



FACULTAD DE FARMACIA
Grado en Farmacia

**COVID-19: Fisiopatología e
infectividad. La proteína ACE2
como vía de entrada del virus y
posible diana terapéutica.**

Memoria de Trabajo Fin de Grado
Sant Joan d'Alacant
Febrero 2022

Autor: Daniel Salha Pla
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor/es: Javier Sáez Valero

ÍNDICE

RESUMEN:	3
INTRODUCCIÓN:	4
Descripción del virus:	4
Contexto Histórico:	5
Vector de Transmisión:	8
Clínica y sintomatología:	9
La proteína ACE2: contexto y funciones:	11
OBJETIVOS:	13
OBJETIVO PRINCIPAL:.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS:	¡Error! Marcador no definido.
Diseño del trabajo:	13
Fuente de obtención de documentos:	13
Metodología de búsqueda:.....	14
Selección de documentos:	¡Error! Marcador no definido.
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS:.....	¡Error! Marcador no definido.
Unión proteína-virus: invasión intracelular:	18
La proteína ACE2 como biomarcador sanguíneo de la entrada del virus:.....	22
Implicaciones terapéuticas del ACE2 frente a SARS-CoV-2:.....	27
CONCLUSIÓN:	¡Error! Marcador no definido.
BIBLIOGRAFÍA:	¡Error! Marcador no definido.

RESUMEN:

El SARS-COV-2 es el coronavirus causante de la enfermedad COVID-19 que ha puesto en jaque el mundo como lo conocíamos. La pandemia que se ha generado a causa de este virus nos ha dejado un número total de más de 334 millones de infectados y más de 5 millones de fallecidos desde el comienzo de la enfermedad con los primeros casos detectados en Wuhan (China) en diciembre de 2019, cifras que siguen aumentando día a día.

El COVID-19 es un tipo de coronavirus cuya sintomatología y forma de contagio se asemeja a la de una gripe común, cuya diferencia principal con ésta es que el vector de transmisión (principalmente aéreo) parece de mayor infectividad en el COVID-19, debido al aumento exponencial del número de contagios desde marzo de 2020, fecha oficial del inicio de la pandemia. Su principal vía de entrada intracelular consiste en la unión con un receptor de membrana, la enzima convertidora de angiotensina II, más conocida como ACE2. La actividad biológica más conocida de ACE2 es la regulación negativa del sistema renina-angiotensina (RAS) mediante la conversión de angiotensina II a la angiotensina 1-7, lo que tiene efectos directos beneficiosos sobre el corazón y los vasos sanguíneos, como la vasodilatación y protección vascular, además de función antifibrótica y antiinflamatoria. ACE2 puede cumplir otras funciones biológicas.

En esta revisión bibliográfica se estudiará dicha unión entre virus y receptor y la potencialidad del ACE2 como diana terapéutica para el COVID-19.

Todos los documentos que han sido revisados y empleados se obtuvieron de las bases de datos MedLine (a través del buscador Pubmed) y Google Académico. Se emplearon descriptores (MeSH) y conectores booleanos para formular la ecuación de búsqueda y, posteriormente, se aplicaron una serie de filtros y criterios de selección hasta obtener los artículos que formaron parte del análisis documental.

INTRODUCCIÓN

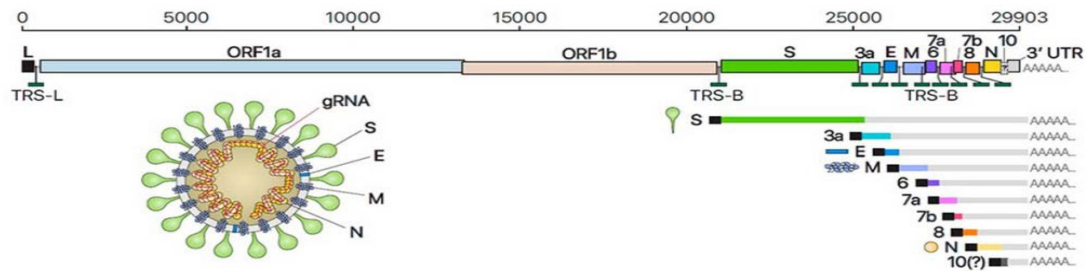
- Descripción del virus.

Los coronavirus son miembros de la subfamilia Orthocoronavirinae dentro de la familia Coronaviridae (orden Nidovirales). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus de acuerdo a su estructura genética. El SARS-CoV-2, el cual conocemos como COVID-19 supone el séptimo coronavirus descrito que es capaz de infectar a humanos (1).

Los coronavirus son patógenos de estructura esférica de 100-160 nm de diámetro, con envuelta y que contienen ARN monocatenario (ssRNA). Su genoma es capaz de codificar 4 proteínas: la proteína S (spike protein), la proteína E (envelope), la proteína M (membrane) y la proteína N (nucleocapsid). La proteína S contiene el dominio de unión celular, lo que le confiere la capacidad de fusionar su membrana viral con la de la célula objetivo y de esta manera liberar el genoma viral dentro de dicha célula infectada (1).

El virus causante de los primeros 9 casos de neumonía descritos de ciudadanos de Wuhan (China) fue aislado y secuenciado. Se observó una alta coincidencia con el género Betacoronavirus. Sin embargo se observó una diferencia significativa en su homología de secuencia con el anterior virus del SARS que ya se conocía, por lo que a éste se le denominó SARS-CoV-2. La secuencia genómica de referencia del SARS-CoV-2 Wuhan-Hu-1 está compuesta por 29.903 nucleótidos y presenta una estructura y orden de los genes similar a otros coronavirus. Se ha demostrado que la enzima convertidora de angiotensina 2, la proteína ACE2 es un receptor de membrana usado para la entrada intracelular del SARS-CoV-2, de la misma manera que el SARS-CoV (1).

Ilustración 1 Estructura Genómica del SARS-Cov-2. Representa el tamaño y las proteínas que comprenden el virus: proteínas S, E, M y N. Imagen de Biotech Magazine.



La tasa estimada de mutación del virus es similar a otros virus del orden de los Nidovirales pero menor que otros virus de ARN (ARN virus) ya que poseen un mecanismo intrínseco de corrección para corregir errores de replicación del que otros ARN virus carecen. De este modo se espera que este coronavirus evolucionará, por tanto, más lentamente que otros virus como el de la gripe o el VIH. La aparición de la vacuna nos deja ciertos interrogantes, aún no se puede decir si con ella se erradicará totalmente el virus o por el contrario evolucionará a mutaciones de escape (1).

- Contexto histórico.

Los primeros casos se reportaron en diciembre de 2019, en Wuhan, China al ser hospitalizados casos de neumonía e insuficiencia respiratoria. En 11 de febrero de 2020 se llamó oficialmente al agente causante COVID-19 (Coronavirus Disease, 2019). El 11 de marzo se declaró oficialmente la pandemia por COVID-19 por la OMS (Organización Mundial de la Salud, organismo de la Organización de las Naciones Unidas especializado en gestionar políticas de prevención, promoción e intervención a nivel mundial en la salud) (2).

En España se registró el primer caso el 31 de enero de 2020, se trató de un caso leve en las Islas Canarias aunque retrospectivamente parece pudieron darse casos con anterioridad que no fueron diagnosticados. El 24 de febrero aparecieron los primeros casos oficiales en la península. El 14 de marzo se

decreta el estado de alarma en España y al comienzo del mes de abril, en España existen 135.032 casos confirmados, 59.662 pacientes hospitalizados, 6.931 en UCI y 13.055 muertes asociadas a la infección por COVID-19. En la fecha de cierre de esta memoria, hablamos de aproximadamente 5.700.000 infectados y 89.000 muertes desde el inicio de la pandemia, con cifras en continuo aumento, sobre todo los contagios (2).

