

COVID-19: relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped

Raúl J. Bevacqua¹, Sergio V. Perrone²

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) provoca el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), pudiendo ser particularmente perjudicial para los pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) subyacente, y siendo una causa de morbilidad y mortalidad significativas en todo el mundo. El virus infecta las células huésped a través de los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2) y su internalización del complejo en dicha célula. ACE2 es un componente enzimático clave del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), degradando angiotensina (Ang) II, un péptido con múltiples acciones que promueven ECV, y generando Ang-(1-7), que antagoniza los efectos de Ang II. Además, la evidencia experimental sugiere que el bloqueo de SRAA por los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de tipo 1 de Ang II, aumentan la ECA2 que, en parte, contribuye al beneficio de estos pacientes. Este virus lleva a una neumopatía, al tiempo que causa lesiones agudas de miocardio y daño crónico al sistema cardiovascular. Esta lesión miocárdica se presenta en la fase más severa de COVID-19; pero aún, el mecanismo fisiopatológico de la lesión no fue esclarecido. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a la protección cardiovascular durante el tratamiento para COVID-19. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es una enfermedad clínica de alta mortalidad, y ACE2 tiene un efecto protector sobre este tipo de lesión pulmonar aguda. La investigación actual muestra que el mal pronóstico de los pacientes con COVID-19 está relacionado con factores como género masculino, la edad >60 años, las enfermedades subyacentes: hipertensión, diabetes, ECV, SDRA secundario y otros factores relevantes. Si bien los datos son limitados, los posibles mecanismos de lesión miocárdica incluyen la entrada viral directa a través del receptor de membrana de la ECA2 y la toxicidad en las células huésped, la lesión de miocitos relacionada con la hipoxia y el síndrome de liberación de citoquinas mediado por el sistema inmune, necesitando más estudios para esclarecer el mecanismo de cardiotoxicidad y su prevención.

En este artículo se actualiza el conocimiento actual de la biología del SARS-CoV-2 y los posibles mecanismos de lesión miocárdica debido a toxicidades virales y respuestas inmunes del huésped.

Insuf Card 2020;15(2): 34-51

Palabras clave: COVID-19 - SARS-CoV-2 - Sistema renina-angiotensina-aldosterona - Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) - Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) - Respuesta inmune - Sistema cardiovascular - Lesión miocárdica - Tormenta de citoquinas

Summary

COVID-19: relationship between angiotensin-converting enzyme 2, cardiovascular system and host immune response

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) causes severe acute respiratory syndrome due to coronavirus 2 (SARS-CoV-2), and can be particularly detrimental to patients with underlying cardiovascular disease (CVD), and is a cause of morbidity and mortality. significant worldwide. The virus infects host cells through angiotensin-converting enzyme

¹ Médico cardiólogo. División Cardiología. Pabellón Inchauspe. Hospital General de Agudos "Dr. J. M. Ramos Mejía". GCBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

² Médico cardiólogo. Instituto FLENI. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina. Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina. Hospital de Alta Complejidad en Red "EL Cruce" Néstor Kirchner. Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina. Universidad Católica Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Correspondencia: Dr. Raúl J. Bevacqua.
E-mail: raulbev@hotmail.com

Recibido: 10/04/2020
Aceptado: 24/05/2020

2 (ACE2) receptors and their internalization of the complex into that cell. ACE2 is a key enzyme component of the renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) system, degrading angiotensin (Ang) II, a peptide with multiple actions that promote CVD, and generating Ang- (1-7), which antagonizes the effects of Ang II. Furthermore, experimental evidence suggests that blocking SRAA by ACE inhibitors and Ang II type 1 receptor antagonists increases ACE2, which in part contributes to the benefit of these patients. This virus leads to lung disease, while causing acute myocardial injury and chronic damage to the cardiovascular system. This myocardial injury occurs in the most severe phase of COVID-19; but still, the pathophysiological mechanism of the injury was not clarified. Therefore, special attention should be paid to cardiovascular protection during treatment for COVID-19. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is a high-mortality clinical disease, and ACE2 has a protective effect on this type of acute lung injury. Current research shows that the poor prognosis of COVID-19 patients is related to factors such as male gender, age > 60 years, underlying diseases: hypertension, diabetes and CVD, secondary ARDS, and other relevant factors. Although the data is limited, possible mechanisms of myocardial injury include direct viral entry through the ACE2 membrane receptor and host cell toxicity, hypoxia-related myocyte injury, and cytokine release syndrome. mediated by the immune system, further studies are needed to clarify the mechanism of cardiotoxicity and its prevention.

This article updates current knowledge of the biology of SARS-CoV-2 and the possible mechanisms of myocardial injury due to viral toxicities and host immune responses.

Keywords: COVID-19 - SARS-CoV-2 - Renin-angiotensin-aldosterone system - Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) - Acute respiratory distress syndrome (ARDS) - Immune response - Cardiovascular system - Myocardial injury - Cytokine storm

Resumo

COVID-19: relação entre a enzima conversora de angiotensina 2, sistema cardiovascular e resposta imune do hospedeiro

A doença de coronavírus 2019 (COVID-19) causa síndrome respiratória aguda grave devido ao coronavírus 2 (SARS-CoV-2) e pode ser particularmente prejudicial para pacientes com doença cardiovascular subjacente (DCV) e é uma causa de morbidade e mortalidade significativo em todo o mundo. O vírus infecta as células hospedeiras através dos receptores da enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) e sua internalização do complexo nessa célula. O ACE2 é um componente enzimático chave do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), degradando a angiotensina (Ang) II, um peptídeo com múltiplas ações que promovem DCV e gerando Ang- (1-7), que antagoniza os efeitos da Ang II. Além disso, evidências experimentais sugerem que o bloqueio do SRAA por inibidores da ECA e antagonistas dos receptores Ang II tipo 1 aumenta a ECA2, o que em parte contribui para o benefício desses pacientes. Este vírus leva a doenças pulmonares, causando lesão miocárdica aguda e danos crônicos ao sistema cardiovascular. Essa lesão do miocárdio ocorre na fase mais grave do COVID-19; mas ainda assim, o mecanismo fisiopatológico da lesão não foi esclarecido. Portanto, atenção especial deve ser dada à proteção cardiovascular durante o tratamento para COVID-19. A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma doença clínica de alta mortalidade e a ECA2 tem um efeito protetor sobre esse tipo de lesão pulmonar aguda. Pesquisas atuais mostram que o mau prognóstico dos pacientes com COVID-19 está relacionado a fatores como sexo masculino, idade > 60 anos, doenças subjacentes: hipertensão, diabetes e DCV, SDRA secundária e outros fatores relevantes. Embora os dados sejam limitados, os possíveis mecanismos de lesão do miocárdio incluem entrada viral direta através do receptor da membrana ACE2 e toxicidade das células hospedeiras, lesão de miócitos relacionados à hipóxia e síndrome de liberação de citocinas. mediados pelo sistema imunológico, são necessários mais estudos para esclarecer o mecanismo da cardiotoxicidade e sua prevenção.

Este artigo atualiza o conhecimento atual da biologia da SARS-CoV-2 e os possíveis mecanismos de lesão do miocárdio devido a toxicidades virais e respostas imunes do hospedeiro.

Palavras-chave: COVID-19 - SARS-CoV-2 - Sistema renina-angiotensina-aldosterona - Enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) - Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) - Resposta imune - Sistema cardiovascular - Lesão do miocárdio - Tempestade de citocinas

Introducción

La enfermedad del coronavirus-2019 (COVID-19: *coronavirus disease of 2019*) es una dolencia infecciosa, causada por el virus homónimo, que provoca el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2

(SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), extendiéndose por todo el mundo como una pandemia grave¹⁻³.

Se identificó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan¹, capital de la provincia de Hubei, en la República Popular China, al reportarse casos de un

Estructura viral

grupo de personas enfermas con un tipo de neumonía desconocida. Los individuos afectados tenían vinculación con trabajadores del Mercado Mayorista de Mariscos del Sur de China de Wuhan⁴⁻⁶. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció a COVID-19 como una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020⁷.

Las características del SARS-CoV-2 que distinguen particularmente esta enfermedad de la influenza son una tasa de transmisión más alta combinada con un mayor riesgo de mortalidad por COVID-19, especialmente, debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)^{1-3,8}. Si bien la principal causa de mortalidad por COVID-19, particularmente en adultos mayores y aquellos con sistemas inmunes comprometidos, es la insuficiencia respiratoria; una importante cantidad de pacientes exhiben patologías cardiovasculares que incluyen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y accidentes cerebrovasculares^{5,8-13}.

Las infecciones virales dependen de la entrada celular del virus que utiliza la maquinaria celular del huésped para replicar múltiples copias virales, que posteriormente son eliminadas por la célula huésped, diseminándose. Ahora se sabe que los coronavirus, como el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV-1, usan la proteína huésped: enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) como co-receptor para obtener la entrada intracelular en los pulmones y el cerebro¹⁴⁻¹⁸. ECA2 es una peptidasa unida a la membrana con la mayoría de la proteína que comprende el NH₂-dominio peptídico terminal que incluye el sitio catalítico orientado extracelularmente¹⁴⁻¹⁶. Las complicaciones cardiovasculares y el enfoque en la ECA2, como el co-receptor para SARS-CoV-2, así como la aparente confusión en la literatura entre los componentes ECA y ECA2 del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), han impulsado esta actualización, revisándose el conocimiento actual de la biología del SARS-CoV-2 y los posibles mecanismos de lesión miocárdica debido a toxicidades virales y respuestas inmunes del huésped.

El coronavirus-2019 es un virus con una envoltura y un genoma de ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla de sentido positivo como material genético y no replicándose usando ácido desoxirribonucleico (ADN) intermedio, monocatenario y no segmentado⁴.

Pertenecen al Grupo IV de la clasificación de Baltimore¹⁹. Es un grupo de virus que pueden ser inmediatamente traducidos por la célula huésped. La replicación tiene lugar principalmente en el citoplasma y no es tan dependiente del ciclo celular como en los virus ADN²⁰.

Las partes que conforman la estructura general de los coronavirus (Figura 1) son la envoltura y la nucleocápside como en todos los virus animales²¹.

La cápside o cápsida vírica es una estructura proteica formada por una serie de monómeros llamados capsómeros. En el interior de esta cápside se encuentra el material genético del virus. Cada capsómero puede estar constituido por una o varias proteínas distintas. El término nucleocápside se refiere al material genético envuelto en su cápside²¹.

En el caso de los coronavirus, en la envoltura se encuentra una glucoproteína de membrana (M) de 20 a 35 kDa, que forma una matriz en contacto con la nucleocápside. Además se encuentra en la envoltura la glucoproteína *spike* (S), de 180 a 220 kDa²², que forma las espículas, espigas o peplómeros responsables de la adhesión a la célula huésped con alta afinidad de 15 nM²³ (Figura 1). En el caso específico del coronavirus SARS-CoV-2, un dominio de unión para receptores definidos en sus espículas dirigen la adherencia del virus a su receptor celular: la ECA2²⁴. O sea, la proteína S, una proteína clave en el virus, facilita la entrada viral en las células objetivo mediante la unión de su unidad de superficie: S1, al receptor ECA-2 en la célula huésped^{14,15,25}, seguido de la escisión por la proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie de las células del huésped: TMPRSS2 (*Transmembrane Protease Serine 2*)^{14,26,27}. La escisión o clivaje de la proteína S a lo largo de los sitios difásicos de argi-

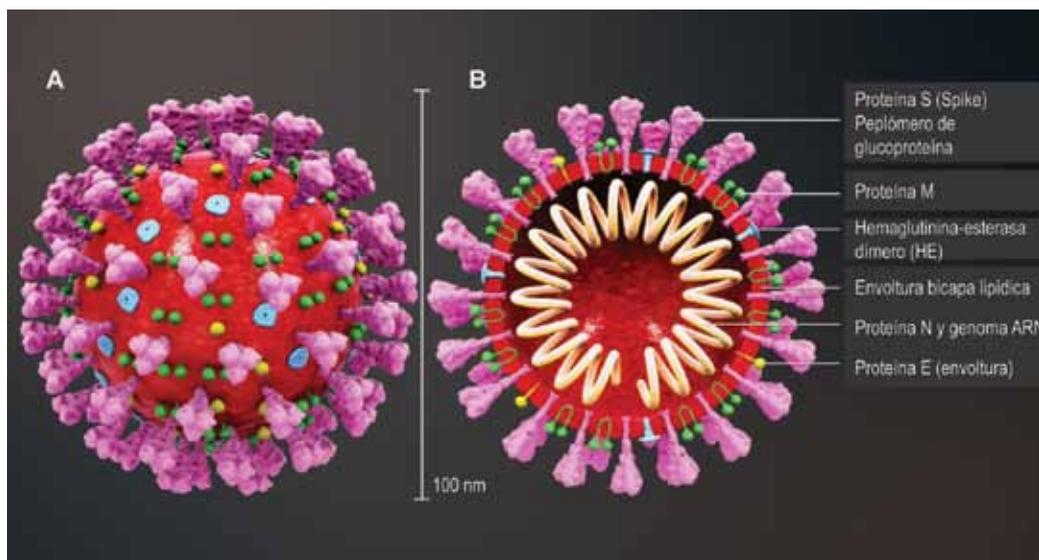


Figura 1. A. Ilustración que representa la morfología ultraestructural de los coronavirus. Las espículas que adornan la superficie externa del virus, imparten el aspecto de una corona que rodea al virus, observado al microscopio electrónico. B. En esta vista esquemática de sección transversal se describen los componentes y proteínas que son parte de la estructura viral: las proteínas E (*envelope*: envoltura), S (*spike*: espiga), N (nucleocápside) y M (membrana), ubicadas en la superficie externa del coronavirus. Diámetro: 100 nm.

el mecanismo fisiopatológico de la lesión no fue esclarecido. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a la protección cardiovascular durante el tratamiento para COVID-19.

