

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA



**DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y
COVID-19:
REPERCUSIONES EN LA
FARMACOTERAPIA.**

Marina Martín Monreal



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

Trabajo de fin de grado

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y COVID-19: REPERCUSIONES EN LA FARMACOTERAPIA

Revisión sistemática

Autora: Marina Martín Monreal

Tutora: María Álvarez de Sotomayor Paz

Sevilla, 20 de Julio 2021

Agradecimientos:

A mi familia, en especial a mis padres, por apoyarme siempre.

A mi tutora María, por su implicación y ayuda en este trabajo.

A mis amigos, por estos 5 años inolvidables.

A la profesión farmacéutica, por mostrarme una ocupación tan bonita.

“Una investigación básica de calidad es fundamental para un posterior desarrollo, porque de ella saldrán resultados no previsibles a priori”

Margarita Salas.

Resumen:

Introducción: El SARS-CoV2 es el virus que produce la enfermedad COVID-19. Esta enfermedad se caracteriza por producir una disfunción en el endotelio, modificando así las funciones de este, como son la coagulación, la respuesta inflamatoria y el control vasomotor. Además se ha visto que ciertas enfermedades que cursan con disfunción endotelial tienen un mayor riesgo de padecer COVID-19 grave, como son la hipercolesterolemia, diabetes o hipertensión.

Metodología: Para la realización de este trabajo se ha utilizado una base de datos, denominada Pubmed, así como páginas webs de organismos oficiales.

Resultados: El SARS-CoV2 entra en el organismo a través de la ECA2, lo que provoca una desregulación del SRAA. El virus activa el sistema inmune del organismo, y sumado a la disfunción endotelial que produce, la enfermedad evoluciona hacia un estado de coagulación e inflamación. Dada la fisiopatología de la enfermedad, se están estudiando fármacos que puedan tener un papel protector del endotelio, evitando así la evolución de la enfermedad. Entre estos fármacos se encuentran las estatinas, los antagonistas del receptor de angiotensina II, corticoides, betabloqueantes, heparinas y fármacos inmunosupresores biológicos.

Conclusiones: Es necesario realizar más ensayos clínicos para determinar la eficacia de ciertos tratamientos prometedores frente a la COVID-19. Aun así, gracias a la gran cantidad de ensayos realizados hasta el momento, se conocen las características del virus y de la enfermedad que produce, así como tratamientos efectivos para paliar la sintomatología producida.

Palabras clave: COVID-19, disfunción endotelial, tratamiento, inflamación.

Índice

1. Glosario de abreviaturas	5
2. Introducción	7
2.1 Enfermedad COVID-19	7
2.2 Funcionamiento del endotelio	7
2.3 Enfermedades que cursan con disfunción endotelial	10
2.4 Inflamación y disfunción endotelial	11
3. Objetivos	14
4. Metodología	15
5. Resultados	16
5.1 Acceso del SARS-CoV2 a células endoteliales	16
5.2 Disfunción endotelial causada por SARS-CoV2	19
5.2.1 Inflamación	20
5.2.2 Coagulación	23
5.3 Tratamiento	26
5.3.1 Fármacos en ensayos clínicos con un posible papel protector en la COVID-19	26
5.3.1.1 Estatinas	26
5.3.1.2 Antagonistas del receptor de angiotensina II	27
5.3.1.3 Glucocorticoides	28
5.3.1.4 Betabloqueantes	29
5.3.1.5 Heparinas	29
5.3.1.6 Fármacos biológicos inmunosupresores	30
5.3.2 Fármacos empleados en la COVID-19 sin mecanismo de acción en el endotelio	31
6. Conclusiones	32
7. Bibliografía	33

1. Glosario de abreviaturas

AA: Ácido araquidónico	FT: Factor tisular
ADAM17: Metaloproteinasa 17	FV: Activador de la trombina
AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios	GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos
Ang II: Angiotensina II	GPCR: Receptores acoplados a proteína G
ARA II: Antagonistas del Receptor de Angiotensina II	HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular
AT ₁ y AT ₂ : Receptor de angiotensina II tipo 1 y 2	HDL: Lipoproteína de alta densidad
CAC: Coagulopatía asociada a la COVID-19	HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA
CD209: Receptores de tipo lectina tipo C	HNF: Heparina No Fraccionada
CD4+: Linfocitos cooperadores	I-CAM: Moléculas de adhesión intercelulares
CD8+: Linfocitos T citotóxicos	IFN: Interferones
CDC: Centros de control y prevención de enfermedades	Ig: Inmunoglobulinas
CE: Células endoteliales	IgSF: Superfamilia de las inmunoglobinas
CoVs: Familia <i>Coronaviridae</i>	IL: Interleucina
CRD: Dominio de reconocimiento de carbohidratos	JAK: Quinasas asociadas a Janus
CT: Colesterol total	LDL: Lipoproteína de baja densidad
CXC y CC: quimiocinas α y β	MAC: Complejo de ataque de membrana
DAMPs: Patrones moleculares asociados al daño	MyD88: Respuesta primaria de diferenciación mieloide 88
DIC: Coagulación intravascular diseminada.	NETs: Trampas extracelulares de neutrófilos
ECA: Enzima convertidora de angiotensina	NF- κ B: Factor nuclear κ B
EDHF: Factor hiperpolarizante derivado del endotelio	NO: Óxido nítrico
EMA: Agencia Europea del Medicamento	PAD: Presión arterial diastólica
ET-1: Endotelina-1	PAI: Inhibidor del activador tisular de plasminógeno
FIIa: trombina (factor II activado)	PAMPS: Patrones moleculares asociados a patógenos
	PAS: Presión arterial sistólica

PCR: Proteína C reactiva

PGI2: Prostaciclina

PIK3: Fosfoinositol 3 quinasa

PL: Fosfolipasa

PMN: Polimorfonucleados

PRRS: Receptores de reconocimiento de patrones

PTE: Tromboembolismo pulmonar

RBD: Dominio de unión al receptor

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SARS: Síndrome Agudo Respiratorio

SEMI: Sociedad Española de Medicina Interna

SETH: Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia

SI: Sistema inmune

SRDA: Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda

STC: Síndrome de Tormenta de Citoquinas

TEV: Tromboembolismo venoso

TG: Triglicéridos

TM: Dominio transmembrana

TMPRSS2: Receptor de proteasa transmembrana serina 2

TNF- α : Factor de necrosis tumoral α

t-PA: Activador tisular de plasminógeno

TVP: Trombosis venosa profunda

TXA₂: Tromboxano A₂

V-CAM: Moléculas de adhesión vasculares

VEGF: Factor de crecimiento endotelial

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

VSG: Velocidad de sedimentación globular

vWF: Factor de Von Willebrand

2. Introducción:

2.1. Enfermedad COVID-19.

La COVID-19 es la enfermedad producida por el emergente virus SARS-Cov2. El virus SARS-CoV2 pertenece a la familia *Coronaviridae* (CoVs) y a la subfamilia *betacoronavirus*, al igual que otros virus como el MERS-CoV o SARS-CoV. Esta familia ha ido evolucionando con el paso del tiempo, pero los sucesivos virus que han ido apareciendo son muy similares entre sí. Esta característica no es más que una adaptación de la familia CoVs para aumentar la tasa de infección, así como la infección en diferentes hospedadores (Leao et al., 2020).

La COVID-19 produce desde síntomas leves o moderados, como puede ser el cansancio físico, fiebre, tos, disnea, diarrea, lesiones en la piel, o incluso algunos síntomas muy característicos, como anosmia y ageusia (Bolay et al., 2020); hasta síntomas muy graves e incluso mortales, como neumonía, síndrome agudo respiratorio (SARS), hemoptisis, linfopenia, trombosis o lesión cardíaca aguda, entre otros (Rothan y Byrareddy, 2020).

Tal y como respaldan diversas publicaciones, la patogénesis de la COVID-19 puede estar relacionada con la disfunción del endotelio vascular, y es este hecho, lo que provoca los síntomas descritos anteriormente (Zhang et al., 2020).

2.2. Funcionamiento del endotelio.

El endotelio vascular está formado por células endoteliales (CE) y se encuentra en la parte más próxima a la luz del vaso, es decir, la parte que está en contacto con el torrente sanguíneo. Estas células están altamente especializadas, y ejercen un papel crucial en la homeostasis vascular, ejerciendo una actividad anticoagulante, antiadhesiva y vasodilatadora (Duboscq, 2017). Son capaces de captar y medir los estímulos vasculares, tanto físicos, como puede ser un cambio en la presión sanguínea o distensión vascular; o cambios químicos, que son los producidos por la liberación de sustancias endógenas, como por ejemplo óxido nítrico (NO). Es por ello, por lo que ejerce varias funciones ateroprotectoras, como son el control vasomotor, la coagulación y el control de la inflamación de la pared vascular, regulando el paso de macrófagos y células inflamatorias (Badimón y Martínez-González, 2001).

Uno de los procesos que forman parte de la homeostasis vascular es el proceso de coagulación sanguínea, descrita en la figura 1. Las CE sintetizan unas sustancias que son antiagregantes plaquetarios como el NO o la prostaciclina (PGI₂) y sustancias procoagulantes, como moléculas de adhesión a plaquetas (factor de Von Willebrand) y factores de coagulación (factor V por

ejemplo). Estos factores se encuentran en equilibrio cuando están en condiciones de homeostasis vascular (Badimón and Martínez-González, 2001).

Cuando se produce una rotura de un vaso sanguíneo, dando lugar a una hemorragia, la hemostasia vascular intenta detener este sangrado. Lo hace mediante una serie de procesos: lo primero que ocurre es la vasoconstricción del vaso dañado, para que disminuya el riego sanguíneo. En segundo lugar se agregan las plaquetas dando lugar a un tapón plaquetario, que evitará la pérdida de sangre. Hay una serie de sustancias que estimulan la agregación plaquetaria, como es el factor de Von Willebrand (vWF). El tercer paso es la formación del coágulo sanguíneo, constituido principalmente por fibrina, formando una especie de malla sobre el tapón plaquetario que se ha formado anteriormente (Hemaware, 2021).

La cascada de coagulación tiene como objetivo la formación de un coágulo vascular. Se trata de un proceso muy complejo que es llevado a cabo por proteínas plasmáticas o también conocidas como factores y cofactores de coagulación. La cascada de coagulación puede comenzar por dos vías distintas: la vía intrínseca y la vía extrínseca, y que finalmente confluyen en una vía común (Martinuzzo, 2017).

