



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Original

Infección por SARS-CoV-2 en pacientes trasplantados de corazón. Experiencia en México

Hugo J. Zetina-Tun^a y Guillermo Careaga-Reyna^{b,*}^a Clínica de Trasplante de Órganos Torácicos, UMAE, Hospital General «Gaudencio González Garza», Centro Médico «La Raza», IMSS, Ciudad de México, México^b Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General «Gaudencio González Garza», Centro Médico «La Raza», IMSS, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de marzo de 2021

Aceptado el 4 de junio de 2021

On-line el 25 de junio de 2021

Palabras clave:

SARS-CoV-2

Trasplante cardiaco

Inmunosupresión

COVID-19

Cuidado ambulatorio

Keywords:

SARS CoV2

Heart transplantation

Immunosuppression

COVID-19

Ambulatory care

R E S U M E N

Introducción: Los receptores de trasplante cardiaco no están libres de contagio de SARS-CoV-2. Su estado inmunocomprometido los convierte de alto riesgo a la infección. La gravedad clínica de presentación es incierta, su mortalidad en trasplante de corazón aún no está determinada.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo. De marzo 2020 a febrero de 2021 se reunieron pacientes trasplantados de corazón, con positividad a qRT-PCR a SARS-CoV-2. Se valoraron las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de trasplante al momento de infección, mortalidad, hospitalización, requerimiento de oxígeno extra, comorbilidades, severidad de la infección.

Resultados: Se reunieron 8 pacientes positivos a SARS-CoV-2, con edad promedio de $53,8 \pm 7,6$ años, una mujer (12,5%) y siete varones (87,5%), tiempo promedio de trasplante $72,8 \pm 38,0$ meses. Mortalidad de un paciente (12,5%), fue hospitalizado, siete se atendieron en domicilio; tres (37,5%) requirieron de oxígeno suplementario. Las comorbilidades presentadas fueron: diabetes mellitus, 87,5%; hipertensión arterial, 87,5%; obesidad, 25%. La presentación clínica fue severa en 1 paciente (12,5%), moderado 2 (25%) y leve en 5 pacientes (62,5%).

Conclusión: A pesar de las comorbilidades presentadas, la infección por SARS-CoV-2 en pacientes trasplantados de corazón se presentó como cuadro clínico leve a moderado que pudiera atribuirse a un efector protector ocasionado por los inmunosupresores que reciben.

© 2021 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

SARS-CoV-2 infection in heart transplant recipients. Mexico experience

A B S T R A C T

Background: Heart transplant recipients do not escape SARS-CoV-2 infection, their immunocompromised status puts them at high risk for infection. The clinical severity of presentation is uncertain, its mortality in heart transplant patients has not yet been determined.

Material and Methods: Observational, retrospective. From March 2020 to February 2021, heart transplant recipients with qRT-PCR positivity to SARS-CoV-2

2 were gathered. The following variables were assessed: age, sex, time of transplantation at the time of infection, mortality, hospitalization, extra oxygen requirement, comorbidities, and severity of infection.

Results: Eight SARS-CoV-2 positive patients were gathered, aged 53.8 ± 7.6 years. One female patient (12.5%) and 7 males (87.5%), mean transplantation time 72.8 ± 38.0 months. Mortality was 12.5% (one patient who was hospitalized).

Seven patients were treated at home; 3 (37.5%) required supplemental oxygen.

Comorbidities were diabetes mellitus 87.5%, arterial hypertension 87.5%, obesity: 25%, the clinical presentation was severe in 1 patient (12.5%), moderate in 2 (25%) and mild in 5 patients (62.5%).

Analysis: SARS-CoV-2 infection in heart transplant recipients presents a mild to moderate clinical picture, despite the comorbidities presented. It could be that the

immunosuppressant taken prior to the surgery confers a protective effect.

© 2021 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Es ampliamente conocido el inicio del brote de la infección viral por coronavirus SARS-CoV-2 en Wuhan, China, en diciembre del 2019, que posteriormente se transformó en pandemia en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gcareaga3@gmail.com (G. Careaga-Reyna).