Importancia de ECA2

Fisiología del SRAA

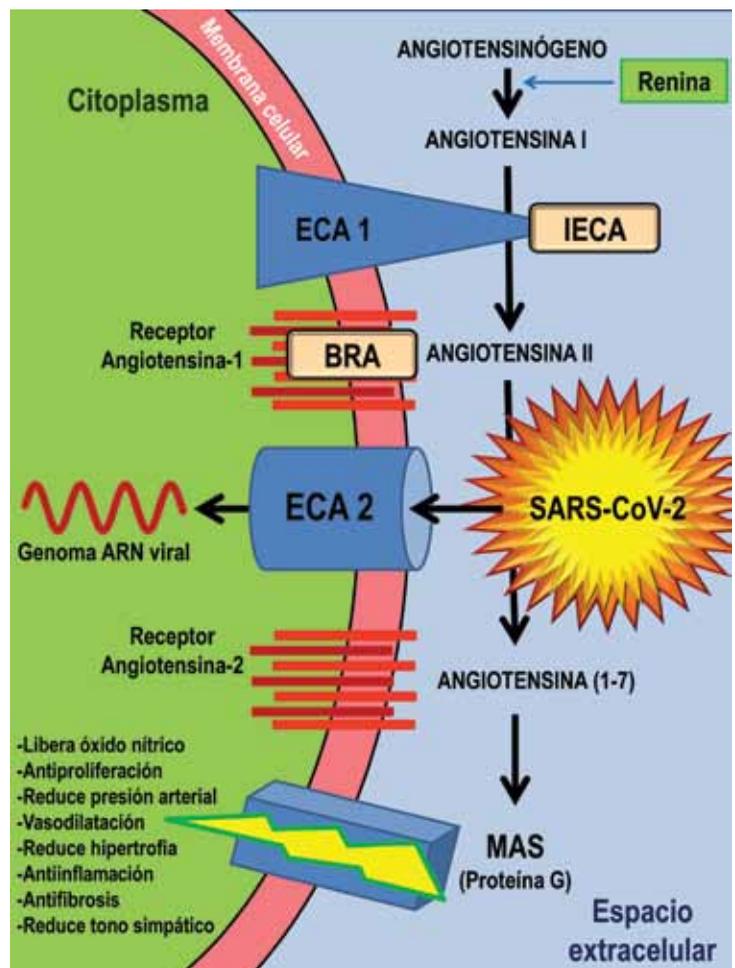
El SRAA es un sistema fundamental de regulación de la homeostasis de la fisiología humana (Figura 2)³². La vía angiotensinógeno-renina-Ang I-ECA-Ang II-receptor de Ang II tipo 1 (AT1)-aldosterona es el eje SRAA clásico, que desempeña un papel decisivo en la regulación; mientras que la vía angiotensinógeno-renina-Ang I-ECA-Ang II-ECA2-Ang-(1-7)-receptor del protooncogen MAS es el eje del SRAA que actúa como contrarregulador, desempeñando un papel cardioprotector³³. El papel principal del eje SRAA clásico es realizar una acción permisiva y potenciadora del sistema nervioso simpático, causando vasoconstricción, aumento de la presión arterial y promover inflamación, fibrosis e hipertrofia miocárdica. El eje regulador negativo mediado por la ECA2 puede antagonizar estos efectos. En el sistema SRAA, un mismo componente puede producir efectos fisiológicos opuestos a través de diferentes vías, y así, diferentes componentes también pueden estar unidos por diferentes vías para tener el mismo efecto fisiológico. Este balance flexibiliza la respuesta del organismo para responder de manera rápida y coordinada a estímulos específicos a un área determinado, jugando un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis.

La ECA2 se descubrió en el año 2000 y es un homólogo de la ECA³⁴. A pesar de las similitudes entre ambas, las funciones de ECA y ECA2 son completamente diferentes. ECA2 es activa en la mayoría de los tejidos y se distribuye ampliamente en el corazón, riñones, pulmones y testículos³⁴⁻³⁷, y se encuentra ampliamente presente en células epiteliales alveolares pulmonares y en células epiteliales del intestino delgado, así como en células endoteliales arteriales y venosas y en células del músculo liso arterial. La capa de células basales epidérmicas de la piel y la capa basal del epitelio escamoso no queratinizado de la mucosa nasal, oral

Figura 3. Representación esquemática del sistema renina-angiotensina que muestra el mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y de los bloqueantes del receptor a la angiotensina II (BRA), y el mecanismo infeccioso de SARS-CoV-2 a través de la ECA2. La renina convierte al angiotensinógeno en angiotensina (Ang) I, que posteriormente se convierte en Ang II por la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Ang II se convierte en Ang-(1-7) a través de la ECA2. Ang-(1-7) se une al receptor Mas (Mas-R) para ejercer acciones antiinflamatorias, antifibróticas, antiproliferación, vasodilatadoras, estimula la liberación de óxido nítrico y reduce la presión arterial. El SARS-CoV-2 se une a ECA2 para estimular la internalización de ambos, eliminando la ECA2 de esta vía.

y nasofaríngea tienen, también, expresión de ECA2. Esta enzima se presenta más fuertemente en las células epiteliales de tipo II. Los túbulos glomerulares muestran un nivel bajo de ECA2, las células endoteliales y mesangiales de los glomérulos renales no expresan ECA2, las células de Kupffer, así como, los hepatocitos, el bazo, el timo, los ganglios linfáticos, la médula ósea y los linfocitos B y T y los macrófagos no muestran actividad de ECA2^{38,39}. La actividad tisular de ECA2 es mayor que su actividad plasmática (intracelular)⁴⁰. Su actividad no puede ser inhibida por los tradicionales inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)³⁴; pero sí tiene una alta afinidad por Ang II⁴¹, y su eficiencia catalítica para la Ang II es 400 veces mayor que la de Ang I (Ang I). La ECA2 puede mostrar diferencias en diferentes edades y sexos^{42,43}.

Por otra parte, la ECA2 al degradar Ang II y generar Ang-(1-7), ejerce la regulación negativa a través de las acciones del receptor Mas, que está acoplado a proteínas G y posee acciones contrarias a la Ang II. Este receptor está codificado por el protooncogen Mas y en un inicio fue identificado *in vivo* por sus propiedades tumorales; posteriormente, se caracterizó como un protooncogen que codifica una proteína con 7 dominios transmembrana hidrofóbicos, que constituye el receptor Mas. La presencia de este receptor ha sido detectada en corazón, aparato reproductor, riñones, cerebro y vasos sanguíneos,



presentando acciones cardioprotectoras.

La importancia del heptapéptido Ang-(1-7) en el SRAA radica en que sus efectos son antagónicos a los de Ang II, provocando vasodilatación, diuresis y natriuresis (Figura 3). El descubrimiento de la ECA2, que convierte Ang II en Ang-(1-7), y de los receptores específicos de Ang-(1-7) que son codificados por el protooncogen Mas y pertenecen a la familia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR: *G protein-coupled receptors*), contribuyen a la génesis de un nuevo concepto del SRAA⁴⁴. Según este nuevo concepto el SRAA tendría dos tipos de acciones: una vasoconstrictora y proliferativa mediada por Ang II y otra vasodilatadora y antiproliferativa mediada por Ang-(1-7). A pesar de que numerosos trabajos han demostrado que la Ang-(1-7) actúa específicamente sobre receptores Mas, los antagonistas de receptores AT₁ y AT₂ son capaces de bloquear algunos efectos de Ang-(1-7). Esto avala la hipótesis de que la Ang-(1-7) podría actuar en forma indirecta sobre los receptores AT₁ y AT₂ a través de una interacción con el receptor Mas (entrecruzamiento de acciones). En este sentido se ha demostrado la formación de heterodímeros entre receptores AT₁ y receptores Mas, y que la coexpresión de estos receptores disminuye la señal de los AT₁, y por lo tanto, la potencia y eficacia de la Ang II^{45,46}.

Fisiopatología de COVID-19

El tejido pulmonar tiene una alta actividad del SRAA y es el sitio principal de síntesis de Ang II, siendo ésta un efectivo vasoconstrictor pulmonar.

El SRAA se activa durante la hipoxia. La Ang II no sólo puede promover la respuesta de crecimiento de las células vasculares del músculo liso, sino también promover directamente la remodelación vascular y prevenir la neumonía y las derivaciones relacionadas con la lesión pulmonar⁴⁷. Sin embargo, la Ang II también puede promover la aparición de edema pulmonar y afectar la función pulmonar⁴⁸. El SDRA es la forma más grave de lesión pulmonar aguda. Se caracteriza principalmente por una mayor permeabilidad vascular pulmonar y edema pulmonar. A menudo es inducida por sepsis, aspiración y neumonía (incluida la causada por el SARS-CoV-2, la gripe aviar y los virus de la gripe humana). Es una enfermedad clínica de alta tasa de mortalidad. En 2005, Imai y colaboradores⁴⁸ confirmaron el efecto protector de ECA2 en la lesión pulmonar aguda. La ECA2 se expresa altamente en el pulmón. La proteína ECA2 en un modelo de ratón inducida por gas ácido inhalado se redujo significativamente, mientras que el nivel de ECA se mantuvo estable. La inhalación de gas ácido aumentó significativamente los niveles de Ang II en el pulmón y el plasma de los ratones de tipo salvaje, y los niveles de Ang II en el pulmón y el plasma de ratones *knockout* (ratón modificado por ingeniería genética para que uno o más de sus genes estén inactivados mediante una técnica llamada bloqueo de genes) ECA2 inducidos por ácido (ECA2 KO) aumentaron aún más. El tratamiento con proteína recombinante humana ECA2 (rhECA2) podría

reducir los niveles plasmáticos de Ang II y reducir la lesión pulmonar aguda en ratones ECA2 KO y ratones de tipo salvaje. Se observó un fenómeno similar en un modelo de ratón con sepsis. Los estudios han demostrado, además, que Ang II juega un papel en la lesión pulmonar aguda a través del receptor AT₁.

ECA2 también es uno de los principales receptores de la invasión de SARS-CoV en el cuerpo humano⁴⁹, siendo desconcertante que la infección por SARS-CoV conduce a una neumonía altamente letal en comparación con otros síntomas de resfriado común después de otras infecciones por coronavirus. Los investigadores descubrieron que los ratones de tipo salvaje tratados con proteína S (espiga) de SARS recombinante o infectados con SARS-CoV evidenciaron una expresión de ECA2 significativamente reducida en los pulmones. Estos ratones mostraron una mayor gravedad de las condiciones patológicas en la lesión pulmonar aguda⁴⁹.

La proteína S de unión del coronavirus SARS-CoV-2 usa el mismo factor de unión celular (ECA2) que el SARS-CoV y usa la proteasa celular TMPRSS2 para su activación. Los medicamentos existentes y clínicamente aprobados dirigidos contra TMPRSS2 inhiben la infección por SARS-CoV-2 de las células pulmonares¹⁴.

De esta forma la proteína vírica S encaja en la ECA2 como una *llave en una cerradura*.

La unión de ambas proteína abre literalmente las compuertas celulares para que el virus pueda penetrar y duplicarse en su interior^{50,51}. La maquinaria celular humana confunde el ARN vírico con el material genético propio provocando que desarrolle proteínas virales como si se tratasen de proteínas humanas (Figura 4)^{50,51}.

