

Dióxido de cloro en COVID-19: hipótesis sobre el posible mecanismo de acción molecular en el SARS-CoV-2

Eduardo Insignares-Carrione^{1*}, Blanca Bolano Gómez² y Andreas Ludwig Kalcker³

¹ LVWWG Director de investigación global, Liechtensteiner Verein für Wissenschaft und Gesundheit, Liechtenstein, Suiza

² Director del Departamento de Investigación, Fundación Génesis, Colombia

³ Investigador suizo de biofísica SVNB, director gerente, Liechtensteiner Verein für die Wissenschaft und Gesundheit, Suiza

Resumen

Introducción: El objetivo de esta revisión es formular hipótesis sobre el mecanismo de acción del dióxido de cloro en COVID-19 mediante el estudio de su mecanismo de acción en la estructura del SARS-CoV-2.

Métodos: Se llevaron a cabo revisiones de la investigación sobre el mecanismo de acción del dióxido de cloro en los virus, particularmente el SARS-CoV-2 y los virus de la influenza en el nivel de aminoácidos en el pico viral y estos datos se transfirieron a los mismos aminoácidos estructurales del SARS-CoV-2. Utilizamos reconstrucciones informáticas en 3D, uso de datos mediante estudios crioelectrónicos y trabajos previos basados en el software de realidad aumentada ChimeraX (UCSF).

Resultados: La proyección y simulación de la oxidación del dióxido de cloro en los aminoácidos estructurales del SARS-CoV-2 permite inferir los sitios en los que el dióxido de cloro ejerce una acción desnaturalizante sobre la estructura viral y sobre la ECA2 humana, así como es posible comprender la extrema velocidad con la que actúa, lo que podría explicar los primeros hallazgos de estudios clínicos observacionales de uso de dióxido de cloro en COVID-19 realizados por los autores en Bolivia bajo estricto cumplimiento del comité de ética.

Conclusión: La oxidación por dióxido de cloro de aminoácidos críticos en el pico del coronavirus SARS-CoV-2 y en la estructura de ACE2 nos permite comprender las acciones potencialmente terapéuticas del dióxido de cloro disuelto en agua por vía oral en el COVID-19. Esperamos publicar pronto ensayos de aplicación clínica de este prometedor virucida sistémica.

Palabras clave: SARS-CoV-2 • COVID-19 • Aminoácidos • Dioxido de cloro

Introducción

COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. Se detectó por primera vez en la ciudad china de Wuhan (provincia de Hubei) en diciembre.

2019. En tres meses se extendió a prácticamente todos los países del mundo, razón por la cual la Organización Mundial de la Salud lo declaró pandemia. (OMS, 11 de marzo de 2020).

No existe un tratamiento específico; las principales medidas terapéuticas son aliviar los síntomas y mantener las funciones vitales. La investigación para encontrar un tratamiento efectivo comenzó desde que se verificó la escala pandémica de la enfermedad. El problema central es que, once meses después de su inicio oficial, aún se desconoce un tratamiento eficaz para la enfermedad. A falta de un tratamiento eficaz, estudiamos nuevas posibilidades terapéuticas con la intención de encontrar un tratamiento eficaz y seguro para COVID-19.

De acuerdo con lo anterior, esta investigación aborda resultados actuales e investigaciones previas agregando la posible acción terapéutica como virucida del dióxido de cloro en solución acuosa y sin la presencia de clorito de sodio utilizando los conceptos de medicina traslacional basados en el conocimiento sobre la estructura del virus, y el mecanismo de acción del dióxido de cloro en los virus, para proponer un posible tratamiento de elección para COVID-19 [1,2].

* **Dirección para la correspondencia:** Dr. Eduardo Insignares-Carrione, LVWWG Director de investigación global, Liechtensteiner Verein für Wissenschaft und Gesundheit, Liechtenstein, Suiza, correo electrónico: eduardoinsignarescarrione@gmail.com / eic@lvwg.org

Derechos de autor: © 2020 Insignares-Carrione E, et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de atribución Creative Commons, que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite el autor y la fuente originales.

Recibido 10 de noviembre de 2020; **Aceptado** 22 de noviembre de 2020; **Publicado** 30 de noviembre de 2020

Dioxido de cloro

La acción del dióxido de cloro está dada por su selectividad por el pH y por la zona o tamaño donde genera su acción. Significa que esta molécula se disocia y libera oxígeno cuando entra en contacto con otro ácido [3]. Al reaccionar, su átomo de cloro se une al sodio en el medio y se convierte en cloruro de sodio (sal común) liberando oxígeno, que oxida los patógenos de pH ácido presentes, convirtiéndolos en óxidos alcalinos. Por lo tanto, cuando el dióxido de cloro se disocia, libera oxígeno a la sangre, como lo hacen los eritrocitos (glóbulos rojos) por el mismo principio (conocido como efecto Bohr), que es ser selectivo para la acidez.

Como sucede normalmente en la sangre, el dióxido de cloro libera oxígeno cuando se encuentra con un suelo ácido, ya sea ácido láctico o la acidez del patógeno. Se postula su posible efecto terapéutico debido, entre otros efectos, a que crea un ambiente alcalino, al tiempo que elimina pequeños patógenos ácidos, por oxidación, con una sobrecarga electromagnética imposible de disipar por organismos unicelulares. El tiempo de muerte en un virus debe ser análogo al tiempo de retraso causado por la reacción química, debido a los tiempos necesarios para cubrir todo el volumen. Podemos esperar que en un virus con un diámetro de 120 nanómetros, el tiempo de destrucción sea mucho más corto debido a su factor geométrico.

Según estudios de Zoltán Noszticzius, el dióxido de cloro es un agente antimicrobiano selectivo por tamaño que puede matar rápidamente organismos del tamaño de un micrómetro, pero no puede causar un daño real a organismos mucho más grandes como animales o humanos, ya que no puede penetrar profundamente en sus tejidos.

Se sabe que el tejido multicelular tiene la mayor capacidad para disipar cargas eléctricas y por lo tanto no se ve afectado de la misma forma por los voltajes del proceso de oxidación-reducción (ORP) como es el caso de los organismos unicelulares y por tanto existe bioquímicamente hablando, un mayor protección celular debido al tamaño.

El dióxido de cloro, que es el desinfectante no citotóxico más eficaz conocido después del ozono, y se utiliza como solución acuosa tiene inmensas posibilidades.

de ser utilizado terapéuticamente ya que también es capaz de penetrar y eliminar biofilm, lo que no hace el ozono [3]. La gran ventaja del posible uso terapéutico del dióxido de cloro en infecciones es la imposibilidad de resistencia bacteriana o viral al ClO_2 ya que tiene un mecanismo de oxidación a diferencia del cloro (Cl_2) que actúa por cloración [3].

Aunque el ozono es más fuerte en términos antisépticos, su alto potencial oxidativo de 2.07 y su corta vida media de solo 15 minutos a 25 ° C con un valor de pH de 7.0 lo hace menos efectivo que el ClO_2 para aplicaciones terapéuticas *en vivo*. El dióxido de cloro tiene pH (-) y un oxidante selectivo por tamaño y, a diferencia de otras sustancias, no reacciona con la mayoría de los componentes de los tejidos vivos (3). El dióxido de cloro reacciona rápidamente con fenoles y tioles esenciales para la vida bacteriana.

En los fenoles, el mecanismo consiste en el ataque del anillo bencénico, eliminando el olor, el sabor y otros compuestos intermedios [4]. El dióxido de cloro mata los virus de manera efectiva y es hasta 10 veces más efectivo que el hipoclorito de sodio (lejía o lejía). También se demostró que es muy eficaz contra pequeños parásitos, protozoos [5]. Un tema que se ha revisado mucho últimamente es la reactividad del dióxido de cloro con los aminoácidos. En las pruebas de reactividad del dióxido de cloro con 21 aminoácidos, solo la cisteína [4], el triptófano [5], la tirosina [6], la prolina y la hidroxiprolina reaccionaron a un pH de alrededor de 6.

La cisteína y la metionina (4) son dos aminoácidos aromáticos que contienen azufre, triptófano y tirosina y los dos iones inorgánicos Fe_{2+} y Mn_{2+} [3]. La cisteína, por pertenecer al grupo de los tioles, es un aminoácido hasta 50 veces más reactivo con todos los sistemas microbianos que los otros cuatro aminoácidos y, por tanto, es imposible que cree resistencia frente al dióxido de cloro.

