esta clase de

compuestos de oro también se dirigen específicamente a la proteína espiga del SARS-Cov-2 y otros componentes funcionales de este virus (Gil-Moleset al. 2020; He et al. 2020; Rothan et al. 2020). Dado que los compuestos de oro abordan por igual la infección, la inflamación y la inmunomodulación, los tres sistemas dominantes de la patología COVID-19, podrían proporcionar opciones terapéuticas prometedoras.

Los extensos esfuerzos de investigación contribuyen casi a diario a una mejor comprensión de la enfermedad COVID-19. El número de más de 4000 estudios clínicos relacionados con covid-19, enumerados por la OMS, es una prueba de la impresionante actividad mundial de la comunidad investigadora para luchar contra el pandémico (OMS 2021). El conjunto existente y de rápido desarrollo de compuestos activos contra los diferentes aspectos patológicos de COVID-19 brindará oportunidades para desarrollar terapias combinadas eficientes si se basan en un concepto terapéutico coherente.

3. Conclusiones

Desde siempre, la tarea farmacéutica ha sido aplicar la mejor medicación disponible a los pacientes, comprender los mecanismos farmacológicos subyacentes y mejorar el **"conocimiento de los medicamentos"**. Con COVID-19, varios sistemas fisiológicos de alta relevancia en la farmacoterapia se fusionan en una sola enfermedad. ACE2, el objetivo inmediato de la infección es al mismo tiempo la raíz de los eventos patogénicos que resultan en formas graves de COVID-19. Ang II es el principal impulsor hacia las etapas severas. No es sorprendente que el uso de los fármacos existentes que interfieren con uno u otro de los sistemas fisiológicos implicados, en principio sea de forma lenta y moderada. Sin embargo, el éxito terapéutico seguirá siendo limitado, a menos que se tome en cuenta el **carácter multifactorial de la enfermedad COVID-19**. Para llegar a la normalidad en la vida cotidiana, la atención cuidadosa de las medidas higiénicas es tan importante como las vacunas. La necesidad urgente de una terapia eficaz de la COVID-19 y enfermedades virales similares con potencial para convertirse en una pandemia puede basarse en amplios conocimientos teóricos y medicamentos seguros, pero requiere más esfuerzos concertados.

Conflicto de intereses: CRN y MNL están involucrados en proyectos relacionados con la prevención y la terapia de COVID-19, pero no ven un conflicto de intereses.

Sabine Publig por la valiosa información relacionada con el tratamiento de COVID-19 en unidades de emergencia.

Referencias

- Abassi Z, Higazi AAR, Kinaneh S, Armaly Z, Skorecki K, Heyman SN (2020) ACE2, infección por COVID-19, inflamación y coagulopatía: piezas faltantes en el rompecabezas. *Fisioterapia frontal* 11: 574753.
- Adamson CS, Chibale K, Goss RJM, Jaspars M, Newman DJ, Dorrington RA (2021) Descubrimiento de fármacos antivirales: preparación para la próxima pandemia. *Chem Soc Rev* 50: 3647-3655.
- Aigner L, Pietrantonio F, Bessa de Sousa DM, Michael J, Schuster D, Reitsamer HA, Zerbe H, Studnicka M (2020) El antagonista del receptor de leucotrienos montelukast como potencial terapéutico de COVID-19. *Frontal Mol Biosci* 7: 400.
- Apeiron-biologics (2021) Nuestro-trabajo-sobre-un-potencial-fármaco-candidato-para-r-covid-19. www.apeiron-biologics.com.
- Bailey JM (1991) Nuevos mecanismos para los efectos de los glucocorticoides antiinflamatorios. *Biofactores* 3: 97-102.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh MD, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, Babiker AG, Pett S, Neaton JD, Burgess TH, Bonnett T, Green M, Makowski M, Osinusi A, Nayak S, Lane HC, ACTT-1 Miembros del Grupo de Estudio (2020) Remdesivir para el tratamiento de Covid-19 - informe final. *N Engl J Med* 383: 1813-1826.
- Bosso M, Thanaraj T A, Abu-Farha M, Alanbaei M, Abubaker J, Al-Mulla F (2020) Las dos caras de ACE2: el papel del receptor ACE2 y sus polimorfismos en la hipertensión y COVID-19. *terapia molecular: Métodos Clin Devel* 18: 321-327.
- Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z, Nesteroff SP, Burns WC, Twigg SM, Dilley RJ, Cooper ME, Allen TJ (2002) Prevención de la aterosclerosis acelerada por inhibición de la enzima convertidora de angiotensina en ratones diabéticos con deficiencia de apolipoproteína E. *Circulación* 106: 246-253.
- Candido R, Allen TJ, Lassila M, Cao Z, Thallas V, Cooper ME, Jandeleit-Dahm KA (2004) Irbesartán pero no amlodipino suprime la diabetes asociada a la aterosclerosis. *Circulación* 109: 1536-1542.
- Cassis LA, Gupte M, Thayer S, Zhang X, Charnigo R, Howatt DA, Rateri DL, Daugherty A (2009) La infusión de Ang II promueve los aneurismas aórticos abdominales independientes de aumento de la presión arterial en ratones hipercolesterolémicos. *Am J Physiol* 296: H1660-H1665.