2020, que ha causado gran número de fallecimientos a nivel mundial: aproximadamente 2,3 millones de personas¹. Las personas con comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, inmunosupresión (linfomas, tumores activos o bajo régimen de quimioterapia) son consideradas de alto riesgo para presentar un grado severo y mortalidad por COVID-19^{2,3}. Los pacientes trasplantados de corazón son pacientes que requieren de medicamentos inmunosupresores, en ocasiones triple esquema, y por lo tanto son considerados como inmunocomprometidos y susceptibles a infecciones virales⁴. El grado más severo de daño por COVID-19 es a nivel pulmonar. Dentro de la fisiopatología de la lesión pulmonar está el estado de hipercoagulabilidad y el síndrome de hiperinflamación sistémica con foco pulmonar, elevación de marcadores inflamatorios como: factor de necrosis tumoral, *heat shock protein 70*, interleucina-18, interferón-gamma-inductor de proteína 10 y elastasa 2⁵. Entre los múltiples medicamentos que han sido utilizados para tratar esta fase severa del COVID-19, están la dexametasona y los inhibidores de la calcineurina (ICN), ciclosporina, antiinflamatorios e inmunosupresores, respectivamente, fármacos que se usan en los trasplantados de corazón⁶. ¿Cómo se comportará la enfermedad de COVID-19 en los trasplantados de órganos sólidos, incluyendo corazón? Se han reportado casos desde manifestaciones leves hasta severas que causan la muerte. Indudablemente que los receptores de trasplante cardiaco (TC) no estarían exentos de contraer dicha enfermedad; el primer reporte de un receptor de TC contagiado por SARS-CoV-2, fue en China⁷ y los casos iniciales en Europa ocurrieron en Italia⁸ y Alemania⁹.

En México se realizan los trasplantes cardiacos desde 1988⁴ y en la actualidad hay cerca de una centena de ellos con sobrevida. El mayor número se encuentra en la Ciudad de México (70%). A la fecha México ha presentado cerca de 2 millones de infectados por SARS-CoV-2 (cifras oficiales) y la Ciudad de México ha sido foco del mayor número de contagios y muertes. Por lo anterior, los receptores de trasplante cardiaco no están libres de contagiarse. Presentamos reporte de ocho casos de receptores de TC que a la fecha presentaron infección por SARS-CoV-2, su presentación clínica, mortalidad y factores acompañantes.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, de marzo del 2020 a marzo del 2021, en un universo de pacientes cuya característica principal es ser receptor de TC, con cuadro sintomático de infección por SARS-CoV-2 y/o complicación por COVID-19, ser positivo al prueba reacción en cadena de polimerasa en tiempo real qRT-PCR de SARS-CoV-2 de raspado nasal o faríngeo o por anticuerpos seropositivos de IgM o IgG. Las variables valoradas fueron: grado de presentación de la infección, tiempo de recuperación, hospitalizaciones requeridas, necesidad de oxígeno medicinal extra y mortalidad. Otras variables secundarias valoradas fueron: tiempo sobrevivencia del trasplante cardiaco al momento de la infección, edad al presentarse la infección, sexo, causas o motivo del trasplante cardiaco, grupo sanguíneo, presencia de comorbilidad como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, nefropatía, obesidad con índice de masa corporal (IMC) mayor de 30 kg/m², inmunosupresión farmacológica actual, tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento.

Todos los pacientes, a excepción de aquel hospitalizado, fueron tratados en domicilio. El tratamiento farmacológico fue ivermectina a dosis de 200 mcg/kg/día por 3 días (87,5%), el único que no lo recibió fue el paciente fallecido, azitromicina 500 mg cada 24 h por cinco días, ibuprofeno 600 mg cada 8 h, famotidina 20 mg cada 12 h, ácido acetilsalicílico 100 a 200 mg al día. En caso de tener saturación de O₂ ≤ 90%, se inició anticoagulación oral con rivaroxabán

15 mg/día o apixabán 5 mg cada 12 h y se agregaron esteroides del tipo de la dexametasona 8 mg intramuscular cada 24 h y colchicina 1 mg cada 12 h vía oral.

En los pacientes que tenían en su esquema de inmunosupresión el micofenolato, se disminuyó al 50% la dosis de que habitualmente utilizaban.

El seguimiento fue realizado por videollamada. No se hizo seguimiento de interleucina 6 (IL6).

