

COVID-19 desde una perspectiva cardiovascular

COVID-19 from a cardiovascular perspective

Alfonso Bryce-Moncloa^{1*}, Mayte Bryce-Albert², Arianna Portmann-Baracco², Juan Urquiaga-Calderón³, César Larrauri-Vigna⁴ y Edmundo Alegría-Valdivia⁵

¹Academia Nacional de Medicina Lima-Perú, Sociedad Latinoamericana de Hipertensión Arterial (LASH), Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC), Comité Editorial en Español de la Revista del Colegio Americano de Cardiología (JACC), Sociedad Internacional de Aterosclerosis (IAS), Colegio Americano de Cardiología, Sociedad Europea de Cardiología; ²Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia Lima-Perú; ³Sociedad Peruana de Cardiología Lima-Perú, Sociedad Peruana de Hipertensión Arterial Lima-Perú, Colegio Panamericano del Endotelio, Colegio Americano de Cardiología; ⁴Sociedad Peruana de Cardiología Lima-Perú, Sociedad Peruana de Hipertensión Arterial Lima-Perú, Sociedad Peruana de Medicina Interna Lima-Perú, Colegio Panamericano del Endotelio, Sociedad Europea de Cardiología; ⁵Sociedad Peruana de Hipertensión Arterial Lima-Perú, Sociedad Peruana de Medicina Interna Lima-Perú, Colegio Panamericano del Endotelio. Unidad de Investigación CARDIOGOLF, Lima, Perú

Resumen

Actualmente, se ha reportado injuria miocárdica en pacientes hospitalizados por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Los estudios, además, demuestran una correlación entre los eventos cardíacos y formas severas de la enfermedad. La COVID-19 comienza con una fase de infección temprana en la que el virus infiltra el parénquima pulmonar y prolifera. Luego progresa a la fase pulmonar, donde el proceso inflamatorio inicial, caracterizado por vasodilatación, permeabilidad vascular y reclutamiento de leucocitos, lleva a daño pulmonar, hipoxemia y estrés cardiovascular. El sistema renina angiotensina aldosterona es importante en la fisiopatología de la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave y en la propagación de la inflamación sistémica. Dentro de este sistema, la vía mediada por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) produce vasodilatación, cardioprotección, antioxidación y antiinflamación. Además, la forma libre de la ECA2 previene la unión del virus a las células huésped y reduce su daño al pulmón.

Palabras claves: Pandemia. Cardiovascular. ECA2. SARS-CoV-2.

Abstract

Currently, myocardial injury has been reported in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19). The studies also show a correlation between cardiac events and severe forms of the disease. COVID-19 begins with an early infection phase in which the virus infiltrates the lung parenchyma and proliferates. It then progresses to the pulmonary phase, where the initial inflammatory process, characterized by vasodilation, vascular permeability, and leukocyte recruitment, leads to lung damage, hypoxemia, and cardiovascular stress. The renin angiotensin aldosterone system is important in the pathophysiology of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection and in the propagation of systemic inflammation. Within this system, the pathway mediated by angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) produces vasodilation, cardioprotection, anti-oxidation, and anti-inflammation. Furthermore, the free form of ECA2 prevents binding of the virus to host cells and reduces its damage to the lung.

Key words: Pandemic. Cardiovascular. ACE2. SARS-CoV-2.

*Correspondencia:

Alfonso Bryce-Moncloa
E-mail: cardiogolf1@yahoo.es

Fecha de recepción: 23-06-2020
Fecha de aceptación: 04-08-2020
DOI: 10.24875/ACM.20000304

Disponible en internet: 17-09-2020
Arch Cardiol Mex. 2021;91(Supl):86-94
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2020 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La pandemia que vivimos actualmente ha ocasionado un estado de completa inestabilidad en los sistemas de salud, gobiernos y organismos internacionales. La capacidad de respuesta de los sistemas de salud se encuentra saturada, ya que los que en teoría deberían tener mayor poder de resolución cuentan con limitaciones a nivel de infraestructura y recursos en salud. A medida que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) continúa expandiéndose alrededor del mundo y sus cifras de mortalidad aumentan, la comunidad médica y científica ha mantenido una búsqueda activa por conseguir mayor entendimiento de la enfermedad para así poder desarrollar medidas efectivas de contención y manejo.

No obstante, conforme el personal médico trata a más pacientes hospitalizados por COVID-19, se encuentran nuevas formas en las que la enfermedad se manifiesta. Con mayor frecuencia se encuentran reportes en los que la injuria del sistema cardiovascular es una característica frecuente entre estos pacientes y además está ligada a formas severas de la infección¹. Por consiguiente, con un enfoque cardiológico, realizamos una revisión de la producción científica sobre la COVID-19 y su relación dinámica con la fisiopatología de la enfermedad, desde la infección viral hasta la progresión a un estado de hiperinflamación sostenida con consecuente disfunción endotelial y efectos nocivos para la salud cardiovascular del paciente. Asimismo, exploramos posibles opciones terapéuticas que actúan en distintas fases de la enfermedad, para así brindar mayor claridad a la hora de tomar decisiones.