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos, Atlanta, GA. (2019) Prevalencia estimada, tratamiento y control de la hipertensión entre los adultos estadounidenses: "https://millionhearts.hhs.gov / data-reports / hypertension-prevalence.html".
- Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM (1998) Angiotensina II induce la expresión génica de la proteína quimioattractante monocitos-1 en ratas células del músculo liso vascular. *Circ Res* 83: 952-959.
- Chilamakuri R, Agarwal S. (2020) COVID-19: Características y Terapéutica. *Celdas* 10: 206.
- Crisafulli S, Isgrò V, La Corte L, <https://link.springer.com/article/10.1007/s40259020-00430-1> - auth-Fabiola-Atzeni Atzeni F, Trifiro G (2020) Papel potencial de un fármaco ti-interleucina (IL)-6 en el tratamiento de COVID-19: justificación, evidencia clínica y riesgos. *BioDrogas* 34: 415-422.
- Cron RQ (2021) Tormenta de citoquinas COVID-19: dirigida a la citoquina apropiada. *Lancet Rheumatol* 3(4): doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00011-4.
- Crowley SD, Gurley SB, Oliverio MI, Pazmino AK (2005) Distintos roles para el riñón y los tejidos sistémicos en la regulación de la presión arterial por el sistema renina-angiotensina. *J Clin Invest* 115: 1092-1099.
- Cushman M (2007) Epidemiología y factores de riesgo para latrombosis del venou. *Semin Hematol* 44: 62-69.
- Dabbous HM, Abd-El salam S, El-Sayed MH, Sherief AF, Ebeid FFS, El Ghafar MSA, Soliman S, Elbahnasawy M, Badawi R, Tageldin MA (2021) Eficacia de favipiravir en el tratamiento de COVID-19: un estudio aleatorizado multicéntrico. *Arco Virol* 166: 949-954.
- Dai L, Gao GF (2021) Dianas virales para vacunas contra el COVID-19. *Nat Rev Immunol* 21: 73-82.
- Damiano S, Sozio C, La Rosa G, Santillo M (2020) Desregulación de la señalización dependiente de NOX en COVID-19 grave: pistas para tratamientos efectivos. *Front Cell Infecta Microbiol* 10: 608435.
- Danilczyk U, Eriksson U, Oudit GY, Penninger JM (2004) Funciones fisiológicas de la enzima convertidor de angiotensina 2. *Cell Mol Life Sci* 61: 2714-2719.
- De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T (2000) International Union of pharmacology. XXIII. Los receptores de angiotensina II. *Farmacol Rev* 52: 415-472.
- Dejana E, Lampugnani MG, Giorgi M, Gaboli M, Federici AB, Ruggeri ZM, Marchisio PC (1989) El factor Von Willebrand promueve la adhesión de las células endoteliales a través de un mecanismo Arg-Gly-Asp-dependent. *Célula J Biol* 109: 367-375.
- Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, Crooks M, Gabbay M, Brady M, Hishmeh L, Attree E, Heightman M, Banerjee R, Banerjee AJ, en nombre de los investigadores del estudio COVERSCAN, et al. (2021) Deterioromultísico en individuos de bajo riesgo con síndrome post-COVID-19: un estudio prospectivo basado en la comunidad. *BMJ Abierto* 11: e048391.
- De Santis GC, Mendrone A, Langhi D Jr, Covas DT, Fabron A Jr, Cortez A, Dinardo CL, Ubiali E, Marques J Jr, Bordin JO, Rugani MA (2021) Pautas sugeridas para la terapia con plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19. *Células transfusas hematoles Ther* doi: 10.1016/j.htct.2021.03.001.
- Diurno F, Numis FG, Porta G, Cirillo F, Maddaluno S, Ragozzino A, De Negri P, Di Gennaro C, Pagano A, Allegorico E, Bressy L, Bosso G, Ferrara A, Serra C, Montisci A, D'Amico M, Schiano Lo Morello S, Di Costanzo G, Tucci AG, Marchetti P, Di Vincenzo U, Sorrentino I, Casciotta A, Fusco M, Buonerba C, Berretta M, Ceccarelli M, Nunnari G, Diessa Y, Cicala S, Facchini G (2020) Tratamiento con eculizumab en pacientes con COVID-19: resultados preliminares de la vida real ASL Napoli 2 Nord experience. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 24: 4040-4047.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E et al (2000) Una nueva enzima convertidora de angiotensina relacionada con la

- carboxipeptidasa (ACE2) convierte la angiotensina I en angiotensina 1–9. *Circ Res* 87: E1–E9.
- Drake TM, Fairfield CJ, Pius R, Knight SR, Norman L, Girvan M, Hardwick HE, Docherty AB, Thwaites RS, Openshaw PJM, Baillie JK, Harrison EM, Semple MG, para los investigadores de ISARIC4C. (2021) Uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos y resultados de COVID-19 en la cohorte DEL REINO UNIDO del Protocolo de cterización clínica de CHARARICISARIC: un estudio de cohorte prospectivo emparejado. *Lancet Rheumatol* [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00104-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00104-1) VerEn línea/Comentario [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00144-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00144-2).