En cuestión de horas hay millones de copias de ARN viral que se van multiplicando hasta acabar con las membranas de la célula en cuestión y disponerse a infectar otras⁵².

Los pacientes con SDRA por COVID-19 y los pacientes con SARS tienen una fisiopatología típica de SDRA pulmonar⁵³.

Factores de riesgo para el pronóstico de COVID-19

En Wuhan, China durante el brote temprano de COVID-19, en 2 análisis epidemiológicos, uno de Chen y col.⁵⁴ de 99 pacientes y otro de Wang y col.¹ de 138 pacientes, mostraron que la edad promedio de los pacientes era cercana a los 56 años y que la incidencia de infecciones en los hombres era mayor que en las mujeres.

Casi la mitad de los casos se complicaron por enfermedades crónicas subyacentes: hipertensión arterial (HTA), diabetes, enfermedad cardiovascular (ECV), etc.

Un análisis retrospectivo realizado por Yang y col.⁵⁵ de 52 casos de pacientes gravemente enfermos en Wuhan sugirió que los pacientes gravemente enfermos eran principalmente personas de mediana edad y ancianos, dos tercios eran hombres, dos tercios desarrollaron SDRA y aproximadamente el 40% tenían enfermedades subyacentes. La tasa de letalidad total de 28 días alcanzó el 61,5%.

El Grupo de expertos en tratamiento médico de China

CORAZON	<ul style="list-style-type: none"> -Antihipertrófico -Antifibrótico -Vasodilatación de las arterias coronarias -Antiarrítmico -Antiproliferativo (miocitos) -Antiaterosclerosis -Inhibe remodelación cardíaca
VASOS SANGUINEOS	<ul style="list-style-type: none"> -Vasodilatación (potenciación de bradicininas y liberación de óxido nítrico) -Antiproliferativo (células de músculo liso vascular) -Antitrombótico -Antiaterosclerosis
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	<ul style="list-style-type: none"> -Favorece el reflejo barorreceptor -Reducción del tono del sistema nervioso simpático -Estimula la liberación de vasopresina -Reducción de la presión arterial
RIÑON	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibe liberación de aldosterona -Inhibe liberación de hormona antidiurética -Diurético/natriurético -Regulación de reabsorción agua y Na+ -Aumento del flujo sanguíneo renal

Figura 4. Acciones fisiológicas de la angiotensina-(1-7) sobre miocardio, vasos sanguíneos, sistema nervioso central y riñón.

para COVID-19⁸ publicó los datos de 1099 pacientes con dicha enfermedad. Los pacientes en el grupo severo no sólo tenían mayor edad que los del grupo no severo, sino también padecían enfermedades crónicas subyacentes⁸. Otro análisis, recientemente publicado, por el Centro Chino para el Control y Prevención de Enfermedades, evaluando 72.314 casos de COVID-19⁵⁶, sobre las características epidemiológicas, sugiere que las muertes ocurren principalmente en pacientes mayores de 60 años, con una mayor tasa de mortalidad en hombres que en mujeres y una mayor tasa de mortalidad en pacientes con enfermedades subyacentes. Combinando los resultados de los estudios existentes, podemos concluir que los hombres mayores de 60 años con enfermedades crónicas subyacentes (HTA, diabetes, ECV, etc.), y SDRA secundario conllevan factores de riesgo que afectan el pronóstico de COVID-19. La mortalidad está directamente relacionada con estos factores de riesgo.

La Ang II promueve la aterosclerosis en el sistema cardio-

vascular y promueve la inflamación, el estrés oxidativo y la migración de las células endoteliales y las células del músculo liso vascular⁵⁷, así como también se manifiesta en enfermedades como HTA, diabetes, ECV, etc.

La ECA2 juega un papel vital en el SRAA, presentando un efecto protector sobre muchas enfermedades que tienen una expresión reducida de ECA2, como HTA, diabetes y ECV, porque antagoniza el papel de la Ang II³².

La activación de SRAA es un mecanismo fisiopatológico importante tanto de la HTA como en la ICC y otras ECV, siendo los bloqueadores de SRAA ampliamente utilizados. El efecto antihipertensivo y reductor de la postcarga del ventrículo proviene, por un lado, de la reducción del papel de la Ang II y por el otro de la capacidad de los IECA y de los bloqueadores del receptor AT₁ (BRA) para aumentar los niveles circulantes de Ang-(1-7)⁵⁸. Los estudios han demostrado que el mecanismo de protección de ECA2 contra la HTA e ICC, probablemente, se logra mediante la degradación de la Ang II⁵⁹. Varios estudios entre ellos los realizados por Ferrario y col.⁶⁰ mostraron que los niveles de ECA2 aumentaron en 4,7 y 2,8 veces cuando la presión arterial disminuyó después de aplicar un IECA (lisinopril) y un BRA (losartán) en ratas. ECA2 afecta no solo el desarrollo de la HTA y la ICC, sino que también afecta potencialmente su respuesta al tratamiento. En ratas hipertensas con bloqueo espontáneo del SRAA, la inhibición de los efectos vasculares de la Ang-(1-7) puede reducir la respuesta antihipertensiva a estos fármacos⁵⁸. El tratamiento de infusión con Ang-(1-7) en animales experimentales han demostrado que puede mejorar significativamente la función endotelial vascular e inhibir el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en ratones KO transgénicos con eliminación de apolipoproteína E (ApoE KO) que recibieron dietas aterogénicas con alto contenido de grasa⁶¹. En 2010, Thomas y col.⁶² proporcionaron evidencia directa de la aparición y desarrollo de ECA2 en placas ateroscleróticas. También se descubrió que el bloqueo del SRAA podría prevenir la aterosclerosis en ratones con doble desactivación de ApoE/ECA2. Este estudio proporcionó la base sobre un tratamiento de IECA combinado con ECA2 para reducir la aterosclerosis. ECA2 también puede antagonizar la fibrosis cardíaca y la remodelación ventricular causadas por los efectos a largo plazo de la Ang II. En 2009, Kassiri y cols.⁶³ y en 2010, Wysocki y cols.⁶⁴, entre otros, aportaron pruebas contundentes de los roles directos de ECA2 y Ang-(1-7) en la expresión y regulación de la remodelación ventricular. En la nefropatía diabética, la reducción de la ECA2 tubular renal se asocia con proteinuria y daño tubular⁶⁵, y una mayor disminución de la ECA2 agravaría el daño renal⁶⁶. En 2010, Oudit y col. demostraron que la ECA2 recombinante humana puede reducir la presión arterial, mientras reduce el daño renal⁶⁷.

Si bien, la ECA2 proporciona una vía para que el virus SARS-CoV-2 ingrese al cuerpo, aumentando la posibilidad de infección viral; sin embargo, los IECA no afectan directamente la actividad de ECA2. El uso de IECA aumentando la actividad de ECA2 se ha demostrado en

experimentos con animales. Este uso mixto mejora la protección cardiovascular. Basados en varios reportes, entre ellos los de Fang y col. y de De Simone en la declaración de posición del Consejo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC: *European Society of Cardiology*) sobre hipertensión con IECA y BRA, no se considera apropiado que los pacientes con COVID-19 interrumpan la toma de los bloqueadores de SRAA (tanto los IECA como los BRA) a largo plazo^{68,69}. Para determinar si estos fármacos (IECA/BRA) pueden usarse en pacientes que carecen de indicaciones tradicionales, se necesitan más estudios controlados prospectivos que proporcionen evidencia para una toma de decisión.

El pronóstico de COVID-19 está relacionado con la edad y el sexo. Se ha evidenciado que la expresión de ECA2 disminuye con el aumento de la edad. Además, la expresión de ECA2 es mayor en los jóvenes que en las personas de edad avanzada y mayor en las mujeres que en los hombres^{70,71}. Se requiere más investigación para verificar la relación entre género y pronóstico.

El pronóstico de pacientes gravemente enfermos con COVID-19 puede estar relacionado con la disminución de la actividad de ECA2 en pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas subyacentes. La infección por SARS-CoV-2 reduce la actividad de ECA2 y la formación de Ang-(1-7), exacerbando aún más los mecanismos fisiopatológicos y desequilibrando la relación Ang II/ECA2 (Figura 5).

Relación ECA2 y sistema cardiovascular

Se desconoce el grado en que el SARS-CoV-2 infecta al sistema cardiovascular (miocardio y vasos) una vez que ingresa a la circulación, y su potencialidad en provocar una miocarditis asociada con COVID-19^{2,8,13}. De hecho, se desconoce el impacto del SARS-CoV-2 en el sistema cardiovascular, aparte del compromiso pulmonar. Los tejidos o células cardiovasculares que expresan ECA2 tienen un riesgo potencial de infección por SARS-CoV-2; sin embargo, otros factores, incluida la expresión de las proteasas del huésped que promueven la infección, también son necesarios para el ingreso del virus al huésped^{28,29}. En pacientes con ECV subyacente, la pérdida de ECA2 por la internalización inducida por el SARS-CoV-2 podría predecir que exacerbaría de forma aguda la ECV, y quizás a largo plazo⁷².

En el miocardio, ECA2 es la ruta principal del metabolismo de la Ang II y la generación de Ang-(1-7), pudiendo la pérdida de esta carboxipeptidasa comprometer la función cardíaca además de la infección viral⁷²⁻⁷⁹. ECA2 se expresa altamente en el epitelio tubular renal, y la pérdida de la enzima puede contribuir a un transporte de sodio alterado conduciendo a un aumento en el volumen y la presión sanguínea, así como a efectos agudos y crónicos sobre la lesión renal^{23,74,76,79-81}. Sobre la base de estudios sobre el SARS-CoV y los informes recientes de la presencia de carga viral en el tronco encefálico

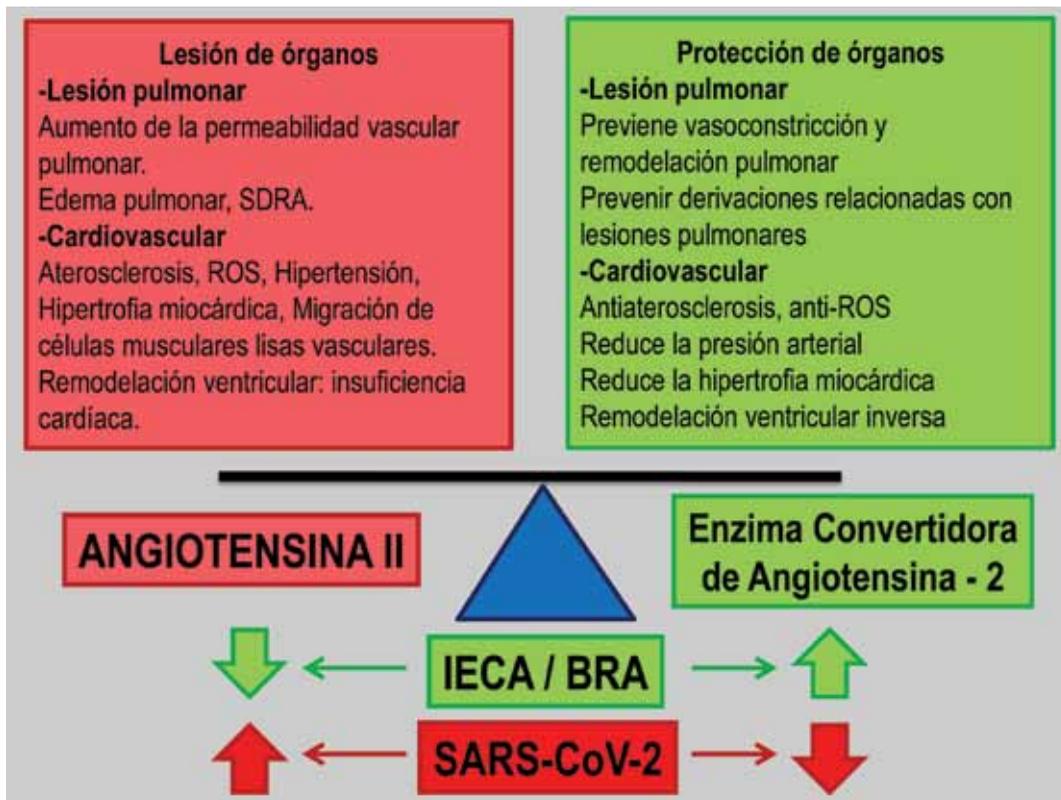


Figura 5. Balance en la relación entre angiotensina II (Ang II) y la conversión de angiotensina-(1-7) por la acción de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ECA2), evidenciando el papel de ECA2 en la protección de órganos y la acción del virus SARS-CoV-2 al remover la ECA2.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. BRA: bloqueante del receptor de angiotensina II tipo 1. SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda. ROS: especies reactivas de oxígeno.

con el SARS-CoV-2, puede producirse una transferencia similar de virus al cerebro por ECA2 a través de la internalización y el transporte por varios nervios craneales^{12,82}. Ciertamente, la muerte celular neuronal como resultado de una infección viral interrumpiría estas funciones vitales¹². Además, la pérdida de ECA2 en los centros cerebrales que regulan el sistema cardiovascular puede afectar la regulación adecuada del sistema nervioso autónomo, tanto en referencia a la presión sanguínea como a la respiración¹⁶. La pérdida de ECA2 en el tronco encefálico puede facilitar un aumento del impulso simpático, alteraciones en el barorreflejo y exacerbación de la HTA^{74,83}. La expresión reducida de ECA2 en la vasculatura también puede promover la disfunción endotelial y la inflamación y exacerbar la aterosclerosis y la diabetes existentes^{74,72,84-87}. Una pérdida de ECA2 pulmonar puede exacerbar tanto la HTA como la hipertensión pulmonar, además, del estrés respiratorio (SDRA) y de la fibrosis después de la infección viral^{15,48,88}. La disminución de la superficie celular de ECA2 puede contribuir a la inflamación generalizada observada con COVID-19⁸⁹.