Fisiopatología del SARS-CoV-2

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), responsable de la COVID-19, pertenece a la familia de los coronavirus dentro del subgrupo β^2 , en los que también se encuentran el SARS-CoV y el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV)³. La mayoría de los conocimientos con respecto a la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 se basan en estudios realizados sobre sus predecesores. El nuevo coronavirus presenta un diámetro de 60-140 nm y una cadena de ARN de una sola hebra en sentido positivo². Además, el SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV, presenta una proyección de membrana en la que se encuentra una proteína espiga (S) o *spike*, en inglés. Esta proteína se une a un receptor de superficie en la célula huésped llamado

enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y da comienzo a la infección⁴. Adicionalmente, la proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2) corta a la ECA2 de tal manera que favorece el ingreso del virus al interior de la célula huésped⁵.

La ECA2 es una proteína transmembrana compuesta por un terminal N extracelular (sitio de unión al SARS-CoV-2) y un terminal C corto en su cara citoplasmática⁶. La ECA2 se encuentra en dos formas: celular y circulante. La forma celular se encuentra en las células endoteliales de múltiples órganos y en enterocitos del intestino delgado; no obstante, se encuentra principalmente en los neumocitos II del pulmón, donde el SARS-CoV-2 actúa⁷. La forma circulante es producto de un corte en la forma celular por parte de la metaloproteasa ADAM17 en el que se elimina el terminal C y se retiene el N. Una vez liberado al extracelular, la ECA2 circulante todavía mantiene el sitio de unión al SARS-CoV-2 y, por ende, puede permitir la fijación del virus sin que se desencadene la infección a una célula huésped⁸. Actualmente se conoce que la afinidad de la proteína S por el ECA2 es 10-20 veces mayor a la que se presenta en el SARS-CoV⁹.

Por otro lado, la proteína S está conformada por dos dominios: S1 en el terminal N y S2 en el terminal C. El S1 se une al dominio peptidasa de la ECA2 y el S2 es responsable de promover la fusión de la membrana viral con la membrana celular¹⁰. Para que la proteína S pueda actuar y permitir la entrada del SARS-CoV-2 al interior del neumocito II, esta tiene que ser clivada en la división entre ambos dominios (R667) y en un lugar dentro de S2 (R797) para generar el polipéptido final¹¹. Específicamente, el corte en R667 es necesario para que S1 se una a la ECA2 y el corte en R797 es necesario para la fusión de membranas^{12,13}. Existen numerosas proteasas celulares responsables de este clivaje, entre ellas la TMPRSS2^{13,14}. Se ha demostrado que la TMPRSS2 no solo sirve para cortar la proteína S y la ECA2 para preparar la infección, sino que también compite con ADAM17 a nivel de ECA2 e inhibe su factor protector⁵. Una vez fusionada la membrana viral con la celular, el ARN viral es libre de ingresar al citoplasma e iniciar su replicación.

Rol del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la tormenta de citocinas

La enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 comienza con una fase de infección temprana en la que el virus infiltra el parénquima pulmonar y prolifera. Luego progresa a la fase pulmonar, donde el proceso

inflamatorio inicial, caracterizado por vasodilatación, permeabilidad vascular y reclutamiento de leucocitos, lleva a daño pulmonar, hipoxemia y estrés cardiovascular. La replicación rápida del virus cuando el sistema inmunitario no es capaz de controlar la infección provoca gran destrucción de las células epiteliales y endoteliales. Un grupo de pacientes tiene una respuesta inflamatoria amplificada y progresa a la fase de hiperinflamación severa causada por una tormenta de citocinas¹⁵. En estos pacientes se ha encontrado un aumento plasmático de interleucina (IL) 2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón- γ -proteína inducible 10, proteína quimioatrayente de monocitos 1, proteína 1 alfa inflamatoria de macrófago y factor de necrosis tumoral alfa¹⁶. Además, este virus tiene la capacidad de infectar linfocitos, especialmente linfocitos T, y destruirlos por medio del proceso de apoptosis o piroptosis. Por esta razón, en estos pacientes se ha observado la presencia de linfocitopenia¹⁷. La inflamación sistémica exagerada se relaciona con marcadores de severidad como proteína C reactiva, procalcitonina, IL-6, velocidad de sedimentación eritrocitaria, proteína amiloide A sérica y ferritina¹⁸. El efecto del virus en el intestino produce un daño en la absorción de péptidos antimicrobianos, lo que precipita la inflamación, mantiene la tormenta de citocinas y produce disfunción o falla orgánica¹⁹.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) es importante en la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 y en la propagación de la inflamación sistémica. Esta vía inicia con la producción hepática de angiotensinógeno, el cual es liberado a la circulación. La renina, secretada por el aparato yuxtglomerular renal, convierte el angiotensinógeno en angiotensina I (Ang I). La Ang I es convertida en angiotensina II (Ang II) por la ECA, producida principalmente en el pulmón¹⁹. La Ang II se une a su receptor AT1 y regula la presión arterial, vasoconstricción, retención de sodio y excreción de potasio. Además, esta molécula tiene efectos proinflamatorios y profibróticos, así como en la generación de radicales libres, que contribuye al daño tisular²⁰. A su vez, el complejo Ang II-AT1 produce un incremento de la ECA2 libre por medio del aumento de la expresión de ADAM17²¹. La ECA2 convierte la Ang II en Ang 1-7, y esta última se une a la vía del receptor MAS²² y media efectos de vasodilatación, cardioprotección²³, antioxidación²⁴ y antiinflamación²⁵.