- Drummond GR, Sobey CG (2014) NADPH oxidasas endoteliales: ¿qué NOX atacar en la enfermedad vascular? *Tendencias Endocrinol Metab* 25: 452-463.
- Dyer O (2020) Covid-19: Remdesivir tiene poco o ningún impacto en la supervivencia, según muestra el ensayo de la OMS. *BMJ* 371: m4057.
- Eckes T (2020) Richtig inhalieren – so geht's. *Apothekenumschau* 30.07.2020.
- Elkashif A, Seleem MN (2020) Investigación de la actividad antibacteriana de auranofina y análogos que contienen oro contra *Neisseria gonorrhoeae* multirresistente. *Sci Rep* 10: 5602.
- Ellepolá AN, Samaranyake LP (2001) Inhalational and topical steroids, and oral candidosis: a mini review. *Dis oral* 7: 211-216.
- European Society of Cardiology (2018) ESC/ESH GUIDELINES for the management of arterial hypertension. *Eur Corazón J* 39: 3021-3104.
- Ferrara F, Vitiello A (2021) Eficacia de glucocorticoides sintéticos en endotelitis COVID-19. *Archi Farmacol* 394: 1003-1007 de Naunyn-Schmiedeberg.
- Fernandes IG, de Brito CA, Dos Reis VMS, Sato MN, Pereira NZ (2020) SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios: ¿Qué tiene que ver el estrés oxidativo con él? *Oxid Med Cell Longev* 2020: 8844280.
- Ferrario CM, Trask AJ, Jessup JA (2005) Avances en los roles bioquímicos y funcionales de la enzima convertidor de angiotensina 2 y angiotensina-(1-7) en la regulación de la función cardiovascular. *Am J Physiol* 289: H2281-H2290.
- Frediansyah A, Tiwari R, Sharun K, Dhama K, Harapan H (2021) Antivirales para COVID-19: unarevisión crítica. *Clin Epidemiol Glob Salud* 9: 90-98.
- Fuente JH, Lappin SL (2021) Fisiología, Sistema Renin Angiotensina. [Actualizado el 27 de julio de 2020]. En: *StatPearls* [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470410/>.
- Funk CD, Ardakani A (2020) Una estrategia novedosa para mitigar la respuesta hiperinflamatoria a covid-19 dirigiéndose a los leucotrienos. *Farmacol Frontal* 11: 1214.
- Gaddam RR, Chambers S, BhatiaInflamm M (2014) ACE y ACE2 en la inflamación: una historia de dos enzimas. *Objetivos de medicamentos para la alergia* 13: 224-234.
- García LF (2020) Respuesta inmune, inflamación y espectro clínico de covid-19. *Inmunol frontal* 11: 1441
- Geisterfer A, Peach MJ, Owens GK (1988) Angiotensina II induce hipertrofia, no hiperplasia, de células muscul lisas aórticas cultivadas. *Circ Res* 62: 749–756.
- Gil-Moles M, Basu U, Büssing R, Hoffmeister H, Türck S, Varchmin A, Ott I (2020) Gold metalodrugs to target coronavirus proteins: inhibitory effects on the spike-ACE2 interaction and on PLpro protease activity by auranofin and gold organometallics. *Chem Eur J* 26: 15140-15144.
- Godino C, Scotti A, Maugeri N, Mancini N, Fominskiy E, Margonato A, Landoni G (2021) Terapia antitrombótica enpacientes con COVID-19? - Justificación y evidencia. *Int J Cardiología* 324: 261-266.
- Goletti D, Cantini F (2021) Terapia con baricitinib en la neumonía por Covid-19: una necesidad insatisfecha satisfecha. *N Engl J Med* 384: 867-869.
- González-Gay MA, Castañeda S, Ancochea J (2021)Terapia biológica en COVID-19. *Archivos de Bronconeumología* 57 (Suppl 1): 1–2.
- Gagnano F, Sperlongano S, Golia E, Natale F, Bianchi R, Crisci M, Fimiani F, Pariggiano I, Diana V, Carbone A, Cesaro A, Concilio C, Limongelli G, Russo M, Calabrò P (2017) El papel del factor von Willebrand en la inflamación vascular: de la patogénesis a la terapia dirigida. *Mediadores Inflamm* 2017: 5620314.
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goo H (2004) Distribución tisular de la proteína ACE2, el receptor funcional fo coronavirus sars. Un primer paso para entender la patogénesis del SARS. *J Pathol* 203: 631-637.
- He Z, Ye F, Du Z, Zhang C, Zhao W, Gao Y, Yuan Q, Gao F, Dong Y, Fan J, He B, Cao P, Gao X, Gao X, Sun B, Zhao J, Qi J, Jiang H, Tan W, Gong Y, Gao X(2020) Extinción de COVID-19: inhibición sinérgica de un solo compuesto de replicación del SARS-CoV-2 y supresión directa de citoquinas inflamatorias in vitro/vivo. *bioRxiv* 2020.10.16.342097.
- Hikmet F, Méar L, Edvinsson A, Micke P, Uhlén M, Lindskog C (2020) El perfil de expresión proteica de ACE2 en tejidos humanos. *Mol Syst Biol* 16: e9610.