La hipótesis que proponemos aquí es que la causa del efecto antiviral del dióxido de cloro puede explicarse por sus acciones sobre al menos cinco aminoácidos enumerados anteriormente o sobre residuos de péptidos.

Dióxido de cloro (ClO_2): Se ha utilizado desde 1944 en el tratamiento de agua potable por su poder biocida, así como en la mayoría de aguas embotelladas. apto para el consumo humano por su casi nula falta de toxicidad en solución acuosa siendo utilizado sistemáticamente en la desinfección y conservación de bolsas de transfusión de sangre [3,4]. Como es un oxidante selectivo, su modo de acción es muy similar al de la fagocitosis, donde se utiliza un proceso de oxidación suave para eliminar todo tipo de patógenos [3,4].

Dióxido de cloro (ClO_2) es un gas amarillento que hasta la fecha no forma parte de la farmacopea convencional como medicamento a pesar de su probada eficacia en virus desnaturalizantes, con múltiples patentes para su uso en diferentes tratamientos como la desinfección o esterilización de componentes sanguíneos (glóbulos, proteínas sanguíneas, etc.) [4], el tratamiento parenteral (vía intravenosa) de infecciones por VIH, o para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), Alzheimer y otras patentes para usos tales como patentes para: tratamiento del cáncer por inducción de apoptosis (CN 103720709 A) tratamiento de tumores (EE. 10, 105, 389 B1) Tratamiento antiviral de sinusitis (US 2016 / 0074432 A1), Estimulación inmunológica del sistema (US 5,830,511), Iniciación y diferenciación de células madre (WO2014082514A1), Método de tratamiento vaginal (US 6280716B1), Tratamiento de la piel contra virus y bacterias (US 4.737.307), Método de tratamiento de amebiasis humana (US4.296.102), Tratamiento contra infecciones por candidiasis (US 2015/0320794 A1), Tratamiento de heridas (US 87.3106), Tratamiento de la cavidad oral (US 100015251), (US4689215), Contra inflamaciones (US53841134), Tratamientos contra hongos en las uñas (US 20100159031) y Contra inflamaciones (US53841134), Tratamientos contra hongos en las uñas (US 20100159031) y Contra inflamaciones (US53841134), Tratamientos contra hongos en las uñas (US 20100159031) y Patente suiza pendiente / 11136-CH. (Kalcker, A.) [4].

Con base en lo anterior, se pueden establecer tres premisas:

1. El dióxido de cloro puede combatir los virus a través del proceso de oxidación selectiva al desnaturalizar las proteínas de la cápside y la posterior oxidación del material genético del virus, dejándolo inhabilitado. Al no existir una posible adaptación al proceso de oxidación, previene el desarrollo de resistencia del virus, produciendo dióxido de cloro (ClO_2) un tratamiento prometedor para cualquier subespecie viral.
2. Existe evidencia científica de que el dióxido de cloro es eficaz contra

el coronavirus SARS-CoV-2 [4] y SARS-CoV-2, como el trabajo realizado en la Universidad de Querétaro en México y publicado en noviembre de 2020 COVID-19, denominado " *En vivo* evaluación del antiviral efecto de ClO_2 (dióxido de cloro) en embriones de pollo inoculados con coronavirus aviar

(IBV), en el que ClO_2 El tratamiento tuvo un impacto marcado en la infección por IBV. Es decir, los títulos virales fueron 2,4 veces más bajos y la mortalidad se redujo a la mitad en embriones que fueron tratados con ClO_2 . La infección provocó anomalías en el desarrollo independientemente del tratamiento. Las lesiones típicas de las infecciones por IBV fueron observadas en todos los embriones inoculados, pero la gravedad tendió a ser significativamente menos en ClO_2 embriones tratados. Sin evidencia macro o microscópica de toxicidad causada por ClO_2 se encontró a las dosis utilizadas.

3. Toxicidad: Los mayores problemas que surgen con fármacos o sustancias que pueden considerarse como tales en general se deben a su toxicidad y efectos secundarios. Existe toxicidad con dióxido de cloro en caso de inhalación respiratoria, pero no hay informes de toxicidad a la dosis recomendada de 30 mg o 30 ppm en solución acuosa cuando se toma por vía oral y no hay muerte clínicamente probada incluso en dosis altas por ingestión oral. La dosis letal (DL50, relación de toxicidad aguda) se estima en 292 mg por kilo durante 14 días, donde su equivalente en un adulto de 50 kg sería de 15.000 mg administrados durante dos semanas. Las dosis orales sub-tóxicas que se pueden utilizar son aproximadamente 50 ppm disueltas en 100 ml de agua 10 veces al día, lo que equivale a 500 mg. Además, el dióxido de cloro, por disociación, se descompone en un ión de cloro que se asocia inmediatamente con el ión de sodio, formando la sal común NaCl y oxígeno O_2 dentro del cuerpo humano. En resumen, el dióxido de cloro en las dosis recomendadas en COVID-19 de 30 mg o 30 ppm por día no es tóxico [5-8].

Efectos virucidas del dióxido de cloro

El dióxido de cloro es un agente antimicrobiano eficaz que mata bacterias, virus y algunos parásitos [9]. Su perfil germicida de amplio espectro se deriva de la acción de este compuesto como oxidante no citotóxico.

Los virus generalmente consisten en una capa externa o una cubierta de proteína que encapsula un ácido nucleico, que puede ser ADN o ARN. Cuando el dióxido de cloro entra en contacto con un virus, se libera un solo átomo de oxígeno naciente altamente reactivo sobre el virus objetivo. Este oxígeno se une a aminoácidos específicos en la cubierta proteica del virus, desnaturalizando las proteínas y volviendo al virus inactivo. Además, los átomos de oxígeno nacentes se unen a la guanina, una de las cuatro bases de ácido nucleico que se encuentran en el ARN y el ADN, formando 8-oxoguanina. Esta oxidación de los residuos de guanina previene la replicación del ácido nucleico viral [10].

En la literatura científica publicada hay informes de que el dióxido de cloro inactiva una amplia variedad de virus, incluidos la influenza A, el adenovirus humano, el rotavirus humano, el echovirus, el bacteriófago f2 y el poliovirus [11-16].

Los virus de la influenza A son virus de ARN esféricos, de sentido negativo, monocatenarios que poseen una membrana lipídica que contiene picos compuestos de glicoproteínas conocidas como HA (hemaglutinina) y NA (neuraminidasa). Dentro del virus hay ocho cadenas simples de ARN [17]. Un estudio preclínico encontró que el gas de dióxido de cloro es eficaz para prevenir la infección por el virus de la influenza A inducida por aerosoles. Este estudio utilizó bajas concentraciones de gas dióxido de cloro (es decir, 0,03 ppm) en una jaula para ratones. Este nivel está por debajo del nivel de exposición a largo plazo de OSHA (8 horas) para el gas de dióxido de cloro en el aire ambiente en un lugar de trabajo humano, que es de 0,1 ppm [18]. El gas de dióxido de cloro redujo eficazmente el número de virus infecciosos en los pulmones de los ratones y redujo notablemente la mortalidad. La mortalidad fue del 70% (7/10) el día 16 en el grupo no tratado con dióxido de cloro y del 0% (0/10) en el grupo tratado con dióxido de cloro. Los autores confirmaron estos resultados repitiendo su experimento. Los resultados del estudio repetido fueron 50% (5/10) de mortalidad en el grupo no tratado y 0% (0/10) en el grupo tratado.

Los autores concluyeron que los niveles bajos de dióxido de cloro gaseoso (es decir, 0,03 ppm), que están por debajo del nivel de exposición permisible en los lugares de trabajo humanos, "podrían usarse en presencia de humanos para prevenir su infección por el virus de la influenza A y posiblemente otros virus asociados con infecciones del tracto respiratorio (pág.65). Sugirieron que "el gas de dióxido de cloro podría usarse en lugares

como oficinas, teatros, hoteles, escuelas y edificios de aeropuertos sin evacuar a las personas, sin interrumpir sus actividades normales ". Los autores sugirieron que su método " abre un nuevo camino para la prevención de la influenza pandémica "(p. 65) luego de realizar un estudio en una escuela con resultados favorables al respecto.

