

REVISIONES DE ESTADO DE ARTE

COVID-19 para el cardiólogo



Virología básica, epidemiología, manifestaciones cardíacas y estrategias terapéuticas potenciales

Deepak Atri, MD, * * Hasan K. Siddiqi, MD, MSCR, * * Joshua P. Lang, MD, Victor Nauffal, MD, David A. Morrow, MD, MPH, Erin A. Bohula, MD, DP HIL

DESTACAR

El SARS-CoV-2, la infección responsable de COVID-19, se ha extendido a nivel mundial, lo que ha provocado una devastadora pérdida de vidas. En unos pocos meses, la clínica y la ciencia de las comunidades se han reunido para evolucionar rápidamente nuestra comprensión de los mecanismos de la enfermedad y la terapéutica potencial.

Esta revisión analiza la comprensión actual de la virología básica del SARS-CoV-2 y la epidemiología, las manifestaciones clínicas (incluidas las cardiovasculares) y la mortalidad de COVID-19. Una revisión detallada del ciclo de vida viral y el (los) supuesto (s) mecanismo (s) de lesión enmarcan la discusión de posibles estrategias preventivas y terapéuticas. El esfuerzo colectivo continuo y sin precedentes, sin lugar a dudas, aumentará nuestra capacidad para prevenir la propagación y atender de manera óptima a los pacientes que padecen COVID-19.

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus-2019 (COVID-19), una enfermedad contagiosa causada por el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 (SARS-CoV-2), ha alcanzado el estado de pandemia. A medida que se extiende por todo el mundo, ha abrumado los sistemas de atención médica, estrangulado la economía mundial y provocado una devastadora pérdida de vidas. Los esfuerzos generalizados de reguladores, médicos y científicos están impulsando una rápida expansión del conocimiento del virus SARS-CoV-2 y COVID-19. Los autores revisan los datos más actuales, con un enfoque en la comprensión básica de los mecanismos de la enfermedad y la traducción al síndrome clínico y la terapéutica potencial. Los autores discuten la virología básica, la epidemiología, la manifestación clínica, las consecuencias multiorgánicas y los resultados. Con un enfoque en las complicaciones cardiovasculares, proponen varios mecanismos de lesión. La virología y el mecanismo potencial de lesión forman la base para una discusión sobre las posibles terapias que modifican la enfermedad. (J Am Coll Cardiol Transl Sci 2020; 5: 518 - 36) © 2020 Publicado por Elsevier en nombre de la Fundación del Colegio Americano de Cardiología. Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

C La enfermedad grave causada por el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) y COVID-19, una enfermedad contagiosa, ha alcanzado el estado de pandemia. A medida que se extiende por todo el mundo, ha abrumado los sistemas de atención médica, estrangulado la economía mundial y provocado una pérdida devastadora

de vida. En la estela continua de COVID-19, el mundo 's médico y científico y las comunidades se han unido para expandir rápidamente nuestro conocimiento de la patogénesis, las manifestaciones de la enfermedad y las posibles estrategias preventivas y terapéuticas. Los virólogos han buscado enfermedades relacionadas para comprender el ciclo de vida.

De la división cardiovascular, Brigham y mujeres 's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts. * Dres. Atri y Siddiqi contribuyeron igualmente a este trabajo y son conjuntos fi primeros autores.

Los autores han informado que no tienen relaciones relevantes para revelar el contenido de este documento.

Los autores atestiguan que cumplen con los comités de estudios humanos y las normas de bienestar animal de los autores. 'Instituciones y pautas de la Administración de Alimentos y Medicamentos,

incluido el consentimiento del paciente cuando corresponda. Para más información, visite el JACC: Básico a la ciencia traslacional [página de instrucciones del autor](#) .

Manuscrito recibido el 7 de abril de 2020; aceptado el 7 de abril de 2020.

de esta nueva infección viral. A pesar de estar abrumado, a través de mecanismos convencionales e históricamente poco convencionales,

clínicos que manejan

Los pacientes con COVID-19 han hecho un esfuerzo concertado para educar rápidamente a los colegas de las regiones del mundo expectantes sobre las **lecciones aprendidas. El mundo ' Las agencias reguladoras y la industria farmacéutica** están utilizando mecanismos de emergencia para acelerar el acceso y el estudio de las opciones terapéuticas. Estos esfuerzos generalizados, derivados de muchos ámbitos, están impulsando una rápida expansión de la experiencia colectiva y la comprensión de COVID-19.

Aquí, revisamos este cuerpo de trabajo con un enfoque en nuestra comprensión básica de los mecanismos de la enfermedad y la traducción al **síndrome clínico y las posibles opciones terapéuticas. Speci fi En términos** generales, discutimos la virología básica, la epidemiología y las manifestaciones clínicas, incluida la presentación, la progresión, las consecuencias multiorgánicas y los resultados. Con un enfoque en las complicaciones cardiovasculares, proponemos varios mecanismos potenciales de lesión. Discutimos una gama de posibles opciones terapéuticas en el contexto del ciclo de vida viral y los posibles mecanismos de lesión. Finalmente, en reconocimiento de la magnitud de esta crisis, abordamos las consideraciones éticas en torno a los estándares de atención en caso de escasez de recursos.