- Hobday RA, Dancer SJ (2013) Roles de la luz solar y la ventilación natural para controlar la infección: perspectivas históricas y actuales. *J Hosp Infect* 84: 271-282.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S (2020) La entrada de células del SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por una inhibición de proteasa clínicamente probada. *Cell* 181: 271-280.
- Hong S, Chang J, Jeong K, Lee W (2021) Raloxifeno como opción de tratamiento para las infecciones virales. *J Microbiol* 59: 124-131.
- Hoxha M (2020) ¿Qué pasa con COVID-19 y la vía del ácido araquidónico? *Eur J Clin Pharmacol* 76: 1501-1504.
- Huang R, Zhu L, Xue L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J, Zhang B, Xu T, Ji F, Zhao Y, Cheng J, Wang Y, Shao H, Hong S, Cao Q, Li C, Zhao, X, Zou L, Sang D, Wu C (2020) Hallazgos clínicos de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 en la provincia de Jiangsu, China: un estudio retrospectivo del centro multi. *PLoS Negl Trop Dis* 14: e0008280
- Jacobs JJJ (2021) Las infecciones persistentes por SARS-2 contribuyen a la COVID-19 prolongada. *Hipótesis Med* 149: 110538.
- Jacobs LS, Douglas JG (1996) El subtipo de receptor de angiotensina II tipo 2 media la señalización de fosfolipasa A2-dependiente en células epiteliales tubulares proximales de conejo. *Hipertensión* 28: 663-668.
- Jacoby DS, Rader DJ (2003) Sistema renina-angiotensina y enfermedad aterotrombótica: de los genes al tratamiento. *Arch Int Med* 163: 1155-1164.

- Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G (2020) Activación y disfunción endotelial en COVID-19: de los mecanismos básicos a los posibles enfoques terapéuticos. *Sig Transduct Target Ther* 5: 293.
- Johnston CI (1994) Enzima convertidora de angiotensina tisular en hipertrofia cardíaca y vascular, repetición de aire y remodelación. *Hipertensión* 23: 258-268.
- Joshia S, Parkar b, Ansari A, Vorad A, Talware D, Tiwaskarf M, Patilg S, Barkateh H (2021) Papel del favipiravir en el tratamiento de COVID-19. *Int J Infect Dis* 102: 501-508.
- Kampf G, Brüggemann Y, Kaba HEJ, Steinmann J, Pfaender S, Scheithauer S, Steinmann E (2020) Fuentes potenciales, modos de transmisión y eficacia de las medidas de prevención contra el SARS-CoV-2. *J Hosp Infect* 106: 678-697.
- Kaplotis S, Sengoelge G, Sperr WR, Baghestanian M, Quehenberger P, Bevec D, Li SR, Menzel EF, Mühl A, Zapolska D, Virgolini I, Valent P, Speiser W (1996) El ibuprofeno inhibe la expresión dependiente de pirógenos de VCAM-1 e ICAM-1 en células endoteliales humanas. *Vida Sci* 58: 2167-2181.
- Kaschina E, Unger T (2003) Receptores de angiotensina AT1/AT2: regulación, señalización y función. *Prensa de sangre* 12: 70-88.
- Khan AR, Misdary C, Yegya-Raman N, Kim S, Narayanan N, Siddiqui S, Salgame P, Radbel J, Groote F, Michel C, Mehnert J, Hernandez C, Braciale T, Malhotra J, Gentile MA, Jabbour SK. (2021) Montelukast en pacientes hospitalizados diagnosticados con COVID-19. *J Asma* doi: 10.1080/02770903.2021.1881967.
- Khan NS, Song CY, Thirunavukkarasu S, Fang XR, Bonventre JV, Malik KU (2016) La fosfolipasa citosólica A₂ α es esencial para la disfunción renal y el daño de los órganos finales asociado con la hipertensión inducida por angiotensina II. *Am J Hipertensión* 29: 258-265.
- Kim JM, Heo HS, Ha YM, Ye BH, Lee EK, Choi YJ, Yu BP, Chung HY (2012) Mecanismo de la participación de Ang II en la activación de NF-κB a través de la fosforilación de p65 durante el envejecimiento. *Edad (Dordr)* 34: 11-25.
- Konior A, Schramm A, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ (2014) NADPH oxidasas en patología vascular. *Señal Redox Antioxidido* 20: 2794-2814.
- Kouznetsova VL, Zhang A, Tatineni M, Miller MA, Tsigelny IF (2020) Potencial proteasa similar a la papaína COVID-19 PLpro inhibidores: reutilización de medicamentos aprobados por la FDA. *PeerJ* 8: e9965.
- Krumm ZA, Lloyd GM, Francis CP, Nasif LH, Mitchell DA, Golde TE, Giasson BI, Xia Y (2021) Dianas terapéuticas de precisión para COVID-19. *Virology* 18: 66.
- Li JM, Shah AM (2003) Mecanismo de activación endotelial de la NADPH oxidasa por angiotensina II. Función de la subunidad p47phox. *J Biol Chem* 278: 12094-12100.
- Li L, Huang M, Shen J, Wang Y, Wang R, Yuan C, Jiang L, Huang M (2021) Los niveles séricos de la molécula de adhesión de células endoteliales plaquetarias solubles 1 en pacientes con COVID-19 están asociados con la gravedad de la enfermedad. *J Infect Dis* 223: 178-179.