La forma libre de la ECA2 previene la unión del virus a las células huésped y reduce su actividad para dañar el pulmón. La deficiencia genética de ECA2 está asociada con el aumento de moléculas de adhesión,

citocinas inflamatorias y mediadores de aterogénesis²⁶. La reducción de esta enzima causa disfunción del SRAA, aumenta la inflamación y permeabilidad vascular. En el corazón, la disminución de la enzima contribuye a la disfunción miocárdica¹⁵. En el pulmón, la pérdida de esta enzima está asociada al aumento de edema pulmonar y disminución de su función, mientras que la presencia de la enzima protege de injuria pulmonar aguda severa²⁷. El SARS-CoV-2, al igual que el SARS-CoV, reduce la expresión de ECA2 libre²⁸, por lo que se produce menos Ang 1-7 para contrarrestar los efectos inflamatorios producidos por el SRAA. Esto promueve el desarrollo de la tormenta de citocinas y acelera la inflamación hasta que el sistema inmunitario excede su capacidad (Fig. 1)²⁹.

Hipertensión arterial y COVID-19

Las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con COVID-19 muestran que las comorbilidades más frecuentes son hipertensión (21%), diabetes *mellitus* (11%) y enfermedad cardiovascular (7%)³⁰. Se ha discutido si la presencia de estas enfermedades en los pacientes representa un factor de riesgo de infección y de enfermedad severa. Estas comorbilidades son frecuentes en adultos mayores, por lo que la edad podría ser el factor de riesgo más importante y la hipertensión un hallazgo epidemiológico³¹. Un metaanálisis encontró que los pacientes con COVID-19 con hipertensión arterial tenían un riesgo de severidad superior al de los pacientes sin hipertensión arterial (*odds ratio*: 2.27; intervalo de confianza [IC]: 1.80-2.86), el cual se mantiene en pacientes < 50 años y \geq 50 años. Además, se encontró un riesgo 3.48 veces mayor de muerte en pacientes hipertensos en comparación con pacientes no hipertensos. En pacientes < 50 años, este riesgo es 6.43 veces mayor y en \geq 50 años es 2.66 veces mayor³². Es importante considerar que este estudio reporta varias limitaciones, entre ellas el sesgo de publicación y la pérdida de estudios importantes por incluir solo artículos en inglés y chino. El tamaño de muestra es relativamente pequeño, la mayoría de los estudios son retrospectivos y solo se incluyeron pacientes hospitalizados. Además, no se evaluó el potencial impacto de los medicamentos antihipertensivos, por lo que se subestima la verdadera diferencia en severidad y mortalidad de la infección por SARS-CoV-2 entre pacientes con y sin hipertensión.

Los pacientes con hipertensión arterial suelen ser tratados con medicamentos que actúan en el SRAA, como los inhibidores de la enzima convertidora de

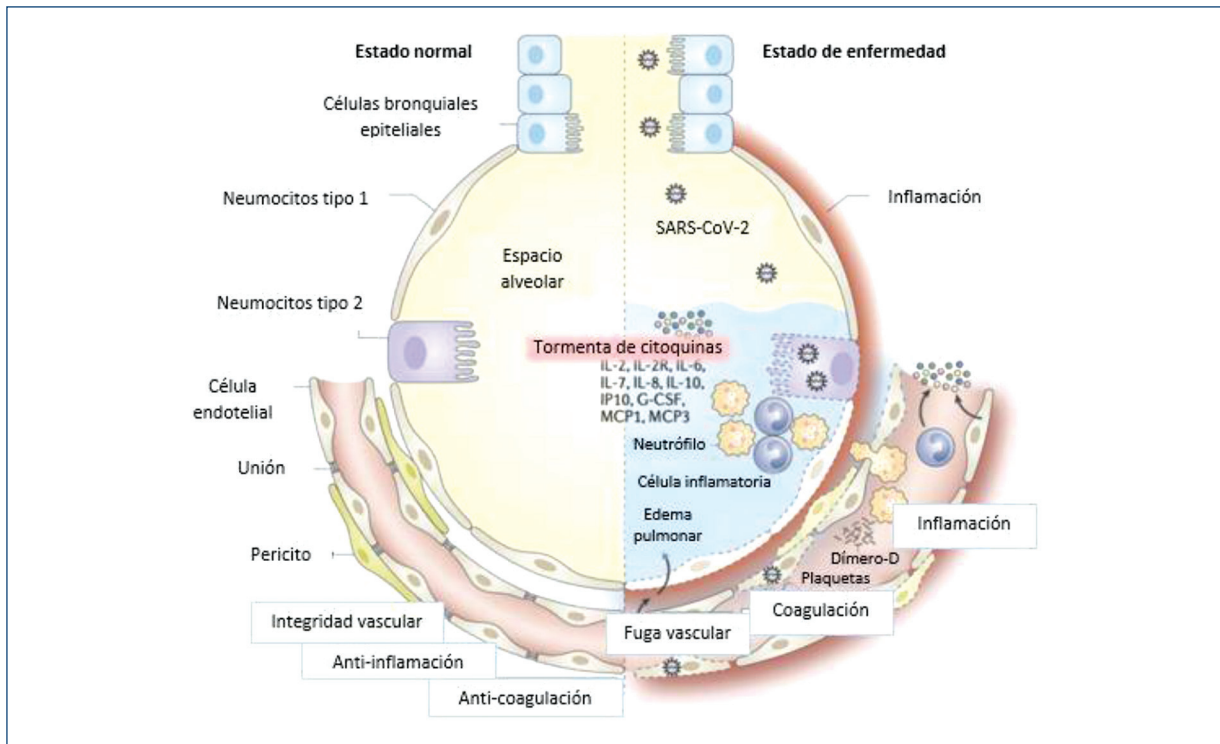


Figura 1. Interfase entre la vasculatura y el pulmón en estado normal y COVID-19 (adaptada de Teuwen, et al., 2020²⁹).