VIROLOGÍA BÁSICA DEL SARS-CoV-2

GENÉTICA Y ESTRUCTURA. Coronaviridae comprenden una familia de virus de ARN envueltos, monocatenarios y de sentido positivo con una organización genómica comparable y mecanismos funcionales. Los CoV se dividen canónicamente en géneros alfa, beta, gamma y delta basados en la agrupación genética. Se sabe que los alfa y beta-CoV causan enfermedades humanas, como infecciones respiratorias **comunes. El SARSCoV-2 y el SARS-CoV-1 son beta-CoV (1 - 3) CoV se llaman así** debido a la corona característica, o

corona, de densidad electrónica que exhiben en micrografías electrónicas de transmisión. Se cree que esta apariencia es causada por la proteína densamente compacta que tacha la membrana viral y es responsable de la unión del receptor en las membranas de las células diana.

El genoma de CoV está organizado en 2 partes. Muy conservado con la familia **CoV, los 5' extremo terminal, codifica el replicasa Las proteínas no estructurales responsables de la replicación viral dentro de la célula (1 - 3) Se traduce como 1 péptido (w 790 kDa) a partir del cual las proteínas funcionales constituyentes se** escinden posteriormente. Los genomas de CoV codifican 16 proteínas no estructurales, como en el SARS-CoV-2, y exhiben una multitud de funciones **requeridas para la replicación viral (2 , 4 4 , 5 5) Las proteínas críticas para la** replicación viral incluyen las principales

proteasa (nsp5), la proteasa tipo papaína (nsp3) y la ARN polimerasa dependiente de ARN (nsp12, RdRp). Las otras proteínas constituyentes de replicasa reutilizan la maquinaria celular para facilitar la replicación viral y mitigar las funciones inmunes intrínsecas **del huésped (1 , 6 6)**

El tercio restante del genoma de CoV codifica las proteínas estructurales y una variedad de proteínas accesorias (esta última no se trata aquí). Las proteínas estructurales son las proteínas constituyentes de la partícula viral transmisible, o virión. Las proteínas estructurales clave de CoV son la proteína nucleocápside (N) y 3 proteínas transmembrana: la proteína espiga (S), la proteína de **membrana (M) y la proteína de envoltura (E) (1 - 5 5) (Figura 1) La** proteína S es responsable de las interacciones entre el receptor de la **célula del virus (7 7 - 11) (Figura 1) Las proteínas E y M son** responsables de la estructura y fusión de la membrana. La proteína N se une al ARN viral y media su interacción con las proteínas S, E y M **para la encapsulación del genoma (1 , 12)**

CICLO VITAL. El ciclo de vida del SARS-CoV-2 no se ha establecido rigurosamente; sin embargo, dada la considerable homología de secuencia, se presume que es **similar a la del SARS-CoV-1 y otros CoV (4 4 , 5 5) En general, el ciclo de vida de** CoV consiste en una serie de pasos que comienzan con la unión viral a una célula objetivo y culminan en la reproducción viral. El conocimiento de este proceso informa la comprensión de la fisiología viral y también servirá como base para la **discusión de la terapéutica antiviral (8) (Figura 1) El objetivo de la evolución de la** terapéutica será romper el " eslabones en la cadena " del ciclo de vida viral para evitar la propagación de la infección dentro de las células de un paciente individual.

Se sabe que el SARS-CoV-2 se une a las células a través del mismo receptor que el SARS-CoV-1, la membrana unida **enzima convertidora de angiotensina glicoproteína 2 (ACE2) (4 4) No se ha** observado que se una a otros receptores de CoV, a saber, dipeptidil peptidasa 4 **(DPP4) o aminopeptidasa N (APN) (4 4 , 13) Después de la unión de ACE2, el virus** se internaliza por endocitosis sin acceso al compartimento intracelular del huésped **hasta que se produce un evento de fusión de membrana (4 4) (Figura 1) Este** proceso está mediado, al menos en parte, por otra proteasa unida a la membrana conocida como serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), que escinde la **proteína S como un paso necesario de la fusión de la membrana (7 7)** Curiosamente, la actividad proteasa de los receptores CoV, ACE2, DPP4 y APN, **no parece necesaria para la fusión de membrana (14)**