A pesar de las restricciones adoptadas en todo el mundo con los distintos estados de alarma y emergencia, en los momentos en los que los gobiernos decidían suavizar un poco las medidas de seguridad, empezaron los rebrotes, siendo la segunda ola a finales del verano de 2020, con la entrada de la variante Alfa del COVID-19 a escena. Este descubrimiento era importante, nos mostró la capacidad de mutabilidad del virus y la dificultad añadida de combatirlo. En las fechas de finales de septiembre de 2020 la incidencia mundial había vuelto a aumentar y las cifras de fallecidos habían llegado al millón (4).

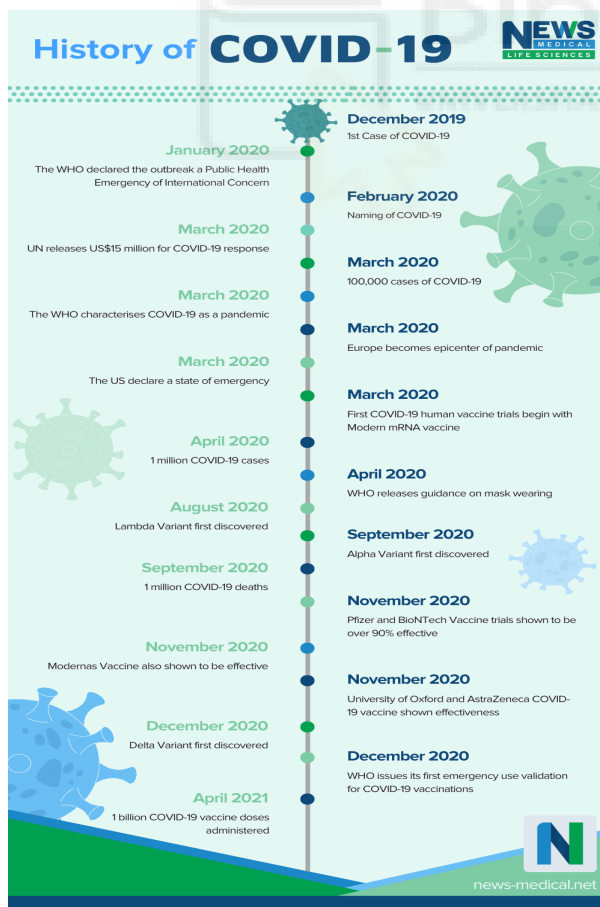
En diciembre de 2020 se descubrió la variante Delta en la India. Esta forma nueva del COVID-19 fue estudiada con detenimiento y se descubrió que la capacidad de contagio y sus síntomas eran mayores (al menos en no vacunados) que las anteriores variantes (4).

Estos preocupantes datos hicieron que los esfuerzos por encontrar una vacuna viable y efectiva se redoblaran. Finalmente el 11 de diciembre de 2020 la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) de EEUU aprobó la primera vacuna contra el COVID-19. La vacuna se conoce como la vacuna de Pfizer-BioNTech contra el COVID-19 y ha estado disponible en un principio en personas a partir de 16 años, aumentándose el rango a partir de los 12 años en mayo de 2021. Esta vacuna contiene ARN mensajero (ARNm), el cual crea una imitación de una de las proteínas del virus que causa la infección, denominada proteína Spike o S. Esta proteína promueve una respuesta inmunitaria que promovería un “recuerdo” para una posterior infección real por COVID-19, por lo que nuestro sistema inmune actuaría con mayor velocidad y eficacia. Este ARNm solo permanece un periodo corto en el organismo y no altera nuestro material genético. Más adelante fueron aprobadas otras vacunas de ARNm como la de Moderna (3). También se desarrollaron otras vacunas más

convencionales que portan el antígeno de la proteína S como la de AstraZeneca (6) y Janssen de Johnson&Johnson (5) y otras que se han administrado fuera de la Unión Europea. Actualmente se han administrado 9586 millones de dosis de las diferentes vacunas en todo el mundo y el porcentaje de pauta completa de vacunación en mayores de 12 años en España es del 90% (7). Cabe destacar que la vacuna no previene de contraer la infección, pero sí que suaviza notablemente los síntomas y disminuye el tiempo que tenemos el virus en el organismo.

A fecha de cierre del material bibliográfico que constituye esta memoria la nueva variante Omicron, que parece más infectiva, aunque no más agresiva, se está extendiendo como mayoritaria. La posibilidad que esta variante escape al menos parcialmente de la protección vacunal es patente (8).

Ilustración 2. Historia del COVID-19. Muestra los eventos más determinantes en el transcurso de la pandemia. Imagen de News Medical.



- **Vector de transmisión.**

La evidencia científica recogida a lo largo de los meses nos indica que la principal vía de contagio del COVID-19 es por contacto e inhalación de microgotas y aerosoles de una persona infectada que nosotros inhalaríamos por nuestras vías respiratorias. Todas las personas, al hablar y respirar emitimos aerosoles a partir de sus vías respiratorias de diferentes tamaños que oscilan desde nanómetros hasta cientos de micrómetros (9).

De acuerdo con los criterios establecidos por Jones y Brosseau, las condiciones para demostrar la transmisión de SARS-CoV-2 mediante aerosoles serían las siguientes (9):

1. Que los aerosoles generados contengan microorganismos viables. Esta condición suele darse con relativa facilidad ya que el virus es capaz de sobrevivir en el aire durante al menos 16 horas.
2. Que los microorganismos contenidos en los aerosoles estén en cantidad suficiente y demuestren su capacidad de generar infección. Esto se suele dar en circunstancias muy específicas: el enfermo debe encontrarse muy cerca de la persona que se contagiaría, sin mascarilla de seguridad, en espacios cerrados y mal ventilados. Además la persona enferma deberá tener en su interior una carga viral significativa.
3. Que los tejidos diana a estos microorganismos sean accesibles, es decir en la vía respiratoria debe haber receptores intracelulares para el virus. Este receptor es la proteína ACE2 (se profundizará sobre ella más adelante), la cual mediante la co-actividad enzima TMPRSS2 propicia la entrada del virus. El gradiente de expresión de receptores ACE2 se ha correlacionado de forma directa con la capacidad de SARS-CoV-2 de infectar las células a lo largo del tracto respiratorio.

También podemos encontrar el factor de transmisión por contacto con superficies, si bien este es mucho menos frecuente y menos contagioso que el vector aéreo. En condiciones reales, en entornos donde hay enfermos de COVID-19, el virus SARS-CoV-2 se ha encontrado de forma repetida en las superficies inanimadas en la cercanía de los enfermos (cama, baños, pomos...), tanto en entornos hospitalarios como en los domicilios de los pacientes, pero éste sobrevive durante poco tiempo en ellos y si se toman las medidas de higiene y desinfección necesarias el contagio por contacto se vuelve muy infrecuente (9).

- **Clínica y Sintomatología**

La clínica es muy variada dependiendo del paciente. Podemos encontrar casos asintomáticos, que en España ronda el 33% de los casos, la mayoría de ellos son niños y personas vacunadas, por lo que al aumentar la cobertura vacunal el número de casos asintomáticos va en aumento. Algunos de estos casos asintomáticos pueden derivar a alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales (10).

Entre los casos sintomáticos la variedad de síntomas es amplia, aunque los síntomas más frecuentes en la mayoría de casos de las variantes más extendidas hasta la fecha de redacción, y sin considerar la variante Omicron es la fiebre, tos seca, astenia, dolor de garganta, pérdida de los sentidos del gusto y olfato, mialgia o artralgia, entre otros. También, en los casos de mayor gravedad que podrían requerir hospitalización se encontrarían síntomas como disnea y dificultad respiratoria, dolor en el pecho, fiebre muy alta y dificultad cognitiva y en el habla (10).