Resultados

En el intervalo de tiempo estudiado tenemos 72 pacientes trasplantados vivos, de los cuales 8 (11,1%) han sufrido infección por SARS-CoV-2. El diagnóstico de las causas de su trasplante cardiaco fue: cuatro pacientes con cardiomiopatía isquémica (50%), dos con cardiomiopatía dilatada (25%), uno con lesión valvular aórtica (12,5%) y otro con miocardio hipertrófico restrictivo (12,5%); solo una mujer y siete varones (12,5% y 87,5% respectivamente). La edad fue de 53,8 ± 7,66 años con rango de 43 a 70 años. El tiempo promedio de sobrevida de su trasplante cardiaco al momento de la infección por SARS-CoV-2 fue de 72,87 ± 38,03 meses (rango de 11 hasta 109 meses). Ninguno de ellos se encontraba en un periodo menor a seis meses de haber sido trasplantados. La inmunosupresión utilizada al momento de la infección fue la combinación de tacrolimus-micofenolato un 75% (seis pacientes), combinación de ciclosporina-micofenolato 12,5% (un paciente) y solo un paciente con tacrolimus-azatioprina (12,5%). Tres pacientes (37,5%) requirieron de uso de esteroides (dexametasona) por hipoxemia menor de 88%.

Dentro de las comorbilidades destacan: siete pacientes (87,5%), con diabetes mellitus (DM) e hipertensión arterial sistémica (HAS), solo uno (12,5%) sin otra comorbilidad más que la inmunosupresión, a la vez era el más joven (41 años) y con menor tiempo de trasplante (11 meses). Grupo sanguíneo: seis fueron O Rh positivo y dos fueron A Rh positivo (75 y 25%, respectivamente). El sobrepeso con un IMC > 30 kg/m² solo se presentó en dos pacientes (25%). Un paciente (12,5%) con vasculopatía crónica del injerto y portador de *stent* medicado a la coronaria descendente anterior (DA).

El diagnóstico se realizó de la siguiente manera: siete pacientes (87,5%) con prueba qRT PCR al SARS-CoV-2 positiva y uno (12,5%) con seropositividad al IgG. El cuadro clínico presentado fue leve en cinco pacientes (62,5%), moderado en dos (25%) y en severo en un paciente (12,5%) que requirió atención en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ventilación mecánica y falleció por complicaciones asociadas a la infección por neumonía bilateral, con cultivos de secreción bronquial positivos a *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* multidrogorresistente a los 32 días de iniciado el cuadro. Tras pacientes requirieron de oxígeno medicinal suplementario (37,5%), incluyendo el paciente que ingresó a UCI. El único paciente que falleció fue el primero que presentó COVID-19, en marzo de 2020; solicitó ayuda médica 15 días posteriores al inicio de la sintomatología, diagnosticado inicialmente como faringitis aguda, que fue tratada. Tenía comorbilidades de DM, HAS y vasculopatía crónica del injerto con colocación de un *stent* medicado a la DA en mayo del 2019. Todos los demás solicitaron apoyo desde el inicio de los síntomas y la prueba qRT PCR al SARS-CoV-2 positiva, por lo que recibieron tratamiento entre 2 y 4 días después de tener cuadro clínico y examen confirmatorio.

Discusión

Con la pandemia de COVID-19 sabemos que hay poblaciones con riesgo, en los cuales la infección por SARS-CoV-2 puede ser severa, como aquellos pacientes que padecen DM, HAS, obesidad, enfermedad pulmonar, edad², pero aún no sabemos cómo será el

comportamiento en los pacientes trasplantados de órganos sólidos con la inmunosupresión farmacológica ante el embate del virus SARS-CoV-2.^{10,11}