Se encontró que la infectividad del virus se redujo *in vitro* mediante la aplicación de dióxido de cloro, y concentraciones más altas producen reducciones aún mayores. Esta inhibición de la infectividad se correlacionó con alteraciones en las proteínas virales. Estas alteraciones resultaron de la incorporación de átomos de oxígeno en los residuos de triptófano y tirosina ubicados en las proteínas HA y NA [11]. Estas proteínas se desnaturalizan mediante la adición de átomos de oxígeno, lo que elimina la capacidad del virus para infectar otras células [19]. Un estudio posterior descubrió que la inactivación del virus de la influenza A es causada por la transferencia de 2 átomos de oxígeno del dióxido de cloro a un residuo específico de triptófano (W153) en la proteína de la punta de hemaglutinina (HA) [20].

Los adenovirus son virus sin envoltura con una cápside icosaédrica que contiene un genoma de ADN bicatenario. Se han clasificado siete grupos de adenovirus humanos [21]. Un estudio reciente encontró que el dióxido de cloro puede ayudar a reducir los niveles de adenovirus en el agua potable [12]. Este estudio examinó los efectos del dióxido de cloro y la luz ultravioleta sobre los niveles de adenovirus en el agua potable en los Países Bajos. Los autores encontraron que la aplicación de dióxido de cloro en concentraciones bajas (0.05 - 0.1 ppm) redujo los adenovirus en el agua potable, mientras que la desinfección con rayos UV fue insuficiente sin la desinfección con dióxido de cloro.

Los rotavirus son virus de ARN bicatenario que constan de 11 moléculas de ARN bicatenarias únicas rodeadas por una cápside proteica icosaédrica de tres capas [22]. Estos virus, que son la principal causa de enfermedades diarreicas graves en lactantes y niños pequeños en todo el mundo, son inactivados por el dióxido de cloro. De hecho, a concentraciones de dióxido de cloro que oscilan entre 0,05 y 0,2 ppm, se inactivan en 20 segundos. *in vitro* [23,24].

El bacteriófago f2 es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo que infecta *Escherichia coli* bacterias. Un *in vitro* estudio encontró que 0,6 mg / litro de dióxido de cloro rápidamente (es decir, en 30 segundos) inactivó el bacteriófago f2 e interfirió con su capacidad para unirse a su huésped, *E. coli* [15]. Tanto la inactivación del virus como la inhibición de su capacidad para unirse a su huésped aumentaron con un pH más alto y con concentraciones crecientes de dióxido de cloro. Además, los autores encontraron que el dióxido de cloro desnaturaliza las proteínas de la cápside del virus al reaccionar con residuos de tirosina, triptófano y cisteína. Estos aminoácidos se degradaron casi por completo a los 2 minutos de exposición al dióxido de cloro.

El poliovirus es un virus de ARN de cadena positiva de sentido positivo [25]. Ridenour e Ingerson descubrieron que el dióxido de cloro puede inactivar el virus de la polio *in vitro*.

Posteriormente, Álvarez y O'Brien ampliaron este trabajo mostrando que el tratamiento con 1 ppm de dióxido de cloro *in vitro* da como resultado la separación del ARN de la cápside y también produce alteraciones en el ARN [16, 26].

Además de los estudios mencionados anteriormente, la Agencia de Protección Ambiental de los EE. UU. (EPA), que el 10 de abril de 2020 enumeró el dióxido de cloro como un desinfectante registrado por la EPA para matar el virus SARS-CoV-2, brinda apoyo adicional para los efectos viricidas de cloro [27]. El sitio web de la EPA indica que este producto es para uso superficial y no para uso humano.

Aún no se han realizado estudios en humanos sobre los efectos del dióxido de cloro en el virus SARS-CoV-2. Actualmente, dos de los autores (Insignares y Bolano) están llevando a cabo el primer ensayo clínico multicéntrico en el mundo sobre la efectividad del dióxido de cloro oral en humanos en COVID-19 (ClinicalTrials. Gov identifi er: NCT04343742). Un *in vitro* El estudio encontró que el dióxido de cloro inactiva el virus SARS-CoV-2 genéticamente relacionado [28]. Una concentración de

Se encontró que 2,19 mg / litro de dióxido de cloro causa la inactivación completa del SARS-CoV en las aguas residuales. Una sucursal de nuestro grupo está en proceso de realizar una *in vitro* investigación de la acción del dióxido de cloro sobre el SARS-CoV-2 en India y estamos en el proceso de publicar un informe sobre la simulación del mecanismo de acción del dióxido de cloro en el SARS-CoV-2 utilizando el método in silico, llevado a cabo en Japón.

En Ecuador (Aememi) para el dióxido de cloro, una terapia eficaz para el tratamiento de COVID-19; 51 Se realizó un ensayo preliminar con la administración de dióxido de cloro oral a 104 pacientes COVID-19 que tenían perfiles variables en cuanto a edad, sexo y gravedad de la enfermedad, la minoría diagnosticada por pruebas y la mayoría por cribado según síntomas típicos de la enfermedad. Por tanto, los datos se gestionaron mediante una escala de puntuación sintomática, siendo 10 la percepción máxima y 0 el mínimo del síntoma: fiebre, escalofríos, dolor muscular, tos seca, dolor de cabeza, dolor de espalda, dificultad para respirar, vómitos, diarrea, dolor garganta, pérdida del olfato, pérdida del gusto, falta de apetito.

Se recomendó dióxido de cloro en una concentración de 3000 ppm a una dosis de diez cc diluidos en un litro de agua, tomados a lo largo del día, divididos en 10 tomas diarias, tomadas cada hora y media durante 20 días. Los resultados se distribuyeron según los síntomas después del primer, segundo, tercer y cuarto día de tratamiento. Se segmentaron entre hombres y mujeres, y también se presentaron resultados comunes. Las siguientes tablas muestran los síntomas, y en el primer y último gráfico el comportamiento en relación a la escala sintomatológica entre el primer y cuarto día de ingesta oral de dióxido de cloro (Figuras 3 y 4).

De este estudio preliminar se pueden extraer las siguientes conclusiones: El dióxido de cloro es definitivamente inofensivo, no tóxico en absoluto, en los

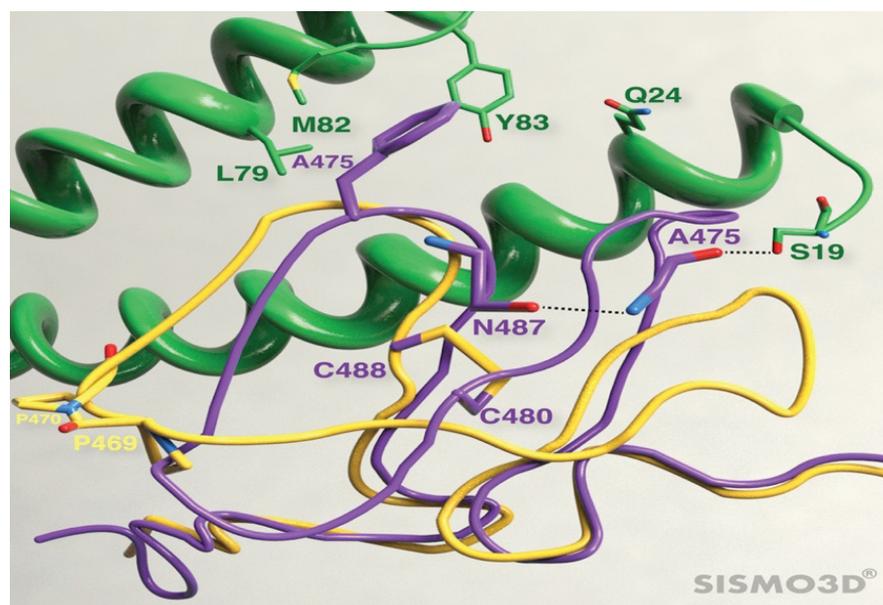


Figura 1. Las diferencias estructurales entre los RBM de SARS-CoV-2 y SARS-CoV.