angiotensina (IECA) y antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II). Ambos medicamentos han mostrado aumentar la Ang 1-7 y la expresión de los receptores ECA2³³. Por esta razón, se pensó que estos medicamentos podrían aumentar el riesgo de infección y severidad de los pacientes. Sin embargo, se demostró que los pacientes con COVID-19 en tratamiento con IECA o ARA II tienen un riesgo menor de enfermedad severa, una tendencia a niveles inferiores de IL-6 en sangre periférica y aumento de recuentos de células T³⁴. Esto puede explicarse debido a que los receptores ECA2 son rápidamente saturados por el virus e internalizados junto a este, con lo que disminuye la cantidad de enzima soluble. Al estar aumentados estos receptores por el empleo de IECA o ARA II hay mayor disponibilidad de esta enzima para producir su efecto antiinflamatorio mediante la conversión de Ang II a Ang 1-7³⁵. Además, el bloqueo del AT1, producido directamente por el ARA II, protege de la injuria pulmonar²⁷, mejorando los efectos inflamatorios y el daño alveolar. No hay datos en animales ni humanos que sustenten que estos medicamentos facilitan la entrada del virus al incrementar la expresión de ECA2. Al contrario,

estudios en animales apoyan el efecto protector pulmonar y cardiovascular producido por la elevación de esta enzima³⁶. Al comparar pacientes infectados por SARS-CoV-2 y personas no infectadas (controles pareados para edad y sexo) se encontró que el uso de estos medicamentos es mayor en el grupo de infectados debido a la mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular, pero que el uso de estos medicamentos no está asociado a mayor riesgo de COVID-19³⁷. Un estudio multicéntrico retrospectivo detectó un riesgo de mortalidad por COVID-19 significativamente menor (*hazard ratio* (HR): 0.37; IC 95%: 0.15-0.89; $p = 0.03$) en los pacientes hipertensos en tratamiento con IECA/ARA II en comparación con los que no recibían este tratamiento³⁸. Por lo tanto, el tratamiento con los inhibidores del SRAA no debe ser discontinuado por la infección con SARS-CoV-2 según la evidencia actual.

La expresión de ECA2 en el pulmón y en otros tejidos disminuye en condiciones de hipoxia crónica, condición en la que viven los pobladores de grandes alturas. En el Perú, y alrededor del mundo, muchos pueblos y ciudades se encuentran a más de 3,000 metros sobre el nivel del mar (msnm). A partir de esta altura se ha

visto una reducción en el número de infecciones por el virus SARS-CoV-2. Lhasa, capital de Tibet, ubicada a 3,500 msnm, siendo una ciudad cercana y altamente conectada por transporte y comercio con la ciudad de Wuhan, centro de la pandemia, ha tenido un impacto de COVID-19 drásticamente bajo comparado con el resto de China. Además, en ciudades de Bolivia y Ecuador ubicadas a grandes alturas (más de 2,500 msnm) se encontraron bajas tasas de infectados en comparación con las ciudades ubicadas a nivel del mar. Algunos autores postulan que se debe a la disminución de la expresión de ECA2 pulmonar, lo que contradice los estudios que muestran el efecto protector y antiinflamatorio del aumento de esta enzima. Es importante considerar otras causas que expliquen esta baja prevalencia de infectados, entre ellas la baja densidad poblacional en muchos de los pueblos ubicados en grandes alturas, la menor interacción social y la mayor lejanía entre las viviendas. Además, se deben considerar las condiciones ambientales a grandes alturas que podrían influenciar en la virulencia del SARS-CoV-2, como los grandes cambios de temperatura, la sequedad ambiental y los niveles elevados de radiación ultravioleta³⁹.

Enfermedad cardiovascular por COVID-19

La COVID-19, lejos de ser solo una enfermedad con compromiso respiratorio, ha demostrado tener efectos nocivos para el sistema cardiovascular. La injuria miocárdica descrita como un aumento en los niveles de troponina I (TnI) (> 28 pg/ml) estuvo presente en cinco de los 41 pacientes diagnosticados con COVID-19 en Wuhan. Este mismo estudio reportó que cuatro de cinco pacientes con injuria miocárdica fueron admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)¹⁶. Además, se ha reportado que de los pacientes con COVID-19 sin enfermedad cardiovascular previa, un 11.8% presentó daño cardíaco sustancial, niveles elevados de TnI y paro cardíaco durante su hospitalización⁴⁰. Existe una serie de pacientes (7.3%) que en lugar de los síntomas respiratorios clásicos de la enfermedad acudió al médico por palpitaciones y dolor torácico de tipo opresivo⁴¹. Actualmente, los estudios que reportan injuria miocárdica en pacientes hospitalizados por COVID-19 refieren que estos pacientes la han presentado en forma de síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca y arritmias. Los estudios, además, demuestran una correlación entre los eventos cardíacos y formas más severas de COVID-19. Por ejemplo, el 23.0% de pacientes infectados por SARS-CoV-2 presentaron insuficiencia

cardíaca y esta fue más común en aquellos que no sobrevivieron a la hospitalización (51.9%) que en los que sí la sobrevivieron (11.7%)⁴². De forma complementaria, un estudio en el estado de Washington encontró que la incidencia de insuficiencia cardíaca era del 33% en pacientes sin historia pasada de disfunción ventricular izquierda y con enfermedad crítica por SARS-CoV-2⁴³. Por otro lado, la presencia de arritmias cardíacas se evidenció en el 16.7% de 138 pacientes hospitalizados por COVID-19 y fue más común en los ingresados a la UCI (44.4%) que en los no ingresados (6.9%)⁴⁴. Adicionalmente, la incidencia de arritmia maligna, definida como una taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable o una fibrilación ventricular, fue mayor en los pacientes con COVID-19 con TnI elevada (11.5%) que en los que tenían niveles normales del biomarcador cardíaco (5.2%) ($p < 0.001$)⁴⁵.

