

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS



**VIRUS SARS COV-2 Y ANTIVIRAL REMDESIVIR: CARACTERIZACION FISICO-
QUIMICA POR MEDIO DE DOCKING, DFT E INTERACCIONES DE VAN DER
WAALS**

Ing. Alexica Celine Márquez Barreto

TESIS QUE PRESENTA PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN FORMACIÓN BIOMÉDICA



**VIRUS SARS COV-2 Y ANTIVIRAL REMDESIVIR: CARACTERIZACION FISICO-
QUIMICA POR MEDIO DE DOCKING, DFT E INTERACCIONES DE VAN DER
WAALS**

Tesis presentada para obtener el grado de:

**MAESTRO EN FORMACIÓN
BIOMÉDICA**

Nombre del tesista: Ing. Alexica Celine Márquez Barreto

Nombre del director: Dr. Javier Camarillo Cisneros

Nombre del Codirectora: Dra. Celia María Quiñonez Flores

Asesores: Dr. Hugo Varela Rodríguez

Dr. Abimael Guzmán Pando

Dr. Edward Alexander Espinoza Sánchez

Línea de investigación: Investigación en salud
Sublínea de investigación: Física y química computacional
Equipo de investigación: Dr. Javier Camarillo Cisneros,
Dra. Celia María Quiñonez Flores

Facultad de Medicina de la
UACH México

Web: www.fm.uach.mx

Correo: a285737@uach.mx

Chihuahua, México, 2022

© Universidad Autónoma de Chihuahua

© Los autores

Todos los derechos reservados. Se permite la distribución, uso y copia citando la fuente completa.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA
CARRIZONAL

Chihuahua, Chih. a 16 de enero de 2023

Dr. Said De La Cruz Rey
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
P R E S E N T E:

Por medio de la presente nos permitimos informar a usted que la C. ALEXICA CELINE MARQUEZ BARRETO, con número de matrícula 285737, ha concluido la elaboración de la tesis "VIRUS SARS COV-2 Y ANTIVIRAL REMDESIVIR: CARACTERIZACION FISICO-QUIMICA POR MEDIO DE DOCKING, DFT E INTERACCIONES DE VAN DER WAALS", como requisito para obtener el grado de: **Maestro en Formación Biomédica.**

Así mismo, manifestamos que la tesis ha sido revisada y aprobada por los abajo firmantes, miembros del Comité de Grado.

Sin otro particular, quedamos de usted.

ATENTAMENTE

Dr. Javier Camarillo Cisneros

Dr. Celia María Quiñonez Flores

Dr. Hugo Varela Rodríguez

Dr. Abimael Guzmán Pando

DEDICATORIA

A León.

AGRADECIMIENTOS

El principal agradecimiento es a mi familia, Juan y León, por su comprensión y estímulo constante además de su apoyo incondicional a lo largo de mis estudios.

Agradezco a la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua, así como a la coordinación y cuerpo académico del programa de Maestría en Formación Biomédica, por su contribución en la construcción y adquisición de conocimientos.

Al equipo del Laboratorio de Física Química Computacional de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas por su apoyo, y especialmente a mi director de tesis, el Dr. Javier Camarillo Cisneros por sus asesorías y aportaciones a este trabajo de investigación, pero sobre todo por sus reflexiones y motivaciones diarias.

Por último, agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología ya que sin su apoyo a través de la Beca Nacional, esta investigación no hubiera sido posible.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES	3
2.1. Marco Teórico	3
2.1.1. Virus	3
2.1.2. Coronavirus	6
2.1.3. Aspectos clínicos	11
2.1.4. Diseño y Desarrollo de Fármacos	14
2.1.5. Química Computacional	16
2.2. Antecedentes	18
III. DELIMITACIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO	21
3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
3.2. HIPÓTESIS	22
3.3. OBJETIVOS	23
3.3.1. OBJETIVO GENERAL	23
3.3.2. OBJEIVOS ESPECÍFICOS	23
IV. JUSTIFICACIÓN	24
V. MATERIALES Y MÉTODOS	26
V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	26
V.2. MOLECULAS DE ESTUDIO	26
V.3. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	28
V.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	31
VI.1. TESIS	36
VII. CONCLUSIONES	37
REFERENCIAS	38

FIGURA 1 ESTRUCTURA VIRAL CON ENVOLTURA FOSFOLIPÍDICA (A) Y SIN ENVOLTURA FOSFOLIPÍDICA. FUENTE: CARBALLAL G. VIROLOGÍA MEDICA [LIBRO DE TEXTO] CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES: CORPUS LIBROS MÉDICOS Y CIENTÍFICOS, 2014. EDITADA POR EL AUTOR.....	4
FIGURA 2 ESQUEMA REPRESENTATIVO DE LA REPLICACIÓN VIRAL. FUENTE: LANDREAU, F. EFECTO DE LA INFECCIÓN CON CEPAS CIRCULANTES EN ARGENTINA DE VIRUS INFLUENZA A DURANTE LA PREÑEZ SOBRE LA POBLACIÓN DE NEURONAS DOPAMINÉRGICAS EN DESARROLLO [TESIS DOCTORAL] UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES, FACULTAD DE MEDICINA: 2016. EDITADA POR EL AUTOR.....	5
FIGURA 3 CLASIFICACIÓN DEL VIRUS SARS CoV-2 SEGÚN SU ESTRUCTURA VIRAL. FUENTE: ELABORACIÓN DEL AUTOR.....	7
FIGURA 4 ESTRUCTURA Y COMPONENTES PRINCIPALES DEL VIRUS SARS CoV-2. FUENTE: PALMA, M. HOW SARS CoV-2 INTERACTS WITH THE SURFACE PROTEINS OF THE TARGET CELL [PÁGINA WEB] PROTEIN DATA BANK WWW.RCSB.ORG.....	9
FIGURA 5 MODELADO MULTIESCALA DEL VIRUS SARS CoV-2. A) ÁTOMOS PRESENTES EN LA ENVOLTURA VIRAL, INCLUYENDO 24 PICOS PROTEICOS EN COLOR GRIS, LOS DOMINIOS DE UNIÓN AL RECEPTOR (POR SUS SIGLAS EN INGLES RBD) SE ENCUENTRAN RESALTADOS EN CYAN Y LOS GLICANOS N- O- EN COLOR AZUL. B) MODELO COMPLETO DE UN PICO PROTEICO GLICOSILADO INCRUSTADO EN UNA BICAPA CELULAR. C) ESCUDO DE GLICANOS SUPERPONIENDO MÚLTIPLES CONFORMACIONES PARA CADA GLICANO RECOLECTADO EN DIFERENTES LAPROS DE TIEMPO A LO LARGO DE LA DINÁMICA MOLECULAR (RESALTADO EN AZUL). EN COLOR ROSA Y ROJO, DOS N-GLICANOS RESPONSABLES DE LA MODULACIÓN DE LA DINÁMICA DEL RBD, PREPARANDO ASÍ AL VIRUS PARA LA INFECCIÓN. D) SISTEMA DE DOS MEMBRANAS PARALELAS. EL PICO PROTEICO INCRUSTADO EN UNA MEMBRANA, SE MUESTRA EN COLOR GRIS MIENTRAS QUE EL RECEPTOR ACE2 (PRINCIPAL ENCARGADO DEL ACCESO AL INTERIOR CELULAR HOSPEDADORA) SE MUESTRA EN COLOR AMARILLO Y ESTA INCRUSTADO EN UNA BICAPA LIPÍDICA. FUENTE: CASALINO, L., DOMMER, A., GAIEB, Z., BARROS, E., SZTAIN, T., ET AL. AI-DRIVEN MULTISCALE SIMULATIONS ILLUMINATE MECHANISMS OF SARS CoV-2 SPIKE DYNAMICS [ARTICULO] INTERNATIONAL JOURNAL OF HIGH PERFORMANCE COMPUTING APPLICATIONS: 2021, VOL. 35(5) 432-551.....	11

FIGURA 6 PAÍSES CON MAYOR CIFRA DE CASOS COVID-19 REGISTRADOS AL 2022. DATOS OBTENIDOS DE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY Y OUR WORLD IN DATA. FUENTE: ELABORACIÓN DEL AUTOR.	13
FIGURA 7 RUTA METABÓLICA DEL ANTIVIRAL REMDESIVIR ACORDE A (25). FUENTE: HU, W., ET AL. PHARMACOKINETICS AND TISSUE DISTRIBUTION OF REMDESIVIR AND ITS METABOLITES NUCLEOTIDE MONOPHOSPHATE, NUCLEOTIDE TRIPHOSPHATE, AND NUCLEOSIDE IN MICE [ARTÍCULO] ACTA PHARMACOLOGICA SINICA: 42, 1195-1200, 2021.	14
FIGURA 8 ESTRUCTURAS MOLECULARES CORRESPONDIENTES A LA RUTA METABÓLICA DEL ANTIVIRAL REMDESIVIR, DESCARGADAS DESDE LA BASE DE DATOS DE LIBRE ACCESO PUBCHEM. FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.	27
FIGURA 9 ESTRUCTURA VIRAL SARS-CoV-2 (CÓDIGO PDB: 7BV2) DESCARGADA DESDE LA BASE DE DATOS DE LIBRE ACCESO PROTEIN DATA BASE. FUENTE: ELABORACIÓN PROPIA.	27
FIGURA 10 DIAGRAMA FLUJO DEL PROCESO	30
FIGURA 11 ENERGIA DE ATOMIZACION PARA LAS MOLECULAS CORRESPONDIENTES A LA RUTA METABOLICA DEL REMDESIVIR UTILIZANDO LOS TRES NIVELES DE TEORIA PBE, B3LYP Y M06.....	31
FIGURA 12 ORBITALES MOLECULARES CON EL FUNCIONAL M06 Y SIN SOLVENTE.	32
FIGURA 13 ORBITALES MOLECULARES CON EL FUNCIONAL M06 Y SOLVENTE.	33
FIGURA 14 RESULTADOS ENERGÉTICOS DEL ACOPLAMIENTO MOLECULAR REMDESIVIR-SARS-CoV-2.	34

I. INTRODUCCIÓN

La pandemia global causada por el virus SARS-CoV-2 inicio en diciembre de 2019 y a la fecha a causado un total de 6, 580, 107 defunciones incluidas en los 628, 184, 448 casos positivos para COVID-19 (1). Estas cifras han posicionado a la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 como una de las principales causas de muerte a nivel mundial en los últimos 3 años (2).

Si bien la comunidad científica ha logrado aislar, secuenciar, identificar el virus, desarrollar pruebas para su diagnóstico e incluso desarrollar diferentes tipos de vacunas para su prevención, permanece la incógnita sobre el tratamiento adecuado para la enfermedad COVID-19.

Como respuesta ante la emergencia sanitaria, varios países han incluido una gran variedad de fármacos en protocolos de tratamiento contra el SARS-CoV-2 con una autorización de uso de emergencia. Estos fármacos han sido incluidos por su eficacia ante otras enfermedades, sin embargo, al ser administrados desconociendo su interacción o su mecanismo de acción específico contra el virus SARS-CoV-2, han causado efectos secundarios como alteraciones hepáticas, gastrointestinales, cardiovasculares y reacciones cutáneas (3).

Actualmente se cuenta con evidencia de que el fármaco Remdesivir interviene en la replicación y transcripción viral del virus SARS-CoV-2 (4), sin embargo, se desconocen aquellas propiedades fisicoquímicas a nivel molecular que dan la eficacia a este fármaco ante el virus. Por lo anterior, surge la necesidad de realizar caracterizaciones fisicoquímicas de las interacciones entre fármacos efectivos, como el Remdesivir, contra el virus SARS-CoV-2.

A este respecto, se debe tomar en cuenta que el diseño y desarrollo de fármacos es un proceso bastante complejo que requiere una gran inversión de recursos que al enfrentarse a una pandemia donde las cifras de contagios y defunciones se encuentran en alza, estos recursos suelen ser imposibles para dar una respuesta rápida ante la emergencia sanitaria.

De aquí deriva la importancia de la aplicación de la tecnología para la solución de problemas actuales. El desarrollo tecnológico ha permitido realizar simulaciones de procesos biológicos, calculos y evaluaciones de propiedades moleculares, comparación de estructuras químicas, estudio de interacciones, etc. herramientas que forman parte de la química computacional, la cual ha demostrado ser una técnica útil para el estudio de propiedades fisicoquímicas, incluyendo el estudio de las interacciones a nivel molecular entre virus y fármacos potenciales.