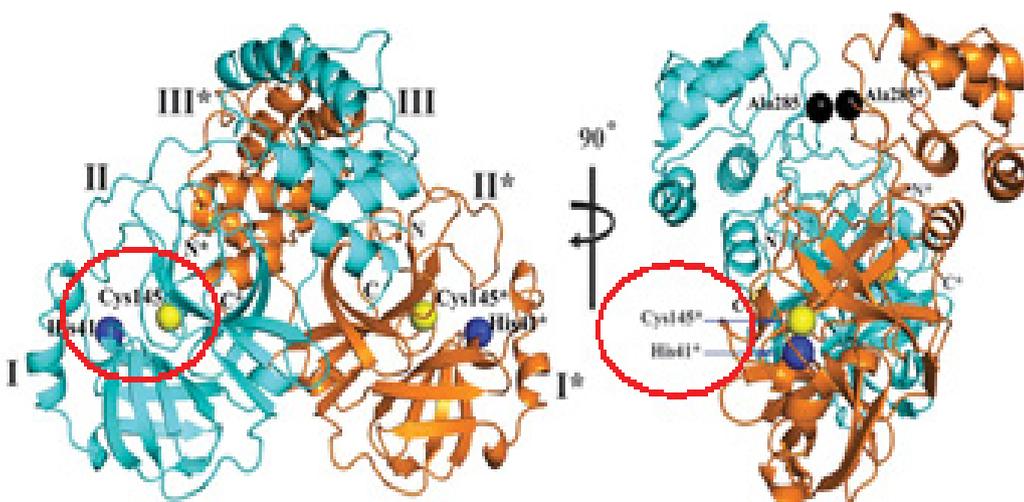


Figura 2. Estructura tridimensional de SARS-CoV-2 Mpro en dos vistas diferentes.

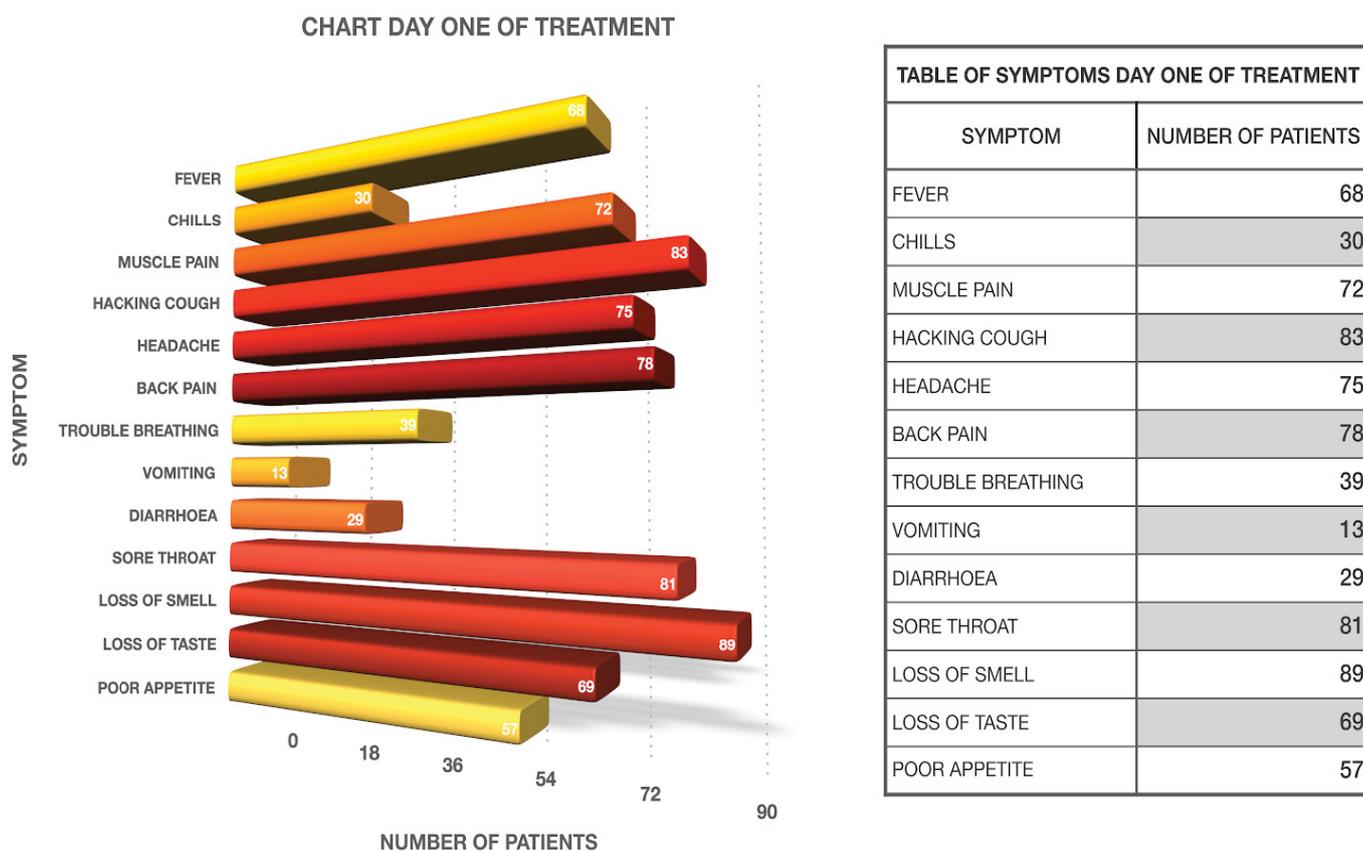


Figura 3. Resultados de dióxido de cloro el día 1 de su administración.

Y las dosis ingeridas y todos los síntomas iniciales comenzaron a disminuir desde el primer día de tratamiento, siendo la disminución totalmente evidente al cuarto día. Específicamente, los síntomas más indicativos de una infección en curso, como fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, dolor de garganta, pérdida del apetito y pérdida de los sentidos del gusto y el olfato, disminuyeron drásticamente. Otros síntomas, como dolor muscular y tos, siguieron siendo algo comunes, ya que tienden a permanecer residuales durante más tiempo después de que la enfermedad ha terminado.

Abril de 2020, encontrando los siguientes resultados: 1. PubMed (Medline): 4 referencias, 2. LILACS: 18 referencias, 3. Biblioteca Cochrane: 56 referencias, 4. Ciencia: 1.168 referencias, 5. Scielo: 61 referencias, 6. MedScape : 19 referencias para un total de 1.326 publicaciones científicas cuyo contenido fue sobre el uso del dióxido de cloro en diferentes aplicaciones y sobre el mecanismo de acción del dióxido de cloro en el virus SARS-CoV-2. Finalmente, revisamos los registros en www. Clinicaltrials.gov y los de la Plataforma Internacional de Registro de Ensayos Clínicos de la OMS (ICTRP) para identificar ensayos clínicos en curso o no publicados.

Materiales y métodos

Para la búsqueda de la información de referencia utilizada en este artículo, se revisaron los buscadores web utilizando los criterios Mesh, de acuerdo con la estrategia de búsqueda indicada en las líneas siguientes en los períodos comprendidos entre enero y

Estrategia de búsqueda

"Dióxido de cloro" O "Protocolo de dióxido de cloro" O Dióxido de cloro Y virus; Dióxido de cloro Y SARS-COV-2; O "tratamiento con medicamentos COVID-19" O "glucoproteína de pico, virus COVID-19" O "síndrome respiratorio agudo severo

CHART DAY FOUR OF TREATMENT

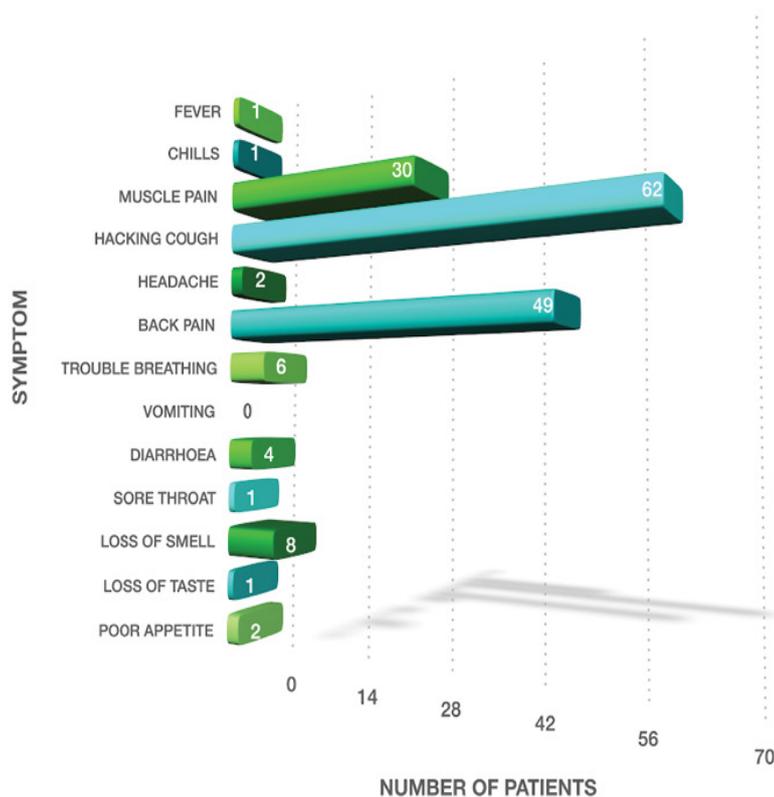


TABLE OF SYMPTOMS DAY FOUR OF TREATMENT	
SYMPTOM	NUMBER OF PATIENTS
FEVER	1
CHILLS	1
MUSCLE PAIN	30
HACKING COUGH	62
HEADACHE	2
BACK PAIN	49
TROUBLE BREATHING	6
VOMITING	0
DIARRHOEA	4
SORE THROAT	1
LOSS OF SMELL	8
LOSS OF TASTE	1
POOR APPETITE	2

Figura 4: Resultados de dióxido de cloro el día 4 de su administración.

coronavirus 2 "O" COVID-19 "O" 2019-nCoV "O" SARS-CoV-2 "O" Nuevo coronavirus de 2019 "O" enfermedad por coronavirus de 2019 "O" (neumonía).