Un aumento de ECA2 en la circulación para disminuir la relación Ang II/Ang-(1-7) (Figura 5) podría mejorar la lesión orgánica inducida por el SARS-CoV-2, como el SDRA, y atenuar la posterior infección viral de otros tejidos. Sin embargo, la infusión de ECA2 puede disminuir la Ang II circulante y aumentar los niveles de Ang-(1-7) en la medida en que podría producirse una desregulación de la presión arterial que conduzca a hipotensión relativa en pacientes con COVID-19 en etapas posteriores de la enfermedad, incluido el *shock* séptico o el cardiogénico⁹⁰. Los estudios experimentales generalmente apoyan el conocimiento de que el bloqueo del SRAA estimula la expresión y/o actividad de ECA2, aunque parece que hay respuestas diferenciales entre los BRA frente a los IECA, así como respuestas que dependen de los diversos tejidos. En ratas macho de la cepa Lewis normotensas y en hipertensas, se encontraron que el losartán (BRA) aumentó la actividad de la ECA2 cardíaca de dos a tres veces^{60,74,81}; informándose un aumento similar (~ 2 veces) con eprosartán (BRA) en ratas con ICC⁹¹. Sin embargo, lisinopril (IECA) no logró aumentar la actividad de ECA2 cardíaca (en cepas Lewis) o se estimuló en menor medida que losartán, a pesar de que ambas drogas redujeron en forma similar la presión arterial^{60,74,81}. Los niveles de Ang-(1-7), tanto plasmático como cardíaco, fueron proporcionales al aumento de la actividad de ECA2 después del tratamiento con losartán en las ratas Lewis⁶⁰. Burchill y col.⁹² encontraron que el ramipril (IECA) redujo la actividad cardíaca ECA2 a nivel del grupo de control en un modelo de rata de lesión renal aguda (IRA). Wang y col.⁹³ mostraron recientemente que varios BRA (olmesartán, losartán, valsartán, candesartán, telmisartán e irbesartán) aumentaron la proteína ECA2 en un grado similar (~ 2 veces) en los corazones de los ratones con constricción de aorta. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), los niveles urinarios de ECA2 (un índice de expresión tu-

bular renal) en aquellos tratados con IECA o BRA fueron similares al grupo no tratado⁹⁴. Además, Lely y col.⁹⁵ no encontraron ningún efecto del tratamiento con IECA en la expresión de la proteína ECA2 en muestras de biopsia renal de pacientes con diversas patologías renales, así como en receptores de trasplante de riñón.

Keidar y col.⁹⁶ informaron que espironolactona (antagonista de mineralocorticoide) aumentó la actividad de ECA2 cuatro veces en los macrófagos derivados de monocitos de pacientes con ICC; sin embargo, la espironolactona no logró aumentar significativamente la ECA2 cardíaca en la ICC experimental⁹¹. Además del bloqueo SRAA, los estudios experimentales revelan que las estatinas también aumentan la expresión de ECA2. Tikoo y col.⁸⁶ informaron un aumento en la proteína ECA2 tanto en el corazón como en el riñón (~ 2 veces) de conejos ateroscleróticos tratados con atorvastatina que se asoció con modificaciones epigenéticas del gen ECA2. El tratamiento con fluvastatina mejoró significativamente los efectos de la insulina para aumentar la expresión de la proteína ECA2 cardíaca en ratas diabéticas⁹⁷. Hasta donde sabemos, no se ha establecido la influencia de los tratamientos BRA o IECA combinados con estatinas en la expresión de ECA2. Finalmente, el receptor γ activado por proliferador de peroxisoma (PPAR- γ) también puede influir en la expresión de ECA-2. Rosiglitazona (agonista del PPAR- γ) aumentó dos veces los niveles de proteína ECA2 en la aorta de ratas hipertensas después de la coartación aórtica⁹⁸. En 2011, el grupo de trabajo de Oudit y col.⁹⁹ comprobaron que telmisartán (BRA y agonista parcial del PPAR- γ) aumentó la expresión de la proteína ECA2 en la aorta, atenuando la hipertrofia aórtica ratas hipertensas. Se desconoce el grado en que los BRA con acciones agonistas del PPAR- γ como telmisartán e irbesartán exhiben un mayor efecto sobre la expresión de ECA2 en diferentes tejidos, aunque Wang y col.⁹³ no encontraron diferencias en el aumento de ECA2 cardíaco entre seis BRA diferentes que incluyeron telmisartán e irbesartán.

La influencia del bloqueo de SRAA sobre la ECA2 pulmonar no se ha evaluado totalmente, pero el tratamiento con IECA y BRA podría mejorar los resultados en pacientes con SDRA⁹¹.

En un modelo de SDRA inducido por lipopolisacáridos (LPS), losartán mejoró la función pulmonar y la inflamación¹⁰⁰. El tratamiento con losartán se asoció con una mayor actividad de ECA2 en el líquido de lavado broncoalveolar (LLBA) en comparación con la de los controles tratados con BRA; losartán redujo la actividad de ECA2 en un 50% en el grupo de control ventilado⁹³.

También se desconoce el efecto de los BRA o los IECA en la expresión de las proteasas en la célula huésped que facilitan la unión con la proteína S y la entrada de SARS-CoV-2. Los BRA aumentan sustancialmente los niveles circulantes de Ang II que surgen de la desinhibición de la liberación de renina renal, y no está claro si los niveles más altos de Ang II compiten por la unión de SARS-CoV-2 a la ECA2.

En 2009, Jia y col. han informamos que la proteína S del

SARS-CoV no atenuó la hidrólisis de Ang II a Ang-(1-7) por la ECA2 soluble, por lo que puede ser poco probable que Ang II u otros sustratos peptídicos interferirían directamente con la unión e internalización de SARS-CoV-2¹⁰¹. La información del compromiso cardiovasculares de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en este punto temprano es bastante limitado. Liu y col.¹² informaron recientemente que los niveles circulantes de Ang II fueron significativamente más altos en pacientes con COVID-19 que en los controles sanos que serían consistentes con una menor actividad de ECA2. Además, los niveles plasmático de Ang II se correlacionaron significativamente tanto con la carga viral en el LLBA como con la función pulmonar en pacientes con SARS-CoV-2¹². Por lo tanto, como lo sugirieron Liu y col., no se puede determinar si se produce una interacción directa entre Ang II y ECA2 o si los cambios en la función pulmonar o cardíaca en estos pacientes alteran la expresión del SRAA. Sin embargo, este estudio clínico comprendió solo 12 pacientes y no se determinaron los niveles circulantes de ECA2 ni ECA¹². Además, un aumento en la circulación de Ang II puede reflejar cambios en varios componentes del SRAA en lugar de únicamente una reducción en la actividad de ECA2 (Figura 1).

Esencialmente no hay datos clínicos sobre cómo los IECA o los BRA pueden afectar la vía ECA2-Ang-(1-7) en pulmón, corazón o cerebro. Por lo tanto, se necesitan con urgencia datos adicionales sobre los efectos de IECA y BRA sobre la enfermedad pulmonar humana y la expresión de SRAA, particularmente la respuesta del eje del receptor ECA2-Ang-(1-7)-Mas. Ang-(1-7) en sí mismo puede potencialmente servir como una novedosa terapéutica para tratar COVID-19. Tanto en el SDRA inducido por LPS como por ácido con ventilación de alto estiramiento, la infusión de Ang-(1-7) mejoró la oxigenación, redujo la respuesta inflamatoria aguda y la fibrosis tisular posterior^{100,102}.

Es bien sabido que la regulación previa de la vía ECA2-Ang-(1-7) del SRAA contrarregula los efectos proinflamatorios y profibróticos del eje del receptor ECA-Ang II-AT₁ en modelos experimentales de HTA y ECV^{73,74,76,78}. De hecho, los estudios experimentales demuestran que la vía ECA2-Ang-(1-7) media algunos de los efectos beneficiosos de IECA y BRA en estas enfermedades, incluida una mejor regulación del control autónomo de la presión arterial^{72,74,76,78}, aunque los datos en humanos siguen siendo limitados. La evidencia experimental hasta la fecha sugiere fuertemente que Ang II puede promover una lesión pulmonar aguda y SDRA inducida por coronavirus, incluidos SARS-CoV, SARS-CoV-2 / COVID-19, y posiblemente en MERS-CoV^{15,48,100}.

La información particularmente relevante incluye el estado del SRAA al inicio del estudio, durante y después de la infección y durante la progresión de COVID-19 y después de la recuperación. Se requieren evaluaciones exhaustivas del complemento completo de los componentes SRAA a lo largo de esta línea de tiempo, particularmente en concierto con el manejo médico del

paciente durante las diferentes fases de la enfermedad, para establecer si el receptor ECA-Ang II-AT₁ versus ECA2-Ang-(1-7).

Se requieren ensayos clínicos para comprender mejor el impacto del tratamiento con los IECA y los BRA (así como los bloqueadores de estatinas y aldosterona), que se sabe que son altamente efectivos para mitigar el impacto de la HTA y la diabetes en el corazón, los riñones y la vasculatura, en tasas de infección y gravedad de la enfermedad, para dirigir directamente nuestra comprensión de los mecanismos de lesión propuestos. Además, se requieren métodos precisos, rigurosos y apropiados para caracterizar correctamente el fenotipo SRAA, ya sea en pacientes con COVID-19 o en animales en estudios experimentales⁷². Por lo tanto, se justifica un cambio a los estudios de los roles multifacéticos del SRAA en el contexto de enfermedades infecciosas, lo que no debería ocurrir de manera aislada de los otros roles bien conocidos del sistema en la homeostasis cardiovascular, particularmente dado el reciente enfoque en el SRAA y el equilibrio de la Ang II y Ang-(1-7) en la medicina de cuidados críticos, tal como en el choque séptico^{74,90,103}.

Compromiso cardiovascular y respuesta inmune por COVID-19

El coronavirus-2019 es miembro de la familia *Coronaviridae* que causa una enfermedad predominantemente respiratoria con un amplio rango de evolución clínica, que va desde pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos (fiebre, tos, disnea, mialgias, fatiga, anosmia, ageusia, diarrea, etc.) en la gran mayoría de los contagiados, hasta la presencia, en menor proporción de pacientes, del SDRA y la insuficiencia multiorgánica, con su probable desenlace mortal^{1,2,56,104-106}. La enfermedad tiene una tasa de mortalidad variable desde >0,5% a <7% (promedio aproximado de 3,8%)¹⁰⁷, con una infectividad mayor que la del virus de la influenza¹⁰⁸.