En la Unión Europea hasta la fecha se estima que el 30% de las personas con COVID-19 requirieron ingreso hospitalario y el 4% se encontraban en estado crítico, ya que necesitaron de ventilación mecánica y cuidados intensivos. En España, en el periodo comprendido desde el inicio de la pandemia hasta el 10

de marzo de 2021, casi un año después, las cifras de infectados llegaron hasta 2.944.721, de los que 7,2% requirieron hospitalización y 0,7% ingreso en UCI. Según fue aumentando la vacunación la curva de infectados se iba suavizando y el vector de contagio y gravedad empezaron a descender notablemente (10).

Entre los pacientes hospitalizados se podían encontrar ciertas complicaciones clínicas, la mayoría de carácter respiratorio pero también pueden ser cardíacas, tromboembólicas, inflamatorias, etc.

Complicaciones	Chen (n=99) %	Wang (n=138) %	Guan (n=1099) %	Richardson (n=5700) %	Berenguer (n=4.035) %	España (hospitalizados) (n=18.609) %
SDRA (Distrés respiratorio del adulto)	17	16	3	17,3 (disnea)		4,8
Fallo Renal	3	7	0,5	22,2		0,7
Fallo Multiorgánico	4	8	1			ND (no data)
Ventilación Mecánica	17	12	6,1	12,2	15,5	ND
Diálisis	9	1	0,8	3,2	3	ND
Circulación extracorpórea	3	3	0,5		0,4	ND
Muerte	11	4	1,4	21	28	3,6

Fuente: Tabla basada en los estudios de Chen, Wang , Guan, Richardson, Berenguer y los datos de España (23,25,49,60–62). Complicaciones de los casos de COVID-19 hospitalizados en algunas de las series de casos más largas, comparados con datos de España.

- La proteína ACE2: contexto histórico y funciones.

El sistema renina-angiotensina (RAS) es un sistema hormonal que regula gran parte de las funciones renales y cardiovasculares de nuestro organismo. La proteína ACE se encarga de convertir la Angiotensina 1 (Ang1) a Angiotensina 2 (Ang2), que sería el metabolito más potente de este sistema, el cual mediaría funciones como la vasoconstricción, producción de aldosterona, contractilidad miocárdica, incrementar el estrés oxidativo, promover inflamación, aterogénesis y trombogénesis. Se puede apreciar que una sobreexpresión de este metabolito tendría efectos muy perjudiciales para el organismo, de modo que debe existir una regulación negativa que sea capaz de suavizar la cantidad de Ang2. En 2000 se descubrió la existencia de la enzima ACE2, un homólogo de la ACE también perteneciente a RAS (11). La ACE2 fue identificada en 2 líneas de investigación independientes y fue clonada desde el ventrículo izquierdo de una persona para su estudio. Está formada por 2 dominios: el largo ectodominio catalítico aminoterminal y el mucho más corto carboxiterminal. Comparte un 42% de identidad de aminoácidos con el dominio catalítico aminoterminal de la ACE. El gen de la ACE2 se localiza en el cromosoma X (Xp22) y codifica una proteína de 805 aminoácidos. Esta proteína, la ACE2 es capaz de transformar la Ang2 en Angiotensina 1-7 (Ang 1-7) mediante la eliminación del aminoácido carboxilotermino fenilalanina. Esta Ang 1-7 es capaz de inducir vasodilatación, efectos antifibróticos, antiinflamatorios, etc, por lo que se deduce que la ACE2 se complementa con la ACE para regular el Sistema Renina-Angiotensina (12).

Se atribuyen a la ACE2 otras actividades biológicas como son la escisión de otros péptidos vasoactivos o el transporte de aminoácidos. Algunas de estas funciones son ejercidas por especies solubles de ACE2. Podemos considerar por lo tanto que ACE2 es una proteína multifunción (17).

Inicialmente se describió la presencia de ACE2 en el riñón, corazón y testículos, aunque también se encuentra en el hígado, sistema nervioso central y la placenta, entre otros órganos (12). Se trata de una glicoproteína que se encuentra distribuida de manera abundante en nuestro organismo, en nuestras membranas celulares y se dispone atravesando la membrana, exponiendo la mayor parte de su estructura hacia fuera de la célula y de esta manera tener función como receptora de otras proteínas y ligandos, lo que puede tener que ver con las funciones biológicas comentados, y con otras por determinar (13).

La importancia del RAS en el pulmón se conoció tras la identificación de la ACE2 como receptor del SARS-COV en el síndrome respiratorio agudo grave (12). Actualmente se está intentando obtener más información sobre la gravedad de la enfermedad COVID-19 a partir de la proteína ACE2, la responsable de que el SARS-CoV-2 penetre en nuestras células.



- OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL:

El objetivo principal del estudio es la comprensión del papel del receptor ACE2 como vía de entrada para la infectividad intracelular del COVID-19, su papel fisiológico fuera y dentro del contexto del coronavirus, y la posible utilidad protectora del ACE2 contra la infección del patógeno.



- MATERIAL Y MÉTODOS:

- Diseño del trabajo:

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica, en la cual se realiza una revisión y análisis mediante una lectura crítica de la información obtenida con criterios de búsqueda acotados sobre la proteína ACE2 y su relación con el COVID-19.

- Fuente de obtención de documentos:

Todos los documentos que han sido revisados y empleados en este trabajo se obtuvieron de manera directa e indirecta de la bibliografía científica localizada al final de la revisión, indicada en diferentes bases de datos, a través de Internet.

Se emplearon diversas bases de datos como fuentes primarias en la búsqueda de la información, destacando MedLine (mediante el buscador Pubmed) y Google Académico.

- Metodología de búsqueda.

A la hora de realizar la búsqueda en las diversas bases de datos, se comenzó definiendo los términos de búsqueda o las palabras clave en forma de Medical Subject Headings o MeSH, estos descriptores son usados en ciencias de la salud formando un índice terminológico denominado Thesaurus, el cual consiste en una lista de palabras o términos controlados empleados para representar conceptos.

Palabras Clave	DeCs	MeSH
COVID-19	COVID-19	COVID-19
ACE2	Enzima convertidora de angiotensina 2	Angiotensin converting enzyme 2

Posteriormente se realizó la búsqueda de aquellos artículos que tuviesen una relación con dichos MeSH mediante una ecuación. Esta ecuación de búsqueda se realizó empleando unos conectores, denominados conectores booleanos, AND, OR y NOT. En nuestro caso se empleó únicamente el conector AND puesto que no se vio necesario el uso de otros, quedando la ecuación de la siguiente forma: **"(COVID-19[MeSH]) AND (angiotensin converting enzyme 2[MeSH])"**

Con la intención de realizar una búsqueda más intensiva y aumentar la sensibilidad de la misma, se procedió a aplicar unos filtros en lo referente a la

especie, la edad y la fecha de publicación. Los filtros empleados fueron: Humanos, +19 años, y un año máximo desde su fecha de publicación, pudiendo ser incluido bajo nuestro criterio personal algún trabajo de dos años máximo.

La ecuación final quedó: **"(COVID-19[MeSH]) AND (angiotensin converting enzyme 2[MeSH]) Filters: Humans; Adult: 19+ years; 1 year"**

Última búsqueda realizada el 8 de diciembre de 2021.

- Selección de artículos

La selección de los artículos para su posterior estudio se realizó siguiendo y teniendo en cuenta unos criterios de selección con la finalidad de distinguir los artículos o documentos que aportaban información útil de aquellos que no poseían información relevante o deseada al objeto de este estudio.

Los criterios de inclusión fueron:

- Los artículos escritos en inglés o castellano.
- Aquellos artículos que trataran únicamente sobre la proteína ACE2 y su presencia y papel en el COVID-19
- Revisiones bibliográficas y artículos originales.