ABREVIACIONES Y

ACRONIMOS

ACE2 = enzima convertidora de angiotensina 2

SDRA = síndrome de distrés respiratorio agudo

CFR = tasa de letalidad

COVID-19 = enfermedad del coronavirus 2019

CoV = coronavirus

DIC = coagulación intravascular diseminada

ER = retículo endoplásmico

hsCRP = proteína creadora de alta sensibilidad

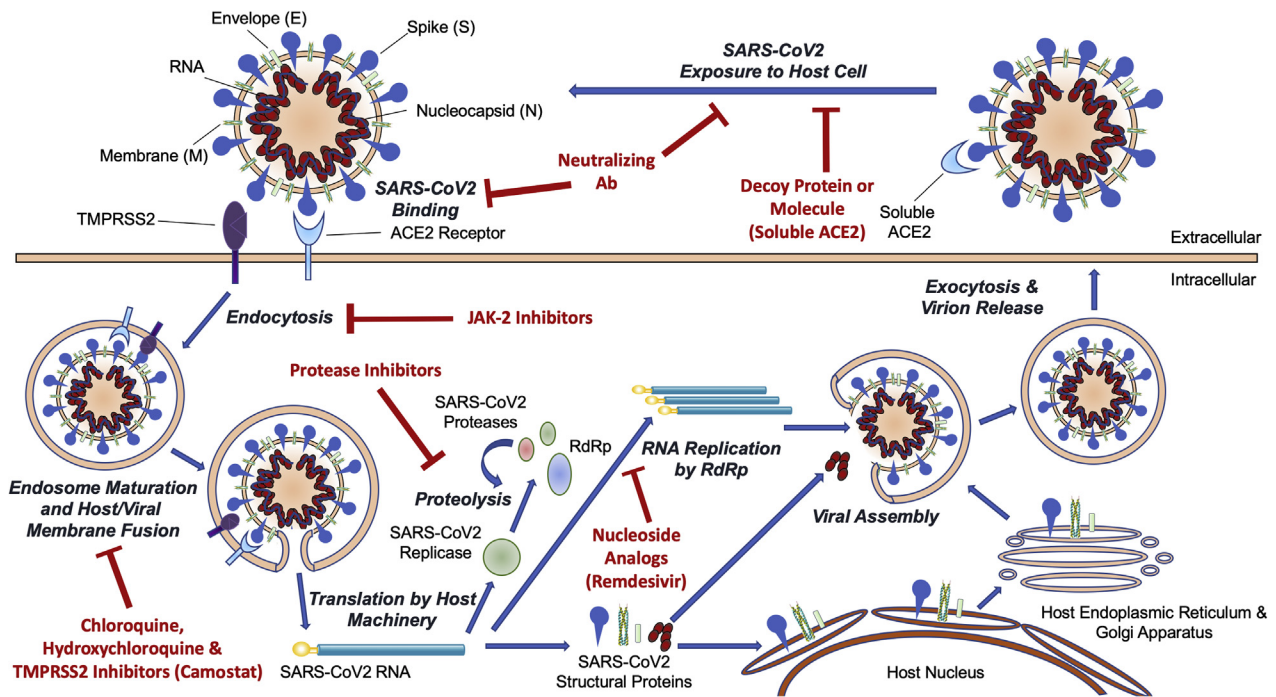
UCI = unidad de Cuidados Intensivos

SARS-CoV = síndrome respiratorio agudo severo

SOFA = evaluación secuencial de falla orgánica

TMPRSS2 = serina proteasa transmembrana 2

FIGURA 1 Ciclo de vida putativo del SARS-CoV-2 y objetivos terapéuticos



El síndrome respiratorio agudo grave-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la membrana de la célula huésped. Se cree que la endocitosis está mediada, en parte, por JAK-2. La fusión de la membrana se produce entre el endosoma maduro y el virión con la facilitación de la serina proteasa 2 transmembrana (TMPRSS2) que resulta en la liberación del ARN del SARS-CoV-2 en el espacio intracelular. El ARN es traducido por la maquinaria huésped para producir la replicasa y las proteínas estructurales. Las proteasas del huésped y del SARS-CoV-2 escinden la replicasa en proteínas no estructurales, incluida la RNA polimerasa dependiente de ARN (RdRp). RdRp media en la replicación y ampliación del ARN del SARS-CoV-2. Las proteínas transmembranales de SARS-CoV-2 (espiga [S], envoltura [E] y membrana [M]) se transportan a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi a las cápsidas virales en formación. El ensamblaje viral ocurre con la adición del RNA viral y la proteína nucleocápside (N) a través de la asociación con las proteínas virales transmembranales. La exocitosis da como resultado la liberación de la partícula viral recién sintetizada. Ab ¼ anticuerpo.

Tras la fusión de la membrana, el genoma viral de ARN ingresa al compartimento intracelular. En este punto, el ARN viral puede traducirse en sus proteínas estructurales y no estructurales codificadas. La traducción de las proteínas no estructurales, o replicasa, da como resultado la producción de una sola cadena de polipéptidos masiva,