La vía intrínseca debe el nombre a que todos los factores que la componen se encuentran en la sangre de forma endógena, a diferencia de la vía extrínseca. Esta vía comienza con el factor XII (FXII), que se activa, dando lugar al FXIIa, este FXIIa activa al FXI convirtiéndose en FXIa. El FXIa activa al FIX en un proceso mediado por Ca^{2+} , formándose FIXa y este a su vez activa al FVIII hasta FVIIIa. Este FVIIIa es el responsable de la activación del FXa y es en este momento donde comienza la vía común (Martinuzzo, 2017).

La vía extrínseca comienza por la exposición del factor tisular (FT), que se trata de una glicoproteína de membrana que se encuentra en gran cantidad en la superficie de fibroblastos o células musculares lisas. Este FT también se encuentra de forma endógena en el endotelio, pero está inactivado. El FT del endotelio se activa cuando se produce una lesión vascular o si hay un estado de inflamación, gracias a la acción de ciertas sustancias, como $IL-1\beta$, $TNF-\alpha$, tromboxano A_2 (TXA_2) o la trombina (Yau et al., 2015). Cuando se expone el FT en el endotelio, éste transforma el FVII hasta FVIIa, que será el responsable de activar al FX, dando comienzo a la vía común (Martinuzzo, 2017).

En la vía común confluyen la vía extrínseca e intrínseca, partiendo del factor X (FX). Este FX es activado hasta FXa por las distintas vías. La vía intrínseca produce FXa a partir del FVIIIa y la vía extrínseca a partir del FVIIa. El FXa junto con el activador de la trombina (FV), transforma la protrombina (que se encuentra en la sangre) hasta trombina (FIIa). La trombina en grandes

concentraciones lleva a cabo el paso de fibrinógeno a fibrina. La fibrina es una glicoproteína que va a estar presente en el coágulo sanguíneo. Esta se une entre sí gracias a la estabilización que le aporta el FXIIIa mediante un proceso dependiente de Ca^{2+} . Esta red de fibrina junto con otras sustancias que se encuentran en la sangre, como proteínas plasmáticas, proteínas adhesivas y proteínas de la matriz extracelular, dan lugar al coágulo sanguíneo (Martinuzzo, 2017).

Para mantener la hemostasia vascular, debe haber un proceso de degradación del coágulo, cuando este ya haya cumplido su función, y para que no se produzca una situación de hipercoagulabilidad. Este proceso se denomina fibrinólisis y está mediado por una cascada enzimática que regula el paso de plasminógeno a plasmina. Esta es la responsable de la lisis de la malla de fibrina, dando lugar a sustancias de degradación de la fibrina. Son las células endoteliales las que producen los activadores e inhibidores de los activadores del plasminógeno, y por tanto regulan el proceso. Hay sustancias que favorecen el paso de plasminógeno a plasmina como es el activador tisular de plasminógeno (t-PA) y la urocinasa, en cambio hay otros que son inhibidores como la $\alpha 2$ -antiplasmina e inhibidor del activador tisular de plasminógeno (PAI) (Espinosa y Reverter, 2001).

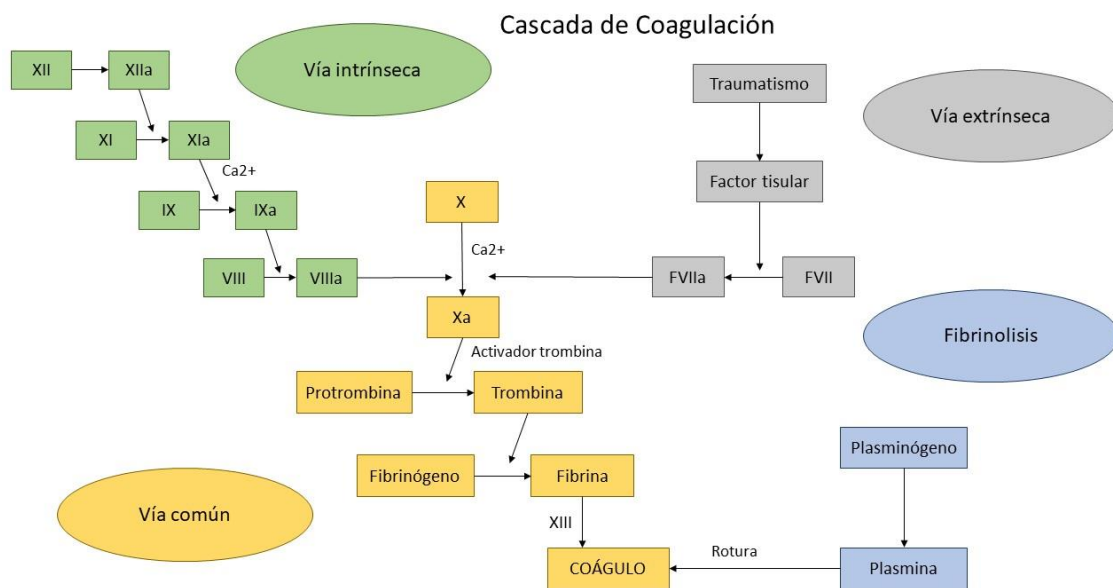


Figura 1. Cascada de coagulación sanguínea. (Imagen modificada de Espinosa and Reverter, 2001).

Además del proceso de fibrinólisis, hay una serie de proteínas anticoagulantes que se sintetizan en el endotelio. Son la proteína C junto con su cofactor, la proteína S, que inactiva los FV y FVIII, deteniendo así el proceso de coagulación (Zamora-González et al., 2013).

También cabe destacar la función de la trombomodulina, que se trata de una glicoproteína que se expresa en las células endoteliales y que constituye un receptor de la trombina, que hace que esta cambie su conformación y pase de tener una actividad procoagulante a una actividad anticoagulante. La unión de trombina a trombomodulina, activa a la proteína C, que tiene función anticoagulante.

Asimismo, en el glicocáliz de las células endoteliales, destacan el papel de glicosaminoglicanos, heparán y dermatán sulfato, que tienen actividad anticoagulante. En concreto el heparán sulfato tiene una actividad similar a la heparina, inactivando a la trombina y produciendo por tanto antitrombina (Pérez et al., 1997).

Otra de las funciones homeostáticas que tiene el endotelio, es la regulación del tono vascular. La regulación la llevan a cabo la túnica media y la túnica íntima, dos de las capas que conforman los vasos sanguíneos. El control vasomotor lo llevan a cabo sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, que se encuentran en equilibrio para mantener la homeostasis. Las sustancias vasodilatadoras son el NO, la PGI₂ y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF). El papel del NO es fundamental porque además de tener función vasodilatadora, es antioxidante, antiagregante plaquetario e inhibidor de la expresión de la I-CAM (molécula de adhesión intracelular-1) y V-CAM (molécula de adhesión celular vascular-1) y adhesión de monocitos (Badimón and Martínez-González, 2001). En cuanto a sustancias vasoconstrictoras, destaca la endotelina-1 (ET-1) y la angiotensina II (Ang-II) (Cahill and Redmond, 2016).

2.3. Enfermedades que cursan con disfunción endotelial.

La disfunción endotelial aparece cuando se ven alteradas una o varias de las funciones que reguladas por el endotelio (coagulación y control vasomotor), se ven alteradas (Badimón y Martínez-González, 2001). Cuando el endotelio se vuelve disfuncional, las células endoteliales se activan y tendrán actividad procoagulante, proadhesiva y vasoconstrictora (Duboscq, 2017).

Hay una serie de enfermedades que cursan con disfunción endotelial y que hacen que aumente el riesgo cardiovascular de las personas que las padecen. Las más destacables son la hipercolesterolemia y la aterosclerosis, la hipertensión y la diabetes mellitus. Además de estas enfermedades, también cursa con disfunción endotelial el envejecimiento (LaHoz y Mostaza, 2007).

La hipercolesterolemia es una enfermedad que cursa con niveles de colesterol totales (CT), y en concreto de LDL altos. Se consideran estos niveles altos cuando CT > 199 mg/dL o LDL > 130

mg/dL, aunque en pacientes con riesgo cardiovascular, se aconseja que los niveles sean menores (Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)).

La aterosclerosis es una enfermedad muy ligada a la hipercolesterolemia, ya que se trata del acúmulo de moléculas de LDL oxidadas en el endotelio, dando lugar a una placa de ateroma. Este hecho hace que el endotelio se modifique y haciéndolo disfuncional. Por tanto la relación entre la hipercolesterolemia y la aterosclerosis con la disfunción endotelial es clara, ya que al aumentar los niveles de LDL, será más fácil que este se oxide, penetre en el endotelio, y que genere una respuesta inflamatoria que es el germen de la placa de ateroma. Además, los pacientes con hipercolesterolemia ven reducidos los niveles de NO, y por tanto pierden este factor ateroprotector (Badimón y Martínez-González, 2001).

La hipertensión es una enfermedad que cursa con aumento tanto de la presión arterial diastólica (PAD) como de la presión arterial sistólica (PAS). El aumento de la presión hace que se dañe el endotelio y aumente la permeabilidad del mismo. Además la presión alta favorece la rotura de la placa de ateroma, favoreciendo la aterotrombosis (LaHoz y Mostaza, 2007).

La diabetes mellitus es una enfermedad endocrina que se caracteriza por una insuficiente secreción de insulina, resistencia a la insulina o ambas, y por tanto hay una hiperglucemia continua si no se trata adecuadamente (Petersmann et al, 2019). La enfermedad cursa con bajos niveles de HDL, elevados niveles de triglicéridos (TG), aumento de especies reactivas de oxígeno (reactive oxygen species, ROS) y por tanto mayor estrés oxidativo, aumento de marcadores inflamatorios e hipercoagulabilidad (LaHoz y Mostaza, 2007).

La etapa geriátrica comienza por definición a partir de los 65 años y se caracteriza por cambios fisiológicos que llevan implícito un deterioro de las funciones cognitivas y físicas. En concreto en el endotelio se producen cambios que implican un desequilibrio del control vasomotor por un aumento de ROS y de factores vasoconstrictores y un deterioro en la concentración de NO. Asimismo, se ha puesto de manifiesto como en el envejecimiento se manifiesta un fenotipo proinflamatorio y senescente de las células endoteliales que afectan de forma generalizada a la función endotelial (Herrera et al., 2010) y que pueden contribuir a la mayor incidencia de problemas cardiovasculares en estos pacientes (Boss y Seegmiller, 1981).