- Li W, Moore MJ, Vasileva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, Somasundaran M, Sullivan JL, Luzuriaga K, Greenough TC, Choe H, Farzan M (2003) La enzima convertidora de angiotensina 2 es un receptor funcional para el coronavirus SARS. *Naturaleza* 426: 450-454.
- Loot AE, Schreiber J G, Fisslthaler B, Fleming I (2009) La angiotensina II afecta la función endotelial a través de la fosforilación de tirosina de la óxido nítrico sintasa endotelial. *J Exper Med* 206: 2889-2896.
- Lovato A, de Filippis C, Marioni G (2020) Síntomas de las vías respiratorias superiores en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Am J Otolaryngol* 41: 102474.
- Luan B, Huynh T, Cheng X, Lan G, Wang HR (2020) Apuntando a las proteasas para el tratamiento de COVID-19. *J Proteome Res* 19: 4316-4326.
- Ma J, Qi X, Chen H, Li X, Zhang Z, Wang H, Sun L, Zhang L, Guo J, Morawska L, Grinshpun SA, Biswas P, Flagan RC, Yao M (2020) Enfermedad por coronavirus 2019 Los pacientes en etapas más tempranas exhalan millones de coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 por hora. *Clin Infect Dis* 2020: 1-3.
- McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, Meaney J, Watad A (2021) Vasculitis COVID-19 y nueva vasculitis imita. *Lancet Rheumatol* 3: e224-e233.
- McGonagle D, Bridgewood C, Ramanan AV, Meaney J, Watad A (2021) COVID-19: angiotensina II en desarrollo de inmunotrombosis pulmonar e imitaciones de vasculitis - respuesta del autor. *Lancet Rheumatol* 3: e326.
- Madas BG, Furi P, Farkas Á, Nagy A, Czitrovsky A, Balásházy I, Schay GG, Horváth A (2020) Distribución por deposición del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) en las vías respiratorias humanas tras la exposición a gotitas generadas por la tos y partículas de aerosol. *Sci Rep* 10: 22430.
- Maldonado E, Tao D, Mackey, K (2020) Terapias antitrombóticas en la enfermedad COVID-19: una revisión sistemática. *J Gen Intern Med* 35: 2698-2706.
- Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G (2020) *N Engl J Med* 382: 2431-2440.
- Marouf N, Cai W, Said KN, Daas H, Diab H, Chinta VR, Hssain AA, Nicolau B, Sanz M, Tamimi F (2021) Asociación entre periodontitis y gravedad de la infección por COVID-19: un estudio de caso-control. *J Clin Periodontol* 48: 483-491.
- Mathieu P, Pibarot P, Després JP (2006) Síndrome metabólico: la señal de peligro en la aterosclerosis. *Vasc Health Risk Manag* 2: 285-302.
- Matthews PC, Donnelly LE, Simpson JL, Baker JR, Fadaei NT, Peterson S, Bengtsson T, Barnes PJ, Russell REK, Bafadhel M (2021) Budesonida inhalada en el tratamiento de COVID-19 temprano (STOIC): un ensayo controlado de fase 2, abierto, randomizado. *Lancet Respir Med* [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00160-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00160-0). Comentario [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00171-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00171-5) Versión corregida thelancet.com 14 de abril de 2021.
- Matusiak M, Schürch CM (2020) Expresión de los receptores de entrada al SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio de individuos sanos, fumadores y asmáticos. *Respir Res* 21: 252.
- Meager A (2017) Regulación de citoquinas de la expresión de moléculas de adhesión celular en la inflamación. *Factor de crecimiento de citoquinas Rev* 10: 27-39.
- MedRxiv (15 de octubre de 2020) versión Medicamentos antivirales reutilizados para COVID-19 – Resultados provisionales del ensayo SOLIDARITY de la OMS Consorcio de ensayos solidarios de la OMS.
- Min, Lee A, Bohm M, Paul M, Ganten D (1993) Sistemas de renina angiotensina tisular: su papel en la enfermedad cardiovascular. *Circulación* 87: IV7-IV13.

- Mishra KP, Singh AK, Singh SB (2020) Hiperinflamación y generación de respuesta inmune en COVID-19. *Neuroimmunomodulation* 27: 80-86.
- Morawska L, Tang JW, Bahnfleth W, Bluysen PM, Boerstra A, Buonanno G, Cao J, Dancer S, Floto A, Franchimon F, Haworth C, Hogeling J, Isaxon C, Jimenez JL, Kurnitski J, Li Y, Loomans M, Marks G, Marr LC, Mazzarella L, Melikov AK, Miller S, Milton DK, Nazaroff W, Nielsen PV, Noakes C, Peccia J, Querol X, Sekhar C, Seppänen O, Tanabe SI, Tellier R, Tham KW, Wargocki P, Wierzbicka A, Yao M (2020) ¿Cómo se puede minimizar la transmisión aérea de COVID-19 en interiores? *Environ Int* 142: 105832.
- Murphy AM, Wong AL, Bezuhly M (2015) Modulación de la señalización de la angiotensina II en la prevención de la fibrosis. *Reparación de tejidos de fibrogénesis* 8: 7.