de los cuales los 16 constituyentes

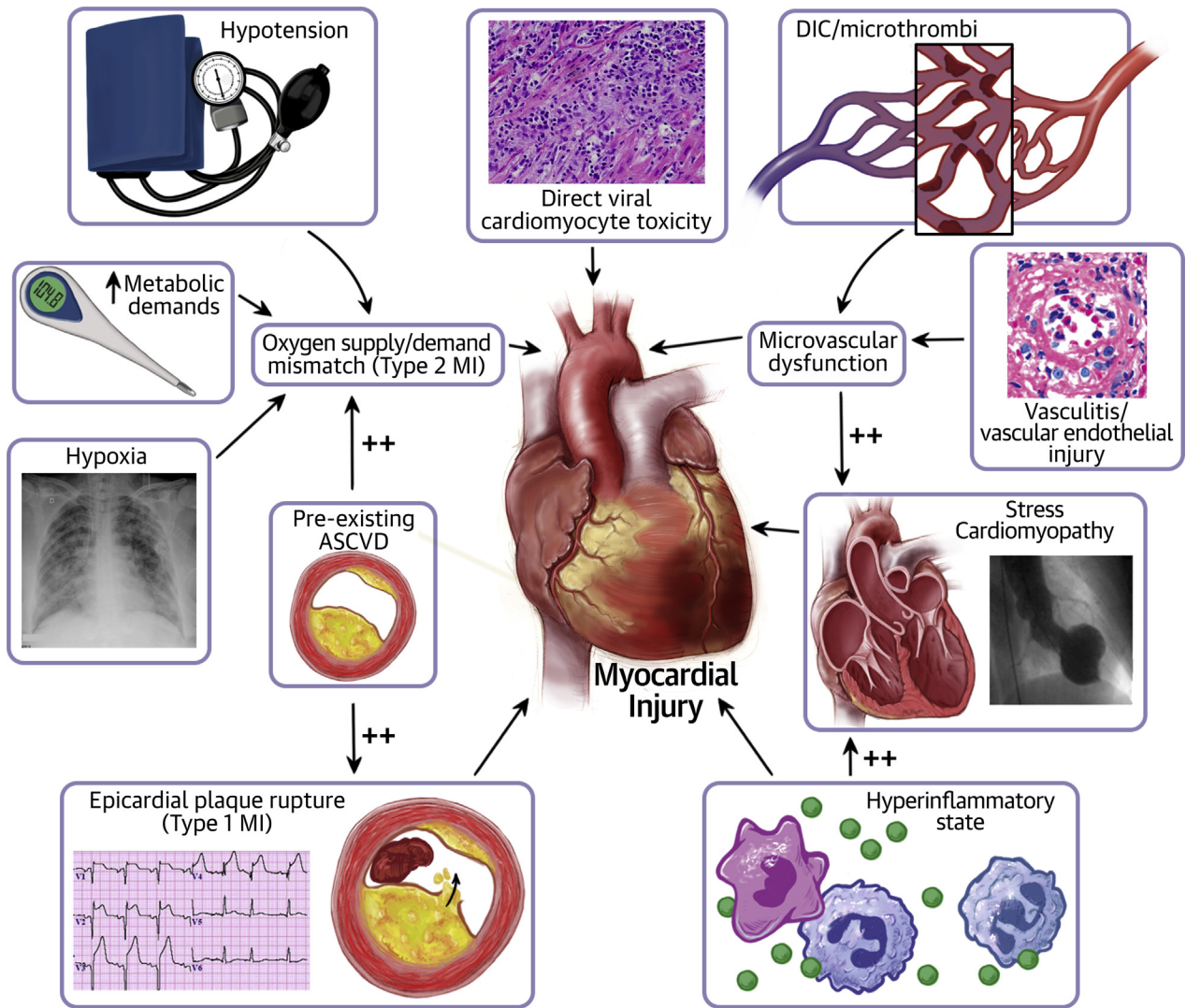
Las proteínas no estructurales se escinden. Este proceso está mediado inicialmente por proteasas intracelulares y luego se propaga aún más por la **función de la proteasa principal de CoV y la proteasa similar a la papaína (1)** Otra proteína replicasa, la RNA polimerasa dependiente de ARN (RdRp) es **responsable de la replicación y la amplificación. fi catión del genoma viral (15)** Durante este proceso, las mutaciones pueden adquirirse por errores en los **eventos de replicación y recombinación (1)** Sobre amplifi catión del ARN viral, más proteínas estructurales y no estructurales virales pueden ser

generado. Las proteínas estructurales virales, debido a su naturaleza transmembrana (con la excepción de la proteína N), se dirigen a la membrana del retículo endoplásmico (ER) con secuencias de señal apropiadas. El ARN viral, unido por la proteína N, interactúa con las proteínas estructurales en la membrana del aparato ER y el aparato de Golgi antes de que otro evento de fusión de **membrana en estas membranas produzca brotación viral y exocitosis (1, 8, 12)**

Es importante destacar que las diferencias moleculares precisas que explican las diferencias clínicas importantes entre las infecciones por SARS-CoV-2 y SARS-CoV-1, como la latencia prolongada, síntomas muy variables, una posible predisposición para personas con afecciones cardiovasculares preexistentes y un predilección por complicaciones miocárdicas, sigue sin estar claro.

PATOGENIA: ACE2. SARS-CoV-2, SARS-CoV y HCoV-NL63, un virus que causa un leve problema respiratorio

ILUSTRACION CENTRAL Posibles mecanismos de lesión miocárdica en COVID-19



Atri, D. y col. J Am Coll Cardiol Ciencias Básicas Trans. 2020; 5 (5): 518 - 36)

ASCVD ¼ enfermedad cardiovascular aterosclerótica; COVID-19 ¼ enfermedad del coronavirus 2019; DIC ¼ coagulación intravascular diseminada; MI ¼ infarto de miocardio.

infección, se sabe que emplean ACE2 como receptor (3 , 4 , dieciséis , 17) Dadas las funciones de ACE2 en el sistema cardiovascular, la importancia de la farmacología dirigida por angiotensin en la enfermedad cardiovascular y la aparente propensión a la enfermedad grave entre pacientes con COVID-19 con comorbilidad cardiovascular, la molécula de ACE2 ha sido objeto de mucha atención (18 años) De hecho, las principales sociedades clínicas han emitido declaraciones consensuadas sobre el uso de inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA) en el contexto de la pandemia de COVID-19, como se discute posteriormente (19)