2.4. Inflamación y disfunción endotelial.

Las células endoteliales desempeñan también un papel importante en los procesos inflamatorios. Sabemos que patologías cardiovasculares y metabólicas que cursan con disfunción endotelial presentan una inflamación crónica de bajo grado. Así, por ejemplo, en el

desarrollo de la placa de ateroma, el acceso de las LDL y su oxidación en la capa íntima de la arteria, generan la atracción de monocitos y de otras células inmunitarias. En esta respuesta también se generan citoquinas proinflamatorias, como la TNF- α , IL-1 β y IL-6; moléculas de adhesión, como integrinas, selectinas (entre las que se producen P-selectina y S-selectina) e IgSF. Las IgSF son la superfamilia de las inmunoglobulinas, donde encontramos varios tipos que son importantes en el proceso aterosclerótico, como ICAM-1 y VCAM-1. Las moléculas de adhesión son imprescindibles en el proceso aterosclerótico, siendo clave en el proceso de inflamación, respuesta inmunitaria y en la regulación de la trombosis. Otro componente importante en la respuesta aterosclerótica es el GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos) (Zhu et al., 2018).

El glicocalix de las células endoteliales es otro de los lugares que presenta un papel destacado en la respuesta inflamatoria y la generación de disfunción endotelial. Este glicocalix es una especie de envoltura de la membrana plasmática de la célula endotelial y que contiene proteoglicanos (entre 50 al 90% de heparina sulfato) y glucoproteínas ancladas a la membrana. Tiene una función destacada como barrera antiinflamatoria y protectora frente a la adhesión de leucocitos y plaquetas. La presencia de ROS (principalmente radical superóxido), las citoquinas inflamatorias como TNF- α , la hiperglucemia o las endotoxinas bacterianas, desestabilizan este glicocalix produciéndose una pérdida de la barrera protectora y facilitando la producción de edema y de extravasación de monocitos a diferentes órganos gracias a la exposición de las moléculas de adhesión. De hecho, este mecanismo, parece ser importante en la aparición de las complicaciones vasculares de la sepsis (Ince et al., 2016).

La integridad del glicocalix está implicada en la trasmisión de señales vasomotoras, como son la producción de NO en respuesta a la fuerza de cizallamiento de la sangre. Por tanto, no es de extrañar, que diferentes estudios clínicos hayan puesto de manifiesto el aumento del riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedades autoinmunes crónicas como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide y la artritis severa (Daiber et al., 2017).

Cuando el organismo se encuentra en un estado de inflamación, las células del sistema inmune, como monocitos o neutrófilos, interaccionan con las CE. En esta interacción juega un papel determinante las moléculas de adhesión, que van a permitir que las células del SI se anclen a ellas. Estas células del SI atraviesan las paredes de los vasos sanguíneos y van al foco de infección, que puede ser un tejido o un órgano, y una vez allí pueden liberar mediadores de inflamación con el fin de destruir al patógeno que la está causando, pero también puede generar

un daño tisular. A este proceso se le denomina diapédesis y es una de las características que poseen los glóbulos blancos.

Para que la diapédesis no tenga lugar, es determinante el papel que ejerce el glicocalix y las moléculas de adhesión que se encuentran en él (Ince et al., 2016).

Asimismo, la barrera endotelial parece tener un papel importante en la respuesta inflamatoria que acompaña a la infección por SARS-Cov-2 y en las complicaciones que conlleva sobre la coagulación. Por tanto, es de gran interés revisar los datos hasta el momento disponibles para así también, identificar potenciales dianas farmacológicas en el abordaje de la COVID-19.

3. Objetivos:

El objetivo de este trabajo es dar a conocer el papel que tiene el endotelio en la infección por el emergente virus SARS-CoV2, que produce la enfermedad COVID-19.

En concreto los objetivos de este trabajo son:

- Estudiar el funcionamiento del endotelio vascular y las funciones que lleva a cabo.
- Conocer algunos aspectos básicos del SARS-CoV2 y su mecanismo infectivo.
- Revisar los datos publicados sobre el papel que la función endotelial presenta en la fisiopatología de la COVID-19.
- Revisar los fármacos en ensayos clínicos para el tratamiento de la COVID-19 cuyo mecanismo implique una regulación de la función endotelial.

4. Metodología:

Para realizar este trabajo bibliográfico se ha utilizado la base de datos Pubmed.

Para la introducción se buscaron artículos introduciendo las siguientes palabras claves: “SARS-CoV2”, “endothelial dysfunction”, “coagulation cascade” “vascular endothelium”. La búsqueda se hizo a principios de febrero de 2021, obteniendo los siguientes resultados: 1.951, 88.613, 6.546 y 118.206. Para acotar aún más la búsqueda se empleó el filtro “artículos de revisión” y “disponible texto completo gratuito”, pudiendo así acotar la cantidad de artículos, siendo 375, 6.262, 521 y 4.267 respectivamente.

Para la parte de resultados, el trabajo se dividió en 3 puntos principales. Para el primero de ellos se emplearon algunos artículos encontrados anteriormente y también se hizo una búsqueda nueva con las palabras “SARS-CoV2 entry” aplicando los filtros anteriormente mencionados se obtuvieron 589 resultados.

Para la segunda parte de resultados se emplearon las palabras “coagulation COVID-19” y “inflammation COVID-19”, que aplicando los filtros descritos se obtuvieron 431 y 1.549 resultados respectivamente. Esta búsqueda se hizo a mediados de abril de 2021.

Para la tercera y última parte de los resultados se emplearon las palabras “COVID-19 treatment”, “remdesivir COVID-19” y “statins COVID-19”, que aplicando los filtros descritos se obtuvieron 7.623, 403 y 52 resultados respectivamente. Esta búsqueda se realizó a mediados de mayo de 2021.

También se han empleado artículos de revistas científicas, como Hemaware; o editoriales, como Elsevier.

Tanto para el acceso a las revistas como a las bases de datos, hemos utilizado la Biblioteca de la Universidad de Sevilla, que da acceso a estos recursos electrónicos a los miembros de la Universidad de Sevilla.

Además de estos recursos, se han utilizado diferentes páginas webs oficiales, como la del Ministerio de Sanidad, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios o el ensayo RECOVERY, entre otros.

5. Resultados y discusión:

5.1. Entrada del SARS-CoV2 a las células endoteliales.

La enzima ECA2 actúa como el receptor del SARS-CoV2 en el ser humano. En este proceso tiene especial importancia una proteína de fusión del SARS-CoV2, la denominada proteína S (spike o espiga), siendo esta la vía de entrada del virus en el organismo.

El SARS-CoV2 es un virus de ARN monocatenario envuelto en una capa lipídica. Además contiene ribonucleoproteínas y 29 proteínas, de las cuales se destacan cuatro. Estas son: una proteína de espícula (spike) o proteína S, una de membrana o M, una de la envoltura o E y otra de la nucleocápsida o N (Figura 2). La proteína clave en la entrada del virus en el ser humano es la proteína S, que es un tipo de proteína de fusión. Además, es esta proteína la que confiere la forma característica de corona que tiene el virus. Esta se compone de dos subunidades, la subunidad S1 y la S2, y de un dominio transmembrana (TM). En concreto, la subunidad S1 contiene un dominio de unión al receptor (receptor-binding domain, RBD), que va a ser determinante en la entrada del virus en el ser humano (Yao et al., 2020).

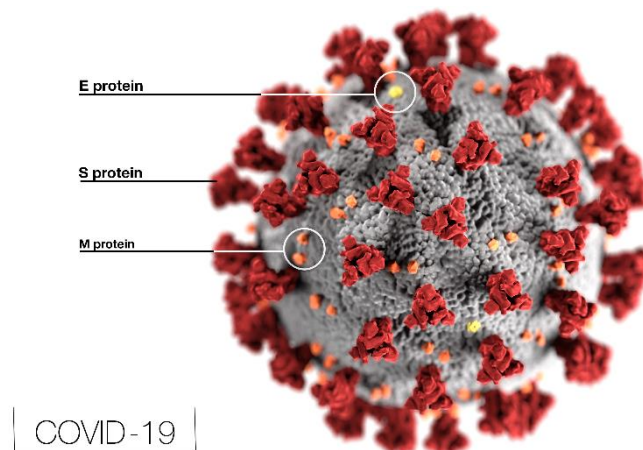


Figura 2: Estructura del SARS-CoV2 (Imagen de Centro para el control y la prevención de enfermedades USA (CDC)).

La ECA es la denominada enzima convertidora de angiotensina que forma parte del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y que tiene un papel importante en la regulación de las funciones cardiovasculares y renales (Figura 3). Se trata de un decapeptido cuya función es la de convertir la angiotensina I en angiotensina II. Esta angiotensina II tiene mayoritariamente acción vasoconstrictora, protrombótica, inflamatoria y aumenta la reabsorción de sodio, lo que provoca, entre otras cosas, que aumente la presión arterial. Esto es debido principalmente a la disminución en la síntesis de NO.

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) es una enzima homóloga de la ECA que se localiza en la membrana de las células endoteliales de pulmón, riñón y corazón. La ECA2 convierte la angiotensina I en angiotensina₁₋₉ y la angiotensina II en angiotensina₁₋₇. La angiotensina₁₋₉ es convertida hasta angiotensina₁₋₇ mediante la acción de la ECA (Soler et al., 2008). Por tanto, es la angiotensina₁₋₇ la que se obtiene por la acción de la ECA2, ejerciendo un efecto contrario al que provoca la angiotensina II, es decir, tiene función vasodilatadora, antiinflamatoria, antitrombótica y natriurética. La ECA2 ejerce su principal acción en el corazón, riñón y pulmones. Uno de los efectos más destacables es la reducción de la presión arterial, ejerciendo un papel importante en enfermedades como la hipertensión, aterosclerosis o en enfermedades renales (Ministerio de Sanidad, 2020).