Por su alta transmisibilidad y evidentemente alta tasa de generar complicaciones graves, COVID-19 se ha convertido en una pandemia que amenaza seriamente a la salud pública en todo el mundo, siendo las complicaciones cardiovasculares como algunas de las más importantes y potencialmente mortales consecuencias fisiopatológicas que origina COVID-19 en su presentación más severa. COVID-19 puede presentarse con insuficiencia respiratoria por neumonía y SDRA, con o sin *shock* cardiogénico¹⁰⁹⁻¹¹¹, y miocardiopatía severa que se manifiesta como insuficiencia cardíaca descompensada y dosaje de troponina marcadamente elevada¹¹¹⁻¹¹³, asociándose esta lesión cardíaca con un aumento de la mortalidad¹¹⁴. En un estudio de Shi y colaboradores que incluyeron 416 pacientes con COVID-19 positivo confirmado, la elevación de la troponina estuvo presente en el 19,7% de los pacientes durante la hospitalización y se encontró que era un factor de riesgo independiente para mortalidad hospitalaria¹¹⁴. Entre aquellos pacientes que presentan síndromes de

respuesta inflamatoria sistémica grave (SIRS) y *shock* en el contexto de COVID-19, la mayor incidencia de lesión cardíaca evidencia y manifiesta una importante relación entre la respuesta inmune al virus y el sistema cardiovascular. Además, se ha observado una alta prevalencia de enfermedad cardiometabólica preexistente entre aquellos con COVID-19 en su presentación más severa^{5,7}.

Además, aquellos pacientes con ECV preexistente sufrieron una mayor mortalidad durante la infección por COVID-19¹¹⁵. En particular, la tasa de mortalidad reportada para COVID-19 fue del 10,5% en pacientes con ECV, 7,3% en pacientes con diabetes y 6,0% en aquellos con HTA, evidenciando ser más elevadas que la tasa de mortalidad (promedio de 3-4%) observada en pacientes sin estas comorbilidades¹⁰⁵.

Existe una significativa expectativa, ya que la mayor frecuencia de comorbilidades cardiovasculares después de la resolución de COVID-19, similar a otras infecciones virales como la influenza¹¹⁶, podría desempeñar un papel en el empeoramiento de la calidad de vida y mortalidad de los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, comprender la relación entre la respuesta inmune del huésped al virus y el sistema cardiovascular será de suma importancia para el manejo de pacientes con COVID-19.

Fisiopatología de la respuesta inmune viral

La respuesta inmune del huésped a la entrada viral es importante para fundamentar que la fisiopatología en las etapas posteriores a la infección por SARS-CoV y SARS-CoV-2 resulta no sólo de la toxicidad viral directa; sino también, de la desregulación inmune y la hiperactividad^{53,117}.

Fue dificultoso conseguir un modelo animal que reproduzca la respuesta inmune humana del SDRA con la cepa original de SARS-CoV, llevando al desarrollo de cepas de SARS-CoV en ratas o ratones adaptados, capaces de replicar la enfermedad pulmonar¹¹⁸⁻¹²⁰. Por lo tanto, la mayoría de los estudios que abordan la respuesta inmune a las infecciones virales respiratorias involucran ratones infectados con una variedad de patógenos naturales y adaptados al ratón.

El proceso de invasión viral respiratoria en el cuerpo comienza con la infección de las células epiteliales de las vías respiratorias y la activación de las células dendríticas residentes en los pulmones (CDRP), mediante la adquisición del patógeno o antígenos invasores de las células epiteliales infectadas. En combinación con señales coestimuladoras adicionales, las células T se activan, proliferan y migran al sitio infectado^{121,122}. Al llegar al sitio de la infección, las células T producen y liberan citoquinas antivirales que incluyen interferón (IFN)- γ , factor de necrosis tumoral (TNF)- α e interleucina (IL)-2, quimiocinas (citoquinas quimiotácticas), incluido el ligando de quimiocinas CXCL (CXCL)-9, 10 y 11, y moléculas citotóxicas como la perforina y la granzima B¹²³. El IFN- γ y otras citoquinas efectoras inhiben directamente la replicación viral y mejoran la presentación del antígeno, mientras

que las quimiocinas liberadas por las células T activadas reclutan más células innatas y adaptativas para combatir el patógeno. La granzima B y otras moléculas citotóxicas también matan directamente a las células infectadas para eliminar el patógeno¹²⁴⁻¹²⁷.

Datos recientes de China sobre SARS-CoV-2^{10,53,54}, así como datos previos de SARS-CoV¹²⁸ demuestran una rápida reducción de los linfocitos T (tanto CD4+ como CD8+) en la sangre periférica de pacientes infectados^{117,129,130}; similar a lo que sucede durante otras infecciones virales agudas, como la gripe. La pérdida de linfocitos precede incluso a los cambios radiográficos anormales en la radiografía de tórax¹³¹. A pesar de la reducción en los recuentos de linfocitos T, el análisis de sangre periférica en un paciente infectado con SARS-CoV-2 demostró un aumento en los marcadores de activación de linfocitos T¹³², como lo demuestran las altas proporciones de HLA-DR y CD38^{53,128}. Además, hubo un mayor porcentaje del altamente proinflamatorio CCR6+ Th17 entre las células T CD4+, y una mayor concentración de gránulos citotóxicos en las células T CD8+ (31,6% de perforina positiva, 64,2% de granulicina positiva y 30,5% de granulicina/perforina doble positivo)^{7,53}. Curiosamente, Chen y col.¹²⁹ descubrieron que la producción de IFN- γ por las células T CD4+, células T pero no las CD8+ o las células NK, tendían a ser menor en los casos graves en comparación con los casos moderados. Las células T CD4+, en particular, se consideran especialmente importantes en la defensa inmune del huésped contra las infecciones por SARS-CoV¹³⁰. Además, se observaron alteraciones en las células T reguladoras (Tregs: *T regulatory cells*) en casos severos, con una proporción significativamente menor de Tregs naturales (nTregs) C45RA+ y una proporción ligeramente mayor de sus contrapartes de memoria Tregs de memoria CD45RO+ (mTregs)¹²⁹. En la recuperación, hay una restauración rápida y significativa de las células T CD3+, CD4+ y CD8+ junto con los recuentos de células B y NK 2-3 meses después del inicio de la enfermedad¹²⁸. Las células T CD4+ de memoria volvieron a la normalidad 1 año después del inicio, mientras que otros recuentos de células, incluidos los linfocitos T totales, CD3+, CD4+ y las células T CD4+ vírgenes fueron aún más bajos que los controles sanos¹³¹. El mecanismo de la linfocitopenia en sangre periférica aún no está claro, pero se cree que se debe al secuestro, con la liberación de células secuestradas al recuperarse¹⁵. Tomados en conjunto, estos cambios en las poblaciones de linfocitos sugieren una desregulación dramática, evidencia de “agotamiento” de las células T y cambios en la respuesta inmune adaptativa a las infecciones por SARS-CoV y SARS-CoV-2^{7,132}.

Además de los cambios en las poblaciones de linfocitos, los cambios en la inmunidad innata probablemente también contribuyan a la patogénesis viral, particularmente, como se observa en la inflamación pulmonar y sistémica severa secundaria a la tormenta de citoquinas. En el SDRA, se cree que los niveles elevados de citoquinas como TNF- α , proteína inducible por IFN- γ de 10kd (IP-10), IL-6 e IL-8 contribuyen a la destrucción del tejido y los malos resulta-

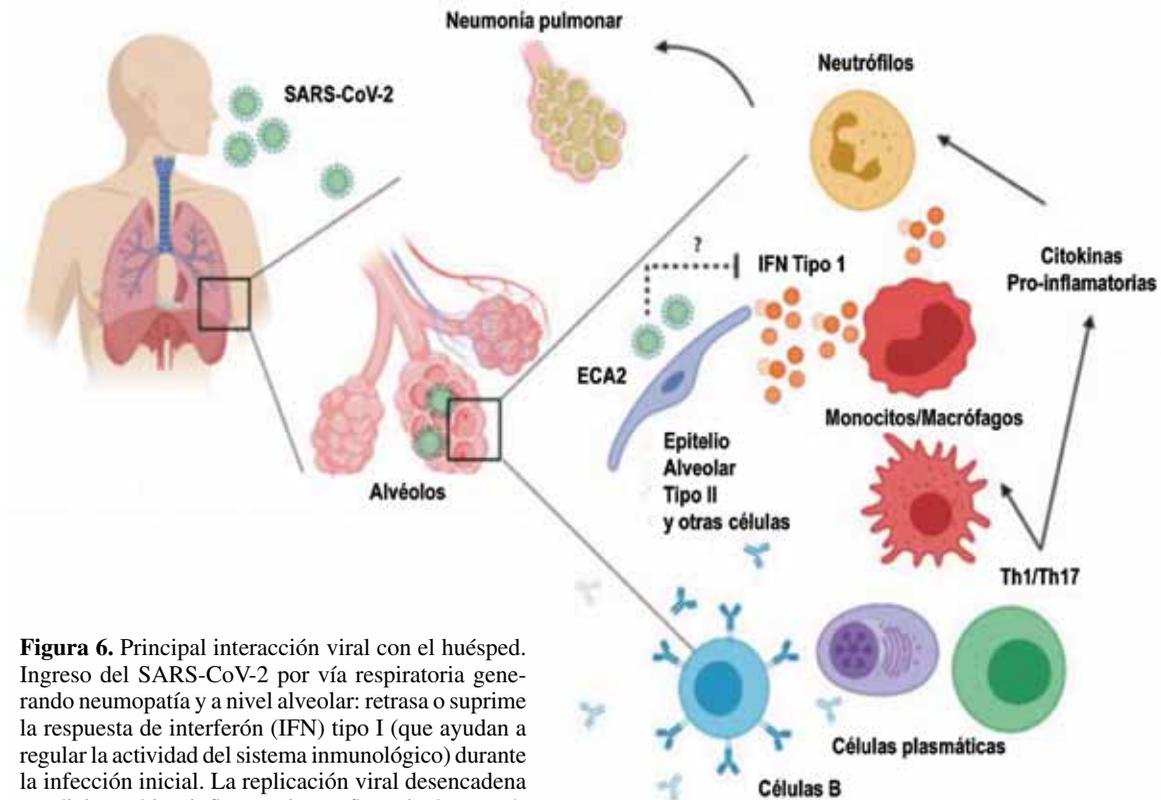


Figura 6. Principal interacción viral con el huésped. Ingreso del SARS-CoV-2 por vía respiratoria generando neumopatía y a nivel alveolar: retrasa o suprime la respuesta de interferón (IFN) tipo I (que ayudan a regular la actividad del sistema inmunológico) durante la infección inicial. La replicación viral desencadena condiciones hiperinflamatorias y afluencia de neutrófilos activos y monocitos/macrófagos inflamatorios, liberando una tormenta de citoquinas y quimioquinas inflamatorias. La infección induce linfocitos T helper 1 (Th1) y T helper 17 (Th17) (son un tipo de linfocitos T efectores diferenciados a partir linfocitos T cooperadores a partir de la producción de citoquinas dependiente de estímulos recibidos durante la fase de activación), produciéndose anticuerpos específicos. ECA2: enzima convertidora de angiotensina-2.

dos¹³³, atribuidos a la hiperactivación de los macrófagos/ monocitos. Los pacientes infectados con SARS-CoV-2 tienen niveles altos de IL-1 beta, IFN- γ , IP-10 y proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1: *monocyte chemoattractant protein-1*), lo que probablemente conduce a la respuesta activada de células T-helper-1² (Figura 6). Los pacientes que requirieron ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI), comparados con aquellos que no requirieron ingreso en la UCI, tuvieron mayores concentraciones de factores estimuladores de colonias de granulocitos (G-CSF), IP-10, MCP-1, proteína inflamatoria de macrófagos-1- α (MIP-1- α), y TNF- α , lo que sugiere que la tormenta de citoquinas podría afectar la gravedad de la enfermedad¹³⁴. Además, se han observado niveles aumentados de IFN tipo I y una respuesta desregulada del gen estimulado por IFN (ISG) en pacientes con SRAA grave^{15,135,136}.

Los anticuerpos IgG específicos del SARS se producen en la etapa aguda tardía (aproximadamente 2 semanas desde el inicio de los síntomas), aumentan gradualmente a lo largo de la enfermedad y se cree que están asociados con el resultado de la enfermedad¹³⁷. El desarrollo de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 es muy relevante tanto para proteger contra la replicación o expansión viral en el huésped infectado como para proporcionar una fuente de plasma convaleciente anti-SARS-CoV-2 para tratar pacientes en

etapa severa de la enfermedad. Si bien faltan datos para evaluar su eficacia, existen estudios que lo avalan¹³⁸.

Lesión miocárdica por COVID-19

En muchos pacientes infectados con COVID-19 se ha detectado una lesión miocárdica, que se manifiesta con niveles elevados de troponina sérica, asociándose su mortalidad con un aumento en los niveles de troponina > percentilo 99 del límite superior de la normalidad, además de presentar anomalías electrocardiográficas y ecocardiográficas^{55,111,115}. También, se han presentado casos de miocarditis fulminante con niveles de troponina marcadamente elevados¹¹¹⁻¹¹³.