Los criterios de exclusión fueron:

- Se trataban otros aspectos relacionados con el COVID-19 o sobre la enzima ACE2 en otras enfermedades.
- No estar disponible la versión completa del texto.
- Artículos identificados como publicación duplicada.

Tras emplear los criterios de búsqueda y los filtros correspondientes se hallaron un total de 152 referencias. De ellas se excluyeron 124 por no cumplir los criterios de inclusión explicados y se encontraron 22 duplicaciones entre las bases de datos.

Finalmente, nos centramos en 6 artículos para el análisis y estudio bibliográfico referido:



Artículo	Revista y año	Población	Objetivo primario	Objetivo secundario
Jingwei Bian et al	Acta Pharmaceutica Sinica B 2021	-	Resumen y explicación de la relación entre COVID-19 y ACE2 y sus vías de entrada intracelulares.	-
María-Salud García-Ayllón et al	FASEB 2021	59 pacientes del hospital Universitario de Alicante positivos en COVID-19 por la prueba de la PCR y 43 controles (17 infectados por influenza A y 26 pacientes sanos)	Evaluar y comparar los niveles plasmáticos de ACE2 en todas sus especies de pacientes COVID frente a pacientes control, así como los niveles de ACE2 tras recuperación.	Describir en qué forma se presenta ACE2 en el plasma humano.
Alexander Zoufaly et al	Lancet Respir Med 2021	Una paciente de 45 años con complicaciones sintomatológicas derivadas del COVID-19	Evaluar los efectos del tratamiento con ACE2 recombinante en nuestra paciente.	-
Átila Duque Rossi et al	Scientific Reports 2021	213 casos COVID-19 de Rio de Janeiro.	Estudiar la correlación que existe entre severidad de la enfermedad y la expresión de ACE2 y TMPRSS2 en positivos COVID.	
Annika Lundström et al	Journal of Medical Virology 2021	114 pacientes del hospital Danderyd, Estocolmo.	Monitorizar la expresión de ACE2 y ACE en forma soluble en pacientes COVID en el transcurso de la enfermedad y su recuperación.	
Jorge Martínez del Río et al	Medicina Clínica 2020	921 pacientes del hospital general Universitario de Ciudad Real.	Evaluar la influencia de los fármacos IECA y ARA2 en pacientes positivos en COVID-19.	

- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

- Unión proteína-virus: invasión intracelular.

Como ya se mencionó anteriormente, el virus SARS-CoV-2 posee 4 proteínas: la proteína E, la proteína M, la proteína N y la proteína S, siendo esta última la responsable de la unión e invasión dentro de las células de nuestro organismo. Esta proteína forma un trímero en la superficie del virus con cada monómero albergando un dominio de unión al receptor (RBD) que interactúa con un receptor particular en la célula huésped. Los estudios posteriores indicaron que este RBD se unía a la proteína ACE2. El trímero formado por la Proteína S del virus rotaría en una conformación más accesible para la unión con el receptor ACE2, al cual se uniría con una gran afinidad, incluso superior a la que tenían dicho receptor y el coronavirus SARS-CoV, lo que explica su mayor infectividad. Se ha determinado según el estudio de *Jingwei et al (2021)* (14) que el virus tiene 5 modos distintos de unirse a la célula huésped y, por tanto, de entrar en ella (mostrados en la ilustración 3):

1. El virus se une directamente al monómero ACE2, sin necesitar ningún otro tipo de mediación.
2. El virus se une al homodímero formado por la proteína ACE2 y el transportador de aminoácidos B(0)AT1
3. El virus infecta a las células uniéndose a otro tipo de receptores alternativos.
4. El virus infecta a la célula valiéndose de co-receptores (que participan junto a ACE2)
5. El virus es presentado a la célula huésped por células dendríticas.

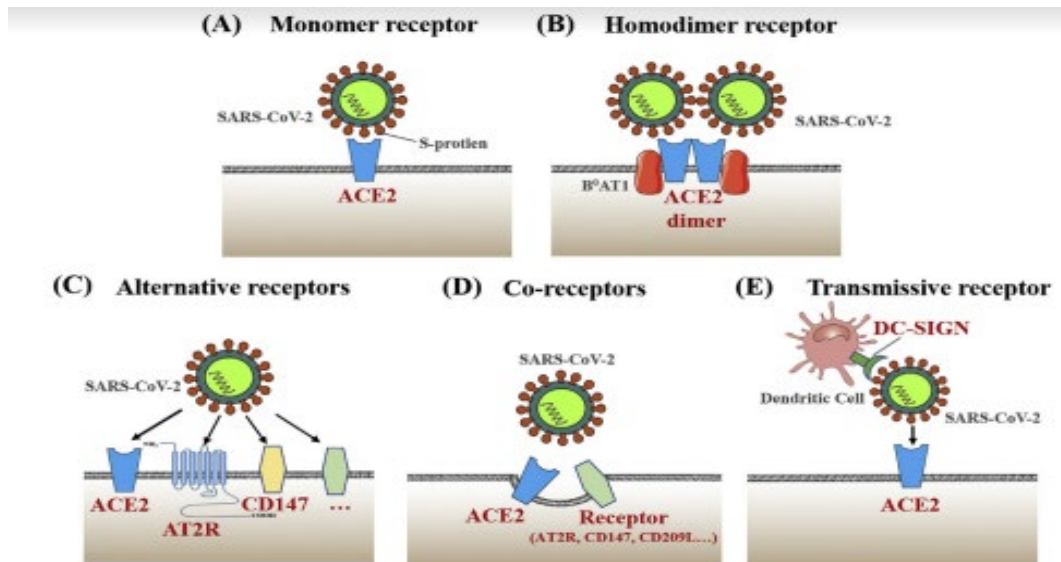


Ilustración 3: Modos de entrada intracelular. Imagen sacada del estudio de *Jingwei et al(2021)*

La expresión del receptor ACE2 está directamente relacionada con la vulnerabilidad de la infección a la que se exponen nuestros órganos. A pesar de ello, unos niveles altos de ACE2 en un determinado órgano no implican que ese órgano en cuestión vaya a ser muy afectado por el virus, como por ejemplo en el íleon, donde la expresión de proteína ACE2 es máxima, pero su vulnerabilidad no lo es. Por tanto se puede deducir que una concentración alta de ACE2 por sí solo no es suficiente para propiciar la infección del SARS-CoV-2.

La proteasa 2 de la serina de la transmembrana (TMPRSS2) es una proteína de la superficie celular expresada sobre todo por las células endoteliales a través del respiratorio y de los aparatos digestivos. Esta proteasa es capaz de mediar la fusión directa de la membrana de SARS-CoV-2 con la membrana celular objetivo mediante una degradación proteolítica de la proteína S del coronavirus que expondría una subunidad de la proteína S necesaria para la fusión a la membrana celular y, por tanto, la entrada del virus en la célula. Para ello, la proteína ACE2 tiene el papel de fijar al SARS-CoV-2 en su superficie para que la TMPRSS2 induzca la fusión de las membranas de virus y célula.

También cabe destacar el papel de la proteína transmembrana disintegrina y metaloproteasa 17 (ADAM17), activada por la proteína S del coronavirus. ADAM17 tiene función reguladora de la ACE2 y promueve su escisión de la membrana mediante procesamiento proteolítico, lo que haría que ACE2 pasara a forma soluble. Este corte se efectúa entre los aminoácidos 652-659 de la proteína ACE2, lo que aumentaría los niveles circulantes en plasma de la fracción soluble de ACE2. Esta especie soluble, mantendría el ectodominio catalítico con función biológica del ACE2 en el eje RAS, y también la interacción con el virus. ADAM17 también actuaría durante la endocitosis del SARS-CoV-2 al interior de la célula. Por tanto, un aumento de la fracción soluble de ACE2 en plasma podría reflejar dualidades de diversa interpretación, ya que su aumento podría bloquear parte del virus en su interacción con las especies de membrana pero también reflejar una infección por parte del virus (14).