Dentro de la fisiopatología de daño pulmonar por SARS-CoV-2, se le ha atribuido al síndrome de hiper-inflamación o por un síndrome de respuesta infamatoria sistémica desordenada con foco a nivel pulmonar.^{10,12} El dilema sobre la manera en que responderán los receptores de TC a la infección por SARS-CoV-2 continúa en controversia debido al consumo de fármacos inmunosupresores que aminoran o suprimen la respuesta inflamatoria y disminuyen la respuesta de la tormenta de citoquinas.^{10,11} Bosch, en un estudio en receptores de órganos sólidos infectados de SARS-CoV-2 que ingerían inmunosupresores, demostró una disminución de la IL-6, comparado con aquellos infectados no trasplantados, sugiriendo una respuesta inflamatoria temprana disminuida.¹³ Esto puede estar relacionado con el uso de esteroides sistémicos, principalmente la dexametasona, que han demostrado su utilidad en los pacientes con COVID-19. Estos autores lo atribuyeron a la atenuación o bloqueo de la respuesta sistémica desproporcionada al virus.¹⁴ Indudable fue en el estudio RECOVERY¹⁵ donde se demostró la utilidad del uso de la dexametasona en la reducción de la mortalidad, principalmente en aquellos pacientes que requirieron de oxígeno suplementario, principalmente con ventilación mecánica, comparado con aquellos en quienes no se utilizaron esteroides (29,3% vs. 41,4%). En un gran estudio llevado a cabo por el grupo de Italia con 740 trasplantados de corazón, un 35%⁸ se infectó de SARS-CoV-2, con una mortalidad del 27% (siete pacientes) y hospitalización de 17 casos (65%), pero aquellos en quienes se utilizaron esteroides sobrevivieron.⁸ Lima y cols., reportaron cinco casos recién trasplantados de corazón (menos de dos meses), en los cuales la inmunosupresión es aún elevada, con una sobrevida del 100%, sugiriendo que los inmunosupresores inhibidores de calcineurina (ICN), antimetabolitos y esteroides amortiguan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica de la infección viral al SARS-CoV-2.¹⁰ El grupo chino de Zhao empezó a sugerir el uso de esteroides en la neumonía por COVID-19 en periodos de tiempo corto y dosis bajas, sin recomendar su uso por considerarlo un arma de doble filo,¹⁶ pero el reporte que evidenció la utilidad de estos en la sobrevida fue el grupo de Sterne y cols.¹⁴

Referente a los demás inmunosupresores que habitualmente consumen los receptores de TC, están el tacrolimus y ciclosporina, y antimetabolitos como el micofenolato mofetilo y azatioprina. La ciclosporina es un inmunomodulador de la respuesta inmune innata previniendo la producción de IL-2 en las células T, con efecto de inhibición de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1 β , IL-12 y FNT α , y promueve a la IL-10 con propiedades antiinflamatorias. También se ha reportado que tiene efectos de inhibir *in vitro* a algunos coronavirus como SARS-CoV y MERS-CoV, debido a que es un potente inhibidor de la ciclofilina inmunofilina intracelular, enzima esencial en el ciclo vital de los coronavirus.^{6,17} Hay reporte que demuestra que la ciclosporina tiene un amplio espectro antiviral, inhibiendo la replicación viral de virus como hepatitis B, C, Epstein-Barr, citomegalovirus, incluso virus de la familia *coronaviridae* como SARS-CoV y MERS-CoV.¹⁸ El grupo mexicano de Gálvez Romero realizó un estudio en un grupo con ciclosporina (2 mg/kg) más esteroides (metilprednisolona 0,5 mg/kg/día) y otro grupo solo con los esteroides, y encontraron una disminución de la mortalidad en ambos grupos con neumonía moderada a severa con SARS-CoV-2, principalmente el grupo con ciclosporina y esteroides (48,5 vs. 24%) muy significativo.⁶ En nuestro estudio todos eran consumidores de un inhibidor de calcineurina (ICN), solo uno con ciclosporina (12,5%) y siete con tacrolimus (87,5%). El paciente que falleció tomaba tacrolimus.

Dentro de las estrategias para manejo de los TC con COVID-19 hay autores que han sugerido continuar con el ICN y disminuir antimetabolitos, pero no suspenderlos, y si

están con esteroides, incrementar la dosis o cambiarlos a vía endovenosa/intramuscular.¹⁹ El grupo de Alemania, con cuatro casos en pacientes jóvenes posoperados de TC y COVID-19, con cuadro leve, siguieron esta estrategia de disminución del inmunosupresor antimetabolito tuvieron una sobrevida de 100%.²⁰ En el presente estudio disminuimos al 50% la dosis de micofenolato que habitualmente utilizaban nuestros pacientes debido a la posibilidad de leucopenia como efecto colateral de este fármaco. La dosis de tacrolimus continuó sin cambios, y dado que 7 de los 8 casos se manejaron en forma domiciliaria, no se midieron los niveles de tacrolimus, con una sobrevida del 87,5%. El tacrolimus inhibe la fase inicial de la activación de los linfocitos T y la producción de IL-2, IL-4, factor de necrosis tumoral con una posible prevención de la respuesta inflamatoria observada en casos severos de COVID-19 y además al formar un complejo binario con las proteínas FKBP se inhibe su actividad de peptidil-prolil isomerasa que promueve la replicación del coronavirus, por lo que se ha postulado su posible eficacia para evitar la replicación viral del SARS-CoV^{21–23}, que bien pudiera explicar la sobrevida de nuestros pacientes trasplantados de corazón que padecieron COVID-19.