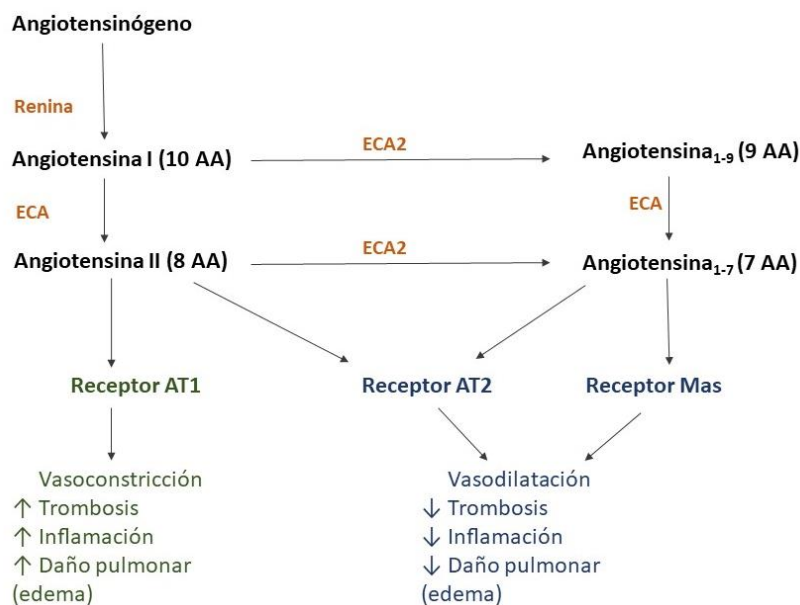


Figura 3: Regulación del SRAA (Imagen modificada de Verdecchia et al., 2020).

La angiotensina II se puede unir a varios tipos de receptores, aunque destacan dos receptores en concreto: el receptor de angiotensina II tipo 1 (AT₁) y el receptor de angiotensina II tipo 2 (AT₂). La unión de angiotensina con AT₁ da lugar a acciones vasoconstrictoras, pero si se une al AT₂, la angiotensina tendrá funciones vasodilatadoras (Amraei y Rahimi, 2020). Por tanto, el efecto mayoritario de la angiotensina, que como hemos dicho, es principalmente vasoconstrictor, es debido a la unión con el receptor AT₁, ya que este se encuentra principalmente en el tejido adulto, mientras que el receptor AT₂ se encuentra mayoritariamente en el tejido fetal (Pérez-Díaz et al., 2006).

La ECA2 es un receptor transmembrana, que contiene un dominio extracelular, uno transmembrana y otro citoplasmático. El receptor ECA2 es codificado por el protooncogen Mas (que también ejerce una función de receptor) y pertenece a la familia de receptores acoplados a proteína G (G protein coupled receptor, GPCR). La activación del receptor conlleva a la

producción de distintas sustancias, como la fosfolipasa A (PLA), ácido araquidónico (AA), fosfoinositol 3 quinasa (PIK₃), fosfolipasa C (PLC). Estas sustancias son las responsables de los efectos vasodilatadores, antiinflamatorios y de la actividad antifibrótica en las células endoteliales (Amraei and Rahimi, 2020).

En la entrada del virus en las células del organismo, lo primero que ocurre es la unión entre el dominio RBD de la subunidad S1 de la proteína S del SARS-CoV2 y la ECA2. En concreto, el dominio RBD se une al sitio activo de la ECA2. A continuación tiene un papel crucial el receptor de proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2). Este receptor se encuentra en la membrana celular de forma contigua a la ECA2, y es el responsable de escindir las dos subunidades de la proteína S, la subunidad S1 y S2. A partir de esta escisión, la subunidad S2 sufre un reordenamiento que hace que se fusione la membrana del virus con la membrana celular, dando lugar a la entrada del virus en la célula (Figura 4). Al entrar el virus en la célula, este vuelca su contenido genético y se replica en la célula, con el fin de aumentar la carga viral e infectar a las células adyacentes (Verdecchia et al., 2020).

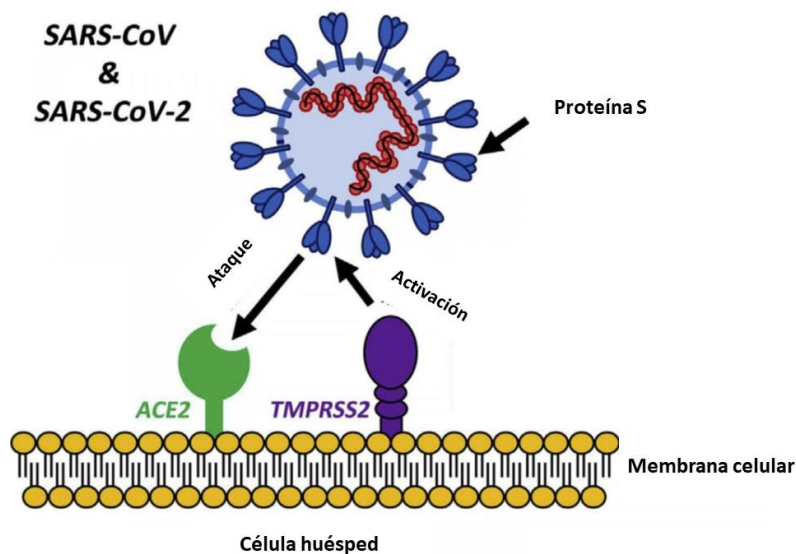


Figura 4: Entrada del SARS-CoV2 en la célula (Imagen modificada de Mousavizadeh y Ghasemi, 2020).

Cuando una persona sufre la COVID-19 los niveles de ECA2 en las células endoteliales disminuyen, debido a que la metaloproteinasa 17 (ADAM17) y el TNF- α escinden a la enzima ECA2. Como consecuencia de esta escisión, no se puede producir angiotensina ₁₋₇, cuyos efectos son vasodilatadores. En cambio, aumentan los niveles de angiotensina II, porque ya no se puede convertir en angiotensina₁₋₇, por tanto aumenta el efecto vasoconstrictor y dañino de esta enzima. Se han descrito casos clínicos de personas que padecen la COVID, y que presentan niveles mucho mayores de Angiotensina II respecto de las personas sanas (Jin et al., 2020).

También se ha observado que la disminución de ECA2 y el consecuente aumento de Angiotensina II desencadena un aumento de la inflamación pulmonar, dando lugar a edemas, engrosamiento de la pared alveolar, sangrado e infiltrado de células inflamatorias (Verdecchia et al., 2020).

Artículos recientes indican que puede haber una entrada alternativa a la ECA2, como son los receptores CD209L y CD209. Estos receptores pertenecen a la denominada familia de proteínas CD209 y se encuentran en la superficie de macrófagos y células dendríticas. Son un tipo de proteínas de tipo lectina tipo C que reconocen gran variedad de patógenos. Los patógenos, al entrar mediante estas proteínas pretenden esquivar el sistema inmune del hospedador, y así invadir el resto de células del hospedador sin desatar una respuesta inmune.

Parece ser que la proteína S del SARS-CoV2 interacciona con el dominio de reconocimiento de carbohidratos (carbohydrate-recognition domain, CRD) que se encuentra en las proteínas CD209L y CD209 (Rahimi, 2020).

5.2. Disfunción endotelial causada por SARS-CoV2.

La COVID-19 produce una estimulación del SI, siendo una de sus consecuencias más graves la producción del Síndrome de Tormenta de Citoquinas (STC). La COVID-19 también produce un estado de procoagulación, dando lugar en los casos más graves, a embolias en distintos órganos e incluso fallo multiorgánico (Colantuoni et al., 2020). Estos fenómenos conllevan a una disfunción tanto macrovascular como microvascular de las células endoteliales (Siddiqi et al., 2020).

Los procesos de hemostasia e inflamación debidos a la COVID-19 están íntimamente relacionados. Se ha visto que el SARS-CoV2, al igual que el SARS-CoV1, desencadenan una respuesta inmune tanto innata como adaptativa, lo que conlleva a un estado de hiperinflamación, al trastorno del SRAA y por último un estado de hipercoagulabilidad (Henry et al., 2020). A este proceso se le conoce como inmunotrombosis o tromboinflamación y esencialmente consiste en que el estado de hipercoagulabilidad comienza a raíz de la respuesta inmunitaria y la inflamación que produce el virus (Páramo y Lecumberri, 2019).

Tabla 1: Relación entre el estado del paciente y riesgo de trombosis (SETH, 2021).

Estado del paciente	Leve	Hospitalizado no crítico	Crítico (UCI)
Riesgo de trombosis	1%	5%	20-25%

En la tabla 1 podemos ver una estimación de cómo aumenta el riesgo de trombosis, principalmente tromboembolismo pulmonar, cuando el paciente se encuentra en un estado más grave, es decir, cuando hay un mayor grado de inflamación y de respuesta inmunitaria.

5.2.1. Inflamación.

El SI se activa cuando un patógeno entra en el organismo. Se trata, por tanto, de un mecanismo de defensa que tiene nuestro organismo frente agentes externos. Lo primero que ocurre es que se activa el sistema inmunitario innato, que es el responsable de la respuesta inmunitaria aguda (Wang et al., 2020). En esta respuesta participan: células fagocíticas mononucleares (macrófagos y células dendríticas), células fagocíticas polimorfonucleares (PMN) (neutrófilos, eosinófilos y basófilos), células “killer” (células NK, células K y LAK), proteínas del complemento, proteínas de inflamación y citoquinas (Collado et al., 2008). Al cabo de los días tras la infección, entra en juego la inmunidad adaptativa, específica o adquirida. Existen dos tipos de respuestas inmunitarias adaptativas. Por una parte se encuentra la inmunidad humoral, en la que participan los linfocitos B y que generan anticuerpos para un determinado antígeno. Así, cuando la persona se infecte por segunda vez de un determinado antígeno, el anticuerpo generará una respuesta inmunitaria rápida y lo eliminará. También está la inmunidad celular, en la que participan los linfocitos T y tiene como propósito activar a los macrófagos y eliminar las células fagocíticas con el antígeno en cuestión dentro (Tabla 2) (Elsevier Connect, 2020).

Tabla 2: Células y moléculas que participan en los distintos tipos de inmunidad (Elsevier Connect, 2020).

Inmunidad innata		Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, células NK, células K, células LAK, proteínas del complemento, proteínas de inflamación (proteína C reactiva) y citoquinas
Inmunidad adquirida	Inmunidad humoral	Linfocitos B → Anticuerpos
	Inmunidad celular	Linfocitos T citotóxicos y cooperadores

La respuesta inmunológica es necesaria para combatir a las infecciones por diferentes patógenos, pero en ciertas situaciones, el SI reacciona de una forma exagerada, dando lugar a una sobreestimulación y superproducción de células mediadoras de la respuesta inmunológica. Este suceso provoca el mencionado STC y una sobreactivación del sistema del complemento (Wang et al., 2020).

Cuando el SARS-CoV2 entra en el organismo, por la vía respiratoria, se genera una respuesta inmunológica de tipo aguda, es decir, participa el sistema inmune innato y adaptativo. Aunque no se conoce a fondo todos los pasos de la respuesta inmunitaria específica del SARS-CoV2, esta se parece mucho a la respuesta inmunitaria que generan otros virus de ARN (Jin et al., 2020).