De la misma manera un estudio mencionado por *Jingwei et al* sugiere que también existe la regulación negativa de ACE2 dependiente de TMPRSS2, cortando entre los aminoácidos 697-716, aunque esta vía estaría impedida en el homodímero formado por ACE2 y B(0)AT1 ya que este transportador de aminoácidos tiene la capacidad de bloquear el acceso a la zona de corte que une la proteína ACE2 a la membrana, por tanto se ha de suponer que B(0)AT1 es capaz de inhibir la escisión de ACE2 mediada por TMPRSS2 (15).

En otro estudio caso-control propuesto por *Duque Rossi et al (2021)* (16) se analizó la severidad de la enfermedad midiendo los niveles de proteína ACE2 y TMPRSS2 en hisopos nasofaríngeos y comparando dichos niveles entre casos y controles. En los casos encontramos 38 pacientes enfermos por COVID-19 que tuvieron serios problemas respiratorios y necesitaron suplemento de oxígeno durante el tratamiento y en los controles teníamos 175 pacientes igualmente enfermos por COVID-19 cuyos síntomas variaban de leves a moderados, sin incluir a ningún paciente con diagnóstico grave. Los datos fueron recabados mediante el uso de PCRs cuantitativas nasofaríngeas y se trató de incluir a casos y controles de ambos sexos por igual, si bien en los casos los pacientes tendían a ser de mayor edad que en los controles. Los

casos tuvieron una mayor prevalencia de comorbilidades que los controles, siendo la diabetes, hipertensión y obesidad los factores de riesgo más comunes para la necesidad de ventilación mecánica.

En este estudio, los niveles de ARNm correspondientes a ACE2 y TMPRSS2 nasofaríngeos medidos cuantitativamente mediante PCR correlacionaron positivamente con la edad, aunque no con el sexo, ni con comorbilidades ni tratamientos concomitantes crónicos. Cuando los resultados fueron analizados en el grupo infectado se encontraron niveles similares de TMPRSS2 entre casos y controles, y un ligero descenso de los niveles de ACE2 en los casos respecto a los controles. La diferencia más significativa entre casos y controles fue encontrada en el complejo formado por la asociación entre ACE2 y TMPRSS2, cuyo cociente era superior en casos que en controles. Tras obtener estos resultados se repitió el estudio, incluyendo las covariables de edad, hipertensión, obesidad y diabetes en este análisis regresivo (Ilustración 4). Se determinó que los niveles nasofaríngeos aumentados de ACE2 constituían un factor protector de la enfermedad por COVID-19, mientras que el cociente TMPRSS2/ACE2 fue considerada un factor de riesgo con significativo poder predictivo sobre las dificultades respiratorias que padecería el paciente, ya que el cociente de dicha asociación fue más elevado en casos que en controles. Tras comparar los resultados, se deliberó que el cociente TMPRSS2/ACE2 tendría un peso mayor en la predicción del diagnóstico que el ACE2 en solitario (16).

Table 2
Association between *ACE2* and *TMPRSS2* expression on nasopharynx and respiratory distress during COVID-19.

Relative Log ₂ Expression Level	Cases mean (SD)	Controls mean (SD)	OR (95% CI)	adjOR (95% CI) *
<i>ACE2</i>	- 3.85 (0.46)	- 3.60 (0.51)	0.34 (0.14–0.83)	0.30 (0.09–0.91)
Total = 172	27	145	p-value = 0.0193	p-value = 0.0318
<i>TMPRSS2</i>	- 3.24 (0.61)	- 3.23 (0.46)	0.98 (0.47–2.03)	1.05 (0.43–2.56)
Total = 210	37	173	p-value = 0.9511	p-value = 0.9068
TMPRSS2/ <i>ACE2</i> ratio	0.63 (0.42)	0.33 (0.52)	3.29 (1.37–7.88)	4.28 (1.36–13.48)
Total = 171	26	145	p-value = 0.0070	p-value = 0.0131

*OR estimates adjusted for age, systemic arterial hypertension, diabetes and obesity. OR values represent an associated risk/protection according to an increase of 1 log of target's expression relative to *B2M* gene. SD = standard deviation.

Ilustración 4. Tabla sacada del estudio de *Duque Rossi et al.* Asociación correlativa de los niveles de ACE2, TMPRSS2 y el cociente TMPRSS2/ACE2 con la severidad de la infección por SARS-CoV-2

- La proteína ACE2 como biomarcador sanguíneo de la entrada del virus.

El estudio de *García Ayllón et al (2021)* (17) propuso dilucidar el potencial informativo de los niveles de las distintas formas de proteína ACE2 plasmática (proteína completa y fracciones solubles) en el contexto de la enfermedad COVID-19 durante el transcurso de la misma y tras su recuperación. El objetivo principal del estudio era la búsqueda de un biomarcador efectivo que nos avise de la infección existente de COVID-19, así como de la posterior recuperación. Para ello fueron partícipes del estudio 59 pacientes del Hospital Universitario de Alicante (casos) que fueron diagnosticados con COVID-19 por la prueba diagnóstica PCR, todos ellos ingresados tras 7-9 días del comienzo de los síntomas. Se les tomaron muestras de plasma sanguíneo para su análisis, 46 durante la hospitalización y 29 tras la recuperación (58-70 días después del alta hospitalaria). También se realizaron estudios de muestras de orina, saliva y tejidos corporales (hígado, colon y cerebro) de pacientes sanos para el estudio de las diversas especies de ACE2. Además se analizaron muestras de plasma sanguíneo de ratones transgénicos K18-hACE2 que eran capaces de expresar ACE2 humano y habían sido expuestos a una dosis letal de SARS-CoV-2. Para la detección de las especies de ACE2 se utilizó la técnica cuantitativa de western blot fluorescente, la cual es capaz de detectar por separado, pero simultáneamente, las distintas especies de ACE2 gracias a la previa separación electroforética. La caracterización de las especies se llevó a cabo mediante anticuerpos anti-ACE2 generados contra el ectodominio (presente en formas completas, pero también en fragmentos) o contra el dominio C-terminal, dominio intracelular ausente en los fragmentos.

De este modo se pudo determinar que en el plasma existen, además de los esperables fragmentos truncados (posiblemente por la acción de ADAM17) ACE2 sin procesar y conservando el dominio C-terminal. Además co-existen especies de diferente masa molecular (tamaño electroforético) posiblemente reflejando diferencias de glicosilación entre tejidos. De hecho, las muestras de

cerebro, colon, hígado saliva y orina nos permitieron observar los distintos tipos de ACE2 proteína completa expresados en los diferentes tejidos celulares. Estas distintas especies de ACE2 se diferencian fundamentalmente en la masa molecular, al ser una proteína altamente glicosilada es de esperar que cada tejido se glicosile de manera distinta y por tanto forme una especie de ACE2 con una masa molecular diferente. El motivo del estudio de las diferentes formas o especies de ACE2 puede tener utilidad para entender dónde y cómo fueron creadas para, de esta manera, observar los cambios que experimenta esta proteína y así poder entender mejor la progresión de la enfermedad por COVID-19, lo cual nos ayudaría a tomar el mejor curso de acción en cada paciente.