ACE2 es una proteína transmembrana de un solo paso con actividad proteasa que escinde la angiotensina vasoconstrictora II en la angiotensina vasodilatadora 1 a 7 (20 - 23) Al hacerlo, funciona como una enzima contrarreguladora de las funciones de ACE1, que genera angiotensina II (20) En humanos la proteína tiene un amplio patrón de expresión y se ha encontrado en el epitelio pulmonar (en particular, el neumocito tipo II), el miocardio, el endotelio, el tracto gastrointestinal, la médula ósea, los riñones y el bazo, entre otros tejidos, lo que podría explicar el multiórgano

lesión observada con infección por SARS-CoV-2 (24) Otra característica relevante de la Ace2 La expresión génica es su codificación en el cromosoma X, lo que puede explicar las posibles diferencias sexuales observadas en la epidemiología de COVID-19 (25) En modelos animales del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), debido a neumonitis química, sepsis abrumadora, endotoxemia o en fi uenza

Ace2 ko los ratones tienen una lesión pulmonar aguda (LPA) más grave en relación con sus contrapartes de tipo salvaje según se evaluó histológicamente y mediante medidas de elastancia (26 - 28) El fenotipo de aumento de la elastancia se rescató mediante la administración de ACE2 humano recombinante, que afi rms un vínculo causal entre Ace2 Delaware fi ciency y un estado más profundo de ALI (26 , 28) Además, la administración de losartán, un receptor de angiotensina II tipo 1 (AT 1 R) el bloqueador mitigó los efectos exacerbantes de la proteína SARS-CoV S en un modelo animal de SDRA (29) Losartán también derogó la gravedad de ALI debido a fi uenza en ratones (27 , 28)

Con respecto a las propiedades contrarreguladoras de ACE1 y ACE2, los efectos de Ace2 Delaware fi la ciencia parece ser rescatada por Ace1 Delaware fi ciency en ratones. Por ejemplo, Ace2 ko los ratones demostraron ALI más grave que Ace2 ko; Ace1 p / - ratones, con una mayor reducción en la severidad observada en Ace2 de ko; Ace1 - / - ratones (26) Esta dosis de respuesta también implica causalidad. Se observaron efectos comparables con la disfunción miocárdica, como Ace2 ko; Ace1 p / - y Ace2 ko; Ace1 - / - los ratones no tenían evidencia de la contractilidad de fi cit observado en Ace2 ko

ratones (30) Sin embargo, en cada uno de los casos anteriores, los modelos animales eran sistemas constitutivos de eliminación (en lugar de especi fi cios de linaje). fi c o knockout inducible). Por lo tanto, no se ha determinado la célula que expresa ACE2 que media cada anomalía fenotípica.

El SARS-CoV-2 puede utilizar las isoformas ACE2 de cerdos, murciélagos, civetas y humanos, lo que sugiere un mecanismo por el cual el virus pudo haberse transmitido inicialmente de una especie a otra y, con la mutación, evolucionó a un nuevo patógeno (4 4) En particular, el ACE2 murino no es un receptor funcional para SARSCoV-2, por lo que requiere la expresión transgénica de humanos ACE2 si los ratones se van a utilizar como modelo de investigación (4 4)

ACE2 sufre escisión por la proteasa ADAM17 unida a la membrana, lo que resulta en la liberación de ACE2 soluble en el torrente sanguíneo (31) Los efectos de ACE2 soluble no están claros en humanos; sin embargo, parece tener efectos favorables sobre la función pulmonar en modelos de SDRA, en fi uenza e infección por virus respiratorio sincitial (26 , 28 , 32) El ACE2 soluble se ha estudiado en un ensayo de fase II del SDRA, pero se necesitan ensayos clínicos a gran escala y con buenos resultados clínicos.

(33) Se están realizando investigaciones para determinar si el ACE2 soluble puede actuar como una especi fi c terapéutico para SARS-CoV-2 en el papel de un receptor señuelo, como se discute posteriormente (34) Finalmente, dada la necesidad de ACE2 para la infección viral, el papel de los inhibidores de ACE o ARB en COVID-19 ha atraído una atención intensa. Es importante destacar que la enzima ACE2 en sí misma no es inhibida por el uso de inhibidores de la ECA o ARB (21) Los inhibidores de la ECA o la exposición a los BRA pueden dar como resultado una regulación positiva de la proteína ACE2 en modelos animales; sin embargo, no todos los modelos animales exhiben este efecto. La epidemiología existente de COVID-19 entre pacientes que toman inhibidores de la ECA o BRA está confundida por comorbilidades cardiovasculares que pueden alterar la expresión de la ECA2 y la angiotensina II (18 años) En este momento, no está claro si los inhibidores de la ECA o los BRA utilizan fi Depende la expresión del receptor y si la expresión variable afecta la propensión o la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