Hay varias teorías sobre el mecanismo fisiopatológico de la lesión miocárdica, incluida la lesión directa por el virus a través de la entrada de ECA-2, la lesión miocárdica inducida por hipoxia, daño microvascular y desprendimiento endotelial y daño mediado por citoquinas y/o inflamación¹¹⁴ (Figura 7).

Se produce toxicidad viral directa sobre los cardiomiocitos en el contexto de otras infecciones virales, como la miocarditis inducida por el virus Coxsackie. En este caso, la entrada del virus Coxsackie es a través de un receptor para este virus y para el adenovirus (CAR), a través de la liberación de la proteasa 2A codificada por partículas

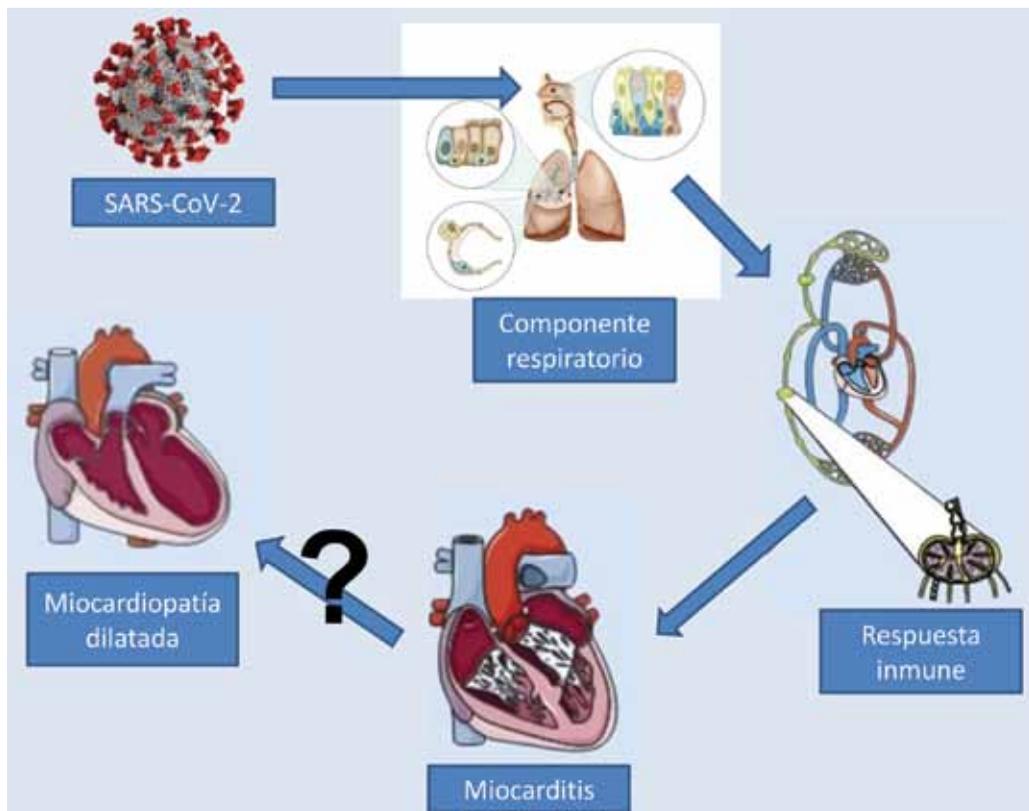


Figura 7. Fisiopatología de la miocarditis inducida por coronavirus (SARS-CoV-2) y el potencial riesgo de generar una miocardiopatía dilatada.

del Coxsackie¹³⁹⁻¹⁴¹. En el caso del coronavirus, como se mencionó anteriormente, la proteína S (*spike*: espiga) de los coronavirus facilita la entrada del virus en las células blanco. La entrada depende de la unión de la unidad de superficie, S1, de la proteína S a ECA2, lo que permite que el virus se una a la superficie de la célula objetivo. Además, la entrada requiere la preparación de la proteína S por las proteasas celulares, lo que implica la escisión de la proteína S en el sitio S1/S2 y S2' y permite la fusión de las membranas víricas y celulares, un proceso impulsado por la subunidad S2¹⁴ (Figura 4). Se descubrió que el SARS-2-S comparte una identidad de aminoácidos del 76% con el SARS-S, y ambos involucran a ECA2 y emplean la serina proteasa celular TMPRSS2 para el cebado de la proteína S para la entrada de la célula huésped^{28,29}. Curiosamente, la inyección de la proteína S de SARS-CoV en ratones empeoró la insuficiencia pulmonar aguda in vivo, y fue atenuada por el bloqueo de la vía renina-Ang¹⁵. También es de destacar que TMPRSS2 se expresa altamente en los pulmones y los riñones, pero está presente en niveles leves a moderados en el miocardio y los vasos sanguíneos, sugiriendo posiblemente otros mecanismos de lesión para estos últimos¹⁴².

La cantidad de carga viral en la infección por SARS-CoV-2 se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, con mayores cargas virales en la presentación que se correlaciona con peores resultados de la enfermedad, destacando Liu y col.¹⁴³, en este estudio, destaca la importancia potencial de la toxicidad viral directa en la patogénesis de las infecciones por COVID-19.

Además del daño directo causado por el virus, también se ha especulado sobre un efecto isquémico, ya sea en forma de isquemia a demanda por patología pulmonar o toxicidad directa por el virus a nivel macro o microvascular. Se ha sugerido que, debido a que ECA2 se expresa en el endotelio, puede inducir desprendimiento y disfunción endotelial que contribuyen al daño vascular, la inflamación local y la producción de factores procoagulantes que predisponen a la trombosis, similar al aumento en los infartos de miocardio observados después de las infecciones por virus de la influenza^{116,144}. Además de la inflamación y disfunción endotelial, se ha observado una mayor incidencia de parámetros de coagulación anormales y de coagulación intravascular diseminada (CID) en pacientes con infección por SARS-CoV-2^{109,145}, contribuyendo al riesgo de trombosis y eventos isquémicos que podrían dañar el miocardio.

Relación miocarditis y respuesta inmune por COVID-19

Varios reportes han evidenciado al SARS-CoV-2 como potencial etiología de miocarditis fulminante, alertando a las comunidades médicas y científicas de que la inflamación del miocardio puede desempeñar un papel primordial en la lesión cardíaca durante la infección viral¹¹¹⁻¹¹³. Sin embargo, el mecanismo exacto de esto actualmente no está claro^{111,112}, ya que no se observaron infiltrados linfocitarios agudos en el miocardio en varias autopsias de pacientes con SDRA infectado con SARS-CoV-2^{10,54}, se

observándose unas pocas células inflamatorias mononucleares. Por ello, actualmente, existe un gran interés en obtener muestras patológicas de pacientes que presentan troponina marcadamente elevada y miocarditis fulminante para evaluar la lesión miocárdica inducida por linfocitos en la infección por SARS-CoV-2. De acuerdo con esto, hasta el momento no se han identificado epítomos (determinantes antigénicos) específicos de miocardio en el contexto de infección por SARS-CoV o SARS-CoV-2. Se han identificado varias células T específicas de HLA-A*02:01 que reconocen los epítomos de SARS-CoV en las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de individuos recuperados de SARS, incluidos los epítomos inmunogénicos localizados en la proteína S (espiga) y N (nucleocápside) de SARS-CoV¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

Aunque no existe evidencia de infiltración linfocítica directa del miocardio, la desregulación de las células T puede contribuir a la tormenta de citoquinas y al daño de múltiples órganos en el contexto de la infección por coronavirus. Ruan y col.¹¹⁵ en un reciente estudio retrospectivo y multicéntrico de 150 pacientes confirmó que los marcadores inflamatorios, incluida la ferritina elevada (media 1297,6 ng/ml en no sobrevivientes vs 614,0 ng/ml en sobrevivientes, $p < 0,001$) e IL-6 ($p < 0,0001$) se asociaron con una infección por COVID-19 más grave, lo que sugiere que la inflamación sistémica puede ser un factor importante de daño de múltiples órganos^{115,149}. Chen y col.¹²⁹ también informaron que las citoquinas séricas IL-2R, IL-6, IL-10 y TNF- α aumentan en pacientes con enfermedad grave. Esta liberación sistémica de citoquinas, caracterizada por un aumento de IL-2, IL-6, IL-10, GCSF, IFN- γ , MCP-1, MIP-1- α y TNF- α , probablemente contribuye a la lesión cardíaca en una situación análoga a la cardiotoxicidad en el contexto de la terapia con células T receptoras de antígeno quimérico (CAR: *chimeric antigen receptor*). Alvi y col.¹⁵⁰ en un estudio previo demostraron que la lesión cardíaca y los eventos cardiovasculares en forma de troponina elevada y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo son comunes después de CAR-T (receptor de antígeno quimérico es un receptor artificial de un linfocito T producido mediante ingeniería genética). En una cohorte de 137 pacientes con síndrome de liberación de citoquinas (SRC) post-CAR-T, el 21% tenía troponina elevada y el 12% desarrolló eventos cardiovasculares, incluyendo paro cardíaco, ICC descompensada y arritmias^{150,151}.

El mecanismo exacto por el cual las citoquinas/quimioquinas dañan el miocardio es desconocido, pero la muerte de células endoteliales y cardiomiocitos en presencia de citoquinas inflamatorias como TNF- α ha sido bien documentada en la literatura^{152,153}.

Las diferencias de edad y género en las tasas de infección por COVID-19 han despertado interés en posibles diferencias en las respuestas inmunes dependientes de la edad y el género a la exposición viral. Los niños representan la minoría de los casos confirmados por laboratorio de COVID-19 en China y parecen menos susceptibles a la enfermedad en sus formas severas¹⁵⁴. Aunque las funciones de la inmunidad inmune innata y adaptativa disminuyen

con el envejecimiento, esto generalmente no comienza hasta la edad adulta y, por lo tanto, no explicaría por completo la disminución de la gravedad de la enfermedad en niños en comparación con incluso adultos jóvenes¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. El efecto de la edad en el sistema inmunitario puede demostrarse por los bajos títulos de protección entre el 50% de los adultos mayores de 60 años que reciben la vacuna contra la gripe¹⁵⁸. Además, la información adicional sobre la respuesta diferencial de SARS-CoV y SARS-CoV-2 con el envejecimiento proviene de modelos animales, comparando ratones jóvenes infectados con SARS-CoV-MA15 con ratones infectados de edad avanzada (12 meses) se evidenció una importante reducción en el número de células T CD8+ específicas de virus en los pulmones de los ratones jóvenes^{151,154}.

Además del efecto del envejecimiento, también se cree que el género desempeña un papel en los resultados de la infección por SARS-CoV-2. Un estudio demostró una mayor incidencia de infección por SARS-CoV-2 en hombres adultos mayores en comparación con las mujeres⁵⁴. Las diferencias de sexo en la respuesta inmune se han observado en la literatura, aunque las razones no están claras. Los hombres experimentan una mayor severidad y prevalencia de infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias que las mujeres, quienes también presentan una respuesta más sólida a los desafíos antigénicos, incluida la infección y la vacunación¹⁵⁹⁻¹⁶². En 2014, Furman y col.¹⁶³ han utilizado enfoques de aprendizaje automático para identificar un grupo de genes implicados en la biosíntesis de lípidos, previamente demostrado que la testosterona está regulada por aumento, lo que se correlaciona con una pobre actividad neutralizante del virus en los hombres¹⁶³. Curiosamente, se cree que la respuesta inmune más fuerte en las mujeres explica por qué las mujeres son más propensas a las patologías mediadas por el sistema inmune, incluida la enfermedad autoinmune y la tormenta de citoquinas¹⁶². Sin embargo, en el caso de COVID-19, actualmente no hay datos que respalden un predominio femenino hacia la tormenta de citoquinas, en todo caso, los hombres son propensos a enfermedades y mortalidad más severas⁵⁴. Por lo tanto, sería importante recopilar más datos y un mayor número de estudios de cohorte sobre la pandemia actual de SARS-CoV-2 para estudiar más a fondo si existe un riesgo de tormenta de citoquinas dependiente del género y la posterior lesión cardíaca en la infección por COVID-19, y tal vez su potencial evolución hacia una miocardiopatía dilatada (Figura 7).

Conclusión

La función de ECA2 es una parte esencial del SRAA, y tiene amplias funciones de protección vascular y de órganos en varias patologías: HTA, diabetes, ECV, SDRA, etc. Similar al SARS-CoV, el SARS-CoV-2 también invade el cuerpo humano a través de ECA2.