En la presente investigación, se plantea el uso de la química computacional para la caracterización del antiviral Remdesivir así como para el análisis de sus interacciones moleculares con el virus

SARS-CoV-2, con finalidad de identificar cuáles son aquellas propiedades fisicoquímicas que definen la eficacia antiviral del Remdesivir ante el virus SARS-CoV-2 y generar información de relevancia para el estudio o desarrollo de fármacos análogos al Remdesivir.

II. MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES

En el presente apartado se exponen diferentes conceptos para lograr el entendimiento de la estructura y funcionamiento del virus SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19. De la misma manera, se exponen los conceptos y diferentes niveles de teoría correspondientes a la química computacional para comprender la metodología llevada a cabo en este trabajo de investigación.

II.1. Marco Teórico

II.1.1. Virus

Los virus pueden ser definidos como pequeñas partículas de información genética que utilizan células de otro organismo para reproducirse. Puesto que los virus carecen de sistemas enzimáticos necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos y de proteínas indispensables para su replicación, son conocidos como parásitos intracelulares obligados (5). Los virus se caracterizan por poseer un tamaño aproximado de 20 a 250 nanómetros y por poseer, casi siempre, un solo tipo de ácido nucleico ya sea ADN o ARN (6).

Estructura viral. Al contar con un único ácido nucleico, ADN o ARN, los virus pueden ser de cadena simple o de cadena doble y codifican el genoma viral. Rodeando al ácido nucleico se encuentra una envoltura proteica denominada cápside, la cual proporciona protección para el ácido nucleico contra el medio externo, estimula la respuesta inmune del hospedador y permiten la unión a los receptores de membrana de la célula hospedadora (7). Algunos virus cuentan con una envoltura fosfolipídica derivada de la membrana de las células del hospedador infectadas. En esta envoltura pueden estar presentes proteínas codificadas por el virus, llamadas espículas, las cuales son glucoproteínas que participan en el reconocimiento de receptores y en la diferenciación viral (7).

La presencia de la envoltura fosfolipídica determina la sensibilidad de los virus, es decir, los virus que no cuentan con envoltura son resistentes al medio externo, a la desecación y a los solventes lipídicos como detergentes, cloroformo. La envoltura puede además resistir el pH estomacal y las sales biliares. Sin embargo, los virus que cuentan con envoltura fosfolipídica son poco estables ante la desecación y a solventes de lípidos, por lo cual para su transmisión se requiere de un

contacto directo de persona a persona. La presencia de la envoltura puede determinar algunos criterios para su clasificación (6), como se muestra en la **Figura 1**.

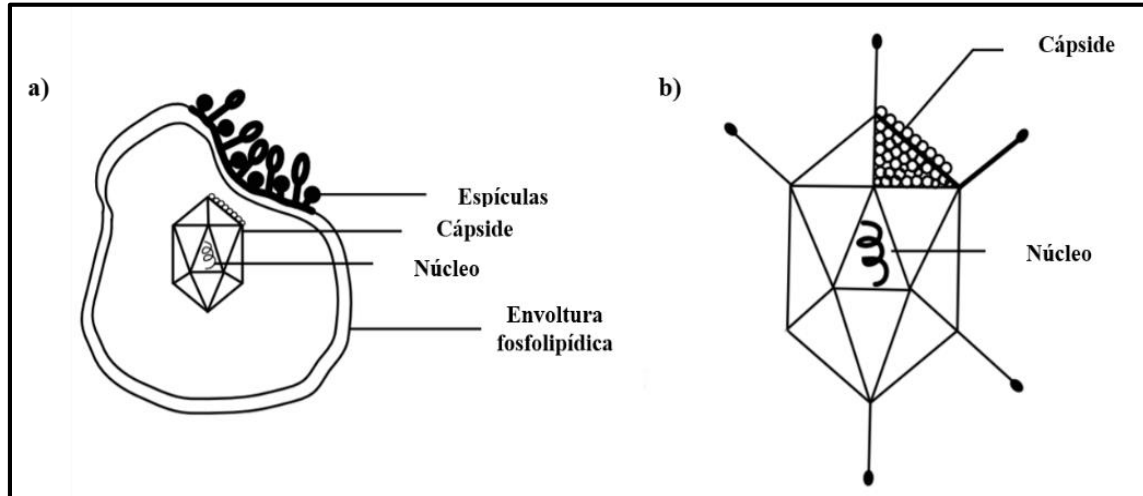


Figura 1 Estructura viral con envoltura fosfolipídica (a) y sin envoltura fosfolipídica. Fuente: Carballal G. *Virología Médica [Libro de texto]* Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos, 2014. Editada por el autor.

Replicación e infección viral. La replicación viral es un conjunto de eventos que resultan en una infección viral. Las infecciones virales pueden determinarse como productivas y no productivas. Las infecciones productivas producen nuevas partículas virales infecciosas las cuales conducen a la muerte celular. En otros casos, la célula sobrevive y continúa produciendo virus en niveles bajos. En el caso de infecciones no productivas, la replicación viral es bloqueada y la célula infectada puede o no sobrevivir (6).

Los eventos que conducen a una infección viral productiva varían entre las distintas especies y categorías de virus. Sin embargo, se consideran etapas en común en el ciclo de replicación de un virus. A continuación, se mencionan a la vez que estos pasos se esquematizan en la **Figura 2**.

1. *Adsorción.* Las proteínas virales ubicadas en la cápside o en la envoltura fosfolipídica interactúan con los receptores de la célula hospedadora. En esta etapa se determina el tropismo viral, el cual se define como la capacidad de un virus para invadir y replicar en un tipo celular particular (6).

2. *Penetración*. La unión al receptor puede incluir cambios conformacionales en las proteínas virales que se encuentran en la cápside o en la envoltura fosfolipídica, resultando en una fusión de las membranas víricas y celular (8).
3. *Eliminación de la cápside*. La cápside se elimina y se degrada por enzimas virales o enzimas del hospedador, liberando de esta manera el genoma viral (8).
4. *Replicación*. Una vez que se elimina la cápside, el genoma viral se transcribe o se traduce resultando más proteínas y genoma viral. Esta etapa de replicación varía ampliamente entre los virus con ADN de aquellos con ARN (9).
5. *Ensamblaje o Maduración*. Las proteínas virales son empaquetadas junto con el genoma viral para originar viriones listos para dejar la célula infectada (8).
6. *Liberación de viriones*. En esta la célula infectada muere (lisis) o bien adopta la cubierta célula hospedadora (gemación). Una vez que el virión deja la célula, algunas proteínas permanecen en la membrana de la célula hospedadora las cuales servirán como dianas para anticuerpos circulantes. Las proteínas virales residuales pueden ser procesadas y reconocidas por células T (9).

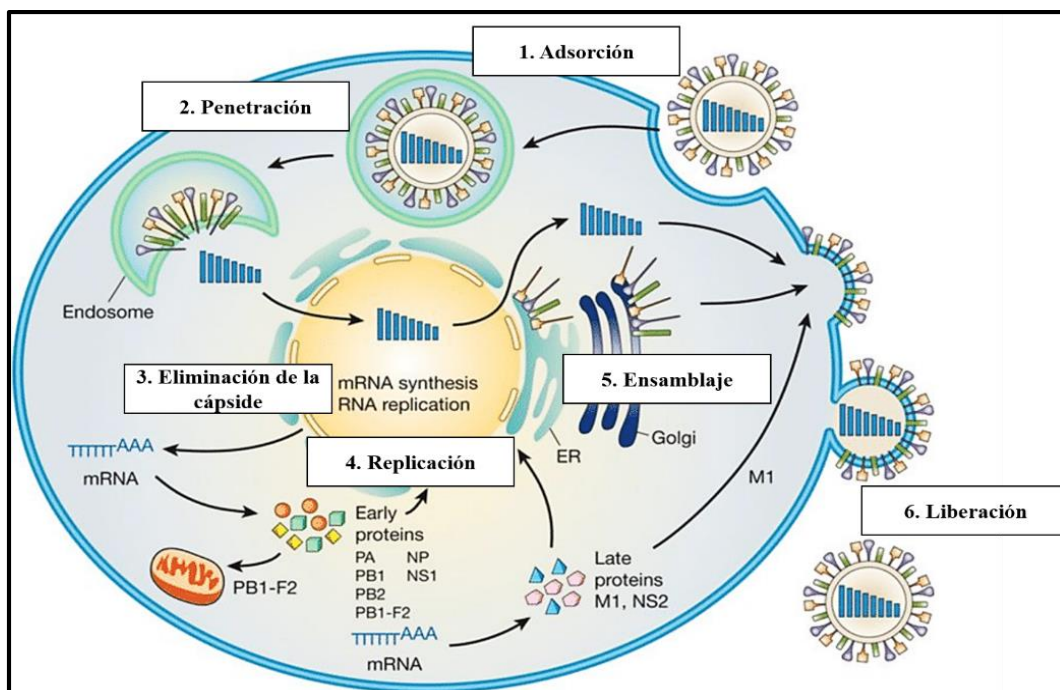


Figura 2 Esquema representativo de la replicación viral. Fuente: Landreau, F. Efecto de la infección con cepas circulantes en Argentina de virus influenza A durante la preñez sobre la población de neuronas dopaminérgicas en desarrollo [Tesis doctoral] Universidad de Buenos Aires, Facultad de Medicina: 2016. Editada por el autor.

II.1.2. Coronavirus

Los coronavirus corresponden a una familia que usualmente afecta a animales, y, además, tienen la capacidad de transmitirse a humanos causando infecciones leves en el aparato respiratorio. Sin embargo, las mutaciones en las proteínas ubicadas en la superficie del virus pueden causar infecciones respiratorias graves como el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) o el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) (10).

El coronavirus SARS CoV-2 es un nuevo tipo de coronavirus designado como 2019-nCoV por la Organización Mundial de la Salud, según lo determinado por la secuenciación del genoma viral de ARN. Este nuevo coronavirus fue detectado por primera vez en diciembre del 2019 en Wuhan, China y la mayoría de los infectados iniciales estuvieron expuestos a animales salvajes como aves, serpientes, murciélagos y otros de granja. Los análisis realizados en la secuencia de los coronavirus ya conocidos sugieren que 2019-nCoV es un virus recombinante procedente de un coronavirus de murciélago y otro coronavirus totalmente desconocido. La recombinación entre las dos especies de virus se produjo a un nivel de la glicoproteína que reconoce los receptores de la superficie celular hospedadora (10).

Clasificación de coronavirus. Los coronavirus pertenecen a la familia de Coronaviridae y actualmente se conocen cuatro géneros de coronavirus contenidos en la **Figura 3**: los alfacoronaviruses, betacoronavirus, deltacoronavirus y gammacoronavirus (11). La mayoría de las infecciones causadas por coronavirus en humanos son leves, pero dos coronavirus, SARS-CoV y MERS-CoV, condujeron a más de 10,000 casos en las últimas dos décadas. Las tasas de mortalidad fueron del 10% en el caso del SARS CoV y 37% en el caso de MERS CoV-2 (12). El SARS CoV-2 se encuentra dentro de los betacoronavirus y ha dado origen a diferentes variantes del virus debido a mutaciones estructurales. A la fecha, las variantes de mayor relevancia son la Delta y la Omicrón.