- Nguyen Dinh Cat A, Montezano AC, Burger D, Touyz RM (2013) Angiotensina II, NADPH oxidasa y redox sirviendo en la vasculatura. *Señal Redox Antioxidante* 19: 1110-1120.
- Noe CA, Sprinzl G (2021) COVID-19: Spezielle Aspekte der Mund-Rachen-Hygiene. *Apotheker Krone* 1: 40-41.
- Noe CR, Noe-Letschnig M, Handschuh P, Noe CA, Lanzenberger R (2020) Disfunción de la barrera hematoencefálica: un paso clave en la neurodegeneración y la demencia. *Neurosci* de Envejecimiento Frontal 12: 185.
- Noe-Letschnig M (2020) Rezidivierende Vulvovaginalcandidose: Überblick und Ausblick. *Jatros Gynäkologie und Geburtshilfe* 1-2: 6-8.
- Okada T, Patterson BK, Ye SQ, Gurney ME. (1993) Los aurotiolatos inhiben la infección por VIH-1-Tivity por oro(I) ligando intercambio con un componente de la superficie del virión. *Virología* 192: 631-642.
- Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, Morin MJ, Szewczyk LJ, Painter GR (2021) Seguridad humana, tolerabilidad y farmacocinética de molnupiravir, un nuevo agente antiviral oral de amplio espectro con actividad contra el SARS-CoV-2. *Agentes antimicrobianos Chemother* 65: e02428-20.
- Pasquereau S, Nehme Z, Haidar Ahmad S, Daouad F, Van Assche J, Wallet C, Schwartz C, Rohr O, Morot-Bizot S, Herbein G (2021) El resveratrol inhibe la replicación in vitro del coronavirus HCoV229E y SARS-CoV-2. *Virus* 13: 354.
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T (2017) Renina-angiotensina-aldosterona (RAAS): El sistema ubico para la homeostasis y las patologías. *Biomed Pharmacother* 94: 317-325.
- Patel SK, Velkoska E, Freeman M, Wai B, Lancefield TF, Burrell LM (2014) From gene to protein-experimental and clinical studies of ACE2 in blood pressure control and arterial hypertension. *Fisioterapia frontal* 5: 227.
- Pendergrass KD, Gwathmey TM, Michalek RD, Grayson JM, Chappell MC (2009) El receptor de angiotensina II-AT1 estimula las especies reactivas de oxígeno dentro del núcleo celular. *Biochem Biophys Res Comm* 384: 149-154.
- Pinto BGG, Oliveira AER, Singh Y, Jimenez L, Gonçalves ANA, Ogava RLT, Creighton R, Schatzmann Peron JP, Nakaya HI (2020) La expresión de ACE2 aumenta en los pulmones de pacientes con comorbilidades asociadas a COVID-19 grave. *J Infect Dis* 222: 556-563.
- Porter G (2021) Más máscaras significa menos gérmenes, lo que afecta las ventas de medicamentos para el resfriado de P&G. *Bloomberg* 21/01/2021.
- Probstfield JL, O'Brien KD (2021) Progresión del daño cardiovascular: el papel del bloqueo del sistema renina-angiotensina. *Am J Cardiol* 105 (1 Suppl): 10A-20A.
- Ramakrishnan S, Nicolau Jr DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku, Krassowska K, Fox R, Binnian I, Glover V, Bright S, Butler C, Cane JL, Halner A, Ramos AEG (2020) ¿Es la sobreexpresión de ACE2 un factor de riesgo para la infección por COVID-19? *Arch Med Res* 51: 345-346.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ (2021) Dexametasona en pacientes hospitalizados con Covid-19. *N Engl J Med* 384: 693-704.
- Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW, Herzenberg AM (2008) Disminución de la expresión glomerular y tubular de ACE2 en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal. *Riñón Int* 74: 1610-1161.
- Reynolds JL, Mahajan SD (2021) El SARS-COV2 altera la integridad de la barrera hematoencefálica contribuyendo a la neuroinflamación. *J Farmacol Neuroimmune* 16: 4-6.
- Rice GI, Thomas DA, Grant PJ, Turner AJ, Hooper NM (2004) Evaluación de la enzima convertidor de angiotensina (ECA), su homólogo ACE2 y neprilysin en el metabolismo del péptido angiotensina. *Bioquímica J* 383: 45-51.
- Ripon M, Bhowmik DR, Amin MT, Hossain MS (2021) Papel de la cascada araquidónica en la infección por COVID-19: una revisión. *Prostaglandinas Otros lípidos Mediat* 154: 106539.
- Robinson PC, Morand E (2021) Efectos divergentes de los glucocorticoides agudos versus crónicos en COVID-19. *Lancet Rheumatol* 3: E168-E170.
- Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, Soler MJ (2017) Caracterización de la expresión de ACE y ACE2 dentro de diferentes órganos del ratón NOD. *Int J Mol Sci* 18: 563.
- Rothan HA, Stone S, Natekar J, Kumari P, Arora K, Kumar M (2020) El medicamento de oro aprobado por la FDA auranofina inhibe la replicación del nuevo coronavirus (SARS-COV-2) y atenúa la inflamación en las células humanas. *Virología* 547: 7-11.