La inflamación aguda está mediada por los receptores de reconocimiento de patrones (pattern recognition receptors (PRRs)), que pueden detectar tanto un daño tisular (DAMPs) como la presencia de un patógeno (PAMPs). Estos receptores pueden encontrarse en el endosoma o en el citoplasma de las células inmunitarias y su activación produce una cascada de señalización que produce en primera instancia interferones tipo I (IFNs) y citoquinas. Los IFNs son producidos por pneumocitos, macrófagos y células dendríticas, cuyo objetivo es impedir la entrada y replicación del virus. Otras células inmunitarias, como son macrófagos, neutrófilos y monocitos estimulan la producción de citoquinas, como TNF- α , IL-1, IL-6, y quimiocinas, como ligandos CXCL y CCL. Las quimiocinas son las responsables de atraer más células inmunitarias, como células NK y K (Bansal et al., 2020).

La respuesta inmune innata, que conlleva la producción de IFNs, citoquinas y quimiocinas hace que se produzca una infiltración excesiva de monocitos, macrófagos y neutrófilos en el parénquima pulmonar. Esto hace que aumente más la respuesta inflamatoria, produciendo un estado de hiperinflamación y el STC. Esta situación en el parénquima pulmonar conduce un aumento del daño pulmonar y edema alveolar (Henry et al., 2020).

También participa en la respuesta inmune innata el sistema del complemento, que se compone de proteínas y moléculas que circulan por la sangre y que se activan mediante una cascada enzimática, cuando entra un patógeno en el cuerpo. Este sistema se puede activar mediante tres vías distintas: la vía clásica, la alternativa y la de lectina. Al final del proceso lo que se consigue es la lisis de la célula infectada con el patógeno, que se obtiene mediante la formación de un poro en su membrana, produciendo un desequilibrio osmótico (López, 2010). Varios estudios sugieren que hay una sobreactivación del sistema del complemento en la COVID-19, y esta sobreactivación puede ser uno de los motivos de pronóstico grave en pacientes (Wang et al., 2020).

La respuesta inmune innata que se ha descrito anteriormente, conduce a la activación de la respuesta inmune adaptativa. Se activan los linfocitos T, de los cuales tenemos dos principales tipos. Las células CD4+ también conocidos como linfocitos cooperadores, estimulan a los linfocitos B para la formación de anticuerpos y además estimulan la producción de otras citoquinas, como IL-4, IL-7 y IFN- γ . Las células CD8+ o también conocidos como linfocitos T

citotóxicos provocan la apoptosis de las células que contienen el virus. La linfopenia es uno de los signos que aparecen en la COVID-19 que consiste en un recuento bajo de linfocitos T CD4+ y CD8+, que es más visible cuando la enfermedad es más grave (Bansal et al., 2020).

A los pocos días de que el SARS-CoV2 entre en el organismo, ya se empiezan a generar los primeros anticuerpos. Los primeros en formarse son los IgM, que suelen aparecer tras los primeros 7 días de infección sintomática, teniendo su punto álgido a los 12-14 días. Más tarde aparecen las IgG, que empiezan a aparecer a partir de los 10 días de tras el comienzo de la sintomatología, siendo máximo a los 15-20 días (Figura 5) (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2021).

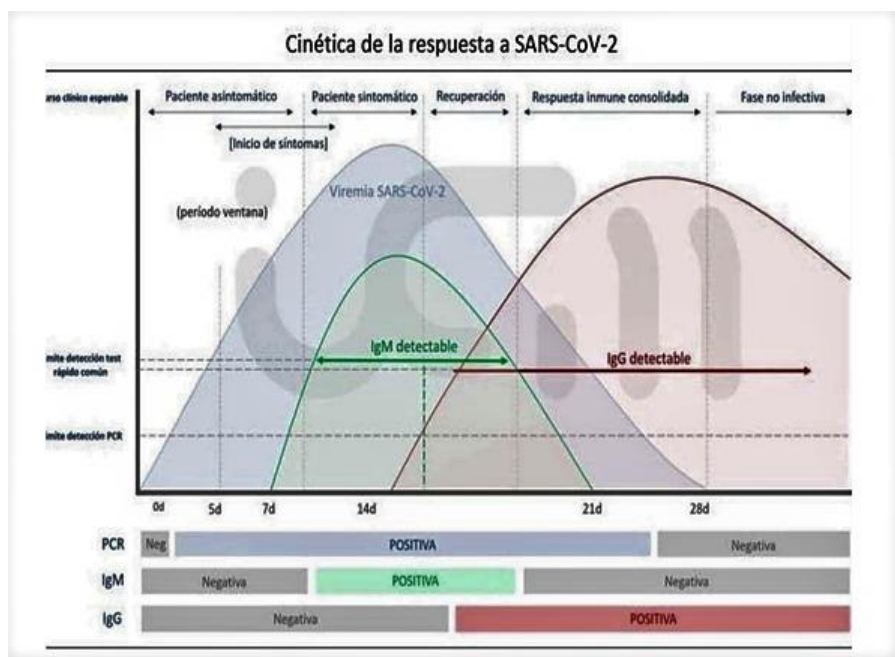


Figura 5: Niveles de IgM e IgG detectables en sangre producidos por el SARS-CoV2 tras la infección (Consejo General de Colegios Farmacéuticos, 2021).

Los niveles de proteína C reactiva (PCR) se encuentran aumentados en la COVID-19. La proteína C reactiva es un biomarcador de un proceso de inflamación aguda, por lo que se pueden detectar enfermedades que conlleven una inflamación de este tipo, mediante la determinación de los niveles de la proteína C reactiva o PCR. La PCR también se encuentra elevada en enfermedades cardiovasculares y aterotrombóticas, y se piensa que la PCR estimula aún más el estado de inflamación, dando lugar a un proceso de retroalimentación positiva (Hirschfield y Pepys, 2003).

También se ha visto que el factor de crecimiento endotelial (VEGF) se encuentra incrementado en la COVID-19. El VEGF está relacionado con el factor 1 inducible por hipoxia, por lo que se sugiere que el estado de hipoxia podría promover la liberación de diferentes moléculas proinflamatorias (Colantuoni et al., 2020).

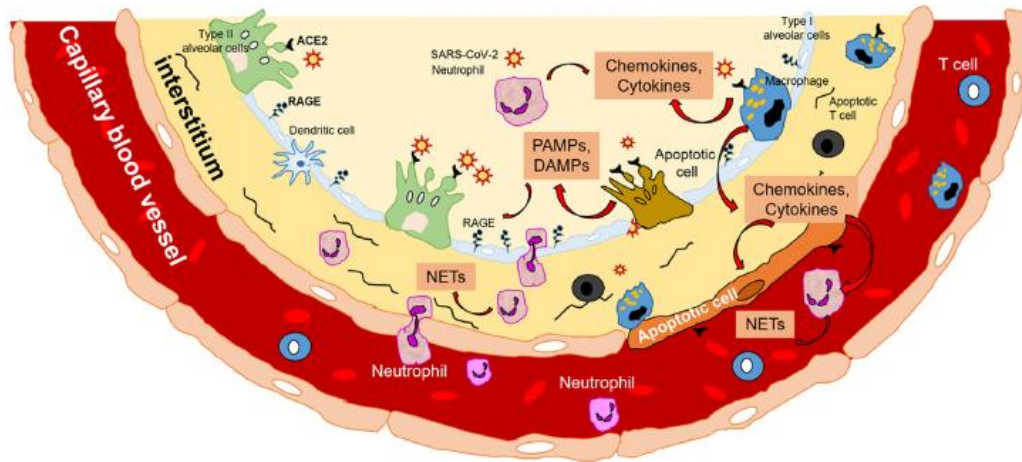


Figura 6: Respuesta inflamatoria en los alveolos pulmonares frente al SARS-CoV2 (Del turco et al., 2020).

5.2.2. Coagulación.

El estado de hipercoagulabilidad o trombosis se produce como consecuencia de la respuesta inmune e inflamatoria del SARS-CoV2, dando lugar al fenómeno que se conoce como inmunotrombosis. Esta trombosis se da tanto a nivel macrovascular como a nivel microvascular. Además se produce una activación de las plaquetas y de los monocitos, y una disfunción del endotelio. (Wang et al., 2020).

Una de las situaciones que produce la COVID-19 es una disfunción endotelial, y por tanto el papel antitrombótico que tiene el endotelio se pierde debido a su disfunción y activación de las CE (Figura 7). Este hecho asociado al estado procoagulante que induce el virus conducen a lo que se conoce como coagulopatía asociada a la COVID-19 (COVID-19-associated coagulopathy, CAC), y que tiene efectos sobre todo a nivel pulmonar.

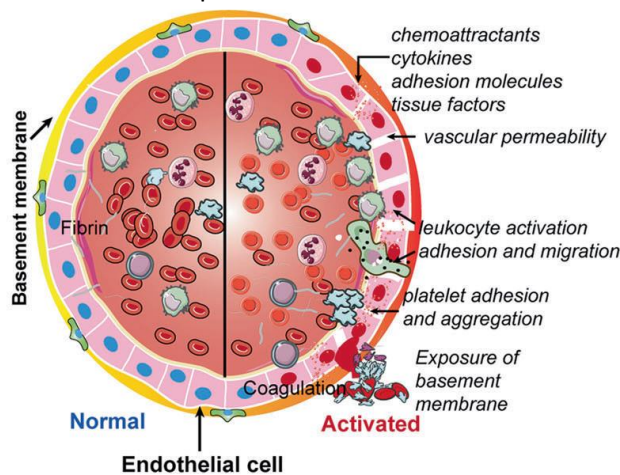


Figura 7: Procesos proinflamatorios y procoagulantes que llevan a cabo las CE activadas (Jin et al., 2020).

El endotelio sintetiza NO que tiene como función evitar la adhesión de plaquetas y leucocitos, y disminuye la respuesta inflamatoria. Como las CE se activan, disminuye la síntesis de NO en el endotelio, lo que provoca el efecto contrario, es decir, la adhesión de plaquetas y leucocitos, y un aumento de la respuesta inflamatoria (Iba et al., 2020).

Durante la inflamación, se ha visto que se puede activar el proceso de coagulación mediante las dos vías, y esto da lugar a lo que se denomina coagulación intravascular diseminada (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC) (Hanff et al., 2020). La vía extrínseca se activa gracias al FT, que en el estado de inflamación es expresado por las CE activadas y por los monocitos. Tras la activación del FT, se produce FXVIIa, FXa y trombina, dando lugar al trombo. La vía intrínseca se activa gracias a la acción de las trampas extracelulares de neutrófilos (Neutrophil Extracellular Traps, NETs) (Henry et al., 2020).