El dilema es si los inmunosupresores retardan o prolongan el aclaramiento del virus a nivel corporal, por disminuir la respuesta inmune natural. Decker²⁴ reportó un paciente en TC e infectado con SARS-CoV-2 y curso leve de COVID-19, en el cual la positividad del PCR en exudado nasal y la replicación viral sérica persistió hasta por 35 días, pero solo fue en un solo paciente. Se requieren más estudios confirmatorios.

En el presente estudio además de inmunosupresión que se conservó, utilizamos un coctel de medicamentos con reportes de tener efecto antiviral, más no con una evidencia firme, como la ivermectina, fármaco que inhibe la replicación viral *in vitro*^{25,26} a dosis de 200 mcg/kg/ día por cuatro días, aunque Wagstaff y cols. demostraron que una sola dosis disminuía el RNA viral 48 horas después de su administración.^{27,28} Famotidina oral²⁹, azitromicina un macrólido con propiedades de disminuir la replicación viral y efectos inmunomoduladores³⁰, antiinflamatorios como pravastatina³¹, colchicina³² 1 mg cada 24 h, y antiagregante plaquetario tipo aspirina³³, solo el paciente hospitalizado se manejó con enoxaparina, antibióticos sistémicos y no se utilizó ivermectina, ni famotidina.

En el presente estudio la infección por SARS-CoV-2 en receptores de TC se presentó en forma leve a moderada en el 87,5%, el manejo de los inmunosupresores fue con disminución solo del antimetabolito y continuó sin cambios el ICN y el uso de esteroides, como la dexametasona solo en caso de disminución de la saturación de O₂ por debajo de 88%.

Conclusiones

La supervivencia de 87,5% en nuestro reporte coincide con la mayoría de los casos reportados a nivel mundial y la presentación de la infección como cuadro leve o moderado pudiera ser atribuida a la posibilidad de que los inmunosupresores otorgan un efecto modulador de la respuesta inmune y tormenta de citoquinas, aunque esta condición permanece en controversia.

Consideraciones éticas

Es un estudio observacional y se tiene aceptación de los pacientes para el uso de su información