En los resultados en plasma en infectados se pudo interpretar que los niveles de proteína ACE2 sufrieron un descenso en los casos, ello se dio en todas las glicofomas. Mientras que una especie ACE2 soluble de 70 kDa (kilodaltons, medida de la masa molecular) experimentó un aumento en los casos en la fase aguda de la infección con respecto a la medida estándar en los controles (Ilustración 5), lo que nos permitió diferenciar a los casos infectados por SARS-CoV-2 de los que no lo estaban, así como poder diferenciar a los casos COVID-19 de los enfermos por el virus de la Influenza A también incluidos en el estudio, ya que el aumento de la especie ACE2 de 70 kDa, probablemente debido a aumentos en el procesamiento proteolítico mediado por ADAM17, parece exclusivo de los casos COVID-19.

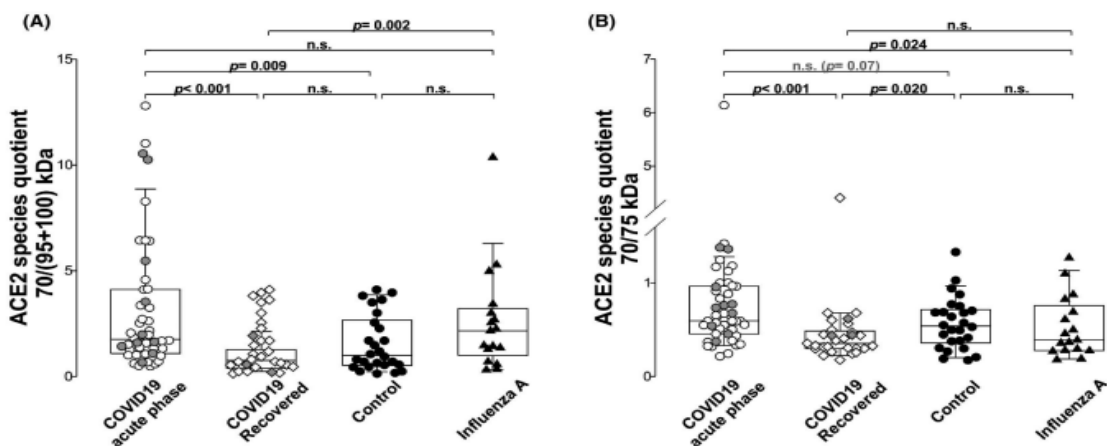


Ilustración 5. Cocientes del fragmento soluble de 70kDa de ACE2 en comparación con la proteína completa de 95-100kDa y el fragmento de 75kDa en casos COVID-19 en fase aguda, recuperados y controles. Imagen del estudio de *García Ayllon et al.*

El descenso de la proteína completa ACE2 en plasma y el aumento de las formas truncadas podría revelarnos que estos fragmentos se generan a costa de la ACE2 celular que se procesa tras interactuar con el virus y de esta manera ayudar a su monitorización. Estos datos fueron obtenidos en su mayoría de pacientes COVID-19 con síntomas moderados (Ilustración 5).

De hecho, en los ratones transgénicos para ACE2 humana expuestos a dosis letal de SARS-CoV-2 también se ha detectado un aumento de los fragmentos truncados de ACE2 que no poseían el dominio C-terminal, aunque también de la proteína completa.

En conclusión, se ha de suponer que la infección promueve el descenso de la proteína completa ACE2 mediante degradación proteolítica y de esta manera aumentan los niveles de fracción soluble de ACE2, al menos en una primera fase. Como consecuencia de la reacción inflamatoria en los casos graves también puede mediar una reacción de sobre-expresión de ACE2 (17). Se ha estudiado que los genes que codifican la proteína ACE2 están sobreexpresados en los tejidos infectados por SARS-CoV-2 (18). Parece, por ello, relevante concentrar los esfuerzos en la monitorización de los fragmentos truncados de ACE2.

A la hora de analizar los resultados en semanas posteriores a la recuperación encontramos que la proteína completa ACE2 regresó a los parámetros normales, mientras que los niveles de la fracción soluble de 70 kDa permanecen más bajos de lo que deberían (17).

La interpretación de los resultados nos muestra que el descenso de proteína completa (sin procesar) ACE2 es un indicador de una infección existente por SARS-CoV-2 y su vuelta a los niveles normales nos indicaría que esa infección ya ha pasado, por lo que podría ser un biomarcador muy válido para estudiar si existe infección del virus, así como el aumento de la fracción soluble de ACE2 nos podría permitir un mejor análisis de como evoluciona el paciente conforme avanza la infección en su fase aguda y en la posterior recuperación y de esta manera poder personalizar su tratamiento.

En este contexto tenemos otro estudio de *Lundström et al (2021)* (19) que se encargó de analizar los niveles de ACE2 soluble plasmática pero sin discriminar entre especies (medidas todas como un pool) mediante ELISA. En este caso también se determinaron los niveles de ACE. Para ello se tomaron muestras de plasma sanguíneo de 114 pacientes que habían sido diagnosticados con COVID-19 por la prueba de la PCR de los cuales a 58 de ellos se les tomaron muestras de plasma 4 meses después de su recuperación. Los casos fueron un 64% hombres y un 36% mujeres con una media de edad de 59 años, siendo la hipertensión, diabetes y problemas cardiacos las más comunes. Para complementar este estudio también se incluyeron muestras de plasma de 10 controles sanos. Las concentraciones de fracción soluble de ACE2 y ACE fueron medidas gracias a la prueba ELISA (ensayo por inmunoabsorción) usando anticuerpos contra cada proteína por separado, pero que no distinguen entre especies distintas de ACE2.

De acuerdo a lo que se analizó en el estudio de *García Ayllon et al (17)* se observó que los niveles de ACE2 soluble en los casos fue superior que en los controles: 5 ng/ml en los casos frente a 1,4 ng/ml en los controles de media, lo cual podría estar relacionado con el aumento del procesamiento proteolítico de proteína ACE2 y liberación de formas truncadas (aunque debe recordarse que con una infección grave ACE2 también puede sobreexpresarse). Además de reflejar cambios relacionados con la entrada del virus, un desajuste de ACE2 puede determinar una falta de control en los niveles de Ang II y Ang 1-7, lo que puede dar lugar a otras complicaciones patológicas.

En este estudio se pudo interpretar que los niveles plasmáticos de ACE2 totales aparecían correlacionados con la duración de los síntomas por días. En este estudio se pudieron apreciar diferencias significativas en los niveles de ACE2 entre hombres y mujeres, siendo los de los varones más elevados: 7,7 ng/ml frente a 3.8 ng/ml de media en mujeres, si bien no pareció haber diferencias de interés relacionadas con comorbilidades, tratamiento con IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), u otros indicadores de

severidad de la enfermedad por COVID-19. De cualquier modo no se tienen datos concluyentes acerca de la relación de los problemas respiratorios y la ventilación mecánica a la variación de los niveles de ACE2 soluble y los datos sobre casos graves de COVID-19 son escasos en este estudio, por lo que podrían resultar insuficientes. Se ha detectado correlación entre los niveles de ACE2 soluble y el recuento de glóbulos blancos, monocitos y plaquetas, además de otros factores inflamatorios, lo que nos podría indicar que existe un daño que debe ser reparado en algún tejido celular.

En cuanto al análisis de los resultados del plasma recogido 4 meses tras la recuperación se pudo apreciar que los niveles de ACE2 soluble habían descendido hasta los 2,3 ng/ml, lo que indica que los valores de ACE2 soluble están volviendo a la normalidad. A pesar de ello seguían siendo superiores a los de los controles. Se pudo observar que había correlación en estos niveles con respecto a la edad, la diabetes y los tratamientos con IECAs (19).

Dado que de los dos últimos estudios, este no distingue entre especies, la conclusión general que se puede extraer es sólo que los niveles alterados de ACE2 plasmática durante la infección por SARS-CoV-2 tienden a normalizarse tras la recuperación, que revela que sí es una proteína de interés para estudio en COVID-19, si bien hacen falta más estudios y realizados con técnicas más equiparables. La medida de ACE2, tanto en su forma completa sin procesar como en sus especies truncadas nos podría dar lugar a un mejor análisis del momento en el que nos encontramos en la infección por el virus y a cual sería la mejor estrategia terapéutica en cada caso.