De los resultados de la búsqueda, seleccionamos aquellos que hacían referencia a la acción virucida del dióxido de cloro sobre diversos microorganismos, en particular sobre virus y, entre estos, el SARS-CoV-2 o el SARS-CoV.

También revisamos los estudios realizados sobre la acción del dióxido de cloro sobre los aminoácidos, especialmente los que forman parte de las cápsidas virales. De los hallazgos destacamos que en 1986, Noss et al. demostró que la inactivación de virus bacteriano (bacteriófago) f2 por ClO₂ se debió a sus reacciones con las proteínas de la cápsida viral. Además, encontraron que tres aminoácidos del virus La proteína, a saber, cisteína, tirosina y triptófano, podría reaccionar con el ClO₂ rápidamente [15]. En 1987, Tan y otros probaron la reactividad del ClO₂ a 21 aminoácidos libres [29]. El ClO₂ reaccionó con sólo seis aminoácidos disueltos en tampón fosfato de sodio 0,1 M a pH 6,0. La reacción con cisteína, triptófano y tirosina. fue demasiado rápido para ser seguido por su técnica.

La reactividad de los tres aminoácidos de reacción rápida (cisteína, tirosina y triptófano) se estudiaron en el laboratorio entre 2005 y 2008, encontrando que la cisteína tenía la mayor reactividad entre estos tres aminoácidos. [30,31].

En 2007, Ogata descubrió que la actividad antimicrobiana del ClO₂ se basa en la desnaturalización de determinadas proteínas, que se debe principalmente a la acción oxidativa modificación de los residuos de triptófano y tirosina de las dos proteínas modelo (albúmina sérica bovina y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) utilizadas en sus experimentos [32]. En 2012, fue nuevamente Ogata quien demostró que la inactivación del virus de la influenza por ClO₂ fue causada por la oxidación de un residuo de triptófano (W153) en hemaglutinina (una proteína del pico de la virus), suprimiendo así su capacidad para unirse a los receptores [20].

En este contexto, es interesante observar que la proteína de pico del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 contiene 54 residuos de tirosina, 12 de triptófano y 40 de cisteína [33].

Si asumimos que en una solución acuosa todos estos residuos de aminoácidos son

capaz de reaccionar con ClO₂ así como con aminoácidos libres, la inactivación del virus puede ser extremadamente rápida incluso en una solución de 0,1 mg / L de ClO₂.

Por otro lado, seleccionamos los artículos que describen la acción del SARS-CoV-2 en las células, en su interacción con ACE2 y, en particular, investigamos videos de realidad aumentada o videos de simulación basados en Silicio, para representación tridimensional. De sitios de acción como videos en los que la proteína espicular y el receptor ACE2, entre otros, se manipulan con el software de realidad aumentada ChimeraX (UCSF) [34-41].

De la misma manera, revisamos la estructura del pico de virus y basándonos en la investigación de Daniel Wrapp y Jason S. McLellan en la Universidad de Texas.

La imagen tridimensional de la glicoproteína S espicular del betacoronavirus SARS-CoV-2 se ha visto con criomicroscopía electrónica en un tiempo récord. Gracias a esta imagen con una resolución de 3,5 Å, se confirma que esta proteína S se acopla a la proteína hACE2 de células humanas con una afinidad superior a la del coronavirus SARS-CoV-2. La proteína S es el objetivo de los anticuerpos que nos inmunizan. Su estructura 3D permite comprender por qué los anticuerpos monoclonales publicados contra el SARS-CoV-2 no son efectivos contra el SARS-CoV-2. Sin duda, ayudará a acelerar el desarrollo de vacunas y terapias contra la infección por COVID-19. [42].

En estos videos de simulación y realidad virtual, se observa que la proteína S es un trimero formado por tres péptidos, cada uno con dos subunidades S1 y S2. La subunidad S1 actúa como una bisagra con dos conformaciones llamadas "abajo" (RBD abajo) y "arriba" (RBD arriba). La formación de imágenes por criomicroscopía electrónica muestra que sólo uno de los péptidos está en el estado "arriba", mientras que los otros dos están en el estado "abajo". La unión al receptor celular se produce en la configuración "corriente arriba". Después de la unión, los tres péptidos de proteína S se escinden en el sitio S1 / S2; Luego se produce una segunda división en el punto S2', desplegando el péptido de fusión clave (FP) en la unión entre las membranas.

La proteína espicular (S) es una proteína trimérica transmembrana de tipo I con entre 1.160 y 1.400 aminoácidos, según el tipo de coronavirus.

Esta proteína forma la corona de coronavirus; Está compuesto por tres péptidos repetidos y está altamente glicosilado, lo que facilita su unión a proteínas y azúcares. Cada péptido está formado por dos dominios llamados S1 y S2. En los coronavirus beta como el SARS-CoV-2, la escisión de las subunidades S1 y S2 se produce durante la fusión entre las membranas.

El dominio S1 tiene dos subdominios, uno N-terminal (NTD), que termina con un aminoácido que tiene un grupo amino libre (-NH₂), y otro C-terminal (CTD), que termina con un grupo carboxilo (-COOH).); ambos se unen al receptor ACE2 de la célula huésped, entonces son dominios de unión al receptor (RBD). El dominio S2 es de tipo C-terminal y está muy conservado entre todos los coronavirus, que difieren mucho más en la subunidad S1. El dominio S2 contiene dos regiones, HR1 y HR2, en las que se repiten grupos de siete aminoácidos (llamados heptidos), en forma abcdefg, que contienen residuos hidrofóbicos que participan en la fusión entre las membranas. Los dominios HR1 y HR2 son dianas terapéuticas, ya que se conocen fármacos que inhiben su acción, previniendo o dificultando la fusión.

La infección de las células epiteliales del tracto respiratorio está orquestada por la proteína S del virus. En los pasos generales del proceso de fusión, primero, el dominio S1 reconoce y se une al receptor de la célula huésped. En segundo lugar, hay una primera división en los dominios S1 y S2, y una segunda división en el punto S₂; este último permite que se active el péptido de fusión (FP) que conecta las membranas del huésped y el virus (esta etapa se denomina etapa intermedia de fusión o etapa intermedia de fusión). Y tercero, la región entre HR1 y HR2 se remodela (pliega) dando lugar a un heptámero (6-HB) que une ambas membranas permitiendo la entrada del virus.

La proteína S de los coronavirus es clave en el desarrollo de vacunas (antígenos que inducen una respuesta inmune a la presencia del dominio S1) y para el desarrollo de antivirales (inhibidores de algunas de las etapas de fusión entre membranas, normalmente atacando regiones específicas del dominio S2). Conocer la estructura tridimensional de la proteína S es fundamental para combatir la epidemia de COVID-19.

La secuencia de la proteína S del SARS-CoV-2 coincide en un 98% con la proteína S del coronavirus Bat-RaTG13, con la gran diferencia de que tiene cuatro aminoácidos RRAR (arginina-arginina-alanina-arginina) en lugar de uno solo, arginina (R). Además, difieren en 29 residuos, 17 de los cuales se encuentran en la región RBD. La comparación realizada entre los 61 genomas completos de SARS-CoV-2 disponibles en GISAID (Iniciativa Global para Compartir Todos los Datos de Influenza) muestra que solo hay 9 aminoácidos diferentes entre todos ellos; y todas estas variantes se encuentran en lugares muy bien conservados, lo que no parece afectar la letalidad del coronavirus.