TRANSMISIÓN. La exposición al mercado de mariscos de Huanan fue común entre los primeros casos que contribuyeron a la epidemia de SARS-CoV-2 en China, lo que sugiere que se trataba de una enfermedad zoonótica con un huésped animal intermedio (se vendieron animales no acuáticos en el mercado) (35) Los análisis genómicos tienen identi fi ed aproximadamente el 87% de homología de secuencia de ADN entre SARS-CoV-2 y 2 CoV similares a SARS aislados de murciélagos de herradura chinos, bat-SL-CoVZC45 y bat-SL-CoVZXC21, en la provincia de Zhejiang en China (36) En particular, no se venden murciélagos en el mercado, y al inicio del brote en diciembre, la mayoría de las especies de murciélagos en Wuhan estarían hibernando. Por lo tanto, similar al SARS-CoV-1 y al Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), mientras que los murciélagos pueden ser el reservorio natural del SARS-CoV-2, es probable que haya un no identi fi ed hospedador animal intermedio responsable

para transmisión de animal a humano. A pesar del cierre del mercado de Huanan el 1 de enero, 2020, la epidemia continuó expandiéndose y se informaron grupos de casos sin exposición al mercado, indicando la ocurrencia de transmisión humano-humano (37)

Al igual que otros virus respiratorios, el SARS-CoV-2 se propaga principalmente a través de pequeñas gotas respiratorias que son expulsadas de individuos infectados y pueden viajar aproximadamente de 3 a 6 pies. El virus puede existir en la naturaleza en superficies y puede durar hasta 4 h en cobre, 24 h en cartón y hasta 72 h en superficies de plástico y acero inoxidable, lo que conduce a la transmisión de fómites (38) De hecho, el Instituto Nacional Japonés de Enfermedades Infecciosas informó la detección de ARN SARSCoV-2 en superficies en las cabinas de pasajeros sintomáticos y asintomáticos en el Diamond Princess hasta 17 días después de que fueron desocupados (39) En Vivo

El virus también se ha aislado y cultivado a partir de muestras fecales, lo que aumenta la posibilidad de transmisión orofecal, aunque falta evidencia clínica que **corrobore este método de transmisión (40)** La transmisión por el aire puede facilitarse en entornos de atención médica en los que se realizan intervenciones que producen aerosoles, incluida la intubación endotraqueal, la broncoscopia, la succión, el tratamiento con nebulizador, la ventilación con presión positiva no invasiva y el suministro de oxígeno a través de flow cánula nasal. Estos datos de transmisión respaldan las recomendaciones clínicas de que las precauciones en el aire, incluido el uso de respiradores N95, deben implementarse en estos entornos de producción de aerosoles, mientras que las precauciones estándar de gotas **deben usarse durante todos los otros encuentros con personas infectadas (41)** En una población totalmente susceptible, re fi Afectados por las primeras etapas de la epidemia en China, los estudios han estimado un número reproductivo básico (R_0) de 2.38 para SARS-CoV-2, lo que significa que es probable que cada individuo infectado propague el virus en promedio a 2 a 3 individuos más (42) Un brote continuará aumentando de tamaño si la $R_0 > 1$. Por contexto, estacional en fi uenza tiene una R_0 de 1.5 (43) La transmisión sustancial de huéspedes asintomáticos ha facilitado la transmisión generalizada de

comprensión de la epidemiología de COVID-19. En el registro publicado más grande hasta la fecha, el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades informó detalles de alto nivel para las características del paciente, la gravedad de las manifestaciones y la supervivencia en 72,314 casos de supuestos (47%) y con fi med (63%) COVID-19 (45) En esta población, predominantemente identi fi ed por la presencia de síntomas (w 99%), <2% de los casos ocurrieron en niños <19 años de edad, lo que sugiere que los niños son resistentes a la infección o raramente sintomáticos. De estafa fi casos corregidos, la mayoría (87%) fueron leves, de fi ned por neumonía leve o nula, el 14% fueron graves con signos fi no puedo entrar fi Los signos o signos de compromiso respiratorio, y el 5% fueron críticos, con insuficiencia respiratoria (p. ej., ventilación mecánica), shock o falla del sistema multiorgánico.

los fi primera estafa fi Se identificó el caso cerrado de COVID-19 en los Estados Unidos fi ed el 20 de enero de 2020, y los Estados Unidos ahora ha superado a todos los demás países en el número absoluto de casos. Sin embargo, dado el inicio rápido y reciente de la carga, hay pocos datos publicados fi Afectando la experiencia con COVID19 en los Estados Unidos. En una instantánea temprana de la

Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. En

4,226 con fi En casos calificados con síntomas o exposición, solo el 5% ocurrió en menores de 20 años (46) Aunque los datos se acumulan rápidamente, gran parte de la epidemiología de este virus sigue siendo desconocida. La mayoría de las publicaciones son estudios pequeños, de un solo centro, y detallan las características clínicas, las complicaciones y los resultados en el subconjunto de pacientes hospitalizados. Como resultado de las limitaciones en las pruebas y los datos que sugieren que muchas personas infectadas pueden ser asintomáticas, la verdadera carga de las personas infectadas no está clara y se subestima (42, 47) La manifestación variable de los síntomas no solo obstaculiza las iniciativas de salud pública para rastrear y aislar a las personas infectadas, sino que también limita nuestra capacidad de estimar con precisión la infectividad, la carga de síntomas y las tasas de complicaciones fatales y no fatales en la población general de personas infectadas. Con esa advertencia, los datos publicados proporcionan información sobre las poblaciones más vulnerables y en riesgo que requieren hospitalización. Aunque los estudios individuales son pequeños, los predictores de manifestaciones más graves y malos resultados han sido generalmente consistentes, como se detalla posteriormente.