- Implicaciones terapéuticas del ACE2 frente a SARS-CoV-2

En este apartado hablaremos de algunas de las interacciones que se han seguido a nivel farmacológico en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 y del ACE2, principalmente como el ACE2 soluble circulante puede ser una barrera, interaccionando con el virus, en lugar del ACE2 de membrana, y por ello previniendo su entrada y replicación en tejido, así como actuando sobre el sistema RAS.

En el estudio de *Zoufaly et al (2021)* (20) se discutió como tema principal el efecto terapéutico que puede tener la ACE2 recombinante humana (hrsACE2) en un caso grave de enfermedad COVID-19. Para ello se siguió el caso de una paciente de 45 años que llevaba una semana con tos, debilidad general, mialgia, fiebre, y disnea, además de 4 días con náuseas y diarrea, requiriendo baja hospitalaria. Su historial médico reveló que tenía diabetes del tipo 2 y enfermedad de Graves, ambas controladas. En la paciente se comprobó la infección de SARS-CoV-2 por la técnica de la PCR con diagnóstico positivo por COVID-19. El caso se fue agravando mientras la paciente permanecía ingresada y, al segundo día del ingreso, se recurrió a la ventilación mecánica. En análisis posteriores se detectó leucopenia, trombocitopenia y linfopenia, lo que indica que el sistema inmune de la paciente no estaba funcionando correctamente.

Ese segundo día del ingreso hospitalario se le empezó el tratamiento con hrsACE2 (día 9 de la infección), mediante una perfusión intravenosa durante 5 minutos 2 veces por día (0,4 mg/kg de concentración). Se esperaba que esta iniciativa terapéutica tuviera 2 beneficios sobre la infección por SARS-CoV-2. Al comportarse la hrsACE2 como la proteína ACE2 endógena, el virus se uniría a ella mediante la proteína S (spike) con una alta afinidad, evitando de esta manera gran parte de la infección al unirse al ACE2 recombinante, ya que este hrsACE2 no posee un receptor Fc (región que activaría el sistema inmune); de esta manera el hrsACE2 no interferiría en la producción de anticuerpos contra la infección. Además la prevención de entrada del virus minimizaría los daños a

otros órganos o tejidos como el riñón, hígado o pulmones, y se evitaría la sobreestimulación del sistema renina-angiotensina.

Se le hicieron a la paciente análisis diarios de la carga viral existente en el organismo y de los anticuerpos que estaba generando, además de comprobar el funcionamiento del RAS y los posibles daños tisulares y orgánicos. El tratamiento fue tolerado correctamente en los 7 días que duró el mismo, sin ningún tipo de interacción farmacológica. Al día 21 desde su ingreso se le pudo retirar la ventilación mecánica y al día 57, se le dio el alta hospitalaria.

Respecto a la posible interferencia en el sistema RAS, al comienzo del tratamiento (primera dosis) se pudo observar un descenso de Ang II ya que, al disponer del hrsACE2 en el organismo esto derivó en un aumento de los productos generados por dicha proteína: la Ang 1-7, dicho aumento de las actividades de ACE2 se mantuvo durante los 7 días que duró el tratamiento, tal y como se esperaba, y en los 7 días posteriores a la finalización del tratamiento, aunque los niveles de Ang II se normalizaron tras 48 horas del cese del tratamiento. También se observó un aumento del ACE2 soluble presente en la tráquea, que alcanzó su pico 36 horas tras la última dosis administrada. Además se pudo observar que las interleukinas 6 y 8 (IL-6, IL-8), encargadas de mediar inflamación, habían disminuido, lo cual era indicativo de la reducción potencial del daño producido en tejidos y órganos.

Respecto a la carga viral en plasma se comprobó que, tras el segundo día de tratamiento con hrsACE2, la infección existente había descendido notablemente hasta valores indetectables, momento en el cual los anticuerpos generados para combatir la infección comenzaban a aumentar exponencialmente, llegando a su pico a los 5 días del tratamiento (Ilustración 6). De otra manera ocurrió al analizar el aspirado traqueal, el ARN viral se hallaba en valores muy altos hasta el segundo día del tratamiento, cuando dicho ARN experimentó un marcado descenso hasta el final del tratamiento a los 7 días, momento en el cual aumentó ligeramente pero volvió a descender en los días posteriores a los valores mínimos (Ilustración 6) (20).

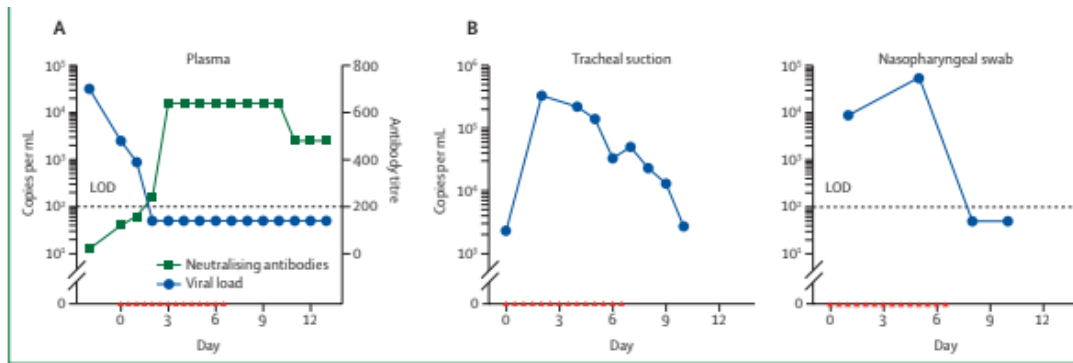


Ilustración 6. Gráficas del estudio de Zoufaly et al. Medida de la carga viral y los anticuerpos generados. Análisis en plasma, aspirado traqueal e hisopos nasofaríngeos.

En conclusión, se puede decir que el ACE2 recombinante humano podría ser un tratamiento de interés que podría reducir notablemente la infección por SARS-CoV-2 sin interferir en la formación de anticuerpos de nuestro sistema inmune y sin desencadenar efectos secundarios nocivos a nivel del RAS, por lo que más estudios que impliquen a la hrsACE2 podrían resultar muy interesantes.



Por otro lado, ¿qué pasaría con la proteína ACE2 si actuamos directamente al nivel del sistema renina-angiotensina cuando existe una infección por SARS-CoV-2? Un estudio presentado por *Martinez del Rio et al (2020) (21)* se encargó de analizar cómo podría afectar a nivel fisiopatológico una inhibición del RAS, bien inhibiendo la ACE mediante fármacos IECA, lo cual impediría que la Ang I se convirtiera en la Ang II, o bien mediante fármacos que bloquean la unión de la Ang II en sus receptores AT1 (ARA2), lo cual se espera que reduciría parte de los efectos perjudiciales en el desbalance del sistema RAS (11). Según este estudio, una inhibición al nivel de la Ang II podría tener un efecto “rebote”, aumentando los niveles de ACE2 en el epitelio respiratorio, lo cual plantea una dualidad que también fue comentada previamente en nuestro estudio (14): por un lado los altos niveles de ACE2 podrían constituir un aumento de la infección y, por tanto, un agravamiento de la enfermedad por COVID-19, y por el otro lado el aumento de esta proteína podría favorecer los

efectos vasodilatadores y antiinflamatorios en contraposición a los efectos de la Ang II.