Primero, fue posible caracterizar la estructura 3D de la glicoproteína S espicular del coronavirus SARS-CoV-2 y su dominio de unión al receptor RBD. Luego, el del receptor de la célula huésped, la enzima convertidora de angiotensina humana hACE2. El siguiente paso para los investigadores fue determinar la estructura del complejo SARS-CoV-2 RBD / hACE2, que fueron obtenidos por cristalografía de rayos X, alcanzando resoluciones de 2,45 Å y 2,68 Å. Entre los hallazgos, se determinó que cambios estructurales muy sutiles explican la mayor infectividad y patogénesis del SARS-CoV-2 (COVID-19) en comparación con el SARS-CoV-2 (SARS).

Estos hallazgos son de gran relevancia para el desarrollo de fármacos para combatir COVID-19. *En silico* Se han realizado reconstrucciones (utilizando modelos teóricos utilizando computadoras), pero la observación de la estructura cristalográfica real por difracción de rayos X es fundamental. Como se señaló al principio, los autores están en proceso de publicar la publicación con sede en Japón *en silico* estudio que realizaron sobre el mecanismo de acción del dióxido de cloro en el pico de SARS-CoV-2 y la hemoglobina.

El primer problema que surge en el proceso de investigación es cómo formar el complejo SARS-CoV-2 RBD / hACE2 con suficiente estabilidad para su observación; La experiencia previa en la formación del complejo SARS-CoV-2RBD / hACE2 (evidenciada en 2005) ha sido clave, en la que se utiliza un puente salino entre Arg426 de RBD y Glu329 de hACE2 para reforzar la unión del complejo. Una observación muy importante es que la cisteína en las posiciones Cys336-Cys361, Cys379-Cys432 y Cys391-Cys525 estabilizan las cinco hojas beta (β 1, β 2,

β 3, β 4 y β 7), y Cys480-Cys488 es clave en la unión entre la cresta SARS-CoV-2 RBM y la hélice N-terminal de hACE2 [43-45].

Cuando se coloca la simulación de la acción del dióxido sobre estos aminoácidos (Cys), es fácil comprender el fabuloso efecto virucida directo del dióxido sobre los virus y en particular sobre el SARS-CoV-2. La imagen que se revela es de un efecto devastador del dióxido de cloro sobre el virus, degradándolo y desnaturizándolo. La comparación entre los complejos SARS-CoV-2RBD / hACE2 y SARS-CoV-2 RBD / hACE2 proporciona información sobre por qué COVID-19 es más infeccioso que el SARS-CoV.

El SARS-CoV-2 RBM forma una interfaz de unión más grande y con más contacto con hACE2 que el SARS-CoV-2RBM; el puente salino entre SARS-CoV-2RBD y hACE2 es más débil que entre SARS-CoV-2 RBD y hACE2. La estructura cristalina del complejo también contiene glucanos acoplados a los cuatro sitios hACE2 y al sitio RBD. El glucano acoplado a Asn90 de hACE2 forma un enlace de hidrógeno con Arg408 en el núcleo de RBD; esta interacción se conserva entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV.

Las diferencias estructurales entre los RBM de SARS-CoV-2 y SARS-CoV son sutiles, pero afectan las conformaciones de los bucles en las crestas de unión al receptor. En ambos RBM, uno de los enlaces de cresta contiene un enlace disulfuro que es fundamental para la unión. SARS-CoV-2 y bat-CoV Rs3367 contienen un motivo con tres residuos Pro-Pro-Ala en dicho bucle; pero en SARS-CoV-2 y bat-CoV RaTG13 muestran un motivo de cuatro residuos Gly-Val / Gln-Glu / Thr-Gly; por tanto, la conformación del bucle cambia porque las glicinas son más flexibles. Este cambio favorece la unión RBD / hACE2. Además, la cresta tiene una conformación más compacta gracias a los enlaces de hidrógeno Asn487 y Ala475 en SARS-CoV-2 RBM, acercando el bucle que contiene Ala475 a hACE2.

El contacto de la cresta de SARS-CoV-2 RBM con la hélice N-terminal de hACE2 es mayor que para el SARS-CoV-2RBM. Por ejemplo, el residuo N-terminal Ser19 de hACE2 forma un nuevo enlace de hidrógeno con la columna vertebral Ala475 de SARS-CoV-2 RBM, y el Gln24 de la hélice N-terminal de hACE2 también forma un nuevo contacto con SARS-CoV-2 RBM. Cuando se compara con Leu472 de SARS-CoV-2RBM, Phe486 de SARS-CoV-2 RBM apunta en una dirección diferente y forma una región hidrofoba que involucra a Met82, Leu79 y Tyr83 de hACE2 (Figura 1).

La comparación con SARS-CoV-2RBM muestra que estos pequeños cambios estructurales de SARS-CoV-2 RBM son más favorables para la unión de hACE2. Son diferencias sutiles, pero muy relevantes desde un punto de vista funcional. Se han revelado dos sitios de unión críticos (puntos calientes de unión a virus), el punto crítico del hotspot-31 en el puente salino Lys31 y Glu35, y el punto crítico 353 en otro puente salino entre Lys353 y Asp38. Estos dos puentes salinos son débiles, debido a la gran distancia en la interacción, pero al estar encerrados en un ambiente hidrofóbico, lo que reduce la constante dieléctrica efectiva, su energía de enlace es mayor (Figura 2).

Para confirmar estos hallazgos estructurales, se han realizado estudios bioquímicos de la afinidad de unión de RBD / hACE2 después de introducir ciertas mutaciones en SARS-CoV-2 RBD. Estas mutaciones sugieren que el coronavirus de murciélago RaTG13 podría infectar a los humanos (lo que respalda el origen zoonótico de la epidemia). Además, los RBM de SARS-CoV-2 y bat-COV RaTG13 contienen un motivo similar de cuatro residuos en la cresta de unión a ACE2, lo que respalda que uno ha evolucionado del otro. Además, para mejorar el reconocimiento de hACE2, SARS-CoV-2 exhibe dos cambios en los residuos L486F e Y493Q de RaTG13, que parecen haber facilitado la transmisión de SARS-CoV-2 de murciélago a humanos. Por lo tanto, puede que no haya un huésped intermedio entre el murciélago y el humano en COVID-19, a diferencia de lo que sucedió con el SARS y el MERS. por supuesto, por ahora es imposible descartar la existencia de un mediador, que bien podría ser un pangolín u otro animal salvaje vendido en el mercado de Wuhan; En el caso del pangolín, es necesario secuenciar más genomas del coronavirus pangolín para aclarar el tema, pero hasta el momento se ha evidenciado una similitud genómica de más del 99% entre ellos. [46].

Resultados y discusión

El pico de SAR-CoV-2 está fuertemente glicosilado y la glicosilación es

se cree que juega un papel importante en la detección del virus contra nuestro propio sistema inmunológico. Una sección de hélices alfa corre a lo largo de la proteína del pico. En su mayor parte, las hojas beta se concentran en este extremo, que es donde la proteína del pico se fusiona con una célula para infectarla. Lo interesante es que las hélices están formadas por aminoácidos sensibles a la acción del dióxido de cloro (a nivel de Cisteína).

En realidad, la proteína de pico está formada por tres cadenas entrelazadas que tienen secuencias de aminoácidos idénticas; cada una de estas cadenas se llama protómero. Sin embargo, los protómeros no tienen conformaciones tridimensionales idénticas.

Podemos ver la diferencia en la conformación de los protómeros al examinar una sección de la proteína de pico que es fundamental para el ciclo de vida del virus, el dominio de unión al receptor o RBD. RBD es donde el virus se une a una enzima en la superficie de las células huésped, lo que le permite fusionarse con la célula y transportar material genético viral dentro. Dos de estos RBD están en una conformación más baja en la estructura. Sin embargo, uno de estos RBD se voltea. Esta conformación "ascendente" es de mayor energía, lista para unirse al receptor celular y conducir a la fusión. Se cree que cuando la proteína de la punta se une, cada uno de estos RBD cambia a esta conformación menos estable.

Nuestras propias enzimas, las que rompen los enlaces peptídicos llamados proteasas, pueden cortar la proteína de pico en sitios específicos y se producen cambios conformacionales en la fusión de la proteína de pico. El RBD está unido a ACE2, que es el receptor en la superficie de nuestra célula al que se une el coronavirus para provocar la fusión. Estas estructuras también están fuertemente glicosiladas. Si ocultamos los azúcares para crear un modelo para comprender la interacción RBD-ACE2, y ponemos dióxido de cloro allí actuando sobre los aminoácidos, podemos enfocarnos en algunas de las interacciones débiles que mantienen unidos a RBD y ACE2.