Según investigaciones existentes, los hombres mayores de 60 años con enfermedades crónicas subyacentes (HTA,

diabetes, ECV, etc.) y SDRA secundario conllevan factores de riesgo que afectan el pronóstico de COVID-19. Actualmente no existe un medicamento efectivo para el tratamiento de COVID - 19, y especulamos que la vacuna basada en la proteína S de ECA2 y rhECA2 pueden convertirse en uno de los enfoques más prometedores para el tratamiento futuro y mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19.

El SARS-CoV-2 se ha convertido en una amenaza para la salud mundial, y el número de pacientes infectados crece rápidamente. Se ha observado una mayor incidencia de lesión cardíaca entre las personas con infección grave. El mecanismo de la lesión cardíaca no está claro, pero probablemente implique una combinación de daño viral directo y daño inmunológico mediado por citoquinas/quimiocinas inflamatorias y respuesta de células inmunes citotóxicas en las etapas posteriores de la infección. La respuesta inmune del huésped y los contribuyentes a la tormenta de citoquinas en la infección por SARS-CoV-2 son complejos. El agotamiento significativo y la desregulación de los linfocitos T pueden contribuir a la desregulación inmune y la hiperactividad. El daño cardíaco en el escenario de la tormenta de citoquinas puede ser análogo al observado en la cardiotoxicidad de CAR-T.

Se necesitan más estudios para ayudar a dilucidar tanto la protección del sistema cardiovascular como el tratamiento definitivo para la infección por COVID-19. Será importante realizar encuestas inmunes integrales de pacientes infectados para comprender mejor las perturbaciones sistémicas con la infección y los efectos cardiovasculares posteriores.

Recursos financieros

Los autores no recibieron ningún apoyo económico para realizar este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Wang D, Hu B, Hu Ch, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069.
2. 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(10223):497-506.
3. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020;395(10223):470-3.
4. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24(6):490-502.
5. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(5):259-260.
6. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BM, Penzar D, Poon LLM, Samborskiy D, Sidorov IA, Sola I, Ziebuhr J. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. a statement of the Coronavirus Study Group. *Nat Microbiol* 2020; 5(4): 536-544.
7. Zhu H, Rhee JW, Cheng P, Waliyan S, Chang A, Witteles RM, Maecker H, Davis MM, Nguyen PK, Wu SM. Cardiovascular Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr Cardiol Rep* 2020;22(5):32. doi: 10.1007/s11886-020-01292-3.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of 183 coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-1720.
9. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.27.20028530.
10. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020; 14(2): 126-135.
11. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25728.
12. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 364-374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
13. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;9712: 30136-3. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017.
14. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-280.e8.
15. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus induced lung injury. *Nat Med* 2005;11(8):875-9.
16. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation. *Science* 2020;367: 1260-63.
17. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 12: 8-15, 2020. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
18. 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. doi:10.1007/s11684-020-0754-0.
19. Baltimore D. Expression of animal virus genomes. *Bacteriol Rev* 1971, 35(3): 235-241.
20. Tijms MA, van Dinten LC, Gorbalenya AE, Snijder EJ. A zinc finger-containing papain-like protease couples subgenomic mRNA synthesis to genome translation in a positive-stranded RNA virus. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98(4):1889-94.
21. Kingsbury DW, Hsu CH, Murti KG. Intracellular metabolism of sendai virus nucleocapsid. *Virology*. 1978;91(1):86-94.
22. Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor. *Science* 2005;309(5742):1864-8.
23. Williams VR, Scholey JW. Angiotensin-converting enzyme 2 and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2018; 27: 35-41.
24. Huynh J, Li S, Yount B, Smith A, Sturges L, Olsen JC, Nagel J, Johnson JB, Agnihotram S, Gates JE, Frieman MB, Baric RS, Donaldson EF. Evidence Supporting a Zoonotic Origin of Human Coronavirus Strain NL63. *J Virol* 2012; 86(23): 12816-12825.
25. Lai MMC, Cavanagh D. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv Virus Res* 1997, 48: 1-100.
26. Taylor RL. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain Complexed with receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1950;10(10):1361-2.
27. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol* 2010;84(24):12658-64.
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krüger N, Müller M, Drosten C,

- Pholhlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry in target cells. *Cell* 2020;181: 1-10.
29. Iwata-Yoshikawa N, Okamura T, Shimizu Y, Hasegawa H, Takeda M, Nagata N. TMPRSS2 contributes to virus spread and immunopathology in the airways of murine models after coronavirus infection. *J Virol* 2019;93: e01815-e01818.
30. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev* 2005;69(4):635-64.
31. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol* 2020;92(7):726-730.
32. Tikellis C, Bernardi S, Burns WC. Angiotensin-converting enzyme 2 is a key modulator of the renin-angiotensin system in cardiovascular and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:62-68.
33. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:116-129.
34. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87:E1-E9.
35. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275:33238-33243.
36. Ferrario CM, Varagic J. The ANG-(1-7)/ACE2/MAS axis in the regulation of nephron function. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298: F1297-F1305.
37. Ohtsuki M, Morimoto S, Izawa H, et al. Angiotensin converting enzyme 2 gene expression increased compensatory for left ventricular remodeling in patients with end-stage heart failure. *Int J Cardiol* 2010;145:333-334.
38. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, 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;203:631-637.
39. Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7). *Physiol Rev* 2018;98:505-553.
40. Haber PK, Ye M, Wysocki J, Maier C, Haque SK, Batlle D. Angiotensin converting enzyme 2-independent action of presumed angiotensin converting enzyme 2 activators: studies in vivo, ex vivo, and in vitro. *Hypertension* 2014;63:774-782.
41. Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2002;277:14838-14843.
42. Xudong X, Junzhu C, Xingxiang W, Furong Z, Yanrong L. Age- and gender-related difference of ACE2 expression in rat lung. *Life Sci* 2006;78:2166-2171.
43. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens* 2012;30:375-383.
44. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med* 2008 Sep; 264(3): 224-236.
45. Santos RA, Simões e Silva AC, Maric C y col. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 8258-8263.
46. Ferreira AJ, Santos RA. Cardiovascular actions of angiotensin-(1-7). *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 499-507.
47. Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM, Coutie WJ, Lipworth BJ. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res* 1997;33:201-208.
48. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005;436:112-116.
49. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426: 450-454.
50. Rico-Mesa JS, White A, Anderson AS. Outcomes in Patients with COVID-19 Infection Taking ACEI/ARB. *Curr Cardiol Rep* 2020; 22: 31.
51. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579: 270-273.
52. Sungnak W, Huang N, Bécauin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, Talavera-López C, Maatz H, Reichart D, Sampaziotis F, Worlock KB, Yoshida M, Barnes HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine* 2020;26:681-687.
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;2600(20):19-21.
54. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-513.
55. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;2600(20):1-7.
56. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)-China, 2020. *China CDC Weekly*. 2020;2:113-122.
57. Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT, Alexander RW, Medford RM. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998;83: 952-959.
58. Stanzola L, Greene LJ, Santos RAS. Effect of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on angiotensin I and bradykinin metabolism in rats. *Am J Hypertens* 1999;12:1021-1029.
59. Keidar S, Strizevsky A, Raz A, Gamliel-Lazarovich A. ACE2 activity is increased in monocyte-derived macrophages from prehypertensive subjects. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:597-601.
60. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005;111: 2605-2610.
61. Tesanovic S, Vinh A, Gaspari TA, Casley D, Widdop RE. Vasoprotective and atheroprotective effects of angiotensin (1-7) in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1606-1613.
62. Thomas MC, Pickering RJ, Tsorotes D, et al. Genetic Ace2 deficiency accentuates vascular inflammation and atherosclerosis in the ApoE knock-out mouse. *Circ Res* 2010;107:888-897.
63. Kassiri Z, Zhong J, Guo D, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates maladaptive left ventricular remodeling in response to myocardial infarction. *Circ Heart Fail* 2009;2:446-455.
64. Wysocki J, Ye M, Rodriguez E, et al. Targeting the degradation of angiotensin II with recombinant angiotensin-converting enzyme 2: prevention of angiotensin II-dependent hypertension. *Hypertension* 2010;55: 90-98.
65. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, et al. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:392-397.
66. Soler MJ, Wysocki J, Ye M, Lloveras J, Kanwar Y, Batlle D. ACE2 inhibition worsens glomerular injury in association with increased ACE expression in streptozotocin-induced diabetic mice. *Kidney Int* 2007;72:614-623.
67. Oudit GY, Liu GC, Zhong J, et al. Human recombinant ACE2 reduces the progression of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2010;59:529-538.
68. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
69. De Simone G. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang.) 13 March 2020.
70. Zhong J, Basu R, Guo D, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction. *Circulation* 2010;122:717-728.
71. Khan A, Benthin C, Zeno B, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2017;21:234.
72. Yousif MHM, Dhaunsi GS, Makki BM, Qabazard BA, Akhtar S, Benter IF. Characterization of Angiotensin-(1-7) effects on the cardiovascular system in an experimental model of type-1 diabetes. *Pharmacol Res* 2012;66: 269-75.
73. Chappell MC. Biochemical evaluation of the renin-angiotensin system: the good, bad, and absolute? *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;310: H137-H152.
74. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2020;318(5):H1084-H1090.
75. Garabelli PJ, Modral JG, Penninger JM, Ferrario CM, Chappell MC. Distinct roles for angiotensin-converting enzyme 2 and