Para analizar las consecuencias de esta estrategia terapéutica, la población de estudio fueron 921 pacientes ingresados por COVID-19 con afectación respiratoria en el Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), todos ellos mayores de 18 años y con resultado positivo en COVID-19 por la prueba de la PCR. En esta población, la comorbilidad más común fue la hipertensión, presente en casi un 60% de los casos. La media de edad fue de 78 años, además los pacientes de mayor edad eran más propensos a tener un tratamiento previo por IECAs o ARA2. La variable principal a estudio consistió en analizar la mortalidad por cualquier causa y/o la necesidad de soporte ventilatorio mecánico invasivo durante el ingreso hospitalario. Al final del estudio 264 pacientes presentaron la variable principal, y finalmente hubo 248 fallecidos por COVID-19.

Según los resultados del estudio, la correlación entre el tratamiento previo con fármacos IECAs y ARA2 y la variable principal (mortalidad o ventilación mecánica) resultó ser neutra, incluso se pudo apreciar un leve efecto protector del evento combinado (ventilación mecánica y muerte), a pesar de que al principio del estudio una administración previa por IECAs resultó en una mayor mortalidad intrahospitalaria y una administración previa por ARA2 dio como resultado una mayor necesidad de ventilación mecánica, si bien en un estudio regresivo estas correlaciones se acabaron descartando (Ilustración 7). La posibilidad de un aumento de la mortalidad en los pacientes prescritos previamente con IECAs se debe probablemente a la sobreexpresión de la ACE2 en el epitelio respiratorio, lo que agravaría la sintomatología y aumentaría la vulnerabilidad de estos pacientes. Por otro lado se debe considerar el leve efecto protector podría deberse precisamente a los efectos beneficiosos que conlleva el aumento de la ACE2 ya que en el estudio regresivo se aprecia que los pacientes que sobreviven al distrés respiratorio agudo suelen tener unos niveles más elevados de esta proteína en comparación con los fallecidos.

Esta dualidad debe ser estudiada con mayor detenimiento para poder llevar a cabo la mejor estrategia con los pacientes con tratamiento previo por IECAs y ARA2 que presentan problemas respiratorios durante el ingreso hospitalario.

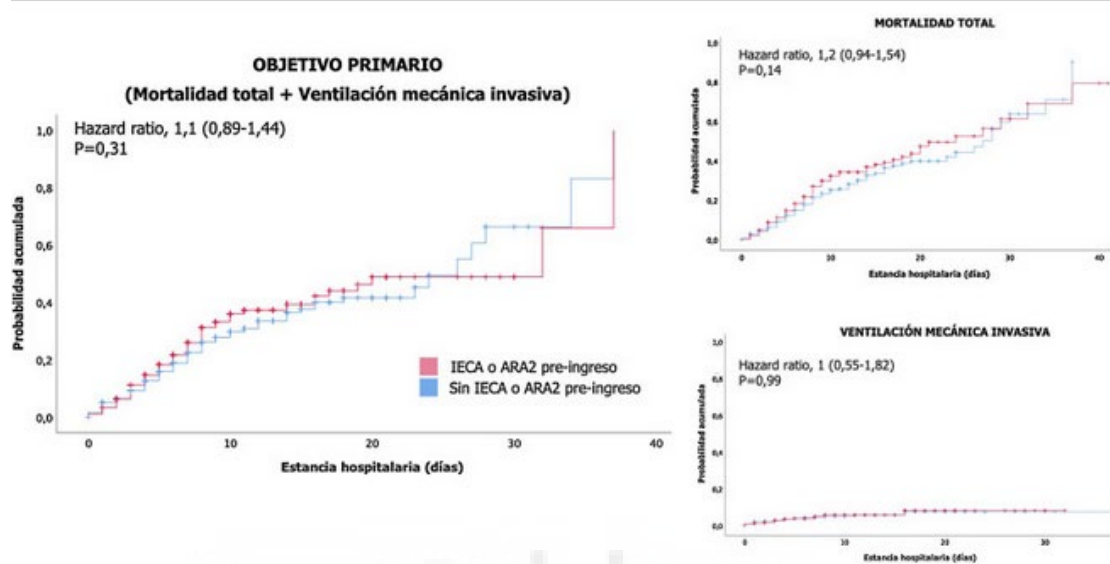


Ilustración 7. Gráficas del estudio de *Martinez del Rio et al.* Probabilidades acumuladas de la variable principal de estudio dependiente de la administración previa por IECAs o ARA2.

CONCLUSIÓN

Es evidente que existe una relación muy estrecha entre la infección intracelular por el virus SARS-CoV-2 y la proteína ACE2. La interpretación de estas relaciones requiere la discriminación de las especies o formas de ACE2 soluble circulante, tanto los fragmentos truncados que se originarían por la entrada del virus como la proteína sin procesar proteolíticamente (completa) que podría reflejar los niveles de ACE2 tisular. En este contexto, los cambios en la proteína ACE2 se pueden contemplar con una dualidad tanto protectora como perjudicial dentro del contexto de la infección: por un lado una gran cantidad de esta proteína en membrana daría lugar a una mayor infectividad por COVID-19, pero en sus formas solubles sería preventiva de dicha infección. También se ha podido observar que la proteína ACE2 por sí sola no es completamente determinante en la infección, habiendo otros factores en juego, como la proteína TMPRSS2 que media la entrada intracelular junto con ACE2 o la proteína ADAM17 que contribuye al procesamiento proteolítico de ACE2, entre otros. Los estudios aquí revisados indican que, mediante la medición de los niveles de ACE2 en todas sus especies, podría establecerse un seguimiento personalizado de la evolución de la enfermedad en cada paciente y de su posterior recuperación. Además existen tratamientos como la ACE2 recombinante humana que podrían resultar de interés para los casos agudos de COVID-19. Por último se ha observado que los tratamientos con IECAs y ARA2 que actúan al nivel del sistema renina-angiotensina no interfieren directamente con la recuperación de la infección del paciente, pero el efecto rebote con aumento en ACE2 podría ser perjudicial. Todas estas variables requerirán un mayor estudio en un futuro próximo, sobre todo en combinación con la vacunación que actualmente se está llevando a cabo.

Bibliografía

- (1) https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210621_MICROBIOLOGIA.pdf
- (2) <https://www.medintensiva.org/es-pandemia-por-covid-19-el-mayor-articulo-S0210569120301017>
- (3) <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-la-primera-vacuna-contr-el-covid-19>
- (4) [https://www.news-medical.net/health/History-of-COVID-19-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/History-of-COVID-19-(Spanish).aspx)
- (5) <https://www.vacunacovid.gob.es/preguntas-y-respuestas/que-debo-saber-sobre-la-vacuna-de-janssen-frente-al-covid-19>
- (6) <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%E2%80%9119/vacunas-contr-la-covid%E2%80%9119/covid-19-vaccine-astrazeneca/>
- (7) https://www.eldiario.es/sociedad/vacuna-covid-mapas-graficos-proceso-vacunacion-espana-mundo-enero-14_1_6782953.html
- (8) <https://www.who.int/es/news/item/28-11-2021-update-on-omicron>
- (9) https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210507_TRANSMISION.pdf
- (10) https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211028_CLINICA.pdf
- (11) [\[Circulating ACE2 in Cardiovascular and Kidney Diseases\] L. Anguiano, M. Riera, J. Pascual and M.J. Solera](#)
- (12) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7094457/>
- (13) <https://theconversation.com/la-proteina-ace2-podria-alertar-de-la-gravedad-del-covid-19-168857>
- (14) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211383520307577?via%3Dihub>
- (15) [Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. J Virol 2014;88:1293e307.](#)

- (16) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8102547/>
- (17) <https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fj.202100051R>
- (18) [Reindl-Schwaighofer R, Hödlmoser S, Eskandary F, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 \(ACE2\) elevation in severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203\(9\): 1191- 1196.](#)
- (19) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8426677/>
- (20) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7515587/>
- (21) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025775320304802?via%3Dihub#sec0090>