Por ejemplo, tenemos una extensa red de enlaces de hidrógeno en la interfaz RBD-ACE2 que invade dos residuos de tirosina (Tyr-489 y Tyr-83). Esta cadena lateral de tirosina también está unida al hidrógeno carbonilo de la cadena lateral de la asparagina (Asn-487), que a su vez se une a través de su átomo de hidrógeno NH al carbonilo de glutamina en ACE2 (Gln-24). El dióxido de cloro, postulamos, oxida estos residuos Tyr-489 y Tyr-83, entre otros, con los que se desnaturaliza la interfase RBD-ACE2 y el virus ya no puede unirse o ya está oxidado. Además, el dióxido de cloro también oxida la prolina presente en ACE2 lo que completa la oxidación y deformación de ACE2.

Avanzando, la hélice alfa de ACE2, tenemos la cadena lateral de glutamato que se desprotona a un pH de 7,4 y un residuo de lisina que lleva una carga positiva a ese pH.

Si el virus se fusiona, se libera material genético viral en la célula. En el caso de los coronavirus, esta pieza de ARN viaja a los ribosomas de nuestra célula y la mantiene como rehén para crear sus propias proteínas virales. Algo interesante es que este ARN viral es capaz de cambiar el marco de tres letras de las bases de ARN que lee el ribosoma; esto esencialmente duplica la secuencia de péptidos que se puede hacer a partir de una réplica viral usando nuestros ribosomas; las proteínas que el virus necesita para ensamblar copias adicionales de sí mismo, que eventualmente serán liberadas de la célula e infectarán a otras. Hay una proteína importante que se transfiere en este proceso, y es la principal proteasa que corta la cadena de polipéptidos virales en las proteínas funcionales necesarias para ensamblar nuevos virus. Este es otro objetivo terapéutico, si una persona ya está infectada con el virus; se puede administrar un fármaco que se une a la proteasa evitando el desarrollo de proteínas virales maduras, deteniendo así la replicación viral.

Esta proteasa principal de SAR-CoV-2 es un dímero formado por dos cadenas de proteínas idénticas y debe dimerizarse para convertirse en una proteasa funcional. Hay muchas interacciones de aminoácidos en la interfaz del dímero, pero los investigadores que publicaron esta estructura cristalina sugieren que las interacciones iónicas entre la cadena lateral de este residuo de arginina y este glutamato impulsan la dimerización. Esta interacción está presente en ambos lados del dímero. Moviéndose hacia el sitio activo, los residuos importantes están constituidos por la cadena de cisteína (Cys-145) e histidina (His-41).

Esta enzima es una cisteína proteasa, por lo que usa cisteína nucleofílica para atacar el enlace amida de un péptido. En el mecanismo, el nitrógeno de la histidina agarra el protón de la cadena lateral de la cisteína, lo que le permite atacar el enlace peptídico.

El enlace peptídico se rompe y luego puede entrar una molécula de agua, liberando cisteína para que la proteasa pueda romper otra cadena polipeptídica. Las enzimas que contienen residuos catalíticos nucleofílicos son objetivos excelentes para la inhibición irreversible. Debido a que contienen una cadena lateral de aminoácidos nucleofílicos, cisteína en este caso, se pueden diseñar inhibidores que se unan a la enzima con un enlace covalente permanente. El dióxido de cloro también actúa aquí, oxidando la cisteína, por lo que este mecanismo es bloqueado por ella. A diferencia de los inhibidores reversibles que pueden entrar y salir de un sitio activo, estos inhibidores irreversibles, también llamados inhibidores suicidas, inactivan permanentemente la proteína, impidiendo que haga su trabajo y creando más proteínas virales. Estos investigadores habían diseñado previamente inhibidores para otras proteasas de coronavirus. Pudieron unir uno de estos inhibidores al sitio activo de la proteasa del SARS-CoV-2. La serina está claramente involucrada en un enlace covalente con la cetona inhibidora. Ahora bien, esta es una reacción reversible, por lo que no es un inhibidor suicida en sí mismo, con la presencia de la cisteína unida covalentemente en este sitio activo. Aquí, este carbonilo del inhibidor se une a tres grupos NH en la proteína. La histidina catalítica de proteasa también participa en los enlaces de hidrógeno. Este anillo está involucrado en una extensa red de enlaces de hidrógeno que involucra tanto a los átomos de la columna vertebral de la estructura como a las cadenas laterales. Conocer los contactos que un inhibidor hace con una enzima permite a los químicos y biólogos considerar las interacciones y potencialmente diseñar inhibidores aún mejores. Más allá de la inhibición enzimática,

Conclusión

En conclusión, conociendo la disposición de las áreas donde se ubican los aminoácidos sensibles a la oxidación por dióxido de cloro, destacando que la proteína pico del coronavirus SARS-CoV-2 contiene 54 tirosina, 12 triptófano, 40 residuos de cisteína, además de prolina, que a su vez está presente en la estructura de ACE2 en relación con RBD, permite proyectar las acciones del dióxido de cloro sobre el pico viral. El mejor ejemplo pedagógico es que la púa es la llave y la ACE2 la cerradura. La deformación de la llave por oxidación del dióxido de cloro en los aminoácidos cisteína, tirosina, triptófano y prolina, de las cadenas helicoidales y de la oxidación de la cerradura (ACE2) impiden no solo la unión, sino que también disuelven la unión existente entre las spike (RBD) y ACE, muy rápidamente.

Reconocimiento

Queremos expresar nuestro agradecimiento por su colaboración y contribuciones al doctor Dr. Mitchell B. Liester, Facultad de Medicina de la Universidad de Colorado, Colorado Springs Branch, Monument, CO 80132.

Fondos

Este trabajo fue apoyado con recursos propios de los investigadores.

Conflicto de intereses

Kalcker, Andreas declara un posible interés económico ya que es el inventor de la patente suiza pendiente / 11136-CH. Los otros dos autores no tienen intereses económicos en competencia. Esto no altera la adhesión de los autores a todas las políticas sobre el intercambio de datos y materiales.

Referencias

- Guo, Yan-Rong, Qing-Dong Cao, Zhong-Si Hong y Yuan-Yang Tan, et al. "El origen, la transmisión y las terapias clínicas del brote de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): una actualización del estado". *Mil Med Res* 7 (2020): 1-10.