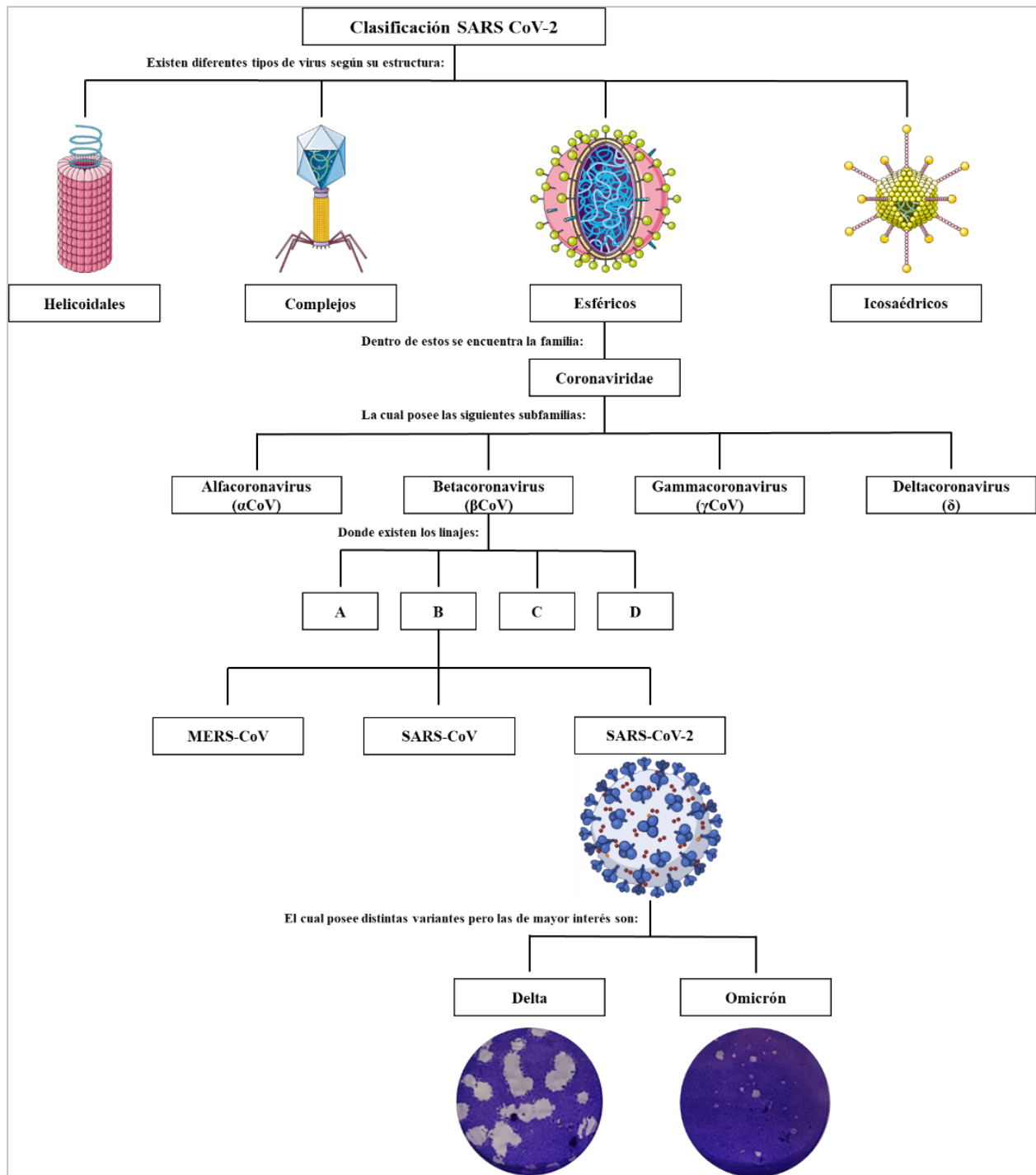


Figura 3 Clasificación del virus SARS CoV-2 según su estructura viral. Fuente: elaboración del autor.

Estructura del SARS CoV-2. Los coronavirus son virus encapsulados en una bicapa lipídica con un diámetro de 60-160 nm de diámetro, tienen un ARN no segmentado de polaridad positiva de entre 27 y 30 kilo bases de longitud (13). Reciben el nombre de coronavirus pues presenta proteínas de superficie en forma de punta o pico lo cual da una forma de corona.

El genoma del virus SARS CoV-2 codifica 5 proteínas estructurales: la glucoproteína S (spike o espiga), la proteína E (envoltura), la proteína M (membrana), la proteína N (nucleocápside) y la hemaglutina-esterasa (HE) (véase **Figura 9**).

Las glucoproteínas S son aquellas que emergen de la superficie y las que dan el aspecto de corona, actúan como ligandos para la adsorción del virus a los epitelios respiratorios, facilita la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula hospedadora permitiendo de esta forma la liberación del genoma viral hacia el interior celular. Esta glucoproteína también participa en la inducción de la respuesta del sistema inmune pues es el blanco principal de los anticuerpos (14).

La proteína de membrana (M) brinda la estructura al virus, mientras que la proteína de envoltura (E) participa en el ensamblaje y liberación del virus en la célula hospedadora en donde se une a la proteína N y brinda protección al RNA viral (14).

De estas proteínas, las más relevantes son la glucoproteína S y la proteína N ya que esta proteína ayuda al virus a desarrollar la cápside, así como a la estructura viral completa y la glucoproteína S ayuda a unir el virus a las células del huésped (13).

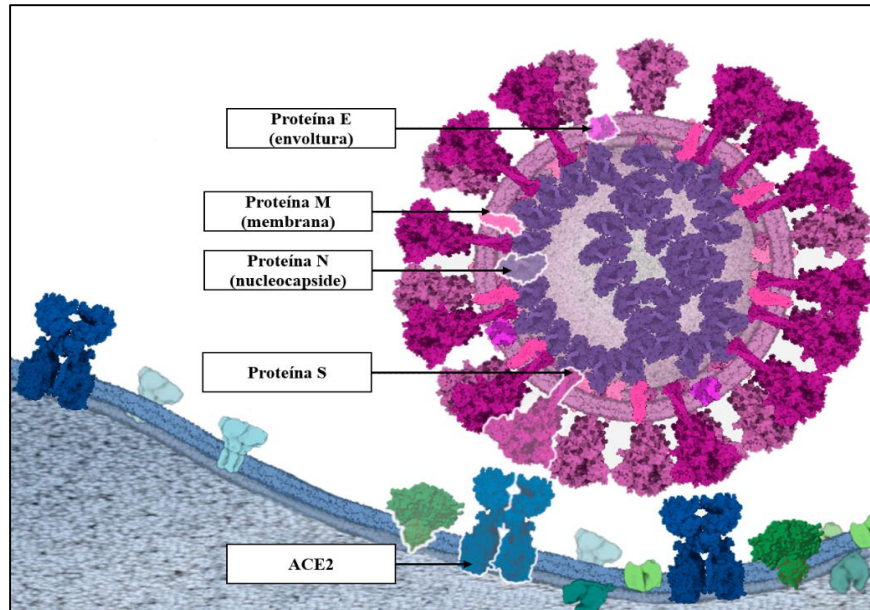


Figura 4 Estructura y componentes principales del virus SARS CoV-2. Fuente: Palma, M. How SARS CoV-2 interacts with the surface proteins of the target cell [Página Web] Protein Data Bank www.rcsb.org

Patogénesis y replicación del virus SARS CoV-2. Se conoce como patogénesis viral al proceso por el cual los virus producen una enfermedad en el hospedador. Los factores que determinan la transmisión, diseminación, multiplicación viral y el desarrollo de la enfermedad en el hospedador implican una serie de interacciones entre el virus y el hospedador (15).

Para ingresar a la célula hospedadora el virus SARS CoV-2 reconoce a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) mostrada en la **Figura 4**. Esta enzima es la entrada para establecer la infección. El ACE2 es también utilizado por el SARS CoV como receptor, sin embargo, el SARS CoV-2 tiene una afinidad por el receptor de 10 a 20 veces mayor (14).

Los ACE2 son receptores de membrana que se encuentran en casi todos los tejidos como el tejido cardíaco, pulmonar, biliar, hepático e intestinal lo cual puede dar explicación a los síntomas gastrointestinales y complicaciones cardiovasculares características de la enfermedad COVID-19 (16). Además, la ACE2 Es responsable de la conversión de la angiotensina I en angiotensina II, la cual tiene un papel importante en la homeostasis y en la respuesta inflamatoria (14).

La glucoproteína S consta de dos subunidades de relevancia, la subunidad S1 y la subunidad S2. La subunidad 1 es la que contiene el dominio de unión al receptor (RBD por su nombre en inglés) así que se une al receptor ACE2, mientras que la subunidad S2 permite la entrada del virus a la célula hospedadora por medio de endocitosis (16).

Una vez que el virus ingresa a la célula hospedadora, se inicia el proceso de replicación viral; la replicación del virus SARS CoV-2 esta mediada por un complejo de múltiples subunidades de replicación y transcripción de proteínas virales no estructurales (nsps) (17). El componente principal de este complejo es la subunidad catalítica nsp12 de una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp por su nombre en inglés) (18). La nsp12 tiene poca actividad y sus funciones requieren de otras proteínas virales no estructurales como la nsp7 y nsp8 para incrementar la unión de la plantilla RdRp.

Las estructuras nsp7, nsp8 y el complejo nsp12-nsp7-nsp8 proporcionan la arquitectura general del complejo RdRp14 (19), el cual ha sido propuesto como diana para fármacos antivirales análogos de nucleótidos como por ejemplo el remdesivir (20).

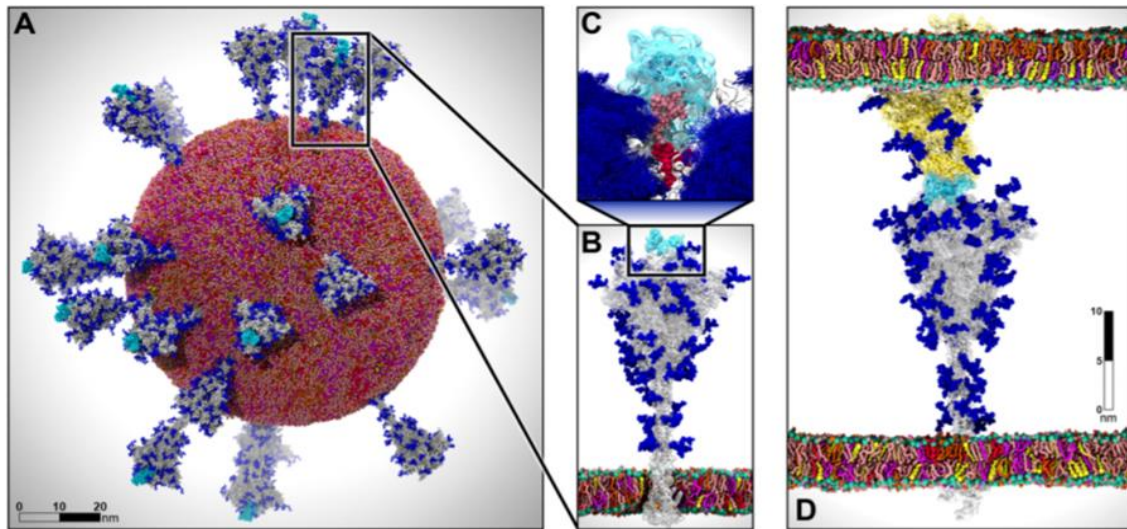


Figura 5 Modelado multiescala del virus SARS CoV-2. A) Átomos presentes en la envoltura viral, incluyendo 24 picos proteicos en color gris, los dominios de unión al receptor (por sus siglas en inglés RBD) se encuentran resaltados en cian y los glicanos N- O- en color azul. B) Modelo completo de un pico proteico glicosilado incrustado en una bicapa celular. C) Escudo de glicanos superponiendo múltiples conformaciones para cada glicano recolectado en diferentes lapsos de tiempo a lo largo de la dinámica molecular (resaltado en azul). En color rosa y rojo, dos N-glicanos responsables de la modulación de la dinámica del RBD, preparando así al virus para la infección. D) Sistema de dos membranas paralelas. El pico proteico incrustado en una membrana, se muestra en color gris mientras que el receptor ACE2 (principal encargado del acceso al interior celular hospedadora) se muestra en color amarillo y esta incrustado en una bicapa lipídica. Fuente: Casalino, L., Dommer, A., Gaieb, Z., Barros, E., Sztain, T., et al. AI-driven multiscale simulations illuminate mechanisms of SARS CoV-2 spike dynamics [Artículo] *International Journal of High Performance Computing Applications*: 2021, Vol. 35(5) 432-551.

II.1.3. Aspectos clínicos

La enfermedad causada por el virus SARS CoV-2 se denomina COVID-19 y su perfil clínico es variado, sin embargo, los síntomas más frecuentes son: dolor de cabeza, laringología, neumonía, fiebre, tos seca, fatiga, dificultad respiratoria, náuseas y vómitos y diarrea. Los síntomas pueden incluir linfocitopenia, trombocitopenia, leucopenia, aumento de la proteína C reactiva (PCR) y aceleraciones respiratorias repentinas causadas por neumonía (20) (21).

El tiempo de incubación del virus SARS CoV-2 es de 2 a 5 días en promedio, y tiene su pico epidemiológico de los 4 a 7 días (20). La recuperación de la mayoría de los síntomas se da después de los 13 a 15 días, pero se puede prolongar hasta los 17 o 20 días en pacientes con síntomas respiratorios (22). La letalidad de la enfermedad tiene una relación directa con la edad y la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes, enfermedades cardíacas y enfermedades respiratorias (23).

Diagnóstico. Se sospecha la presencia del virus cuando hay presencia de al menos dos de cinco síntomas comunes mencionados, sobre todo si la persona ha estado en contacto con algún individuo con SARS CoV-2 confirmado. Según la U.S. Food and Drug Administration (FDA), existen dos tipos diferentes de pruebas confiables para diagnosticar el SARS CoV-2: las pruebas de diagnóstico y las pruebas de anticuerpos (24).