A nivel de biomarcadores cardíacos, un metaanálisis de cuatro estudios con 341 pacientes en total demostró que los niveles de TnI eran significativamente mayores en los pacientes con COVID-19 severo que en las formas de presentación más leve (25.6; IC 95%: 6.8-44.5)¹. Adicionalmente, estudios de cohortes en pacientes hospitalizados por COVID-19 en China estiman que la injuria cardíaca, interpretada como elevación de los biomarcadores, estaba presente entre el 7-17%⁴⁰ y que era significativamente más común en los ingresados a UCI (22.2%) con respecto a los no ingresados (2.0%) ($p < 0.001$)^{2,42}. Finalmente, en estudios pasados sobre la enfermedad por SARS-CoV (SARS) se encontró después de 12 años que, entre los pacientes recuperados, el 40% continuaban con anormalidades cardiovasculares y el 68% con anormalidades del metabolismo lipídico⁴⁶. Por lo tanto, este precedente demuestra lo indispensable que es comprender la interacción entre la COVID-19 y la enfermedad cardiovascular.

Se postulan mecanismos directos e indirectos responsables del daño cardiovascular en los pacientes con COVID-19: cardiotoxicidad directa mediada por ECA2, daño inducido por hipoxemia, daño microvascular por microtrombos o desequilibrio V/Q (ventilación/perfusión) en el pulmón, y desregulación inmunitaria e inflamación no controlada⁴⁷. Con respecto a la cardiotoxicidad por SARS-CoV-2, un reporte de casos identificó, mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real, partículas del virus en tejido miocárdico⁴⁸. Esta evidencia, sumada al conocimiento de que el 7.5% de las células miocárdicas expresan ECA2, sugiere que por los mecanismos de infección del virus, este podría ingresar a las células y ejercer daño directo⁴⁹. Por otro lado, los pericitos miocárdicos juegan un

papel importante en mantener la función endotelial y también expresan ECA2 en abundancia, lo que significa que la disfunción a este nivel podría afectar la microcirculación coronaria y generar consecuencias isquémicas⁵⁰. Adicionalmente, recordamos que este mecanismo se ha visto ilustrado durante la epidemia de SARS en Toronto, donde se detectó en el 35% de las necropsias realizadas a corazones infectados la presencia de ARN viral. Estas muestras también mostraron disminución de ECA2 e hipertrofia celular⁵¹.

En cuanto a los mecanismos indirectos, las infecciones virales respiratorias severas pueden llevar a hipoxemia y vasoconstricción que, por un mecanismo de disfunción entre la oferta y la demanda de oxígeno, pueden ocasionar isquemia miocárdica⁴⁷. Por otro lado, el estado de hiperinflamación, característico de los estadios más severos de la COVID-19, podría deprimir la función miocárdica de manera inmediata mediante la activación de la vía de las esfingomielinasas neurales, y de manera subaguda, por medio de la reducción de la señalización betaadrenérgica mediada por óxido nítrico⁵². El daño producido por la tormenta de citocinas también se evidencia en necropsias cardíacas que muestran infiltrados inflamatorios de predominio de macrófagos y en menor cantidad, células T CD4 con regiones de necrosis^{48,53}. Finalmente, en enfermedades severas, la coagulación intravascular diseminada (CID) puede perpetuar el daño multiorgánico mediante trombosis, reducción en la perfusión y sangrado. Específicamente, ha sido implicado en trombosis de arterias coronarias, necrosis focal del miocardio y disfunción cardíaca severa⁵⁴. Este fenómeno ya ha sido reportado en dos pacientes críticamente enfermos por COVID-19. En ellos se encontró aumento de los biomarcadores cardíacos, los cuales se normalizaron después del tratamiento con heparina, ventilación mecánica y agentes antivirales⁵⁵.

Enfoque terapéutico

Para desarrollar un enfoque terapéutico acertado, es preciso comprender que la COVID-19 se presenta, como se explicó anteriormente, en dos etapas: infección viral sintomática, en la que el SARS-CoV-2 infecta y prolifera, y enfermedad inflamatoria severa, en la que se desarrolla la tormenta de citocinas⁵⁶. Por consiguiente, los medicamentos propuestos para combatir esta enfermedad deben ser evaluados sobre la etapa en la que presenten su acción terapéutica, de tal manera que su mecanismo de acción sea congruente con el objetivo de tratamiento en el paciente COVID-19 que

se esté manejando. Actualmente, el tratamiento de la COVID-19 está compuesto por tres aristas: antiviral, antiinflamatorio y de soporte⁵⁷.