2. Oyarzún, Gómez Manuel. "Medicina traslacional: un puente de plata entre las ciencias básicas y la Medicina Clínica". *Rev Chil respiré* 33 (2017): 81-84.
3. <https://www.lenntech.es/procesos/desinfeccion/quimica/desinfectantes-diocopio-de-cloro.htm> l
4. Ison A, Odeh IN y Margerum DW (2006) Cinética y Mecanismos de Oxidaciones de Dióxido de Cloro y Clorito de Cisteína y Glutación. *Inorg Chem* 45: 8768-8775.
5. Stewart DJ, Napolitano MJ, Bakhmutova-Albert EV y Margerum DW (2008) Cinética y mecanismos de oxidación del triptófano con dióxido de cloro. *Inorg Chem* 47: 1639-1647.
6. Napolitano, Michael J, Brandon J Green, Jeffrey S Nicoson y Dale W. Margerum. "Oxidaciones de dióxido de cloro de tirosina, N-acetilrosina y dopa". *Chem Res Toxicol* 18 (2005): 501-508.
7. Tan, Hsiou-Kun, Willis B Wheeler y Cheng-I Wei. "Reacción del dióxido de cloro con aminoácidos y péptidos: estudios de cinética y mutagenicidad". *Mutación Res* 188 (1987): 259-266.
8. Loginova, IV, SA Rubtsova y AV Kuchin. "Oxidación por dióxido de cloro de derivados de metionina y cisteína a sulfóxidos". *Chem Nat Compd* 44 (2008): 752-754.
9. Gray, Nicholas F. "Cloro libre y combinado". En: Microbiología de las enfermedades transmitidas por el agua, (2^{da} edn) Prensa académica, Londres.
10. Joven, RO. "Dióxido de cloro (ClO₂) Como agente antimicrobiano no tóxico para virus, bacterias y levaduras (Candida Albicans)". *Vacuna Int J Vaccines* 2 (2016): 00052.
11. Ogata, Norio y Takashi Shibata. "Efecto protector del gas dióxido de cloro de baja concentración contra la influenza a infección por virus". *J Gen Virol* 89 (2008): 60-67.
12. Schijven, Jack, Peter Teunis, Trudy Suylen y Henk Ketelaars, et al. "QMRA de adenovirus en agua potable en una planta de tratamiento de agua potable mediante desinfección con UV y dióxido de cloro". *Res de agua* 158 (2019): 34-45.
13. Harakeh, M y M Butler. "Inactivación de rotavirus humano, SA11 y otros virus entéricos en efluentes por desinfectantes". *Infección por Epidemiol* 93 (1984): 157-163.
14. Zhong, Qingxia, Anna Carratalà, Rachele Ossola y Virginie Bachmann, et al. "Resistencia cruzada del ecovirus 11 resistente a los rayos UV o al dióxido de cloro a otros desinfectantes". *Fronteras Microbiol* 8 (2017): 1928.
15. Noss, Charles I, Fred S Hauchman y Vincent P Olivieri. "Reactividad del dióxido de cloro con proteínas". *Res de agua* 20 (1986): 351-356.
16. Alvarez, María E y RT O'Brien. "Mecanismos de inactivación de poliovirus por dióxido de cloro y yodo". *Appl Reign Microbiol* 44 (1982): 1064-1071.
17. <https://Microbeonline.Com/Influenza-Flu-Virus-Structure-Classification/>
18. <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/inorganic/ld202/ld202bkr.html>
19. Ogata, Norio. "Desnaturalización de proteínas por dióxido de cloro: modificación oxidativa de residuos de triptófano y tirosina". *Bioquímica* 46 (2007): 4898-4911.
20. Ogata, Norio. "Inactivación de la hemaglutinina del virus de la influenza por dióxido de cloro: oxidación del residuo de triptófano 153 conservado en el sitio de unión al receptor". *J Gen Virol* 93 (2012): 2558-2563.
21. Nemerow, Glen R, Phoebe L Stewart y Vijay S. Reddy. "Estructura del adenovirus humano". *Curr Opin Virol* 2 (2012): 115-121.
22. Pesavento, JB, SE Crawford, MK Estes y BV Venkataram Prasad. "Proteínas de rotavirus: estructura y ensamblaje". En *Reovirus: Entrada, ensamblaje y morfogénesis*, Springer, Berlin, Heidelberg, 2006.
23. Dennehy, Penelope H. "Infección por rotavirus: ¿una enfermedad del pasado?" *Infectar Dis Clin* 29 (2015): 617-635.
24. Chen, Yu-Shiaw y JAMES M. Vaughn. "Inactivación de rotavirus humanos y simios por dióxido de cloro". *Appl Environ Microbiol* 56 (1990): 1363-1366.
25. Hogle, James M "Entrada de células de poliovirus: temas estructurales comunes en las vías de entrada de células virales". *Annu Rev Microbiol* 56 (2002): 677-702.
26. Ridenour, GM y RS Ingols. "Inactivación del virus de la poliomielitis por cloro libre". *Am J Salud pública Salud de las naciones* 36 (1946): 639-644.
27. <https://www.epa.gov/pesticide-registration/list-n-disinfectants-use-against-sars-cov-2>
28. Wang, Xin-Wei, Jin-Song Li, Min Jin y Bei Zhen, et al. "Estudio sobre la resistencia del coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo". *Métodos J Virol* 126 (2005): 171-177.
29. Tan, Hsiou-Kun, Willis B Wheeler y Cheng-I Wei. "Reacción del dióxido de cloro con aminoácidos y péptidos: estudios de cinética y mutagenicidad". *Mutat Res* 188 (1987): 259-266.
30. Ison, Ana, Ihab N Odeh y Dale W Margerum. "Cinética y Mecanismos del Dióxido de Cloro y Oxidaciones de Clorito de Cisteína y Glutación". *Inorg Chem* 45 (2006): 8768-8775.
31. Napolitano, Michael J, Brandon J Green, Jeffrey S Nicoson y Dale WMargerum. "Oxidaciones de dióxido de cloro de tirosina, N-acetilrosina y dopa". *Chem Res Toxicol* 18 (2005): 501-508.
32. Stewart, David J, Michael J Napolitano, Ekaterina V Bakhmutova-Albert y Dale W Margerum. "Cinética y mecanismos de oxidación del triptófano por dióxido de cloro". *Inorg Chem* 47 (2008): 1639-1647.
33. Tao, Y, K Queen, CR Paden y J Zhang, et al. Síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 aislado 2019-Ncov. USA-IL1 / 2020, genoma completo. NCBI Genbank, 2020.
34. Song, Wenfei, Miao Gui, Xinquan Wang y Ye Xiang. "Estructura crio-EM de la glicoproteína de pico del coronavirus del SARS en un complejo con su receptor de célula huésped ACE2". *Patógenos Plos* 14 (2018): E1007236.
35. Jaimés, Javier A, Nicole M André, Jean K Millet y Gary R Whittaker. "El modelado estructural de la proteína de pico del nuevo coronavirus (Ncov) de 2019 revela un bucle de activación proteolíticamente sensible como una característica distintiva en comparación con el SARS-CoV-2 y los coronavirus similares al SARS relacionados". *Arxiv* 2002.06196 (2020): 2-4.
36. Grifoni, Alba, John Sidney, YunZhangandRichardHScheuermann, et al. "Objetivos candidatos para las respuestas inmunitarias al nuevo coronavirus de 2019 (Ncov): homología de secuencia y predicciones basadas en bioinformática". *Microbio-huésped-celular-D-20-00119* (2020).
37. Xie, Liangzhi, Chunyun Sun, Chunxia Luo y Yanjing Zhang, et al. "Comparación de estructura y unión de receptor de SARS-CoV-2 y SARS-CoV-2Spike-RBD y posibles implicaciones en el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y vacunas". *Biorxiv* (2020).
38. Yan, Renhong, Yuan Yuan Zhang, Yingying Guo y Lu Xia, et al. "Base estructural para el reconocimiento del 2019-Ncov por Human ACE2". *Biorxiv* (2020).
39. Lan, Jun, Jiwan Ge, Jinfang Yu y Sisi Shan, et al. "Estructura del dominio de unión al receptor de pico de SARS-CoV-2 unido al receptor ACE2". *Naturaleza* 581 (2020): 215-220.
40. Zhang, Linlin, Daizong Lin, Xinyuan Sun y Katharina Rox, et al. "La estructura de rayos X de la proteasa principal del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 permite el diseño de A- Inhibidores de cetona". *Biorxiv* (2020).
41. Walls, Alexandra C, Young-Jun Park, M Alejandra Tortorici y Abigail Wall, et al. "Estructura, función y antigenicidad de la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2". *Celda* (2020).
42. Wrapp, Daniel, Nianshuang Wang, Kizzmekia S Corbett y Jory A. Goldsmith, et al. "Estructura Cryo-EM del pico de 2019-Ncov en la conformación de prefusión". *Ciencias* 367 (2020): 1260-1263.
43. Shang, Jian, Gang Ye, Ke Shi y Yushun Wan, et al. "Base estructural del reconocimiento de receptores por SARS-CoV-2". *Naturaleza* 581 (2020): 221-224.
44. Xiaoli, Xiong, Kun Qu y John AG Briggs "Un trimero de proteína pico cerrado y termoestable para el SARS-CoV-2". *Naturaleza Estructural Mol Biol. Biorxiv* (2020).
45. Lam, Tommy Tsan-Yuk, Na Jia, Ya-Wei Zhang y Marcus Ho-Hin Shum, et al. "Identificación de coronavirus relacionados con el SARS-CoV-2 en pangolines malayos". *Naturaleza* (2020): 1-4.
46. Zambrano-Estrada, Xochitl, Carlos A Dominguez-Sanchez, Marina Banuet- Martinez y Fabiola Guerrero-De La Rosa, et al. "Evaluación del Antiviral Efecto del dióxido de cloro (ClO₂) Usando un modelo de vertebrados inoculado con coronavirus aviar". *Biorxiv* (2020).
47. García, R. Resultados preliminares Uso de dióxido de cloro oral en pacientes con COVID-19. Informe directo, 2020.

Cómo citar este artículo: Insignares- Carrione E, Bolano Gomez B y Kalcker Andreas. "Dióxido de cloro en COVID-19: hipótesis sobre el posible mecanismo de acción molecular en el SARS-CoV-2". *J Mol Genet Med* 14 (2020): 468