- Pruebas de diagnóstico: tienen la capacidad de detectar una infección activa, y existen dos ampliamente usadas. La prueba molecular PCR detectan el material genérico del virus. La prueba de antígeno o rápida, detecta proteínas específicas del virus (24). Las muestras para las pruebas de diagnóstico son recolectadas a través de un hisopo en las narinas anteriores, en el cornete medio, nasofaríngeo (interior de la nariz hasta la parte posterior de la garganta), orofaríngeo (parte media de la garganta) o saliva.
- Las pruebas de anticuerpos: buscan anticuerpos producidos por el sistema inmune como una respuesta ante el virus SARS CoV-2 (24). Los anticuerpos pueden tardar varios días o semanas en desarrollarse después de una infección y pueden permanecer en la sangre por varias semanas o más, por este motivo, las pruebas de anticuerpos no tienen la capacidad de diagnosticar una enfermedad activa. Las muestras para las pruebas de anticuerpos son recolectadas mediante la extracción de sangre.

Epidemiología. A la fecha de septiembre 2022, se registró un aproximado de 607 M casos confirmados positivos a nivel mundial, incluyendo 6.5 M de defunciones (1). Los casos registrados son aquellos confirmados por organizaciones internacionales de salud, sin embargo, se estima que la cifra de casos confirmados y defunciones sea mayor.

De los casos confirmados a nivel mundial, los países que cuentan con mayores cifras de casos confirmados son Estados Unidos, India, Brasil, Francia y Alemania. Estos países se muestran en la Figura 5 como parte del grupo de los 10 países que han registrado mayores cifras para COVID-19. En el caso de México, se han registrado un aproximado de 7 M casos confirmados, con 329,652 defunciones (1).

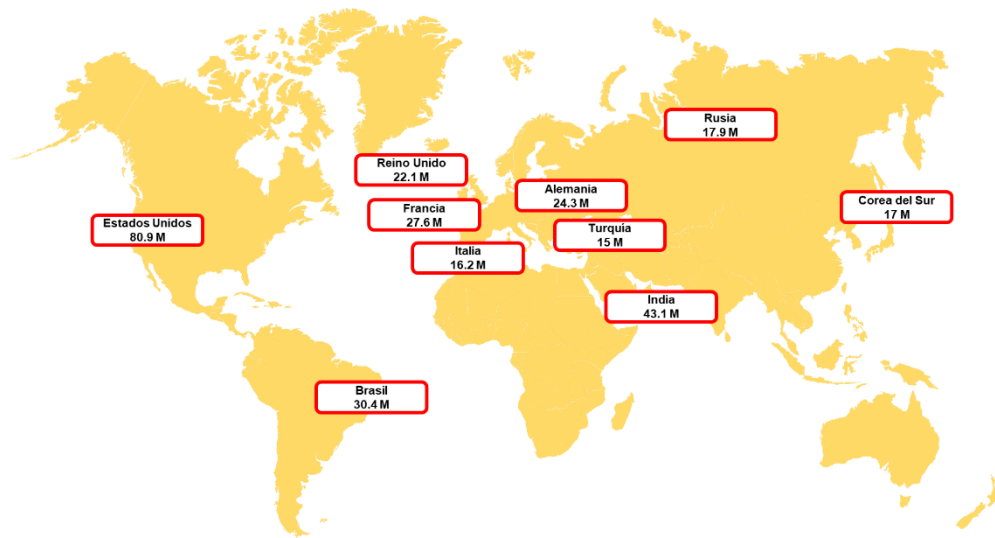


Figura 6 Países con mayor cifra de casos COVID-19 registrados al 2022. Datos obtenidos de Johns Hopkins University y Our World in Data. Fuente: elaboración del autor.

Tratamiento. Los antivirales son fármacos utilizados para el tratamiento de infecciones causadas por virus, y son administrados para aliviar la sintomatología que estos producen, acelerar el proceso de recuperación y prevenir complicaciones derivadas de la infección. Como se mencionó anteriormente, los virus no pueden realizar su replicación por sí solos por lo que utilizan a la célula hospedadora para realizar “copias” de sí mismos. Los antivirales interrumpen este proceso de replicación evitando que el virus ingrese a la célula sana, se multiplique o bien, se liberen los viriones para infectar a otras células.

El primer fármaco antiviral en ser autorizado para su uso de emergencia en pacientes COVID-19, fue el remdesivir en enero de 2020. El remdesivir ha sido reconocido como un fármaco prometedor para el tratamiento de infecciones causadas por virus de amplio espectro como el ébola, SARS y MERS. Se ha demostrado a través de estudios científicos, que el fármaco remdesivir presenta actividad antiviral in vitro e in vivo contra SARS CoV-1, SARS CoV-2 y MERS-CoV. Este fármaco actúa como un análogo de trifosfato de adenosina (ATP) y compite con el ATP natural para incorporarse en las cadenas de ARN del SARS CoV-2 y así, terminar la cadena durante la replicación del ARN viral (4).

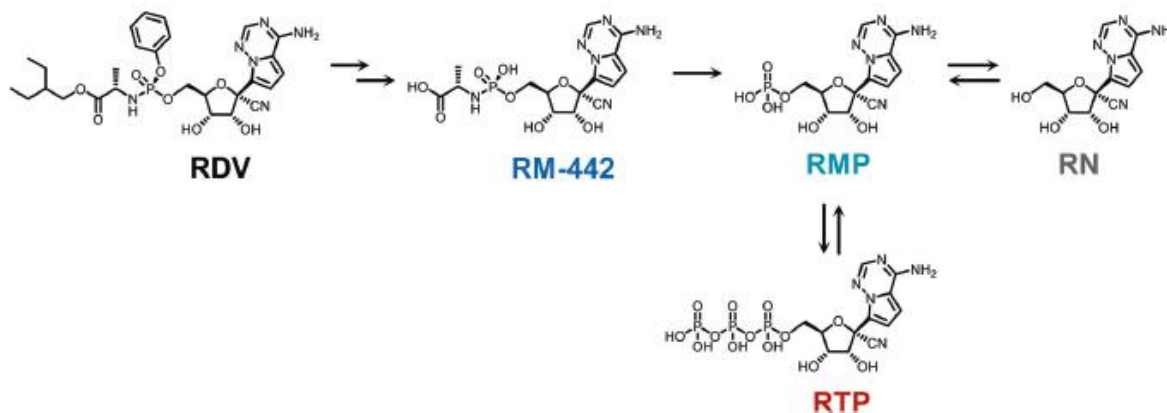


Figura 7 Ruta metabólica del antiviral remdesivir acorde a (25). Fuente: Hu, W., et al. Pharmacokinetics and tissue distribution of remdesivir and its metabolites nucleotide monophosphate, nucleotide triphosphate, and nucleoside in mice [Artículo] *Acta Pharmacologica Sinica*: 42, 1195-1200, 2021.

Posterior a la autorización del remdesivir, se aprobaron los antivirales paxlovid y moulunpiravir en diciembre de 2021. Los antivirales remdesivir y paxlovid fueron aprobados para su uso de emergencia en aquellos pacientes que se encontraran hospitalizados o bien, que no estuvieran hospitalizados pero que su sintomatología fuera de leve a moderada con un alto riesgo de una progresión grave, incluyendo hospitalización o la muerte. En el caso del moulunpiravir, fue aprobado su uso de emergencia con los mismos criterios siempre y cuando las opciones de tratamiento para COVID-19 alternativas aprobadas por la FDA, no fueran accesibles o apropiadas clínicamente (26). Tanto el paxlovid como el moulunpiravir actúan como inhibidores de enzimas interfiriendo en los procesos de transcripción y replicación viral (27).

II.1.4. Diseño y Desarrollo de Fármacos

Etapas en el diseño y desarrollo de fármacos. El proceso para el diseño y desarrollo de fármacos debe comenzar con una investigación sobre las causas de la enfermedad, ya que en la mayoría de las ocasiones puede conducir a la identificación de una o varias dianas moleculares asociadas con esta enfermedad. Los pasos siguientes involucran la identificación de compuestos activos con la diana molecular y la optimización de su actividad biológica. Estos ensayos suelen realizarse in vitro con blancos moleculares aislados de las células. Los compuestos activos se someten a varias

evaluaciones experimentales que implican ensayos en líneas celulares, animales y, por último, pruebas clínicas en humanos. Aquellos compuestos que logran aprobar satisfactoriamente todas las etapas son aprobados para su uso clínico por algún agente regulatorio como la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México o U.S Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos (28).

En el desarrollo de fármacos, la mayoría de los compuestos que muestra alguna actividad in vitro con dianas moleculares fallan en las pruebas siguientes debido a sus propiedades farmacocinéticas y/o a la toxicidad. Es decir, además de que un compuesto es activo con los blancos moleculares deseados, también afecta otros procesos fisiológicos y no pueden ser utilizados de forma segura. Se estima que de cada 9,000 moléculas activas solo una tiene uso clínico (28).

El desarrollo de un fármaco tarda aproximadamente entre 10 y 15 años y se invierte un promedio aproximado de 800 millones de dólares, teniendo el mayor costo y tiempo las pruebas clínicas en humanos. El tiempo y costo tan elevados se relaciona a la gran cantidad de moléculas que fallan una o varias etapas del desarrollo de fármacos (28).

Diseño de fármacos asistido por computadora. Como se mencionó anteriormente, el desarrollo de fármacos puede resultar un proceso complejo donde se requiere una fuerte inversión de recursos, año con año se invierten cantidades fuertes para la evaluación e identificación de fármacos potenciales, sin embargo, con el desarrollo tecnológico es posible realizar simulaciones de los procesos biológicos, el cálculo y evaluación de sus propiedades y la comparación de estructuras químicas, estas herramientas forman parte de la química computacional y han sido aplicadas de manera exitosa al descubrimiento y desarrollo de fármacos.

El diseño de fármacos asistido por computadora está integrado por diversas áreas de investigación que incluyen la quimio informática, bioinformática, modelado molecular, química teórica y la visualización de datos. Ayuda a comprender las relaciones entre la estructura y la actividad biológica o farmacológica de compuestos. Además, se espera que, gracias al uso de métodos computacionales, los procesos en el desarrollo de fármacos sean más acelerados y acertados pues permiten la generación de grandes cantidades de información (29) .

II.1.5. Química Computacional

La química computacional comprende la aplicación de la computación en las áreas de química, biología y física para el estudio de átomos, moléculas y macromoléculas a través de modelados y representaciones en tres dimensiones. Con la química computacional es posible el estudio y análisis de propiedades fisicoquímicas que usualmente en laboratorios experimentales es imposible, inapropiado o impráctico debido a las condiciones de los experimentos (temperatura, radioactividad, condiciones de vacío, etc.) o bien por la alta inversión de recursos necesaria para dichos experimentos (30) (31).

El objetivo principal de la química computacional es predecir las propiedades moleculares de sistemas químicos con el uso de fisicoquímica, física molecular y física cuántica (32). La química computacional abarca un amplio rango de métodos matemáticos que pueden dividirse en dos categorías (33):

- Mecánica molecular: aplica leyes de la física clásica al núcleo molecular sin considerar a los electrones de manera explícita.
- Mecánica cuántica: se basa en la ecuación de Schrödinger para describir una molécula con un tratamiento directo de la estructura electrónica y que a su vez se subdivide en métodos semiempíricos, métodos de ab initio y en la teoría de funcionales de la densidad (DFT), según el tratamiento utilizado.

Mecánica molecular. Los métodos de mecánica molecular estiman el cambio de energía potencial de un sistema molecular como consecuencia de pequeñas variaciones en las distancias y ángulos de enlace y sobre todo, de los cambios conformacionales y la formación o ruptura de las interacciones intermoleculares (34). No toman en cuenta la disposición electrónica en las interacciones con otras moléculas. Cada molécula se trata como una esfera y la distancia entre ellas se representa como un resorte. Si se conoce la longitud de cada resorte, los ángulos que se forman entre los resortes y las esferas y la fuerza necesaria para estirar y doblar estos resortes, es posible calcular la energía de todo el sistema. Cuando a estos términos se les expresa de una forma

matemática se crean distintos “*forcé fields*” (32), el cual es un campo vectorial que indica las fuerzas ejercidas por un cuerpo hacia otro, de igual manera, puede representar un conjunto de parámetros utilizados para realizar simulaciones de mecánica molecular.

El acoplamiento molecular (molecular docking) es una técnica de mecánica molecular utilizada para predecir energías y los enlaces entre ligandos y proteínas creando un modelo de unión (35). Permite, además, identificar el sitio idóneo de unión molecular, debido a esto, se ha incorporado el acoplamiento molecular en la industria farmacológica.

El acoplamiento molecular tiene dos componentes principales, el acoplamiento que consiste en la búsqueda de la conformación y orientación molecular, y el “scoring” el cual mide las interacciones entre dos estructuras (36).