- Salman S, Shah FH, Idrees J, Idrees F, Velagala S, Ali J, Khan AA (2020) Cribado virtual de compuestos medicinales inmunomoduladores como prometedores inhibidores antiSARS-COV-2. *Futuro Virología*, 10.2217/fvl-2020-0079. <https://doi.org/10.2217/fvl-2020-0079>.
- Senchenkova EY, Russell J, Almeida-Paula LD, Harding JW, Granger DN (2010) Trombosis microvascular mediada por angiotensina II. *Hipertensión* 56: 10891095.
- Seon Hwa Lee SH, Fujioka S, Takahashi R, Oe T (2019) Estrés oxidativo inducido por angiotensina II en células endoteliales humanas: modificación de moléculas celulares a través de la peroxidación lipídica. *Chem Res Toxicol* 32: 1412-1422.
- Shukla AK, Banerjee M (2021) Enzima convertidora de angiotensina 2 e inhibidores del sistema de renina-angiotensina en COVID-19: una actualización. *Presión arterial alta Cardiovasc Prev* 28: 129-139.
- Sluijter JC, Gasc JM, Hamming I, van Goor H, Michaud A, van den Akker LH, Jütten B, Cleutjens J, Bijnen AP, Corvol P, Daemen MJ, Heeneman S (2008) Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) expresión y actividad en lesiones ateroscleróticas carótidas humanas. *J Pathol* 215: 273-279.

- Smart L, Fawkes N, Goggin P, Pennick G, Rainsford KD, Charlesworth B, Shah N (2020) Una revisión narrativa de la posible influencia farmacológica y la seguridad del ibuprofeno en la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19), ACE2 y el sistema inmunológico: una dicotomía de expectativa y realidad. *Inflammopharmacol* 28: 1141-1152.
- Smith JC, Sausville EL, Girish V, Yuan ML, Vasudevan AJ, Kristen M, Sheltzer JM (2020) La exposición al humo del cigarrillo y la señalización inflamatoria aumentan la expresión del receptor del SARS-CoV-2 ACE2 en el tracto respiratorio. *Celda de desarrollo* 53: 514-529.
- Soler MJ, Barrios C, Oliva R, Batlle D (2008) Modulación farmacológica de la expresión de ACE2. *Curr Hypertens Rep* 10: 410-414.
- Solinas C, Perra L, Aiello M, Migliori E, Petrosillo N (2020) Una evaluación crítica de los glucocorticoides en el manejo de COVID-19 grave. *Factor de crecimiento de citoquinas Rev* 54: 8-23.
- Sriram K, Insel PA (2020) Riesgos del uso de inhibidores de la ECA y ARA en COVID-19: evaluación de la evidencia. *Clin Pharmacol Ther* 108: 236-241.
- Suhail S, Zajac J, Fossum C, Lowater H, McCracken C, Severson N, Laatsch B, Narkiewicz-Jodko A, Johnson B, Liebau J, Bhattacharyya S, Hati S (2020) Papel del estrés oxidativo en la infección por SARS-CoV (SARS) y SARS-CoV-2 (COVID-19): una revisión. *Proteína J* 39: 644-656.
- Takashina Y, Ishizuka N, Ikumi N, Hayashi H, Manabe A, Hirota C, Tabuchi Y, Matsunaga T, Ikari A (2020) Upregulation of claudin-7 expression by angiotensin II in colonic epithelial cells of mice fed with NaCl-depleted diets. *Int J Mol Sci* 21: 1442.
- Tang JW, Bahnfleth WP, Bluysen PM, Buonanno G, Jimenez JL, Kurnitski J, Li Y, Miller S, Sekhar C, Morawska L, Marr LC, Melikov AK, Nazaroff WW, Nielsen PV, Tellier R, Wargocki P, Dancer SJ (2021) Desmontando mitos sobre la transmisión aérea del coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). *J Hosp Infect* 110: 89-96.
- Temgoua MN, Endomba FT, Nkeck JR, Kenfack GU, Tochie JN, Essouma M (2020) La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) como enfermedad multisistémica y su impacto en los países de ingresos bajos y medios (LMIC) *SN Compr Clin Med Jun* 2020: 1-11.
- Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis J, Cooper ME (2003) Caracterización de la enzima convertidora de angiotensina renal 2 en la nefropatía diabética. *Hipertensión* 41: 392-397.
- Tikellis C, Thomas MC (2012) La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un modulador clave del sistema de renina angiotensina en la curación de la enfermedad. *Int J Péptidos* 2012: 256294.
- Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ (2000) Un homólogo humano de la enzima convertidora de angiotensina: clonación y expresión funcional como una carboxipeptidasa insensible al captopril. *J Biol Chem* 275: 33238-33243.
- Tong M, Jiang Y, Xia D, Xiong Y, Zheng Q, Chen F, Zou L, Xiao W, Zhu Y (2020) Expresión elevada de moléculas de adhesión de células endoteliales séricas en pacientes con COVID-19. *J Infect Dis* 222: 894-898.
- Tufan A, Avanolu Güler A, Matucci-Cerinic M (2020) COVID-19, respuesta del sistema inmunitario, hiperinflamación y reutilización de fármacos antirreumáticos. *Turk J Med Sci* 50: 620-632.
- Turner AJ, Hooper NM (2002) La familia de genes de enzimas convertidoras de angiotensina: genómica y farmacología. *Tendencias Pharmacol Sci* 23: 177-183.