SARS-CoV-2 y contribuido a su potencial pandémico (42) Un estudio de Singapur con una extensa identificación de contactos fi ed 7 grupos de casos en los cuales la propagación secundaria de la infección ocurrió 1 a 3 días antes del desarrollo de síntomas en el paciente fuente (44) Por lo tanto, las medidas de contención destinadas únicamente a aislar individuos sintomáticos son inadecuadas. Además, los esfuerzos de localización de contactos deben tener en cuenta el período contagioso presintomático para capturar de manera integral a todos los individuos potencialmente expuestos. R_0 no es una medida estática, y las intervenciones

incluso autocuarentena, contacto El aislamiento, el distanciamiento social y las medidas de higiene mejoradas han demostrado ser efectivas en China. Tras la implementación de tales medidas en China, la R_0 disminuyó constantemente de 2.38 antes del 2 de enero a 0.99 durante el período del 24 de enero al 8 de febrero de 2020 (42)

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SARS-CoV-2

EPIDEMIOLOGÍA. La carga del virus SARS-CoV-2 ha evolucionado rápidamente desde que fi Primero apareció en Wuhan, China, en diciembre de 2019. Lo que comenzó como algunos informes de casos de neumonía atípica ahora se extiende por el mundo como una pandemia. En la actualidad, la mayoría de los datos publicados provienen de China y constituyen la base de nuestro

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y SÍNDROME. En una serie de casos multicéntricos de 1.099 pacientes hospitalizados de China, los síntomas más comunes fueron fiebre hasta en un 90%, seguidos de tos, fatiga, producción de esputo y falta de aliento (48) Los síntomas menos comunes incluyen dolor de cabeza, mialgias, dolor de garganta,

náuseas, vómitos y diarrea. La Asociación Estadounidense de Otorrinolaringología ha destacado recientemente que la anosmia y la disgeusia también son posibles síntomas de la enfermedad (49) La mediana del período de incubación, o tiempo desde la exposición probable a fi primer síntoma, fue de 4 (rango intercuartil [RIQ]: 2 a 7) días (48) Otro informe detalla que el 99% de los pacientes infectados desarrollan síntomas dentro de los 14 días (50) Los trastornos de laboratorio comunes al ingreso incluyeron linfopenia, elevaciones

en proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa, transaminasas hepáticas y dímero D (48) En particular, la procalcitonina rara vez fue elevada (48) Estos datos son generalmente consistentes en múltiples estudios más pequeños, varios de los cuales notaron elevaciones en otros fl marcadores inflamatorios, como la interleucina (IL) -

6, ferritina y velocidad de sedimentación globular (51 - 55) La evidencia de lesión cardíaca o renal al ingreso fue variable entre los estudios, pero tendió a estar ausente tras la hospitalización (48 , 51 - 53 , 56) La tomografía computarizada de tórax causa de muerte en COVID-19, contribuyendo al 60% de las muertes (58) al momento del ingreso fue anormal en el 87% de los pacientes, con opacidades en vidrio esmerilado o local o irregular "sombreado" (48)

ENFERMEDAD PROGRESIVA. Muchas de las manifestaciones más graves, como el SDRA, la lesión renal aguda (IRA) y la lesión miocárdica, tienden a ocurrir entre 8 y 14 días después del inicio de los síntomas y presagian peores resultados (53)

Dentro de una población hospitalizada, las tasas de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) oscilan entre 26% y 32% en la mayoría de los estudios (35 , 48 , 51 - 53 , 57) Varios estudios tienen identi fi La edad avanzada y la carga basal de comorbilidad, como diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria previa y enfermedad pulmonar previa, como predictores de más signos fi no puede progresar la enfermedad, con tasas más altas de SDRA, IRA, lesión cardíaca, ingreso en la UCI y muerte (51 - 53 , 58 , 59) Aumentos en los marcadores de en fi la armación, la coagulación y la lesión cardíaca también se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y aumentan a lo largo del curso de la enfermedad (53 , 54 , 56) En poblaciones hospitalizadas, el momento de la muerte ocurrió en una mediana de 16 a 19 días después del inicio de la enfermedad (53 , 58) La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el alta en los sobrevivientes fue de alrededor de 3 semanas (53)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS NO CARDIOVASCULARES.