Se han implementado diversos programas para llevar a cabo acoplamiento molecular. Cada uno de ellos utiliza diversas representaciones tanto para el ligando como para el receptor, como también varía el algoritmo en que basan su análisis. Algunos ejemplos de estos softwares son (37):

- AutoDock Vina Suite
- rDock
- HADDOCK

Los softwares actuales para acoplamiento molecular son capaces de predecir los modos de unión, sin embargo, posee como limitación el cálculo de la energía de unión de manera más precisa debido al gran número de aproximaciones que se tienen en cuenta durante la ejecución del acoplamiento molecular, el tratamiento de la proteína o el ligando y la flexibilidad de la macromolécula (35).

Mecánica cuántica. Los métodos de la mecánica cuántica describen las moléculas en términos de interacciones entre los núcleos y los electrones. En este método los núcleos y los electrones se distinguen unos de otros, es decir, no se consideran como una sola nube llamada “*forcé field*” como en la mecánica molecular y el objetivo de este método es describir sus orbitales y energías de manera análoga a la ecuación de Schrödinger (33). Dentro de los métodos de cálculo de mecánica

cuántica se encuentran los métodos semiempíricos, ab initio y DFT. Estos métodos, junto con los de mecánica molecular, son los más utilizados en la química computacional.

- Métodos ab initio: estos métodos realizan una aproximación a la ecuación de Schrödinger para obtener la energía y función de onda electrónica del sistema de interés y solo utilizan información de constantes físicas fundamentales (34). La función de onda es una función matemática con la que se calcula la distribución electrónica en una molécula. Este tipo de método es utilizado para conocer medibles como geometrías moleculares, frecuencias de vibración, potencial de ionización y afinidad electrónica.
- Métodos semi-empíricos: estos métodos se basan en una parte teórica y otra parte experimental. Considera que el comportamiento químico depende exclusivamente de la capa de valencia. El fundamento de este método es llamado “Hamiltoniano” el cual es una descripción de la energía en un grupo de partículas (34). Este método es más rápido a comparación con los cálculos Ab initio ya que toman en cuenta medibles provenientes de experimentos contenidos en librerías para después parametrizarlos en la ecuación inicial, sin embargo, esta ventaja se ve limitada al número de medibles experimentales.
- Método de la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT): este método se basa en la función de onda y en los teoremas de Hohenber – Khon, los cuales establecen que las propiedades de un átomo, molécula o sistema pueden determinarse a partir de la función de la densidad electrónica, es decir, la probabilidad de encontrar un electrón en una región específica del espacio. Este método es muy eficiente y más rápido que los métodos ab initio (34).

II.2. Antecedentes

El fármaco Remdesivir fue identificado por primera vez como un fármaco para el tratamiento de pacientes con ébola durante el brote de África Occidental en el 2013. El primer reporte del uso del remdesivir en pacientes con COVID-19 se originó en Estados Unidos y se optó por utilizar este antiviral por la similitud entre el virus del ébola y el virus del COVID-19. El paciente era un hombre de 35 años con antecedentes de hipergliceridemia y presentando un cuadro de neumonía severa. El paciente permaneció estable durante los primeros 6 días de su ingreso, la enfermedad progreso con fiebre persistente y la necesidad de administrar oxígeno. Remdesivir se administró

al séptimo día de la admisión, observando una mejoría clínica significativa en las siguientes 24 horas (21). Otro caso fue un hombre de 40 años, previamente sano, hospitalizado e intubado tres días después del inicio de síntomas COVID-19. Se solicitó el uso de remdesivir en combinación con hidroxiclороquina y setenta horas después de iniciar el tratamiento, el paciente fue extubado con éxito. Posterior a los resultados de estos casos, se han realizado estudios sobre el uso de remdesivir en pacientes COVID-19 (22).

El 2 de diciembre de 2020 se presentó una pre-publicación de resultados del estudio llamado Solidarity Therapeutics Trial, un estudio coordinado con la Organización Mundial de la Salud, en donde participaron 450 hospitales de 30 países. Un total de 11, 330 adultos hospitalizados por COVID-19 fueron escogidos aleatoriamente para recibir tratamiento, de los cuales 2, 750 pacientes fueron asignados para recibir remdesivir. Los resultados arrojaron que este fármaco tuvo poco o ningún efecto en los pacientes hospitalizados con COVID-19 (38).

A pesar de los resultados de Solidarity Therapeutics Trial publicados a través de la OMS, en tiempo más recientes se han realizado estudios donde corroboran una actividad in vitro e in vivo del remdesivir ante el SARS CoV-2. Uno de los estudios realizados para analizar la actividad y la eficacia del remdesivir ante el SARS CoV-2, es el titulado “Remdesivir in Coronavirus Disease (COVID-19) treatment: a review of evidence”, elaborado por Hui Xian Jaime Lin, Sanda Cho, Veeraraghavan Meyyur Aravamudan, Hnin Yu Sanda, Raj Palraj, James S. Molton y Indumathi Venkatachalam en el año 2021. En mencionado estudio, se administró el antiviral remdesivir en pacientes hospitalizados por COVID-19, demostrando en sus resultados que el fármaco acorta el tiempo de recuperación de los pacientes y disminuye la presencia de complicaciones asociadas a COVID-19 (39).

Como se ha mencionado anteriormente, el diseño y desarrollo de fármacos es un proceso complejo en el cual se requiere una gran inversión de recursos. Por este motivo, la química computacional ha sido una herramienta útil en el estudio de fármacos y sus interacciones con el virus a tratar. A la fecha se han realizado algunos estudios de simulaciones utilizando mecánica y dinámica molecular para el análisis de diferentes complejos fármaco-virus. En el 2017 y 2018 se publicaron dos artículos titulados “Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional” y “Diseño de fármacos asistido por computadora: cuando la informática, química y el arte se

encuentran”. En ambos artículos se realiza un análisis y una discusión sobre los principales métodos y técnicas computacionales auxiliares en el proceso de diseño y modelado molecular. Estos estudios brindan información sobre la diversidad de métodos computacionales y como estos optimizan el tiempo y los recursos en el estudio, diseño y desarrollo de fármacos (29) (28).

Aplicar la química computacional para el estudio de fármacos candidatos para el tratamiento de pacientes COVID-19 ha sido una aportación significativa en la búsqueda de fármacos eficaces para el SARS CoV-2. Rohan Narkhede, Rameshwar Cheke, Jaya Ambhore, Sachin Shinde en su investigación titulada como “The molecular docking study of potential drug candidates showing anti-COVID-19 activity by exploring therapeutic targets of SARS CoV-2”, estudiaron las interacciones moleculares entre fármacos candidatos para el tratamiento de la enfermedad COVID-19 utilizando un análisis de acoplamiento molecular entre fármacos oseltamivir, ritonavir, remdesivir, ribavirina y favipiravir con el virus SARS CoV-2. Las técnicas de estudio y análisis utilizadas en esta investigación, brinda información específica sobre la energía de enlace en acoplamientos moleculares, permitiendo determinar la afinidad de los fármacos con el virus SARS CoV-2 (40).

Así mismo, en junio de 2020 la revista Science publicó un artículo titulado “Structural basis for inhibition of the RNA-dependent RNA-polymerase from SARS CoV-2 by remdesivir” en donde no solo establecen una metodología clara y reproducible sobre el estudio del remdesivir y el SARS CoV-2 utilizando química computacional, sino que también proporciona información de interés sobre las propiedades fisicoquímicas del complejo fármaco-virus comparables con resultados experimentales obtenidos en laboratorio (41).

Entonces, existen antecedentes de los fármacos que a la fecha han demostrado ser eficaces ante el SARS CoV-2, entre ellos el remdesivir y de igual manera existen antecedentes de que la química computacional es una herramienta útil en el estudio de los complejos fármaco-virus, pues estos permiten realizar estudios detallados con una inversión significativamente menor de recursos.

III. DELIMITACIÓN DEL OBJETO DE ESTUDIO

III.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

La pandemia global causada por el virus SARS-CoV-2 inicio en diciembre 2019 y a la fecha ha causado un total de 6, 510, 063 defunciones incluidas en los 607, 318, 650 casos positivos para COVID-19 (1). Estas cifras han posicionado la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 como una de las principales causas de muerte a nivel mundial en los últimos 3 años (2).

Como respuesta ante la emergencia sanitaria, varios países han incluido una gran variedad de fármacos en sus protocolos de tratamiento contra el SARS-CoV-2 desconociendo su eficacia, su interacción molecular con el virus y sus posibles efectos secundarios. Estos fármacos han sido incluidos por su eficacia ante otras enfermedades como la malaria o enfermedades autoinmunes, sin embargo, al ser administrados desconociendo su interacción o su mecanismo de acción específico contra el virus SARS-CoV-2, han causado efectos secundarios como alteraciones hepáticas, gastrointestinales, cardiovasculares y reacciones cutáneas (3).

Actualmente se cuenta con evidencia de que el fármaco Remdesivir interviene en la replicación y transcripción viral del virus SARS-CoV-2 (4), sin embargo, se desconocen aquellas propiedades fisicoquímicas a nivel molecular que dan la eficacia del antiviral ante el virus. Por lo anterior, surge la necesidad de realizar caracterizaciones fisicoquímicas de las interacciones entre fármacos efectivos, como el remdesivir, contra el virus SARS-CoV-2. Para lo cual, se plantea la siguiente interrogante de investigación:

¿Es posible identificar y caracterizar de manera fisicoquímica los sitios activos del ensamble Remdesivir-SARS-CoV-2 a través de Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) con la finalidad de describir aquellas características que brindan la propiedad antiviral al fármaco Remdesivir?

III.2. HIPÓTESIS

Para dar respuesta ante la interrogante mencionada en el apartado anterior, se plantea la siguiente hipótesis:

La descripción fisicoquímica computacional accesible por medio de Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT), es capaz de identificar y caracterizar los sitios activos responsables del auto ensamble Remdesivir-SARS-CoV-2.

III.3. OBJETIVOS

En la presente sección se expone el objetivo general de la investigación, de la cual parten tres objetivos específicos a cumplir a lo largo de toda la investigación.

III.3.1. OBJETIVO GENERAL

Crear una metodología de caracterización fisicoquímica computacional capaz de identificar las interacciones electrónicas que otorgan la propiedad antiviral del fármaco Remdesivir frente al SARS-CoV-2.

III.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Generar y difundir información fisicoquímica del Remdesivir, SARS-CoV-2 y del auto ensamble de ambos.
- Proponer una metodología aplicable a futuros estudios de fármacos antivirales utilizando química computacional.

IV. JUSTIFICACIÓN

Desde el inicio de la pandemia global causada por el virus SARS-CoV-2, la comunidad científica ha logrado aislar, secuenciar, identificar el virus, desarrollar pruebas para su diagnóstico e incluso el desarrollo de diferentes tipos de vacuna para su prevención, sin embargo, permanece la incógnita sobre el tratamiento adecuado para la enfermedad COVID-19.

Durante emergencias sanitarias, sistemas regulatorios de medicamentos como la U.S. Food and Drug Administration (FDA por sus siglas en inglés) en Estados Unidos de América, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés) en la Unión Europea, y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) en México, pueden brindar autorizaciones para el uso de emergencia a fármacos que aún no han sido aprobados.

Dicho lo anterior, una gran variedad de fármacos ha sido incluidos en protocolos de tratamiento desconociendo la interacción con el virus y sus posibles efectos secundarios (10), sin embargo, para dar una respuesta rápida ante el alza de contagios y defunciones, fueron incluidos por su eficacia ante otras enfermedades causadas por virus similares al SARS-CoV-2.

El primer fármaco antiviral en ser autorizado para su uso de emergencia en pacientes COVID-19, fue el Remdesivir en enero de 2020 por la FDA (42), en julio de 2020 por la EMA (43) y en marzo 2021 por la COFEPRIS (44). A pesar de que el Remdesivir demostró actividad antiviral *in vitro* e *in vivo* contra SARS CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV y betacoronavirus relacionados (12).

Se debe tomar en cuenta que el diseño y el desarrollo de fármacos es un proceso bastante complejo que requiere una fuerte inversión de recursos (aproximadamente de 10 a 15 años con una inversión de millones de dólares) (18). Al enfrentarse a una pandemia, estos recursos suelen ser imposibles para dar una respuesta rápida ante la emergencia sanitaria a nivel mundial.

Para esta investigación se utilizaron bases de datos de libre acceso, softwares de uso libre y un software con la licencia previamente obtenida. A pesar de que los estudios de química computacional requieren una inversión de recursos inicial para el equipo de cómputo adecuado, no se requiere una inversión para equipo de laboratorio, muestras animales o humanas, reactivos

ni cultivos virales o bacterianos por lo que las condiciones de este estudio aportaron de manera oportuna a la viabilidad de esta investigación.