Estas NETs son una especie de redes o fibras compuestas de ADN que contienen enzimas citoplasmáticas. Son producidas por neutrófilos y también pueden ser producidas por eosinófilos y basófilos, y cuyo objetivo principal es evitar la diseminación de un microorganismo que haya entrado en el organismo (Yam-Puc et al., 2012).

Las NETs estimulan la vía intrínseca mediante la activación del FXII y por tanto dan comienzo a la cascada de coagulación. Las enzimas que contienen las NETs inactivan los anticoagulantes endógenos, haciendo más evidente el balance procoagulante. También producen activación de las CE, activación de las plaquetas y el sistema del complemento.

Las plaquetas, además del poder procoagulante, tienen un efecto proinflamatorio. Al activarse las plaquetas, estas liberan unos gránulos que se encuentran en su interior. Estos gránulos contienen sustancias inmunoestimuladoras, y por tanto favorece el reclutamiento y activación de los PMN, que por una parte es beneficioso en cuanto a la respuesta inmune, pero por otro lado, favorece el taponamiento de los vasos sanguíneos. Los PMN activados activan a las plaquetas de nuevo, lo que produce un estado de retroalimentación positivo.

En este proceso de inmutrombosis, el sistema del complemento tiene un papel crucial. Su activación produce ciertas moléculas como C3a, C5a o el complejo de ataque de membrana (MAC), que incrementan los niveles del FT y del vWF, además de favorecer el paso de protombina a trombina y fibrinógeno a fibrina, favoreciendo por tanto la formación del coágulo. También se ha visto una disminución en los niveles de ciertas sustancias anticoagulantes como la antitrombina (Henry et al., 2020).

Se ha visto que los pacientes que padecen la COVID-19 tienen elevados los valores de dímero D, siendo la concentración del mismo determinante en el pronóstico de la enfermedad. El dímero D es un producto de degradación de la fibrina, que forma el coágulo. Cuando los niveles de dímero D se encuentran elevados nos indica una alteración en los procesos de coagulación y fibrinólisis (Zhang et al., 2020).

Además del aumento de los niveles de dímero D, los niveles de TXB₂ están aumentados, lo que podría ser debido a la tormenta de citoquinas que produce la respuesta inflamatoria. Los tromboxanos aumentan la coagulación intravascular y producen vasoconstricción (Colantuoni et al., 2020).

A nivel macrovascular, la COVID-19 se caracteriza por producir una trombosis tanto arterial como venosa, siendo las más comunes las de tipo venoso, entre las que se encuentra la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (PTE). El PTE es el más común de los dos, dando lugar al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SRDA), característico de la enfermedad. La TVP y la PTE también se pueden dar de forma conjunta, y se les ha denominado a las dos tromboembolismo venoso (TEV) (Asakura y Ogawa, 2020).

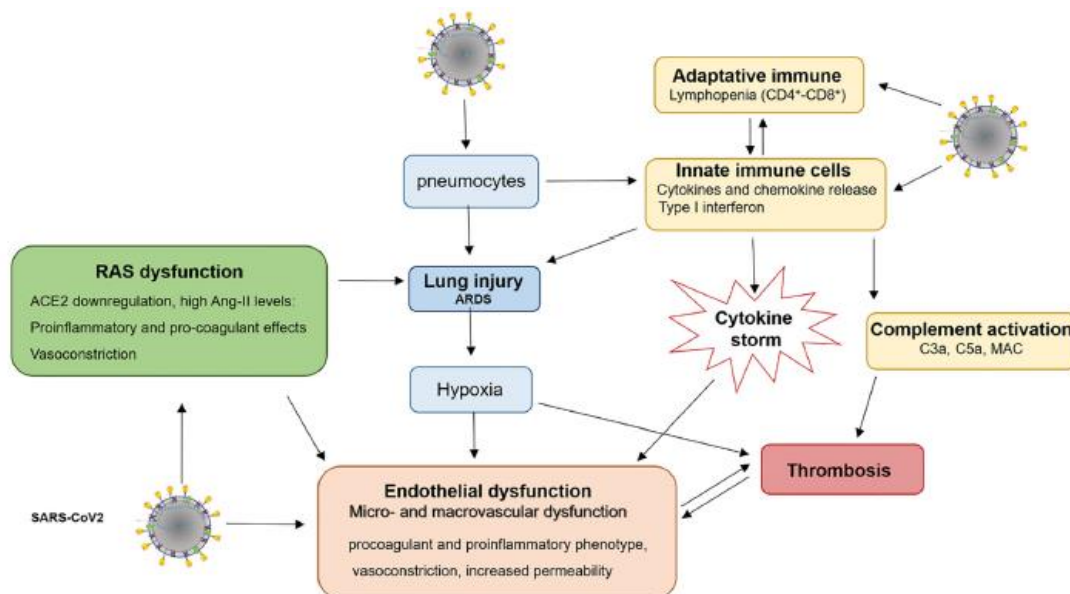


Figura 8: Esquema sobre la actuación que lleva a cabo el SARS-CoV2 en el organismo (Del turco et al., 2020).

La disregulación del SRAA, que se produce debido a la entrada del virus mediante la ECA2, conlleva a un estado procoagulante, porque aumentan los niveles de Ang II, la cual tiene un efecto procoagulante y proinflamatorio (Figura 8). Se ha visto que los pacientes que tienen mayores niveles de Ang II, tienen un peor pronóstico de la enfermedad. Además, en pacientes que tienen comorbilidades como hipertensión, problemas cardiovasculares o diabetes, los

niveles de ECA2 son más bajos debido a estas enfermedades subyacentes, y se piensa que este hecho está relacionado con una mayor severidad de la COVID-19 en estas personas (Henry et al., 2020).

5.3. Tratamiento.

5.3.1 Fármacos en ensayos clínicos con un posible papel protector frente a la COVID-19.

Desde que comenzó la pandemia por el SARS-CoV2 se han realizado multitud de ensayos clínicos con el fin de encontrar un tratamiento efectivo para tratar la sintomatología grave que produce la COVID-19. Se han sometido a ensayos clínicos fármacos que ya estaban comercializados y que tienen indicaciones en otras patologías como por ejemplo, antivirales y agentes inmunosupresores (principalmente con indicación en Artritis Reumatoide) (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2021).

Al comienzo de la pandemia se puso en marcha un ensayo clínico a nivel internacional con el fin de estudiar los posibles fármacos que pueden emplearse en el tratamiento de la COVID-19. Este estudio internacional se denomina RECOVERY, y actualmente continúa en marcha (RECOVERY, 2020).

Al conocerse que la COVID-19 es una enfermedad que cursa con una disfunción endotelial, comenzaron a estudiarse el empleo de fármacos que reducen el efecto de esta disfunción del endotelio, generalmente para tratar enfermedades cardiovasculares, como la diabetes, la hipertensión o la trombosis venosa. Estos fármacos son las estatinas, los antagonistas del receptor de Angiotensina II (ARAII) y las heparinas (Siddiqi et al., 2020). Asimismo, y dada la relevancia del endotelio en el proceso inflamatorio, hemos considerado el empleo de antiinflamatorios en esta sección.

5.3.1.1. Estatinas

Las estatinas son unos fármacos hipolipemiantes con efecto pleiotrópico. Su mecanismo de acción consiste en inhibir a la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa), cuya función consiste en catalizar la conversión de HMG-CoA en mevalonato, siendo un paso imprescindible en la formación del colesterol endógeno. Las estatinas reducen significativamente la concentración de las LDL y moderadamente las de VLDL y triglicéridos, así como un ligero aumento de las HDL (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020).

Hay varias razones por las cuales se piensa que las estatinas tienen un efecto protector frente a la COVID-19. Estas son:

- Se ha visto que se preservan los niveles normales de MyD88 en una situación de hipoxia, lo que hace que se inhiba la activación del factor nuclear κB (NF- κB), presentando así un efecto antiinflamatorio.
- Pueden producir una regulación positiva de ADAM17, produciendo un aumento de la ECA2 soluble. Esto provoca que disminuyan los niveles de Ang II y aumenten los de Angiotensina $_{1-7}$, con su consecuente efecto protector cardiovascular; así como los la inhibición de los receptores MAS-R, que se trata de un tipo de GPCR implicado en el SRAA. Además la ECA2 soluble se podría unir al SARS-CoV2 y evitar la entrada del virus a través de la membrana celular.
- Las estatinas se pueden unir a una proteasa que contiene el SARS-CoV2, por lo que afectaría directamente en la entrada del virus (Lima Martínez et al., 2020).

A las estatinas se les atribuye un efecto antitrombótico, aunque no se sabe muy bien a qué es debido este efecto. Se plantea que puede ser debido a la disminución de los niveles de PCR, factor tisular, disminución de la agregación plaquetaria o aumento de la expresión de trombomodulina. Se han realizado algunos ensayos que comparan el efecto placebo con el de las estatinas, y se concluyó que las estatinas disminuyen los niveles de PCR, los casos de trombosis venosa y los de embolismo pulmonar recurrente (Chea Hooi Lee et al., 2020).

5.3.1.2. Antagonistas del receptor de angiotensina II.

Otro de los fármacos que se ha visto que puede tener un papel protector frente a la COVID-19 son los ARAlI. Estos fármacos son unos antagonistas del receptor de angiotensina del tipo AT_1 y su mecanismo de acción es unirse a estos receptores para que la angiotensina II no pueda hacerlo. Estos fármacos hacen que disminuya la presión arterial debido a que la angiotensina II no puede ejercer su acción vasoconstrictora, y por tanto es usado en el tratamiento de la hipertensión arterial (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020).

No está muy claro el papel protector que se le atribuye a los ARAlI porque hay estudios que dicen que aumentan los niveles de ECA2 y por tanto, pueden unirse más virus a sus receptores (Fang et al., 2020); y otros, por el contrario afirman que estos fármacos son protectores frente a la COVID-19. Un estudio apunta que la inflamación producida por la COVID-19 es debido a que hay menos ECA2 disponible y por lo tanto se forma menos angiotensina $_{1-7}$, elevando la proporción angiotensina II/angiotensina $_{1-7}$, es decir, una desregulación en el SRAA. Fármacos como los ARAlI impedirían que la angiotensina II se uniera al receptor AT_1 y por tanto, disminuiría el estado inflamatorio de la COVID-19 (Rothlin et al., 2020).