- carboxypeptidase A in the processing of angiotensins within the murine heart. *Exp Physiol* 2008;93: 613-21.
76. Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, Liu FF, Zhang K, Zhang C. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2014;11: 413-26.
77. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 Axis of the Renin-Angiotensin System in Heart Failure. *Circ Res* 2016;118: 1313-26.
78. Santos RAS, Oudit GY, Verano-Braga T, Canta G, Steckelings UM, Bader M. The renin-angiotensin system: going beyond the classical paradigms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;316: H958-H970.
79. Simões E Silva AC, Teixeira MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacol Res* 2016;107: 154-62.
80. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Ann Tallant E, Smith RD, Chappell MC. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int* 2005;68: 2189-96.
81. Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Ann TE, Chappell MC, Ferrario CM. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from the transgenic Ren-2 rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291: H2166-H2172.
82. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020:e201127. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127. Online ahead of print.
83. Xu P, Sriramula S, Lazartigues E. ACE2/ANG-(1-7)/Mas pathway in the brain: the axis of good. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011;300: R804-R817.
84. Lovren F, Pan Y, Quan A, Teoh H, Wang G, Shukla PC, Levitt KS, Oudit GY, Al-Omran M, Stewart DJ, Slutsky AS, Peterson MD, Backx PH, Penninger JM, Verma S. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295: H1377-H1384.
85. Sahara M, Ikutomi M, Morita T, Minami Y, Nakajima T, Hirata Y, Nagai R, Sata M. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 promotes the development of atherosclerosis and arterial neointima formation. *Cardiovasc Res* 2014;101: 236-46.
86. Tikoo K, Patel G, Kumar S, Karpe PA, Sanghavi M, Malek V, Srinivasan K. Tissue specific up regulation of ACE2 in rabbit model of atherosclerosis by atorvastatin: role of epigenetic histone modifications. *Biochem Pharmacol* 2015;93: 343-51.
87. Zhang C, Zhao YX, Zhang YH, Zhu L, Deng BP, Zhou ZL, Li SY, Lu XT, Song LL, Lei XM, Tang WB, Wang N, Pan CM, Song HD, Liu CX, Dong B, Zhang Y, Cao Y. Angiotensin-converting enzyme 2 attenuates atherosclerotic lesions by targeting vascular cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107: 15886-91.
88. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, McCray PB Jr, Chappell M, Hackam DJ, Jia H. Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018;314: L17-L31.
89. Danileczyk U, Sarao R, Remy C, Benabbas C, Stange G, Richter A, Arya S, Pospisilik JA, Singer D, Camargo SM, Makrides V, Ramadan T, Verrey F, Wagner CA, Penninger JM. Essential role for collectrin in renal amino acid transport. *Nature* 2006;444: 1088-91.
90. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, Busse LW, Altaweel L, Albertson TE, Mackey C, McCurdy MT, Boldt DW, Chock S, Young PJ, Krell K, Wunderink RG, Ostermann M, Murugan R, Gong MN, Panwar R, Hästbacka J, Favory R, Venkatesh B, Thompson BT, Bellomo R, Jensen J, Kroll S, Chawla LS, Tidmarsh GF, Deane AM; ATHOS-3 Investigators. Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 2017;377: 419-30.
91. Karram T, Abbasi A, Keidar S, Golomb E, Hochberg I, Winarver J, Hoffman A, Abbasi Z. Effects of spironolactone and eprosartan on cardiac remodeling and ACE isoforms in rats with experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289: H1351-H1358.
92. Burchill L, Velkoska E, Dean RG, Lew RA, Smith AI, Levidiotis V, Burrell LM. Acute kidney injury in the rat causes cardiac remodelling and increases angiotensin-converting enzyme 2 expression. *Exp Physiol* 2008;93: 622-30.
93. Wang X, Ye Y, Gong H, Wu J, Yuan J, Wang S, Yin P, Ding Z, Kang L, Jiang Q, Zhang W, Li Y, Ge J, Zou Y. The effects of different angiotensin II type 1 receptor blockers on the regulation of the ACE-AngII-AT1 and ACE2-Ang(1-7)-Mas axes in pressure overload-induced cardiac remodeling in male mice. *J Mol Cell Cardiol* 2016;97: 180-90.
94. Mizuiri S, Aoki T, Hemmi H, Arita M, Sakai K, Aikawa A. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in patients with CKD. *Nephrology* 2011;16: 567-72.
95. Lely AT, Hamming I, van Goor H, Navis GJ. Renal ACE2 expression in human kidney disease. *J Pathol* 2004;204: 587-93.
96. Keidar S, Gamlie-Lazarovich A, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Hayek T, Karry R, Abassi Z. Mineralocorticoid receptor blocker increases angiotensin-converting enzyme 2 activity in congestive heart failure patients. *Circ Res* 2005;97: 946-53.
97. Shin YH, Min JJ, Lee JH, Kim EH, Kim GE, Kim MH, Lee JJ, Ahn HJ. The effect of fluvastatin on cardiac fibrosis and angiotensin-converting enzyme-2 expression in glucose-controlled diabetic rat hearts. *Heart Vessels* 2017;32: 618-27.
98. Sánchez-Aguilar M, Ibarra-Lara L, Del Valle-Mondragón L, Rubio-Ruiz ME, Aguilar-Navarro AG, Zamorano-Carrillo A, Ramírez-Ortega MD, Pastelin-Hernández G, Sánchez-Mendoza A. Rosiglitazone, a ligand to PPAR, improves blood pressure and vascular function through Renin-Angiotensin System regulation. *PPAR Res* 2019: 1371758.
99. Zhong JC, Ye JY, Jin HY, Yu X, Yu HM, Zhu DL, Gao PJ, Huang DY, Shuster M, Loibner H, Guo JM, Yu XY, Xiao BX, Gong ZH, Penninger JM, Oudit GY. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression. *Regul Pept* 2011;166: 90-7.
100. Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, Moll GN, van Woesel JB, van der Loos CM, van Goor H, Kamilic J, Florquin S, Bos AP. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol* 2011;225: 618-27.
101. Jia HP, Look DC, Tan P, Shi L, Hickey M, Gakhar L, Chappell MC, Wohlford-Lenane C, McCray PB Jr. Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297: L84-L96.
102. Zambelli V, Bellani G, Borsari R, Pozzi F, Grassi A, Scanziani M, Castiglioni V, Masson S, Decio A, Laffey JG, Latini R, Pesenti A. Angiotensin-(1-7) improves oxygenation, while reducing cellular infiltrate and fibrosis in experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Intensive Care Med* 2015;3: 44.
103. Gleeson PJ, Crippa IA, Mongkolpun W, Cavicchi FZ, Van Meerhaeghe T, Brimiouille S, Taccone FS, Vincent JL, Creteur J. Renin as a marker of tissue perfusion and prognosis in critically ill patients. *Crit Care Med* 2019;47: 152-58.
104. Xu Z, Li S, Tian S, Li H, Kong L. Full spectrum of COVID-19 severity still being depicted. *Lancet* 2020;395(10228):947-8.
105. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-1242.
106. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;6736(20):1-9.
107. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;3099(20):19-20.
108. Zhang S, Diao MY, Yu W, Pei L, Lin Z, Chen D. Estimation of the reproductive number of novel coronavirus (COVID-19) and the probable outbreak size on the diamond princess cruise ship: a data-driven analysis. *Int J Infect Dis* 2020;93:201-4.
109. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Bondi-Zoccai G, Brown TS, Nigoghossian CD, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020;75(18):2352-2371.
110. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington state. *JAMA* 2020;323(16): 1612-1614.
111. Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin Hongde. *Eur Heart J* 2020;1307800. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190. Online ahead of print.
112. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. *Herz* 2020;45(3): 230-232.
113. Zeng JH, Liu Y-X, Yuan J, Wang F-X, Wu W-B, Li J-X, et al. First case of COVID-19 infection with fulminant myocarditis complication: case report and insights. *Infection* 2020;1-5. doi: 10.1007/s15010-020-01424-5. Online ahead of print.
114. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;1-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950. Online ahead of print.
115. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of

- mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 2020 ;46(5):846-848.
116. Waxman DA, Kanzaria HK, Schriger DL. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018;378(26):2538-41.
 117. Qin C, Zhou L, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan. *China Chuan J Chem Inf Model* 2013;53(9):1689-99.
 118. Subbarao K, Roberts A. Is there an ideal animal model for SARS? *Trends Microbiol* 2006;14(7):299-303.
 119. van den Brand JMA, Haagsma BL, van Riel D, Osterhaus ADME, Kuiken T. The pathology and pathogenesis of experimental severe acute respiratory syndrome and influenza in animal models. *J Comp Path* 2014;151:83-112.
 120. Day CW, Baric R, Cai SX, Frieman M, Kumaki Y, Morrey JD, et al. A new mouse-adapted strain of SARS-CoV as a lethal model for evaluating antiviral agents in vitro and in vivo. *Virology* 2009;395(2):210-22.
 121. Larsson M, Messmer D, Somersan S, Fonteneau J-F, Donahoe SM, Lee M, et al. Requirement of mature dendritic cells for efficient activation of influenza A-specific memory CD8 + T cells. *J Immunol* 2000;165(3):1182-90.
 122. Belz GT, Smith CM, Kleinert L, Reading P, Brooks A, Shortman K, et al. Distinct migrating and nonmigrating dendritic cell population are involved in MHC class I-restricted antigen presentation after lung infection with virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(23):8670-5.
 123. Channappanavar R, Zhao J, Perlman S. T cell-mediated immune response to respiratory coronaviruses. *Immunol Res* 2014;59(1-3): 118-28.
 124. Cerwenka A, Morgan TM, Dutton RW. Naive, effector, and memory CD8 T cells in protection against pulmonary influenza virus infection: homing properties rather than initial frequencies are crucial. *J Immunol* 1999;163(10):5535-43.
 125. Cerwenka A, Morgan TM, Harmsen AG, Dutton RW. Migration kinetics and final destination of type 1 and type 2 CD8 effector cells predict protection against pulmonary virus infection. *J Exp Med* 1999;189(2):423-34.
 126. Saha B, Jyothi Prasanna S, Chandrasekar B, Nandi D. Gene modulation and immunoregulatory roles of interferon γ . *Cytokine* 2010;50(1):1-14.
 127. Román E, Miller E, Harmsen A, Wiley J, Von Andrian UH, Huston G, et al. CD4 effector T cell subsets in the response to influenza: heterogeneity, migration, and function. *J Exp Med* 2002;196(7): 957-68.
 128. Li T, Qiu Z, Zhang L, Han Y, He W, Liu Z, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis* 2004;189(4):648-51.
 129. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620-2629.
 130. Chen J, Lau YF, Lamirande EW, Paddock CD, Bartlett JH, Zaki SR, et al. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. *J Virol* 2010;84(3):1289-301.
 131. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):727-732.
 132. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020; 11: 827.
 133. Kong SL, Chui P, Lim B, Salto-Tellez M. Elucidating the molecular pathophysiology of acute respiratory distress syndrome in severe acute respiratory syndrome patients. *Virus Res* 2009;145(2):260-9.
 134. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(2):123-34.
 135. Baas T, Taubenberger J, Chong P, Chui P, Katze M. SARS-CoV virus-host interactions and comparative etiologies of acute respiratory distress syndrome as determined by transcriptional and cytokine profiling of formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *J Interf Cytokines Res* 2006;26(5):309-17.
 136. Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, Ip WK, Lee NLS, Chan IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol* 2004;136(1):95-103.
 137. Cao Z, Liu L, Du L, Zhang C, Jiang S, Li T, et al. Potent and persistent antibody responses against the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein in recovered patients. *Virology* 2010;7(1):299.
 138. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic. *Trends Pharmacol Sci* 2020; 41(6): 363-382.
 139. Herman DS, Lam L, Taylor MRG, Wang L, Teekakirikul P, Christodoulou D, et al. Interaction of coxsackievirus B3 with the full length coxsackievirus-adenovirus receptor. *Nat Struct Biol* 2001;8(10):874-8.
 140. Zanatta A, Carturan E, Rizzo S, Basso C, Thiene G. Story telling of myocarditis. *Int J Cardiol* 2019;294:61-4.
 141. Razzano D, Fallon JT. Myocarditis: somethings old and something new. *Cardiovasc Pathol* 2020;44: 107155.
 142. Vaarala MH, Porvari KS, Kellokumpu S, Kyllönen AP, Vihko PT. Expression of transmembrane serine protease TMPRSS2 in mouse and human tissues. *J Pathol* 2001;193(1):134-40.
 143. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):656-657.
 144. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351(25):2611-8.
 145. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4): 844-847.
 146. Xu X, Gao X. Immunological responses against SARS-coronavirus infection in humans. *Cell Mol Immunol* 2004;1(2):119-22.
 147. Wang Y-D, Sin W-YF XG-B, Yang H-H, Wong T-Y, Pang X-W, et al. T-cell epitopes in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus spike protein elicit a specific T-cell immune response in patients who recover from SARS. *J Virol* 2004;78(14):7861.
 148. Alhobgani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36(1):78-80.
 149. Mehta P, Mc Auley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: Consider Cytokine Storm Syndromes and Immunosuppression. *Lancet* 2020; 395(10229):1033-1034.
 150. Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular events among adults treated with chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T). *J Am Coll Cardiol* 2019;74(25): 3099-108.
 151. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA* 2020;117(20): 10970-10975.
 152. Clyne AM, Zhu H, Edelman ER. Elevated fibroblast growth factor-2 increases tumor necrosis factor- α induced endothelial cell death in high glucose. *J Cell Physiol* 2008;217(1):86-92.
 153. Jarrar AA, Schwarskopf M, Wang ER, LaRocca T, Dhume A, Zhang S, et al. SDF-1 induces TNF-mediated apoptosis in cardiac myocytes. *Apoptosis* 2018;23(1):79-91.
 154. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect* 2020;53(3):371-372.
 155. Zhao J, Zhao J, Legge K, Perlman S. Age-related increases in PGD 2 expression impair respiratory DC migration, resulting in diminished T cell responses upon respiratory virus infection in mice. *J Clin Invest* 2011;121(12):4921-30.
 156. De Bourcy CFA, Lopez Angel CJ, Vollmers C, Dekker CL, Davis MM, Quake SR. Phylogenetic analysis of the human antibody repertoire reveals quantitative signatures of immune senescence and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(5):1105-10.
 157. Wang C, Liu Y, Xu LT, Jackson KJL, Roskin KM, Pham TD, et al. Effects of aging, Cytomegalovirus infection, and EBV infection on human B cell repertoires. *J Immunol* 2014;192(2):603-11.
 158. Govaert TM, Thijs CM, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272(21):1661-5.
 159. Klein SL, Poland GA. Personalized vaccinology: one size and dose might not fit both sexes. *Vaccine* 2013;31(23):2599-600.
 160. Klein SL. The effects of hormones on sex differences in infection: from genes to behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2000;24(6):627-38.
 161. Di Florio DN, Sin J, Coronado MR, Atwal PS, Fairweather D. Sex differences in inflammation, redox biology, mitochondria and autoimmunity. *Redox Biol* 2020;31:101482.
 162. Robinson DP, Lorenzo ME, Jian W, Klein SL. Elevated 17 β -estradiol protects females from influenza virus pathogenesis by suppressing inflammatory responses. *PLoS Pathog* 2011;7(7):e1002149.
 163. Furman D, Hejblum BP, Simon N, Jovic V, Dekker CL, Thiebaut R, et al. Systems analysis of sex differences reveals an immunosuppressive role for testosterone in the response to influenza vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014;111(2):869-74.