La pertinencia de este estudio parte del uso de tecnologías disponibles para la solución de problemáticas actuales, en este caso la química computacional, para el estudio molecular del antiviral Remdesivir y la generación de la información sobre aquellas características fisicoquímicas que le dan la eficacia antiviral a este fármaco.

Los resultados generados a través de este estudio pueden aportar información útil en dos rubros:

- Conocer las propiedades fisicoquímicas que dan la eficacia antiviral podría brindar información de relevancia para el desarrollo de fármacos con la misma actividad antiviral.
- La metodología sugerida en esta investigación puede ser utilizada para el estudio de fármacos análogos.

Durante una pandemia, los sistemas de información juegan un papel importante para brindar información necesaria y clave para la toma de decisiones, futuros estudios, adecuación de políticas y generación de antecedentes de relevancia. Por lo tanto, la información generada puede beneficiar a la comunidad científica para futuros estudios sobre fármacos que puedan utilizarse en pacientes COVID-19 y contribuir con la disminución de defunciones y complicaciones generadas por esta enfermedad.

V. MATERIALES Y MÉTODOS

V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

La presente investigación se realizó empleando información confiable publicada por medio de artículos científicos indizados como JCR, así como empleando bases de datos moleculares. Los métodos experimentales referían sus conclusiones empleado una serie de variables de espectroscopia y cristalografía. Al tomar como punto de partida los resultados mencionados es que es posible iniciar con la creación de química computacional por medio de algoritmos implementados en diversos softwares de cálculos ab-initio (36). El estudio se basa en diseño y análisis molecular basados en la optimización geométrica para después crear medibles químicos. Para ir más allá de los medibles estándar, se llevaron a cabo cálculos de acoplamiento molecular o docking. La metodología propuesta busca describir desde el estado más básico correspondiente a las moléculas en estado gaseoso y aisladas, hasta las interacciones contra la proteína blanco.

V.2. MOLECULAS DE ESTUDIO

Utilizando la base de datos de libre acceso PubChem (45), se realizó la búsqueda y posterior descarga de las distintas estructuras moleculares del fármaco Remdesivir, estructuras correspondientes a su ruta metabólica propuesta por Hu, *et al.* (25) (**Figura 8**). Si bien la molécula reportada como activa es conocida, aún hay controversia en alguna de las etapas moleculares que también tienen acción farmacológica contra la proteína blanco del SARS-CoV 2.

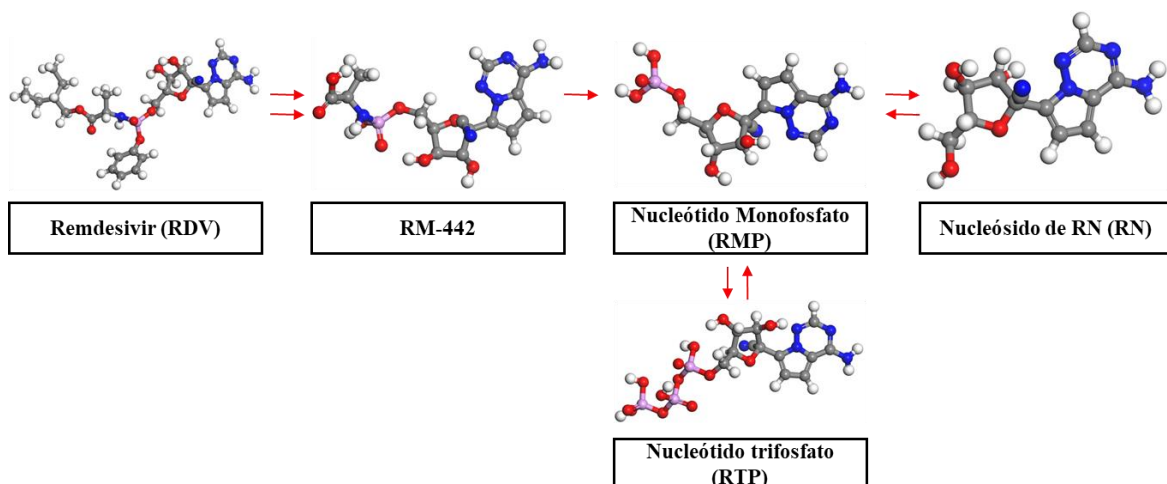


Figura 8 Estructuras moleculares correspondientes a la ruta metabólica del antiviral Remdesivir, descargadas desde la base de datos de libre acceso PubChem. Fuente: elaboración propia.

Respecto a la proteína mencionada del virus SARS-CoV 2, se realizó la búsqueda y descarga del código 7BV2 empleado la base Protein Data Base (PDB) (46) (**Figura 9**). De las diversas opciones reportadas en la base de datos, la considerada como gold estándar o referencia más confiable es la que se calcula a partir de la cristalización de la proteína, seguida de difracción de rayos X y el ajuste teórico/computacional.



Figura 9 Estructura viral SARS-CoV-2 (código PDB: 7BV2) descargada desde la base de datos de libre acceso Protein Data Base. Fuente: elaboración propia.

V.3. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Hardware. Los cálculos computacionales fueron realizados en una computadora de escritorio con un procesador i-7 de octava generación con 32 GB en RAM y tarjeta de video dedicada Nvidia GTX-1080 Ti con 3584 núcleos CUDA. El equipo de trabajo empleado es parte del laboratorio de Física Química Computacional de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas de la Universidad Autónoma de Chihuahua. Para los cálculos que requirieron de mayor capacidad de cómputo, se utilizó un servidor vía remota ubicado en el Laboratorio Nacional de Supercomputo del Sureste de México.

Software. Los cálculos empleados correspondieron a diversos niveles de teoría. Para el nivel teoría más general o básico se empleó Tinker el cual emplea física clásica unido a datos empíricos o experimentales bajo la metodología Force Field. Tinker es un software de uso libre ejecutable en Linux y con capacidad de realizar cálculos en paralelos. El cálculo inicial correspondió un mapeo energía-estructura del Remdesivir. Los parámetros del cálculo fueron utilizando un modelo de force field universal y el cálculo inicial de interacciones electrostáticas y las de Van der Waals fueron basadas en el átomo aislado. El segundo grupo de cálculos a nivel de Force Field correspondió a la optimización energética de la estructura, utilizando como parámetros de optimización una convergencia estructural con energía de 2×10^{-5} kcal/mol, 0.5 kcal/mol/Å y desplazamiento máximo de 1×10^{-5} Å con un máximo de 5000 iteraciones. El modelo de force field utilizado fue Universal y el cálculo inicial de interacciones electrostáticas y las de Van der Waals fueron basadas en el átomo aislado.

El segundo nivel de cálculos fue empleando el software FHI-aims, el cual corresponde a la categoría de cálculos por medio de Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT). Es debido a los cálculos por medio de DFT que se pueden incluir interacciones de largo alcance átomo-átomo, lo que no es posible en el nivel de teoría previo. La metodología por seguir para la inclusión de interacciones de largo alcance, entre las que sobresalen las de van der Waals es por medio de la aproximación Tkatchenko-Scheffler (TS) para átomo dentro de una molécula. El aporte energético de Van der Waals por este esquema se ve reflejado en el cálculo final de DFT, siendo una suma de pares de electrones que como representa un alto costo computacional. La precisión de la aproximación TS

ha demostrado mejorar la precisión de los resultados en una gran variedad de moléculas en niveles de precios de 0.1 eV.

El último paso de la metodología corresponde al uso de los softwares Chimera y AutoDock Vina Suite, ambos de uso libre. Las tareas realizadas en ellos es la del ensamble molecular o docking; este proceso consiste en evaluar los sitios de enlace químico en diferentes orientaciones de la molécula Remdesivir-SARS-CoV-2. El criterio energético es el que permite concluir cuales son los sitios preferenciales de unión. Para ello, las diferentes estructuras moleculares del Remdesivir y el virus SARS-CoV-2, fueron cargados al software USCF Chimera para eliminar residuos tales como agua, metales, iones, ligandos que no sean de interés para el sistema y cadenas repetidas en caso de existir.

Teniendo las estructuras moleculares del Remdesivir puras se cargaron en el software AutoDock Tools como moléculas y se cargó la estructura molecular del virus SARS-CoV-2 pura como ligando. Las moléculas fueron preparadas para el acoplamiento agregando hidrógenos no polares, uniendo los hidrógenos y añadiendo cargas Kollman, mientras que el ligando fue preparado agregando hidrógenos (polares y no polares), uniendo hidrógenos y agregando cargas Gasteiger. Una vez preparadas las moléculas y el ligando, se utilizaron los componentes AutoDock Grid y AutoDock 4 para realizar el acoplamiento molecular entre el antiviral Remdesivir y el virus SARS-CoV-2 involucrando la triada catalítica como sitios de unión (SER 759, ASP 760 y ASP 761).

Este mismo proceso se realizó cuatro veces distintas para cada una de las estructuras del Remdesivir de la **Figura 8**, obteniendo como resultado cuatro complejos Remdesivir-SARS-CoV-2. El procedimiento descrito se muestra a manera de diagrama en la **Figura 10**.

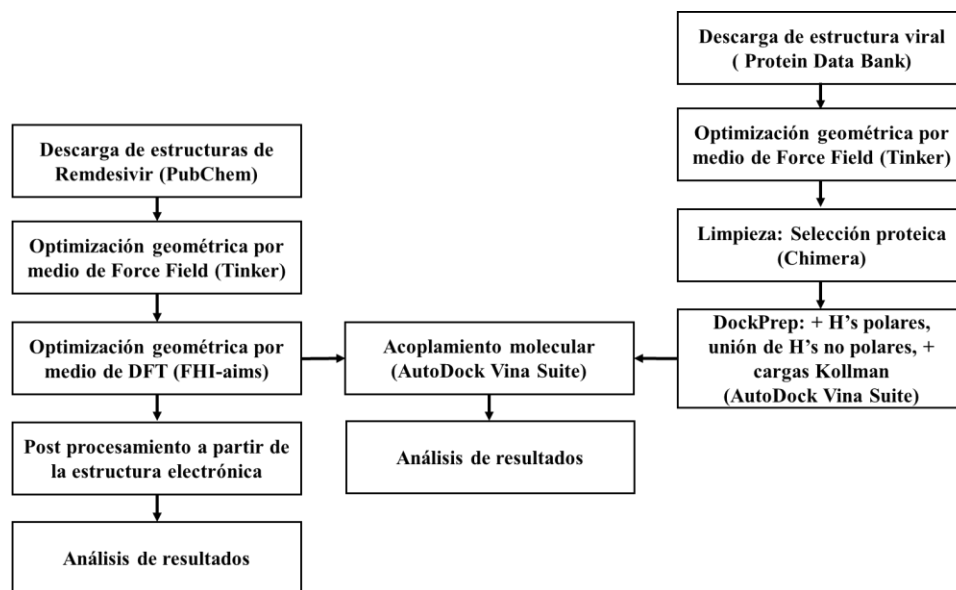


Figura 10 Diagrama flujo del proceso

V.4. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En la presente investigación se emplearon modelos computacionales de fármacos y modelos computacionales de virus, no involucro el uso de muestras humanas, muestras animales, productos químicos ni productos biológicos, por lo que no se requirió una autorización por parte de un comité de ética.

El protocolo con el numero asignado CI-026-21 fue aprobado por el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos por medio de química computacional son mostrados en función de los tres niveles de teoría empleados a lo largo de los análisis.

La energía de atomización corresponde a la energía de todos los enlaces más la energía de deformación o torsión de pares de los enlaces, en la **Figura 11** Energía de atomización para las moléculas correspondientes a la ruta metabólica del Remdesivir utilizando los tres niveles de teoría PBE, B3LYP y M06. se muestra una gráfica representativa de las energías de atomización para las cinco moléculas de Remdesivir, obtenidas con los tres niveles de teoría PBE, B3LYP y M06.