En la etapa de infección y proliferación del SARS-CoV-2 se propusieron en su momento los siguientes medicamentos: a) inhibidores de la replicación viral como el remdesivir, por su acción como análogo de nucleótidos; b) inhibidores de la generación de proteínas no estructurales como lopinavir-ritonavir, por su acción como inhibidores de proteasas que cortan y liberan proteínas no estructurales; c) inhibidores de fusión de membrana como camostat, nafamostat y bromhexina, por su acción sobre la TMPRSS2; d) hidroxiclороquina/cloroquina-azitromicina (HCQ-CQ-AZ), por su acción como inhibidor de la maduración endosomal; e) ivermectina, por su potencial acción en la inhibición del ingreso de proteínas virales al núcleo celular; f) tetraciclina, por su efecto quelante de los compuestos de zinc en la matriz de metaloproteinasas, las cuales son esenciales para el ciclo de vida viral; g) proteínas señuelos como la ECA2 soluble, y h) anticuerpos neutralizadores como el suero recombinante de pacientes recuperados de COVID-19, porque podría contener anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2⁵⁸⁻⁶¹.

Sin embargo, la evidencia más reciente ha demostrado que el uso de HCQ postexposición al SARS-CoV-2⁶² y como tratamiento para la COVID-19⁶³ no es significativamente efectivo para prevenir enfermedad sintomática o para tratar a los pacientes con COVID-19 y disminuir su mortalidad. Desde el 15 de junio de 2020, la *Food and Drug Administration* se ha retractado en cuanto a su autorización para el uso de emergencia de este fármaco, dado que se considera que sería inefectivo como tratamiento para la COVID-19 y por los casos reportados de eventos cardíacos adversos y de metahemoglobinemia en pacientes que la utilizaron⁶⁴. Posteriormente, estudios enfocados en el uso de HCQ en COVID-19, como el ORCHID, se han detenido por la falta de efectividad de este fármaco. Con respecto a la CQ, el estudio de Borba, et al. reportó mayor cantidad de efectos cardíacos tóxicos cuando este fármaco se administraba a altas dosis y, por ende, recomendó no utilizar este esquema terapéutico en pacientes con COVID-19 severa, en particular cuando también se les estaba manejando con AZ. Actualmente, el estudio continúa evaluando el esquema con bajas dosis de CQ⁶⁵. Asimismo, un reciente estudio de Osborne, et al. determinó que la evidencia actual no demuestra que el uso de lopinavir-ritonavir en pacientes con COVID-19 proporcione un beneficio clínico sustancial, cuando se le comparaba a los cuidados estándar de salud (HR: 1.31;

IC 95%: 0.95-1.80)⁶⁶. Por otro lado, un ensayo clínico aleatorizado sobre el uso de remdesivir en pacientes con compromiso del tracto respiratorio inferior demostró una reducción significativa del tiempo de recuperación en comparación con el placebo⁶⁷.

En la etapa caracterizada por la tormenta de citocinas, resalta el grupo de medicamentos conformado por: a) corticosteroides, por sus acciones no genómicas que generan disrupción de membranas celulares^{68,69}; b) inhibidores de la IL-6 y la IL-1 como el tocilizumab y el anakinra, respectivamente, por sus acciones como inhibidores de la señalización proinflamatoria; c) inhibidores de las cinasas Janus transductoras de señal y activadoras de la transcripción, como el baricitinib, por su poderosa acción reductora de citocinas proinflamatorias, y d) colchicina, por su efecto reductor de citocinas y de la activación de células inflamatorias y el inflammasoma^{57,58,70}. Si bien se conoce el efecto antiinflamatorio de la AZ, actualmente los pocos estudios realizados en COVID-19 la han usado en la combinación HCQ-CQ-AZ reportan principalmente efectos antivirales⁵⁸. En cuanto a la evidencia del efecto de los corticosteroides, el reporte preliminar del estudio RECOVERY demuestra que el uso de 6 mg al día de dexametasona reduce significativamente la mortalidad de pacientes que reciben soporte de oxígeno invasivo y no invasivo, pero no la de aquellos que no requieren soporte respiratorio⁷¹.

Adicionalmente, en estados de hiperinflamación sostenida como el que ocurre en cuadros avanzados de COVID-19 se activa difusamente el sistema de coagulación con posible progreso a CID; por consiguiente, el riesgo de trombosis está incrementado por la enfermedad además de por los factores protrombóticos propios del paciente y la naturaleza de la hospitalización. A partir de la información actual se recomienda, en pacientes con COVID-19, el monitoreo de dímero D, tiempo de protrombina y recuento plaquetario. En el paciente hospitalizado la trombopprofilaxis con heparina de bajo peso molecular o el tratamiento anticoagulante con esta a dosis plenas se debe tomar en consideración como adyuvante importante a los otros medicamentos presentados⁷².

Un tratamiento que se muestra prometedor por su potencial acción sobre ambas etapas de COVID-19 es la ECA2 soluble recombinante, ya que actuaría uniéndose competitivamente al SARS-CoV-2, evitando así su unión, ingreso y replicación en las células del pulmón. Además, tendría un efecto protector de la injuria pulmonar al inhibir el SRAA y aumentar la Ang 1-7, la cual es conocida por presentar efectos antiinflamatorios⁷³.

Considerando todos los medicamentos que se proponen para el manejo de COVID-19, es importante recalcar que el desarrollo de una vacuna segura y eficiente sigue siendo lo más esperado. Tras los múltiples estudios realizados, se cree que las proteínas estructurales del virus podrían servir como antígenos para anticuerpos neutralizadores y respuestas celulares mediadas por células T CD4 y CD8. Tomando en cuenta la fisiopatología del SARS-CoV-2, una vacuna que tenga como diana la proteína S podría brindarnos inmunidad⁵⁸. Actualmente, las vacunas que han sido escogidas por el gobierno americano para ser financiadas durante la tercera fase de sus respectivos ensayos clínicos son: a) mRNA-1273, la cual contiene ARN mensajero que codifica la proteína S viral; b) AZD1222, la cual utiliza una versión debilitada de adenovirus cargado con material genético que codifica para la proteína S viral en el humano, y c) el programa BNT162, el cual comprende cuatro vacunas experimentales que utilizan una combinación única de ARN mensajero y un antígeno clave para la fisiopatología del virus. Paralelamente, el Instituto de Virología de Wuhan, junto con la Academia de Ciencias de China, ha iniciado la tercera fase de la vacuna de virus inactivado⁷⁴.