Financiación

Este trabajo no tuvo financiación

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

- Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382:727–33. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–62.
- Berlin D, Gulick R, Martínez F. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2451–60.
- Careaga-Reyna G, Zetina-Tun H, Lezama-Urtecho CA. Programa de trasplante cardíaco de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza. *Rev Invest Clin*. 2011;63:85–90.
- Fraser D, Cepinskas G, Slessarev M, Martin C, Daley M, Miller M, et al. Inflammation Profiling of Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Explor*. 2020;2:e0144.
- Gálvez-Romero JL, Palmeros-Rojas O, Real-Ramírez FA, Sánchez-Romero S, Tome-Maxil R, Ramírez-Sandoval MP, et al. Cyclosporine A plus low-dose steroid treatment in COVID-19 improves clinical outcomes in patients with moderate to severe disease. A pilot study. *J Intern Med*. 2020;289:906–20.
- Li F, Cai J, Dong N. First cases of COVID-19 in heart transplantation from China. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:496–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.006>.
- Iacovoni A, Boffini M, Pidello S, Simonato E, Barbero C, Sebastiani R, et al. A case series of novel coronavirus infection in heart transplantation from 2 centers in the pandemic area in the North of Italy. *J Heart Lung Transplant*. 2020;39:1081–8.
- Rivinius R, Kaya Z, Schramm R, Boeken U, Provaznik Z, Heim C, et al. COVID-19 among heart transplant recipients in Germany: a multicenter survey. *Clin Res Cardiol*. 2020;109:1531–9.
- Lima B, Gibson GT, Vullaganti S, Malhame K, Maybaum S, Hussain ST, et al. COVID-19 in recent heart transplant recipients: Clinicopathologic features and early outcomes. *Transpl Infect Dis*. 2020;22:e13382.
- Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant*. 2020;20:1800–8.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033–4.
- Bösch F, Börner N, Kemmner S, Lampert C, Jacob S, Koliogiannis D, et al. Attenuated early inflammatory response in solid organ recipients with COVID-19. *Clin Transplant*. 2020;34:e14027. <http://dx.doi.org/10.1111/ctr.14027>. Epub 2020 Jul 24.
- Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, et al., WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324:1330–41.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. RECOVERY Collaborative Group; Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:693–704.
- Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet*. 2020;395(10225):683–4. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30361-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30361-5). Epub 2020 Feb 12.
- Poulsen NN, von Brunn A, Hornum M, Jensen MB. Cyclosporine and COVID-19: Risk or Favorable? *Am J Transplant*. 2020;20:2975–82.
- Rudnicka L, Glowacka P, Goldust M, Sikora M, Sar-Pomian M, Rakowska A, et al. Cyclosporine therapy during the COVID-19 pandemic. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83:e151–2.
- Zhang H, Dai H, Xie X. Solid Organ Transplantation During the COVID-19 Pandemic. *Front Immunol*. 2020;11:1392.
- Lee H, Mantel BS, Richmond ME, Law SP, Zuckerman WA, Addonizio LJ, et al. Varying presentations of COVID-19 in young heart transplant recipients: A case series. *Pediatr Transplant*. 2020 Dec;24:e13780. <http://dx.doi.org/10.1111/petr.13780>. Epub 2020 Jun 28.
- Hage R, Carolin Steinack C, Schuurmans MM. Calcineurin inhibitors revisited: A new paradigm for COVID-19? *Braz J Infect Dis*. 2020;24:365–7.
- García-Juárez I, Campos-Murguía A, Tovar-Méndez VH, Gabuttic A, Ruiz I. Evolución clínica en un receptor de trasplante de hígado con la COVID-19: ¿Un efecto benéfico del tacrolimus? *Rev Gastroenterol Méx*. 2020;85:437–42.
- Carbajo-Lozoya J, Müller MA, Kallies S, Thiel V, Drost C, von Brunn A. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is by the drug FK506. *Virus Res*. 2012;165:112–7.
- Decker A, Welzel M, Laubner K, Grundmann S, Kochs G, Panning M, et al. Prolonged SARS-CoV-2 shedding and mild course of COVID-19 in a patient after recent heart transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20:3239–45.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
- Kaur H, Shekhar N, Sharma S, Sarma P, Prakash A, Medhi B. Ivermectin as a potential drug for treatment of COVID-19: an in-silico review with clinical and computational attributes. *Pharmacol Rep*. 2021 Jan;73:736–49.
- Wagstaff KM, Sivakumaran H, Heaton SM, Harrich D, Jans DA. Ivermectin is a specific inhibitor of importin α/β -mediated nuclear import able to inhibit replication of HIV-1 and dengue virus. *Biochem J*. 2012;443:851–6.
- Manhas S, Anjali A, Mansoor S, Sharma V, Ahmad A, Rehman MU, et al. Covid-19 pandemic and current medical interventions. *Arch Med Res*. 2020;51:473–81.
- Freedberg DE, Conigliaro J, Wang TC, Tracey KJ, Callahan MV, Abrams JA, on behalf of the Famotidine Research Group. Famotidine Use Is Associated With Improved Clinical Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients: A Propensity Score Matched Retrospective Cohort Study. *Gastroenterology*. 2020;159:1129–31.
- Arshada S, Kilgore P, Chaudhry ZS, Jacobsene G, Wang DD, Huitsinga K, et al. Treatment with hydroxychloroquine, azithromycin, and combination in patients hospitalized with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;97:396–403.
- McGown CC, Brown NJ, Hellewell PG, Reilly CS, Brookes ZLS. Beneficial microvascular and anti-inflammatory effects of pravastatin during sepsis involve nitric oxide synthase III. *Br J Anaesth*. 2010;104:183–90. 2010;104:183–90.
- Montealegre-Gomez G, Garavito E, Gómez-López A, Rojas-Villarraga A, Parra-Medina R. Colchicine: a potential therapeutic tool against COVID-19. Experience of 5 patients. *Reumatol Clin*. 2020 May 16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2020.05.001>.
- Hashemi A, Madhavan MV, Bikdeli B. Pharmacotherapy for Prevention and Management of Thrombosis in COVID-19. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46:789–95.