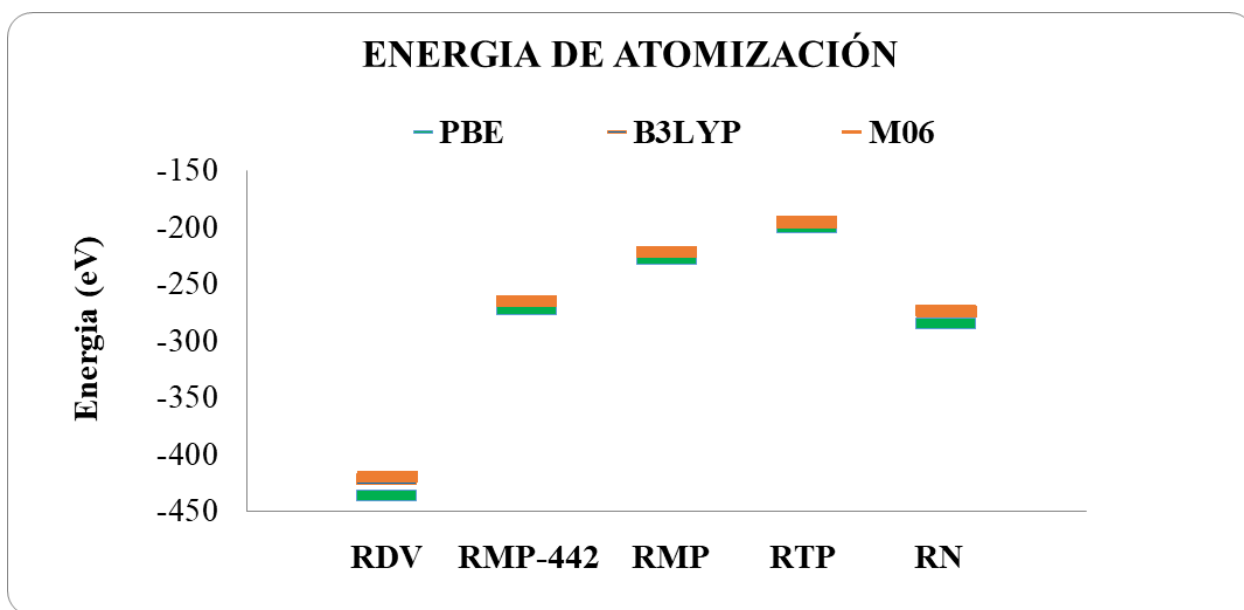


Figura 11 Energía de atomización para las moléculas correspondientes a la ruta metabólica del Remdesivir utilizando los tres niveles de teoría PBE, B3LYP y M06.

Con respecto a la **Figura 11** Energía de atomización para las moléculas correspondientes a la ruta metabólica del Remdesivir utilizando los tres niveles de teoría PBE, B3LYP y M06. la tendencia fue el de mayor energía para M06 con color naranja, mientras que el de menor energía (el que se encuentra más abajo) fue PBE con color verde. El más preciso respecto a las bases de moléculas de referencia ha sido M06, por ende, el funcional PBE sobreestima el valor de energía de atomización. La mayor

variación entre energías de atomización fue para PBE en la molécula RDV con un 4%, mientras que el sistema con menos variación de energía fue para la molécula de RTP, en donde el nivel de teoría PBE sobreestimo el valor de energía solo en 0.1%.

Al obtener los orbitales moleculares (mostrados en la **Figura 12**), se logró determinar diferentes medibles químicos.

La **Figura 12** corresponde a los orbitales moleculares de las cinco moléculas de Remdesivir con el funcional M06 sin solvente. De los orbitales moleculares y la energía de cada uno de ellos, debemos resaltar el orbital HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), el cual indica en donde se encuentra el par de electrones que puede ceder la molécula con mayor facilidad y el orbital de LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) el cual es el orbital que indica el lugar en donde la molécula puede aceptar electrones con mayor facilidad.

En la **Figura 12** se puede observar la distribución electrónica representada por las nubes de color rojo para un spin y de color azul para otro spin. Estas nubes indican en donde existe una mayor probabilidad de formar un nuevo enlace, específicamente en el orbital LUMO y la energía que se requiere para ello. De las energías de los orbitales HOMO y LUMO, podemos determinar la energía GAP, la cual indica la energía necesaria para formar un nuevo enlace.

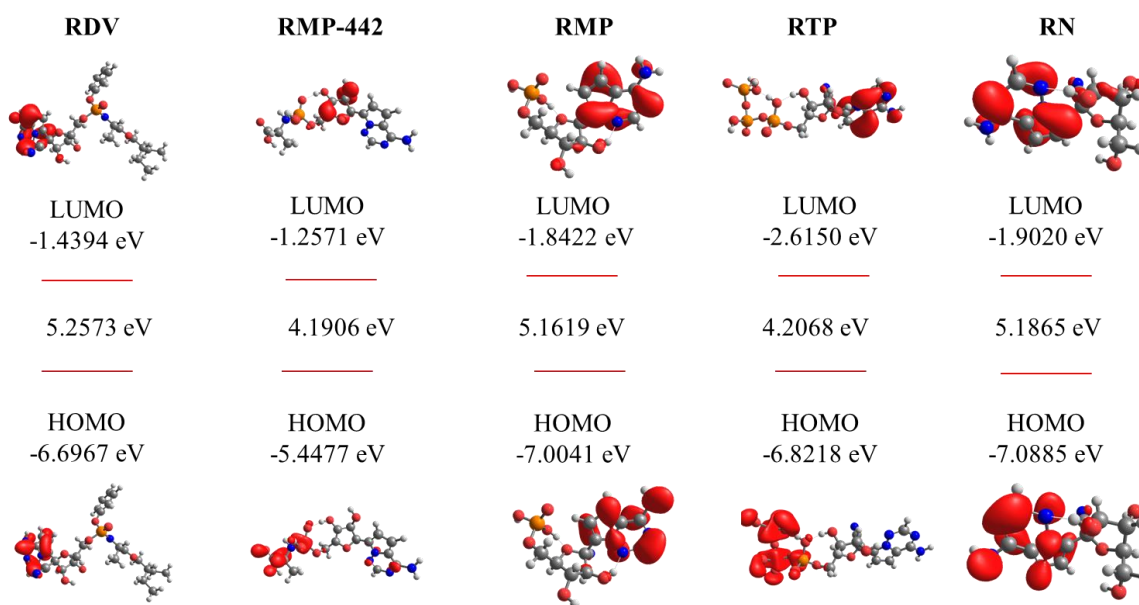


Figura 12 Orbitales moleculares con el funcional M06 y sin solvente.

Las moléculas de Remdesivir con una menor energía GAP corresponden a RMP-442 y RTP. De la molecula RMP-442 se observa en el orbital LUMO, que su distribución electrónica se concentra de lado izquierdo de la molecula, mientras que para RTP se concentra de lado derecho de la molecula. El orbital LUMO nos indica en donde la molecula puede aceptar electrones, por ende, para la molecula de RMP-442 se esperaría que pudiera ocurrir un nuevo enlace de lado derecho y de lado izquierdo para la molecula de RTP.

En la **Figura 13** se muestran las moléculas con el funcional M06 pero con solvente y se puede observar un cambio importante en las zonas que ocupan los orbitales HOMO-LUMO al agregar un solvente. El solvente en este código se refiere a crear de manera artificial el campo eléctrico que formarían moléculas de agua si estuvieran alrededor de la molecula.

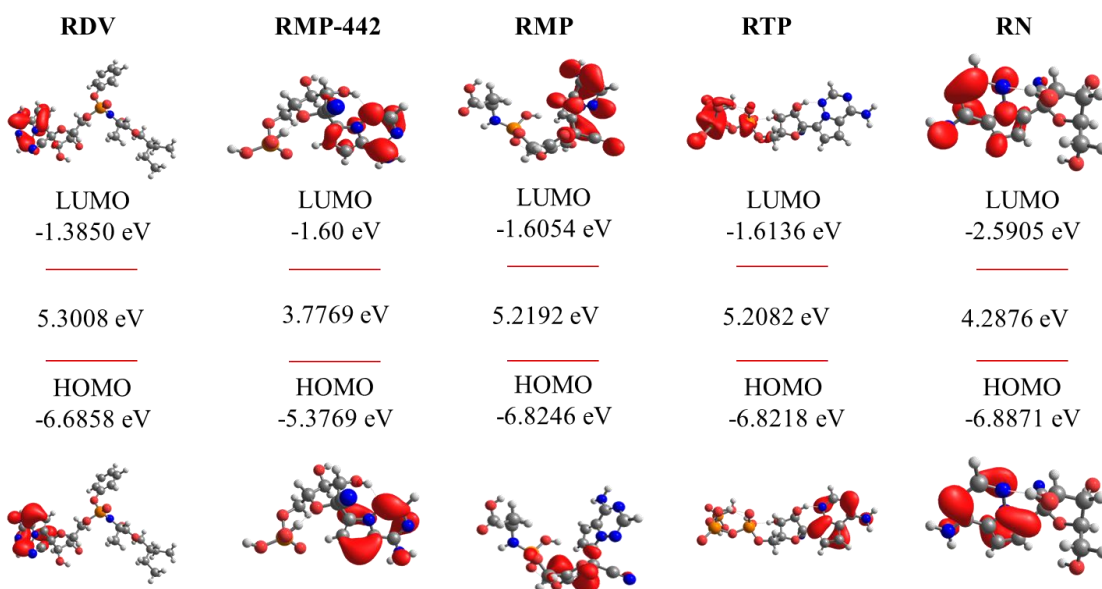


Figura 13 Orbitales moleculares con el funcional M06 y solvente.

Puesto que los orbitales cambian, se puede deducir que la metodología para usar el Remdesivir si debe incluir al solvente puesto que es sensible a este, de lo contrario estarían tomándose en cuenta orbitales de la fase gaseosa en un sistema acuoso. Optimizar la molecula, empleando solventes da variaciones pequeñas con respecto a la fase gaseosa, alrededor del 1% en la geometría, pero es importante para la estructura electrónica, es decir, en los orbitales moleculares. Los resultados

experimentales nos indican que la molécula RTP es la molécula que funciona como fármaco activo y que la parte trifosfato es la que participa en la unión con el virus. En la **Figura 13** podemos observar específicamente en el orbital LUMO correspondiente a la molécula de RTP, que en efecto la parte trifosfato que corresponde al lado izquierdo de la molécula, es en donde se puede crear un nuevo enlace.

Por último, se muestra un resumen de los acoplamientos moleculares (**Figura 14**).

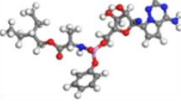
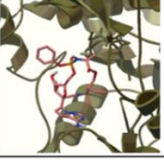
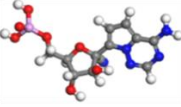
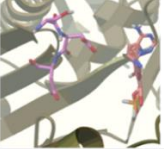
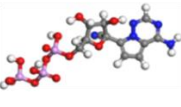
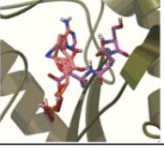
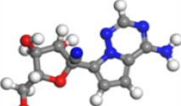
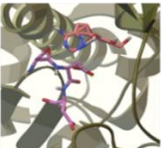
Nombre de la molécula	Estructura energéticamente minimizada	Docking fármaco + virus	Resultados del docking (en electrón Volts)					
			Energía de unión	Eficiencia de ligando	Energía electrostática	Energía interna total	Energía torsional	Energía no ligada
Remdesivir (RDV)			- 4.83	- 0.12	- 0.15	- 5.26	5.07	-5.26
Nucleótido monofosfato (RMP)			- 3.94	- 0.16	- 0.73	40.63	2.68	40.63
Nucleótido trifosfato (RTP)			- 5.37	- 0.16	- 0.45	- 3.62	4.47	- 3.62
Nucleósido de RN (RN)			- 4.3	- 0.2	- 0.21	2.1	1.79	2.1

Figura 14 Resultados energéticos del acoplamiento molecular Remdesivir-SARS-CoV-2.

De la **Figura 14** resalta la molécula RTP ya que resulto ser la de menor energía de unión y por ende, la unión más sencilla de que se lleve a cabo. De igual manera, esta estructura molecular resulto con la menor energía de eficiencia de ligando. Estos resultados corroboraron los resultados experimentales que determinan a la estructura RTP como el fármaco activo. A pesar de que la estructura RMP obtuvo una energía de ligando igual a la de RTP (-0.16 eV), esta estructura no puede ser considerada como ideal ya que resulto con una energía interna total de 40.63 eV lo cual hace imposible que exista en condiciones normales puesto que es una energía muy elevada.

Actualmente existen muy pocos antivirales aprobados por instituciones reguladoras para ser administrados a pacientes COVID-19, lo que demuestra la necesidad de continuar los esfuerzos por estudiar y desarrollar fármacos potenciales para el tratamiento de esta enfermedad. Los resultados de este estudio o desarrollo de fármacos con propiedades fisicoquímicas similares al Remdesivir o bien, se puede utilizar la metodología propuesta para el estudio de fármacos análogos y determinar su posible interacción molecular con el virus SARS-CoV-2.