- Violi F, Oliva A, Cangemi R, Ceccarelli G, Pignatelli P, Carnevale R, Cammisotto V, Lichtner M, Alessandri F, De Angelis M, Miele MC, D'Ettore G, Ruberto F, Venditti M, Pugliese F, Mastroianni CM (2020) Activación de Nox2 en Covid-19. *Redox Biol* 36: 101655.
- Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, Cosín-Sales J, Gámez JM, Consuegra L, Ferreira JL, Marín F, Revisores expertos (2020) Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia de COVID-19. *Cargo de estadista del Grupo de Trabajo sobre Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol (Engl ed)* 73: 749-757.
- Vukelic S, Griendling KK (2014) Angiotensina II, de vasoconstrictor a factor de crecimiento: un cambio de paradigma. *Circ Res* 114: 754-757.
- Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, Zhao Y, Li Y, Wang X, Peng Z (2020) Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA* 323: 1061-1069.
- Ward SE, Curley GF, Lavin M, Fogarty H, Karampini E, McEvoy NL, Clarke J, Boylan M, Alalqam R, Worrall AP, Kelly C, de Barra E, Glavey S, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Townsend L, Mallon PW, O'Sullivan JM, O'Donnell JS, Irish COVID-19 Vasculopathy Study (ICVS) Investigadores (2021) Propéptido del factor Von Willebrand en la enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19): evidencia de activación aguda y sostenida de células endoteliales. *Fr. J Haematol* 192: 714-719.
- Consorcio de Ensayos Solidarios de la OMS, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappel-Porter HBC, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PPS, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne JAC, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KAO, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S (2021) Medicamentos antivirales reutilizados para covid-19 - Resultados provisionales del ensayo de solidaridad de la OMS. *N Engl J Med* 384: 497-511.
- OMS (2021) Consejos para el público: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) consejos para el público: Cazadores de mitos. WHO (2021) https://www.googleadservices.com/pagead/aclk?sa=L&ai=DChcSEwjsq-qz4bvwwAhUEh9UKHabtAowYABAAGgJ3cw&ae=2&ohost=www.google.com&cid=CAASEuRo61c6QCcGcxjntptJQ8VvwJg&si=AOD64_0vghfl_56avowPdo30qEfiBIBHRg&q&adurl&ved=2ahUKEwit3eCz4bvwwAhWUP-wKHYbFBysQ0Qx6BAGDEAE.
- OMS (2021) Covid-19 Studies from the World Health Organization Database: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=eb&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiGj-u34rvwAhV7_rslHRMbd7kQFjABegQIDRAE&url=https%3A%2F%2F

- 2Fclinicaltrials.gov%2Fct2%2Fwho_table&usg=AOvVaw1AMtiB9z wfRsgwn1dTfjsD.
- Williams DH, Jeffery LJ, Murray EJ (1992) La aurotioglucosa inhibe la actividad inducida de NF-kB y AP-1 al actuar como un antagonista funcional de IL-1. *Biochim Biophys Acta* 1180: 9-14.
- Wosik K, Cayrol R, Dodelet-Devillers A, Berthelet F, Bernard M, Moumdjian R, Bouthillier A, Reudelhuber TL, Prat A (2007) La angiotensina II controla la función de la ocludina y es necesaria para el mantenimiento de la barrera hematoencefálica: relevancia para la esclerosis múltiple. *J Neurosci* 27: 9032-9042.
- Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C (2020) Afectación nerviosa del sistema después de la infección con COVID-19 y otros coronavirus. *Brain Behav Immun* 87: 18-22.
- Wu Z, McGoogan JM (2020) Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: resumen de un informe de 72 314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades. *JAMA* 323: 1239-1242.
- Xia H, Lazartigues E (2010) Enzima convertidora de angiotensina 2: regulador central de la función cardiovascular. *Curr Hypertens Rep* 12: 170-175.
- Youssef J, Novosad SA, Winthrop KL (2016) Riesgo de infección y seguridad del uso de corticosteroides. *Rheum Dis Clin North Am* 42: 157-176.
- Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R (2021) El ARN del SARS-CoV-2 transcrito inversamente puede integrarse en el genoma de células humanas cultivadas y puede expresarse en tejidos derivados del paciente. *Proc Natl Acad Sci* 118: e2105968118.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL (2020) Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen de murciélago. *Naturaleza* 579: 270-273.
- Zimnol A (2017) Relevancia del receptor de angiotensina II tipo 1a y nadPH oxidasa para la formación de daño en el ADN mediado por angiotensina II (en alemán). Tesis Doctoral, Universidad de Würzburg.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han, Z (2020) El análisis de datos de ARN-seq unicelular sobre la expresión del receptor ACE2 revela el riesgo de potenciación de diferentes órganos humanos vulnerables a la infección por 2019-nCoV. *Frente Med* 14: 185-192.
- Zou JN, Sun L, Wang BR, Zou Y, Xu S, Ding YJ, Shen LJ, Huang WC, Jiang XJ, Chen SM (2021) Las características y la evolución de la fibrosis pulmonar en pacientes con COVID-19 evaluadas por HRCT torácica asistida por IA. *PLoS uno* 16: e0248957.