Finalmente, desde el comienzo de la pandemia se debatió el uso de los antiinflamatorios no esteroideos y se advirtió que el uso de ibuprofeno podría ser perjudicial en los pacientes con COVID-19, por lo que no debía ser usado. Sin embargo, no existe evidencia que contraindique su uso, y podría tener efectos beneficiosos al inhibir la ciclooxigenasa y aumentar la ECA2⁷⁵. Además, la indometacina, independiente de su efecto sobre la ciclooxigenasa, tiene un potente efecto antiviral *in vitro* contra el SARS-CoV y el coronavirus canino⁷⁶. La producción científica que apoya los distintos medicamentos para la COVID-19 está principalmente basada en estudios pequeños que no satisfacen los criterios de la medicina basada en evidencia. Idealmente, para mejorar la calidad de evidencia y posterior análisis se requieren más ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y de gran potencia⁵⁷.

Conclusión

El sistema cardiovascular se ha visto profundamente afectado por la actual pandemia debido al aumento de los eventos cardíacos reportados durante la infección por SARS-CoV-2 y el efecto de la hipertensión arterial en el desarrollo de la enfermedad. A pesar de que esta comorbilidad es altamente frecuente en la COVID-19, es necesario realizar más estudios para conocer con

certeza si es un factor de riesgo de infección y enfermedad severa. Se han propuesto varios mecanismos para explicar el efecto de la enfermedad en el sistema cardiovascular, pero el efecto directo del virus en el corazón permanece siendo una interrogante. El SRAA está involucrado en la entrada del virus a las células por el receptor ECA2 y en la propagación de la inflamación. Los antihipertensivos que inhiben esta vía tienen un efecto protector al aumentar la ECA2 y, por ende, aumentar la conversión de la Ang II en Ang 1-7. El aumento de la ECA2 tiene un efecto beneficioso en los pacientes con COVID-19, lo que la lleva a ser considerada un importante posible blanco terapéutico.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

- Lippi G, Buonocore R, Mitarittono M, Cervellin G. Cardiac troponin I is increased in patients with polytrauma and chest or head trauma. Results of a retrospective case-control study. *J Med Biochem*. 2016;35(3): 275-281.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.
- Lefkowitz EJ, Dempsey DM, Hendrickson RC, Orton RJ, Siddell SG, Smith DB. Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1): D708-D717.
- Gallagher TM, Buchmeier MJ. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis. *Virology*. 2001;279(2):371-4.
- Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pöhlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 cleave ACE2 differentially and only proteolysis by TMPRSS2 augments entry driven by the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein. *J Virol*. 2014;88(2):1293-307.
- Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J*. 2005;24(8):1634-43.
- Hamming I, Timens W, Bultthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
- Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, Thornhill P, Parkin ET, Smith AI, et al. Tumor necrosis factor- α convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem*. 2005;280(34):30113-9.
- Huang Q, Herrmann A. Fast assessment of human receptor-binding capability of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. *bioRxiv*; 2020. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.01.930537v1>
- Hofmann H, Pöhlmann S. Cellular entry of the SARS coronavirus. *Trends Microbiol*. 2004;12(10):466-72.
- Millet JK, Whittaker GR. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res*. 2015;202:120-34.
- Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol*. 2016;3(1):237-61.
- Hoffman M, Kleine-Weber N, Müller M, Drosten C, Pöhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. [Internet]. *bioRxiv*; 2020. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1>
- Meng T, Cao H, Zhang H, Kang Z, Xu D, Gong H, et al. The insert sequence in SARS-CoV-2 enhances spike protein cleavage by TMPRSS. [Internet]. *bioRxiv*; 2020. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.02.08.926006v3.full>
- Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443-55.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506.
- Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection [Internet]. SSRN; 2020. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3527420
- Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:467-74.
- Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: Demon or angel? *Viruses*. 2020;12(5):E491.
- Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2(7):247-57.
- Xu J, Sriramula S, Xia H, Moreno-Walton L, Culicchia F, Domenig O, et al. Clinical relevance and role of neuronal AT1 receptors in ADAM17-mediated ACE2 shedding in neurogenic hypertension. *Circ Res*. 2017;121(1):43-55.
- Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DMR, Machado RP, Buhr I, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(14):8258-63.
- Santos RA. Angiotensin-(1-7). *Hypertension*. 2014;63(6):1138-47.
- Benter IF, Yousif MH, Dhaunsi GS, Kaur J, Chappell MC, Diz DI. Angiotensin-(1-7) prevents activation of NADPH oxidase and renal vascular dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Am J Nephrol*. 2008;28(1): 25-33.
- El-Hashim AZ, Renno WM, Raghupathy R, Abdou HT, Akhtar S, Benter IF. Angiotensin-(1-7) inhibits allergic inflammation, via the MAS1 receptor, through suppression of ERK1/2- and NF- κ B-dependent pathways. *Br J Pharmacol*. 2012;166(6):1964-76.
- Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, Koitka A, Sheehy K, Bernardi S, et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knockout mouse. *Circ Res*. 2010;107(7):888-97.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005;11(8):875-9.
- Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389-91.
- Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: Outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):283-7.
- Schiffman EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):373-4.
- Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, et al. Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e106.
- Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10.
- Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757-60.