Sin embargo, un estudio vio que los pacientes con hipertensión tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), tenían hasta un 40% menos de probabilidad de ser hospitalizados por COVID-19 frente a pacientes tratados con ARAII o no tratados (Khera et al., 2020).

5.3.1.3. Glucocorticoides.

Otros fármacos que se utilizan en la COVID-19 son los corticoides, en especial la dexametasona. La dexametasona es un glucocorticoide, que reduce la inflamación y la respuesta inmunológica en el organismo. Se emplea con una dosis diaria de entre 0'5-10 mg en multitud de enfermedades inflamatorias, como en el asma grave, enfermedades dermatológicas graves, al comienzo de enfermedades autoinmunes, edema cerebral, shock traumático, etc (Vademecum, 2021).

En el ensayo RECOVERY se comparaba el uso de 6 mg/día de dexametasona en ciertos pacientes frente a otros pacientes que recibían un tratamiento estándar, y se concluyó que los pacientes tratados con el corticoide tenían entre un 8-26% menor de mortalidad frente a los pacientes que no eran tratados con el corticoide. Además en este estudio se concluyó que el uso de dexametasona se debe emplear en pacientes que lleven más 7 días en fase sintomática y que padezcan hipoxemia, y no debe usarse en pacientes con enfermedad moderada o leve. Aun así quedan muchas preguntas por resolver, por lo que sería interesante realizar más ensayos sobre el empleo de corticoides en la COVID-19, con el fin de optimizar la posología, dosis y duración del tratamiento (Johnson y Vinetz, 2020).

Por el contrario, un estudio realizado posteriormente en pacientes con COVID-19 moderada tratados con dosis altas de dexametasona y no encontró ninguna evolución clínica favorable en comparación con el grupo control. Se evaluó la tasa de mortalidad, la duración de la estancia hospitalaria, el tiempo necesario para observar mejoría clínica y la necesidad de ventilación mecánica invasiva, y en ninguno de estos parámetros se observó mejoría en pacientes tratados con dexametasona en comparación con el grupo control (Jamaati et al., 2021).

Actualmente la EMA (Agencia Europea del Medicamento) respalda el tratamiento con dexametasona mediante vía parenteral en pacientes que padecen COVID-19 grave y que necesitan ventilación mecánica u oxígeno (Agencia Europea del Medicamento, 2020).

En estudios más recientes, se ha observado que la metilprednisolona tiene un mayor efecto positivo frente a la COVID-19 en comparación con la dexametasona. Esto podría ser debido a que la metilprednisolona tiene mayor penetración a nivel pulmonar, reduciendo la respuesta

inmunoinflamatoria sobre todo en el sistema respiratorio con mayor efectividad que la dexametasona (Ranjbar et al., 2021).

Recientemente la EMA ha hecho un comunicado en el que expone que no hay evidencia científica suficiente que avale el beneficio de administrar corticoides inhalados en pacientes con COVID-19 de tipo moderada (Agencia Europea del Medicamento, 2021).

5.3.1.4. Betabloqueantes.

El propranolol es un fármaco betabloqueante no selectivo, es decir, bloquea tanto los receptores β_1 como los β_2 y se emplea en el tratamiento de la hipertensión arterial, arritmias o anginas de pecho entre otras patologías (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018). Se ha realizado un estudio en el que se compara el efecto beneficioso frente a la COVID-19 de la dexametasona en comparación con el del propranolol. En este estudio se vio que la administración de 30 mg/Kg de propranolol producía un efecto antihipóxico muy considerable, siendo mejor que la dexametasona en todos los modelos murinos empleados en el estudio. Por tanto parece que el propranolol sería una opción segura y eficaz en el tratamiento de enfermos por COVID-19 con hipoxemia, aunque serían necesarios más estudios para avalar su uso (Hosseinzadeh et al., 2020).

5.3.1.5. Heparinas.

Un grupo de fármacos que también se emplean en el tratamiento sintomático de la COVID-19 son las heparinas (Gavriatopoulou et al., 2020). Las heparinas pueden ser fraccionadas o también denominadas de bajo peso molecular (HBPM) y no fraccionadas (HNF). Se trata de unas cadenas de polisacáridos que tienen poder anticoagulante y antitrombótico, debido a que inhiben el FXa, afectando de forma directa en la cascada de coagulación, impidiendo la formación del coágulo sanguíneo (Casamitjana, 2001).

La HBPM se emplea para tratar la trombosis venosa, y en concreto el tromboembolismo pulmonar que produce la COVID-19. Se prefiere el empleo de HBPM en vez de HNF, y debe suspenderse el tratamiento con heparina cuando aparezca un sangrado activo, cuando los niveles de fibrinógeno $> 0,5$ g/L o el recuento de plaquetas $> 25 \times 10^9$ /L. En el caso de que el aclaramiento de creatinina > 30 mL/min se debe administrar una menor dosis de HBPM o HNF. Además en pacientes que tengan antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina, se debe administrar fondaparinux (Gavriatopoulou et al., 2020). Fondaparinux es un fármaco antitrombótico cuyo mecanismo de acción es mediante la inhibición selectiva de FXa mediado

por la antitrombina III, impidiendo, al igual que las heparinas, la cascada de coagulación sanguínea (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2006).

Además del poder anticoagulante que tiene la heparina, se ha visto que tiene cierto poder antiviral. En modelos in vitro se ha comprobado que el heparán sulfato es una molécula de adhesión fundamental en la fusión de la proteína S del SARS-CoV2, facilitando la fusión del virus con la ECA2. La heparina, que es un glicosaminoglicano parecido al heparán sulfato, podría unirse a la proteína S del SARS-CoV2 y actuar como un inhibidor competitivo en la entrada del virus. En estos modelos in vitro, las HBPM no se unieron de forma significativa a la proteína S, lo que sugiere que no tendría ese efecto antiviral, que por el contrario se plantea que tienen las HNF. Sin embargo, para trasladar este resultado a la clínica, habría que hacer ensayos clínicos que lo confirmen (Hippensteel et al., 2020).

5.3.1.6. Fármacos biológicos inmunosupresores.

Este grupo de fármacos está ofreciendo resultados muy interesantes en el tratamiento de la COVID-19. Entre los agentes inmunosupresores de origen biológico, son los fármacos anti receptor IL-6 los más prometedores. En los ensayos frente a la COVID-19 se han usado Tocilizumab, Siltuximab y Sarilumab. Estos fármacos son anticuerpos monoclonales de tipo IgG1 que se unen directamente al receptor IL-6 tanto soluble como a los receptores unidos a la membrana, evitando así la unión de la citoquina a su receptor. Se ha visto que estos fármacos reducen los niveles de PCR, la velocidad de sedimentación globular (VSG) y los niveles de fibrinógeno (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2013, 2014, 2017).

Tocilizumab ha sido ensayado en el estudio RECOVERY y se ha visto que reduce la mortalidad en pacientes con COVID-19 en todos los subgrupos estudiados, desde los que necesitaron oxígeno hasta los que necesitaron ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos, pero no se ha visto que Tocilizumab cese exitosamente el uso de la ventilación mecánica invasiva en pacientes que la requerían. También se ha visto que los efectos beneficiosos del Tocilizumab se suman a los de los corticosteroides, por lo que en la actualidad se usan de manera conjunta en el tratamiento de la enfermedad. De hecho este tratamiento conjunto reduce en un tercio la mortalidad en los pacientes que necesitan oxígeno y hasta la mitad en los que necesitan ventilación mecánica invasiva (RECOVERY, 2020).

Siltuximab ha demostrado en ensayos clínicos que es efectivo frente a la COVID-19, reduciendo la mortalidad a 30 días vista frente al grupo control del estudio (Gavriatopoulou et al., 2020).

Sarilumab está siendo estudiado en diferentes ensayos, pero los estudios preliminares apuntan a que tiene una eficacia similar a la de tocilizumab, al tener los dos fármacos el mismo mecanismo de acción, aunque la acción de sarilumab es más lenta (Palanques-Pastor et al., 2020).

También se están estudiando otros fármacos de origen biológico como baricitinib o ruxolitinib, que se tratan de unos agentes inmunosupresores selectivos que inhiben las quinasas asociadas a Janus (JAK); y anakinra, que se trata de un antagonista de la IL-1 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020).

5.3.2 Fármacos empleados en la COVID-19 sin mecanismo de acción basado en el endotelio.

Actualmente se emplean algunos antivirales como el Remdesivir. Este fármaco fue desarrollado inicialmente para la enfermedad del virus del Ébola, pero durante la crisis sanitaria se han hecho ensayos clínicos para ver la efectividad del tratamiento frente al SARS-CoV2. La EMA aprobó su uso en Julio de 2020 y actualmente está aprobado su uso únicamente para tratar la COVID-19 en pacientes con enfermedad grave que requieran oxígeno y en un periodo máximo de 5 días de tratamiento (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2020).

También se ha estudiado el tratamiento de la COVID-19 con otros antivirales como Lopinavir/Ritonavir. Se trata de una combinación de inhibidores de la proteasa que se emplean en el tratamiento del VIH (Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios, 2011). El estudio RECOVERY mostró que esta combinación de fármacos no producía ningún beneficio en el tratamiento de la COVID-19, aunque apuntan a que se deberían hacer más estudios al respecto para confirmar (RECOVERY, 2020).

Al principio de la crisis sanitaria provocada por el SARS-CoV2 uno de los fármacos que se pensaba que podría aportar beneficios en la evolución de la enfermedad era la Hidroxicloroquina. En Junio de 2020 y gracias al estudio RECOVERY, se concluyó que la Hidroxicloroquina no aporta ningún beneficio en pacientes hospitalizados por la COVID-19 (RECOVERY, 2020).

También se han estudiado otros fármacos, como la colchicina o la azitromicina, pero también el estudio RECOVERY descartó que aportaran ningún beneficio frente a la COVID-19. Tampoco se ha visto ningún beneficio respecto al tratamiento de la enfermedad con plasma sanguíneo de personas que han pasado la enfermedad, y por tanto tienen anticuerpos frente al SARS-CoV2. (RECOVERY, 2020).

6. Conclusiones.

La pandemia producida por el SARS-CoV2 a finales de 2019 se ha podido abordar velozmente debido a la abundante investigación llevada a cabo. Aun así es necesario realizar más ensayos clínicos y estudios sobre todo en cuanto al tratamiento de la COVID-19.