Cabe mencionar que el virus SARS-CoV-2 ha tenido diversas mutaciones desde su inicio en 2019 a la fecha, lo que se traduce en cambios estructurales de variante a variante, sin embargo, el antiviral Remdesivir ha demostrado a través de estudios in vitro, ser eficaz con las diferentes variantes del SARS-CoV-2 que han surgido a la fecha (47). A pesar de esta eficacia, existe la posibilidad de que alguna mutación modifique estructuralmente el virus de tal manera que los fármacos que actualmente son eficaces dejen de serlo. Por lo tanto, se propone estudiar o desarrollar nuevos fármacos con diferente mecanismo de acción o con dianas diferentes al Remdesivir.

VI.1. TESIS

La enfermedad causada por el coronavirus conocido como SARS-CoV-2 se posiciono como una de las principales causas de muerte desde finales del 2019 al 2021. Actualmente tres antivirales, incluyendo el Remdesivir, se encuentran aprobados por diferentes agencias regulatorias comprobando su eficacia ante el virus SARS-CoV-2 pero a la fecha, se desconocen aquellas propiedades moleculares que brindan esta eficacia. La presente investigación tiene como objetivo el crear una metodología de caracterización fisicoquímica computacional capaz de identificar las interacciones electrónicas que otorgan la propiedad antiviral del fármaco Remdesivir frente al SARS-CoV-2.

Se realizo la optimización geométrica y la obtención de la energía de atomización de las estructuras moleculares correspondientes a la ruta metabólica del Remdesivir, utilizando tres niveles de teoría distintos (PBE, B3LYP y M06). Utilizando las estructuras obtenidas con M06 se obtuvieron los orbitales moleculares y sus energías de cada estructura para determinar la distribución electrónica y la energía que se requiere para la creación de nuevos enlaces. Finalmente, se obtuvieron diferentes medibles energéticos a partir del acoplamiento molecular entre el Remdesivir y el virus SARS-CoV-2.

Los resultados obtenidos permitieron determinar que la estructura molecular correspondiente al Remdesivir Trifosfato (RTP) corresponde a la estructura molecular que representa la de mayor estabilidad y la que posee las condiciones electrónicas más favorables para que se lleve a cabo la unión fármaco-virus. De igual manera, los resultados obtenidos de manera computacional pueden ser comparables y corroborar los resultados obtenidos de manera experimental. De tal manera, que de acuerdo con la hipótesis, es posible crear una metodología que permita obtener medibles computacionales con la finalidad de identificar aquellas características fisicoquímicas que brindan la propiedad antiviral al fármaco Remdesivir.

VII. CONCLUSIONES

Con base a la hipótesis establecida al inicio de la investigación, se puede concluir que los medibles computacionales obtenidos por medio de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) permiten caracterizar y describir de manera fisicoquímica el antiviral Remdesivir y su ensamble Remdesivir-SARS-CoV-2. De esta manera, se puede realizar una aportación en la metodología utilizada en la presente investigación para futuros estudios de fármacos análogos al Remdesivir, o bien, contribuir en el estudio y desarrollo de fármacos potenciales para el tratamiento de COVID-19.

REFERENCIAS

1. Johns Hopkins University and Medicine. Coronavirus Resource Center. [Online].; 2020 [cited 1 Marzo 8]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
2. World Health Organization. World Health Statistics: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Statistics Report. Geneva: World Health Organization; 2022. Report No.: 978-92-4-005114-0.
3. Herrera-Lasso V, Dordal MT, Leonart R. Reacciones adversas a farmacos utilizados en el tratamiento especifico de la infeccion por SARS CoV-2. Medicina Clinica. 2020 noviembre 27; 155(10): p. 448-453.
4. Vidal Vademecum. Vademecum: Remdesivir. [Online].; 2022 [cited 2022 abril 24]. Available from: <https://www.vademecum.es/principios-activos-remdesivir-j05ab16>.
5. Department of Biochemistry and Molecular Biophysics of The University of Arizona. The Biology Project. [Online].; 1998 [cited 2022 marzo 16]. Available from: <http://www.biologia.arizona.edu/cell/tutor/pev/page4.html>.
6. Carballal G, Oubiña JR. Virología Médica. 4th ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Corpus Libros Médicos y Científicos; 2014.
7. Goulding J. British Society for immunology. [Online]. [cited 2022 febrero 18]. Available from: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/virus-introducci%C3%B3n#:~:text=Estructura.,estructuras%20m%C3%A1s%20complejas%20con%20colas>.
8. Balcazar N. Replicacion Viral. In Urcuqui S, Ossa J, editors. Principios de Virologia. 4th ed. Antioquia: Biogenesis; 2008. p. 37-48.

9. Goulding J. British Society from immunity. [Online]. [cited 2022 febrero 19. Available from: <https://www.immunology.org/es/public-information/bitesized-immunology/pathogens-and-disease/replicaci%C3%B3n-viral>.
10. Ena J, Wenzel R. A Novel Coronavirus Emerges. *Revista clinica española*. 2020 Marzo; . 220(2).
11. Quiroz Carrillo CG, Pareja Cruz A, Valencia Ayala E, Enriquez Valencia YP, De Leon Delgado J, Aguilar Ramirez P. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. *Horizonte Medico*. 2020 Abril; 20(2).
12. Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*. 2020 January; 94(4): p. 433-440.
13. Arandia J, Antezana G. SARS CoV-2: estructura, replicacion y mecanismos fisiopatologicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Medica Boliviana*. 2020 Diciembre; 43(2): p. 170-178.
14. Dabanch J. Emergencia de SARS CoV-2. Aspectos basicos sobre su origen, epidemiologia, estructura y patogenia para clinicos. *Revista Medics Clinica Las Condes*. 2021 febrero 1; 32(1): p. 14-19.
15. Ryan KJ, Ray G. Sherris. *Microbiologia Medica*. 6th ed. Ciudad de Mexico: McGraw Hill; . 2017.
16. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS CoV-2. *The British Medical Journal*. 2020; 321(m3862).
17. Ziebuhr J. The Coronavirus Replicase. *Current topics in microbiology and immunology*. . 2005; 287: p. 57-94.
18. Ahn DG, Choi JK, Taylor D, Oh JW. Biochemical characterization of a recombinant SARS coronavirus nsp12 RNA-dependent RNA-polymerase capable of copying viral RNA templates. *Archives of virology*. 2012 Julio 13; 157(11): p. 2095-2104.

- 19 Subissi L, Posthuma C, Collet A, Zevenhoven-Dobbe J, Gorbalenya A, Decroly E, et al. One . severe acute respiratory syndrome coronavirus protein complex integrates processive RNA polymerase and exonuclease activities. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014 septiembre 2; 11(37): p. 3900-3909.
- 20 Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Lui J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine . effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus in vitro. *Cell Research*. 2020 Marzo 1; 30(3): p. 269-271.
- 21 Holshue M, DeBolt C, Lindquist S, Lofy K, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 . Novel Coronavirus in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 2020 Marzo; 382(10): p. 929-936.
- 22 Hillaker E, Belfer J, Bondici A, Murad H, Bumkow L. Delayed Initiation of Remdesivir in a . COVID-19 Patient. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2020 Junio 1; 40(6): p. 592-598.
- 23 Yang R, Gui X, Xiong Y. Patients with respiratory symptoms are greater risk of COVID-19 . transmission. *Respiratory medicine*. 2020; 165.
- 24 U.S. Food & Drug Administration. Conceptos basicos de las pruebas para la enfermedad del . coronavirus. [Online].; 2020 [cited 2021 Marzo 7. Available from: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/conceptos-basicos-de-las-pruebas-para-la-enfermedad-del-coronavirus-en-2019>.
- 25 Hu Wj, Chang L, Yang Y, Wang X, Xie Yc, Shen Js, et al. Pharmacokinetics and tissue . distribution of remdesivir and its metabolites nucleotide monophosphate, nucleotide triphosphate, and nucleoside in mice. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021; 42: p. 1195-1200.
- 26 U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization. [Online].; 2022 [cited . 2022 abril 21. Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.

- 27 Cobar P. Molnupiravir y Paxlovid, nueva terapeutica oral contra COVID-19; revision de . literatura. [Online].; 2022 [cited 2022 abril 24. Available from: https://unis.edu.gt/wp-content/uploads/2022/02/Molnupiravir-y-Paxlovid%C2%AE-nueva-terape%CC%81utica-oral-contra-COVID-19_-Revisio%CC%81n-de-Literatura.pdf.
- 28 Saldivar F, Prieto F, Medina J. Descubrimiento y desarrollo de farmacos: un enfoque . computacional. Educacion Quimica. 2017 Enero 1; 28(1): p. 51-58.
- 29 Prieto F, Medina J. Diseño de farmacos asistido por computadora: cuando la informatica, la . quimica y el arte se encuentran. Revista especializada en ciencias quimico-biologicas. 2018; 21.
- 30 Garofalo M, Grazioso G, Cavalli A, Sgrignani J. How Computational Chemistry and Drug . Delivery Techniques Can Support the Development of New Anticancer Drugs. Molecules. 2020; 25(7).
- 31 Rossi JP, Mondelo N, Cascone O. Desarrollo de nuevos farmacos mediante inteligencia . artificial. In Inteligencia Artificial: una mirada multidisciplinaria. Buenos Aires: Academia Nacional de Farmacia y Bioquimica; 2019. p. 239-257.
- 32 Lewars E. Molecular Mechanics. 2nd ed. Boston: Springer; 2004.
- 33 Valles A, Rosales L, Serrato L, Farias L. Metodos y Usos de la Quimica Computacional. . Revista Cientifica de la Universidad Autonoma de Coahuila. 2014; 6(11): p. 16-21.
- 34 Suarez D. Objetivos y caracteristicas de la quimica computacional y su aplicacion al estudio . de los materiales de carbono. Boletin del Grupo Español del Carbon. 2012 septiembre; 25.
- 35 Prieto F, Arciniega M, Medina J. Molecular docking: current advances and challenges. . Revista Especializada en Ciencias Quimico-Biologicas. 2018; 21(1).
- 36 Clent B, Wang Y, Britton H, Otto F, Swain C, Todd M, et al. Molecular docking with Open . Access Software: Development of an Online Laboratory Handbook and Remote Workflow

for Chemistry and Pharmacy Master`s Students to Undertake Computer-Aided Drug Desing. Journal of Chemical Education. 2021 agosto; 98(9): p. 2899-2905.

37 Pagadala N, Syed K, Tuszynski J. Software for molecular docking: a review. Biophysical . Reviews. 2017; 9: p. 91-102.

38 WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for COVID-19 - Interim . WHO Solidarity Trial Results. The New England Journal of Medicine. 2020 Diciembre; 384(6).

39 Jaime Lin HX, Cho S, Aravamudan V, Sansa H, Palraj R, Molton J, et al. Remdesivir in . Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment: review of evidence. Infection. 2021 Enero 2; 49(3): p. 401-410.

40 Narkede R, Cheke R, Ambhore J, Shinde S. El estudio del acoplamiento molecular de . posibles farmacos candidatos que muestran actividad anti-COVID-19 mediante la exploracion de dianas terapeuticas del SARS CoV-2. Eurasian Journal of Medicine and Oncology. 2020; 4(3): p. 185-195.

41 Yin W, Mao C, Luan X, Shen DD, Shen Q, Su H, et al. Structural basis for inhibition of the . RNA-dependent RNA-polymerase from SARS CoV-2 by remdesivir. Science. 2020 junio; 368(6498): p. 1499-1504.

42 U.S. Food and Drug Administration. La FDA aprueba el primer tratamiento para el COVID- . 19. [Online].; 2020 [cited 2022 marzo 7. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-primer-tratamiento-para-el-covid-19>.

43 Comision Europea. Comision Europea. [Online].; 2020 [cited 2022 Junio 27. Available . from: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/es/ip_20_1416.

44 Comision Federal para la Proteccion contra Riesgos Sanitarios. Comision Federal para la . Proteccion contra Riesgos Sanitarios. [Online].; 2021 [cited 2022 Junio 27. Available from: <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/cofepris-emite-autorizacion-para-uso-de-emergencia-de-remdesivir>.

- 45 Kim S, Chen J, Gindulyte A, He J, He S, Li Q, et al. PubChem in 2021: New Data content and improved web interfaces. *Nucleic Acid Research*. 2021; 49(D1): p. D1388-D1395.
- 46 Berman H, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Bhat T, Weissig H, et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research*. 2000; 28(1): p. 235-242.
- 47 Pitts J, Li J, Perry JK, Du Pont V, Riola N, Rodriguez L, et al. Remdesivir and GS-441524 Retain Antiviral Activity against Delta, Omicron, and Other Emergent SARS-CoV-2 Variants. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2022 Junio; 66(6): p. 1-13.
- 48 Secretaria de Salud. Gobierno de Mexico. [Online].; 2020 [cited 2022 Noviembre 1]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/prensa/214-covid-19-enfermedad-sin-precedentes-por-su-capacidad-de-propagacion?idiom=es>.