35. Alcocer-Díaz-Barreiro L, Cossio-Aranda J, Verdejo-Paris J, Odín-de los Ríos M, Galván-Oseguera H, Álvarez-López H, et al. COVID-19 y el sistema renina, angiotensina, aldosterona. Una relación compleja. Arch Cardiol Méx. 2020;90(Supl):19-25.
36. Danser AHJ, Epstein M, Battle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: At present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. Hypertension. 2020;75(6):1382-5.
37. Mancía G, Rea F, Ludergrani M, Apolone G, Corrao G. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 18;382(25):2431-40.
38. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. Circ Res. 2020;126(12):1671-81.
39. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduan F, Carvajal-Rodríguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? Respir Physiol Neurobiol. 2020;277:103443.
40. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. Nat Rev Cardiol. 2020;17(5):259-60.
41. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020;75(18):2352-71.
42. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in Lancet. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. Lancet. 2020;395(10229):1054-62.
43. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. JAMA. 2020;323(16):1612-4.
44. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-9.
45. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020:e201017.
46. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. Sci Rep. 2017;7(1):9110.
47. Kang Y, Chen T, Mui D, Ferrari V, Jagasia D, Scherrer-Crosbie M, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. Heart. 2020;106(15):1132-41.
48. Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC, et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020;49(5):411-7.
49. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020;14(2):185-92.
50. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res. 2020;116(6):1097-100.
51. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest. 2009;39(7):618-25.
52. Mann DL. Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited. Circ Res. 2015;116(7):1254-68.
53. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-2.
54. Sugiura M, Hiraoka K, Ohkawa S, Ueda K, Matsuda T. A clinicopathological study on cardiac lesions in 64 cases of disseminated intravascular coagulation. Jpn Heart J. 1977;18(1):57-69.
55. Wang YD, Zhang SP, Wei QZ, Zhao MM, Mei H, Zhang ZL, et al. [COVID-19 complicated with DIC: 2 case report and literatures review]. Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 2020;41(3):245-7.
56. Calabrese LH. Cytokine storm and the prospects for immunotherapy with COVID-19. Cleve Clin J Med. 2020;87(7):389-93.
57. Riggioni C, Comberiati P, Giovannini M, Agache I, Akdis M, Alves-Correia M, et al. A compendium answering 150 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. Allergy. 2020 Jun 14;10.1111/all.14449. doi: 10.1111/all.14449. Online ahead of print.
58. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: A current review of the virology, clinical epidemiology, cardiac and other clinical manifestations and potential therapeutic strategies. JACC Basic Transl Sci. 2020;5(5):518-36.
59. Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α / β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. Biochem J. 2012;443(3):851-6.
60. Sodhi M, Etminan M. Therapeutic potential for tetracyclines in the treatment of COVID-19. Pharmacotherapy. 2020;40(5):487-8.
61. Lucas JM, Heinlein C, Kim T, Hernandez SA, Malik MS, True LD, et al. The androgen-regulated protease TMPRSS2 activates a proteolytic cascade involving components of the tumor microenvironment and promotes prostate cancer metastasis. Cancer discovery. 2014;4(11):1310-25.
62. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. J Infect. 2020;80(6):607-13.
63. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med. 2020 Jun 3. doi: 10.1056/NEJMoa2016638. Online ahead of print.
64. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with covid-19. N Engl J Med. 2020;382(25):2411-8.
65. Letter revoking EUA for chloroquine phosphate and hydroxychloroquine sulfate [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 15 de junio de 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/138945/download>
66. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Araújo Alexandre MA, Cardoso Melo G, Brito M, et al. Effect of high vs low doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: a randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2020;3(4):e208857.
67. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - preliminary report. N Engl J Med. 2020 May 22. doi: 10.1056/NEJMoa2007764. Online ahead of print.
68. Osborne V, Davies M, Lane S, Evans A, Denyer J, Dhandra S, et al. Lopinavir-ritonavir in the treatment of COVID-19: A dynamic systematic benefit-risk assessment. Drug Saf. 2020;43(8):809-21.
69. Buttgerit F, Straub RH, Wehling M, Burmester GR. Glucocorticoids in the treatment of rheumatic diseases: an update on the mechanisms of action. Arthritis Rheum. 2004;50(11):3408-17.
70. Ingraham NE, Lotfi-Emran S, Thielen BK, Techar K, Morris RS, Holtan SG, et al. Immunomodulation in COVID-19. Lancet Respir Med. 2020;8(6):544-6.
71. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - Preliminary Report [Internet]. medrxiv. org; 22/06/2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1.full.pdf>
72. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood. 2020;135(23):2033-40.
73. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive Care Med. 2020;46(4):586-90.
74. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. Regulatory Affairs Professionals Society (RAPS); 30/07/2020. Disponible en: <https://www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2020/3/covid-19-vaccine-tracker>
75. Zolk O, Hafner S, Schmidt CQ; German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT). COVID-19 pandemic and therapy with ibuprofen or renin-angiotensin system blockers: no need for interruptions or changes in ongoing chronic treatments. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol. 2020;393(7):1131-5.
76. Amici C, Di Caro A, Ciucci A, Chiappa L, Castilletti C, Martella V, et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. Antivir Ther. 2006;11(8):1021-30.