De la información revisada anteriormente se pueden llegar a varias conclusiones sólidas:

- El receptor principal del SARS-CoV2 es la ECA2, una enzima que se encuentra en el endotelio vascular. Esto hace que la propia entrada del virus, produzca un desequilibrio en el SRAA.
- La patogénesis del SARS-CoV2 se basa en una disfunción endotelial. Se produce un fenómeno denominado inmunotrombosis, en el que el sistema inmune, avivado por el virus, participa en un estado procoagulante, produciendo una trombosis venosa.
- La fisiopatología de la COVID-19 se produce sobre todo a nivel pulmonar, ya que los alveolos tienen muchos receptores ECA2. Se da un proceso de tromboembolismo pulmonar (PTE) que suele conducir a un Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SRDA).
- Debido a que la COVID-19 cursa con una disfunción endotelial, las personas que padecen enfermedades con esta misma disfunción, como puede ser la diabetes, hipertensión o hipercolesterolemia, tienen mayor riesgo de cursar la COVID-19 de una forma más agresiva.
- El tratamiento actual de la COVID-19 en pacientes con enfermedad grave consiste en la administración de corticoides y antivirales intravenosos. En pacientes con enfermedad leve o moderada no está indicado ningún tratamiento de momento.

7. Bibliografía.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Simvastatina 10 mg. 2020 b [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64519/FT_64519.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Losartán 100 mg. 2020 c [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/67731/FT_67731.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Propranolol 100 mg. 2020 d [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/77174/FT_77174.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Arixtra 1'5 mg/0'3 mL. 2006 e. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/02206006/FT_02206006.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica RoActemra 162 mg. 2013 f. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/108492007/FT_108492007.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica SYLVANT 100 mg. 2014 g. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/114928001/FT_114928001.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Kevzara 150 mg. 2017 h [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171196005/FT_1171196005.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Kaletra 100mg/25mg. 2011 j [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/01172006/FT_01172006.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Recomendaciones para el tratamiento con Remdesivir de pacientes con COVID-19. 2020 i [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/recomendaciones-para-el-tratamiento-con-remdesivir-de-pacientes-con-covid-19/>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV2. 2020 a, k [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>

Agencia Europea del Medicamento. EMA endorses use of dexamethasone in COVID-19 patients on oxygen or mechanical ventilation. 2020 a [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-endorses-use-dexamethasone-covid-19-patients-oxygen-mechanical-ventilation>

Agencia Europea del Medicamento. Insufficient data on use of inhaled corticosteroids to treat COVID-19. 2020 b [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/insufficient-data-use-inhaled-corticosteroids-treat-covid-19>

Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652.

Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57.

Badimón L y Martínez-González J. Endotelio en la protección vascular: nuevos conocimientos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(Supl 1):17-26.

Bansal R, Gubbi S, Muniyappa R. Metabolic Syndrome and COVID 19: Endocrine-Immune-Vascular Interactions Shapes Clinical Course. *Endocrinology*. 2020;161(10):bqaa112.

Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020;60(7):1415-1421.

Boss G, Seegmiller E. Age-Related Physiological Changes and Their Clinical Significance. *West. J. Med*. 1981;135(6):434-440.

Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium - Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis*. 2016;248:97-109.

Casamitjana N. Anticoagulantes inyectables: Heparinas. *Farmacia profesional*. 2001; 70-73.

CDC. Details COVID-19. 2020 [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://phil.cdc.gov/Details.aspx?pid=23313>

Colantuoni A, Martini R, Caprari P, Ballestri M, Capecchi PL, Gnasso A, et al. COVID-19 Sepsis and Microcirculation Dysfunction. *Front Physiol.* 2020;11:747.

Collado VM, Porras R, Cutuli MT, Gómez-Lucía E. RCCV. El sistema inmune innato I: sus mecanismos. 2008;2(1):1-16.

Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Actualización del diagnóstico por el laboratorio de virus SARS-CoV2, agente de la infección COVID-19, 2021. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/campanaspf/Asesoramiento-salud-publica/infeccion-coronavirus-2019-nCoV/Documents/informe-diagnostico-sars-cov-2.pdf>

Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017; 174(12): 1591–1619.

Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res.* 2020;196:143-151.

Duboscq C. Endotelio vascular. *Rev Arg Hematol.* 2017; 21(Ext): 19-30.

Elsevier Connect. Tipos de inmunidad adaptativa, la respuesta ‘mutante’ contra la infección. 2010 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-tipos-de-inmunidad-adaptativa>

Espinosa G, Reverter J.C. Coagulación y fibrinólisis plasmática. Estados de hipercoagulabilidad. *Med Integr.* 2001 Sep. 38(4): 156-166.

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):e21.

Gavriatopoulou M, Ntanasis-Stathopoulos I, Korompoki E, Fotiou D, Migkou M, Tzanninis IG, et al. Emerging treatment strategies for COVID-19 infection. *Clin Exp Med.* 2021;21(2):167-179.

Hanff TC, Mohareb AM, Giri J, Cohen JB, Chirinos JA. Thrombosis in COVID-19. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1578-1589.

Hemaware. Proceso de coagulación sanguínea. 2021 [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://hemaware.org/es/bleeding-disorders-z/el-proceso-de-coagulacion-sanguinea>

Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020;507:167-173.

Herrera MD, Mingorance C, Rodriguez-Rodriguez R, Alvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and aging: an update. *Ageing Res Rev* 2010; 9(2):142-152.

Hippensteel J, Burnham E, Jolley S. Prevalence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19. *British Journal of Haematology*. 2020;190(3):134-137.

Hirschfield GM, Pepys MB. C-reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *QJM*. 2003;96(11):793-807.

Hosseinzadeh MH, Shamshirian A, Ebrahimzadeh MA. Dexamethasone vs COVID-19: An experimental study in line with the preliminary findings of a large trial. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e13943.

Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020;69(12):1181-1189.

Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA. The endothelium in sepsis. *Shock* 2016; 45(3): 259-270.

Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. 2021;897:173947.

Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):293.

Johnson RM, Vinetz JM. Dexamethasone in the management of covid -19. *BMJ*. 2020 3;370:m2648.

Khera R, Clark C, Lu Y, Guo Y, Ren S, Truax B. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers with the Risk of Hospitalization and Death in Hypertensive Patients with Coronavirus Disease-19. *J Am Heart Assoc*. 2021:e018086.

Lahoz C, Mostaza JM. La aterosclerosis como enfermedad sistémica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(2):184-95.

Leao JC, Gusmao TPL, Zarzar AM, Leao Filho JC, Barkokebas Santos de Faria A, Morais Silva IH, et al. Coronaviridae-Old friends, new enemy! Oral Dis. 2020;00:1-9.

Lee KCH, Sewa DW, Phua GC. Potential role of statins in COVID-19. Int J Infect Dis. 2020 ;96:615-617.

Lima Martínez MM, Contreras MA, Marín W, D'Marco L. Statins in COVID-19: is there any foundation? Clin Investig Arterioscler. 2020;32(6):278-281.

López Trascasa M. El sistema del complemento: un mecanismo innato de defensa, 2010. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://www.sebbm.es/web/images/archivos/archivos_tinymce/abril2010_margaritalopeztrascasa.pdf

Martinuzzo M. Sistema de coagulación. SAT Hematología. 2017;21:31-42.

Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus, COVID-19, 2020. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200317_ITCoronavirus.pdf

Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis, Journal of Microbiology, Immunology and Infection. 2021;54(2):159-163.

Palanques-Pastor T, López-Briz E, Poveda Andrés JL. Involvement of interleukin 6 in SARS-CoV-2 infection: siltuximab as a therapeutic option against COVID-19. Eur J Hosp Pharm. 2020;27(5):297-298.

Páramo JA, Lecumberri R. Nuevos mecanismos en la trombosis venosa: inmunotrombosis. Med Clin (Barc). 2019;153(2):78-81.

Pérez A, Castillo J, Santos P, Martínez D, Argudín P. Estudio de los factores endoteliales antitrombóticos. Scielo. 1997 [en línea]. [Consultado en marzo de 2021]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001997000200009

Pérez-Díaz I, Hiriart M, Olivares-Reyes JA, Robles-Díaz G. Receptores para la angiotensina II diferentes a los clásicos receptores membranales AT₁ y AT₂: Características y su papel en el funcionamiento celular. REB. 2006;25(2):55-60.

Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(S 01):S1-S7.

Rahimi N. C-type Lectin CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN: Cell Adhesion Molecules Turned to Pathogen Recognition Receptors. *Biology (Basel)*. 2020;10(1):1.

Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases*. 2021; 21:331.

RECOVERY trial. Randomised evaluation of COVID-19 therapy. 2020 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/>

Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020;109:102433.

Rothlin RP, Vetulli HM, Duarte M, Pelorosso FG. Telmisartan as tentative angiotensin receptor blocker therapeutic for COVID-19. *Drug Dev Res*. 2020;81(7):768-770.

SEMI. Hipercolesterolemia. [en línea]. [Consultado en marzo 2021]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/informacion-pacientes/conozca-mejor-su-enfermedad/hipercolesterolemia>

SETH. Alarmas relacionadas con la vacuna de Astrazeneca. 2021 [en línea]. [Consultado en abril 2021]. Disponible en: <https://seth.es/index.php/noticias/noticias/noticias-de-la-seth/1793-alarmas-relacionadas-con-la-vacuna-de-astrazeneca.html>

Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;31(1):1-5.

Soler MJ, Lloveras J, Battle D. Enzima conversiva de la angiotensina 2 y su papel emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc)*. 2008;131(6):230-236.

Vademecum. Monografía dexametasona. 2021 [en línea]. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-dexametasona-h02ab02>

Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14-20.

Wang X, Sahu KK, Cerny J. Coagulopathy, endothelial dysfunction, thrombotic microangiopathy and complement activation: potential role of complement system inhibition in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;51(3):657-662.

Yam-Puc JC, García-Marin L, Sánchez-Torres LE. Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), consecuencia de un suicidio celular. *G Méd Mex*. 2012;148:68-75.

Yao H, Song Y, Chen Y, Wu N, Xu J, Sun C, et al. Molecular Architecture of the SARS-CoV-2 Virus. *Cell*. 2020;183(3):730-738.

Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:130.

Zamora-González Y, Agramonte-Llanes O, Rodríguez-Pérez L. Revista Cubana de Hematología, inmunología y hemoterapia. Deficiencia de proteínas C y S: marcadores de riesgo trombótico. 2013 [en línea]. [Consultado en marzo de 2021]. Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/26/21>

Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 a.;21(3):315-319.

Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 b;18(6):1324-1329.

Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Chen Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):80.