Insuficiencia respiratoria . La complicación más destacada de COVID-19 es la insuficiencia respiratoria. Como se describió anteriormente, la mayoría de los pacientes no tienen síntomas o son leves (45) En pacientes hospitalizados, los síntomas respiratorios son comunes y varían en severidad desde tos (60% a 80%) o disnea (19% a 40%) hasta SDRA (17% a 42%) (51 - 53 , 56 , 57) Las tasas de SDRA fueron solo del 3.2% en la serie de casos más grande, pero esto puede ser una subestimación debido a un corto tiempo de seguimiento promedio de 12 días, con el vasto

La mayoría de los pacientes permanecen hospitalizados al final del estudio (48) El SDRA tiende a ocurrir w 1 a 2 semanas después de la enfermedad y a menudo es precipitado y prolongado (51 , 53 , 57) Por estas razones, y para evitar el riesgo de infección del proveedor con intubación emergente, las sociedades profesionales recomiendan la intubación temprana en caso de deterioro respiratorio (41) La intubación fue requerida en 10% a 33% en las diversas series chinas; sin embargo, las tasas de alta- fi La cánula nasal y la ventilación mecánica no invasiva también fueron altas (35 , 51 - 53) Se cree que estas terapias resultan en aerosolización y generalmente no se recomiendan - en consecuencia, se intubará a más pacientes cuando no puedan ser sostenidos por una cánula nasal o una máscara que no sea de rebreather (41) Edad avanzada, hipertensión basal, diabetes, fiebre alta, linfopenia, lesión de otros órganos (p. Ej., AKI, lesión hepática aguda [ALI]), y dímero D elevado y en fi los marcadores inflamatorios fueron predictores de SDRA; edad avanzada, neutropenia, dímero D elevado y en fi ammaton se asocian con una mayor mortalidad en aquellos con SDRA (51) El desarrollo de SDRA, junto con la lesión cardíaca aguda, fue un predictor independiente de muerte (56) Es importante destacar que la insuficiencia respiratoria hipoxémica es la principal

Renal i nj ury. Las estimaciones varían en cuanto a la incidencia de IRA en COVID-19, y oscilan entre 0,5% y 15% (35 , 48 , 52 , 53 , 56 , 59) Entre los pacientes hospitalizados, las tasas de proteinuria (43,9%) y hematuria (26,7%) parecen ser aún más altas (59) AKI ocurre en el fi primeros días después del ingreso en pacientes con enfermedad renal crónica basal, y después de 7 a 10 días en pacientes con función renal basal normal (59) Se ha planteado la hipótesis de que los mecanismos de la lesión renal incluyen tanto la necrosis tubular aguda, los efectos citotóxicos directos del virus en sí como el daño inmunomediado (59)

Daño hepático . La transaminitis es común, con una incidencia del 21% al 37%, y de hasta el 48% al 62% de los pacientes que están gravemente enfermos o que no sobreviven (35 , 48 , 53) **ALI, de fi Ned como alanina aminotransferasa o aspartato aminotransferasa** > 3 veces el límite superior de la normalidad, se informa que ocurre en 19.1% (n ¼ 4 de 21) de pacientes que ingresaron en una UCI en el estado de Washington (55)

MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES. Cardíaco lesión.

Numerosos estudios han informado que la lesión cardíaca aguda es una manifestación importante de COVID-19. En estudios publicados hasta la fecha, la lesión cardíaca aguda fue variablemente de fi ned ya sea como elevación de troponina cardíaca > percentil 99 solo o como un compuesto de anomalías de elevación de troponina, electrocardiográficas o ecocardiográficas (52 - 56 , 58) Es importante destacar que muchos aspectos de esto

punto final permanecer unde fi ned incluyendo la frecuencia y severidad de las anomalías estructurales asociadas. La tasa informada de lesión cardíaca varía entre los estudios, del 7% al 28% de los pacientes hospitalizados, un número que probablemente depende parcialmente de la fi nición utilizada y la gravedad de los casos en el hospital del que se extrajeron los datos (52 - 54 , 56) En particular, los pacientes con evidencia de lesión cardíaca tienden a ser mayores, con más comorbilidades, como hipertensión basal, diabetes, enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca (54 , 56) En todos los estudios, la lesión cardíaca se asocia con peores resultados, incluida la admisión a la UCI y la muerte (52 - 54 , 56) Según la evaluación en serie de la troponina, los investigadores en China informaron que la mediana del tiempo hasta el desarrollo de la lesión cardíaca aguda fue de 15 (RIC: 10 a 17) días después del inicio de la enfermedad, que ocurre después del desarrollo del SDRA (53) Es de destacar que se ha informado una lesión cardíaca temprana, incluso en ausencia de síntomas respiratorios (60 60) En una serie de casos de Shi et al. (56), la tasa de mortalidad de los hospitalizados con evidencia posterior de lesión cardíaca fue significativa fi muy superior al de aquellos sin lesión cardíaca (51,2% frente a 4,5%; $p < 0.001$) y, junto con el SDRA, fue un predictor independiente de muerte. La magnitud de la elevación de troponina se correlaciona modestamente con el grado de elevación de CRP de alta sensibilidad (hsCRP) (54) Los aumentos dinámicos en troponina se asociaron con una mayor tasa de mortalidad (54 , 61) Es importante destacar que el mecanismo de la lesión cardíaca puede ser multifactorial, incluida la isquemia de demanda, la toxicidad de la lesión viral directa, el estrés,

en fi amación, disfunción microvascular o rotura de la placa, como se discute posteriormente (Ilustración central)

Ar rhythmi a. Se han observado arritmias en varios informes publicados. En una serie de casos de 138 pacientes hospitalizados con COVID-19, 16,7% (n ¼ 23) desarrolló un unspeci fi arritmia ed durante su hospitalización (52); Se observaron tasas más altas entre los pacientes ingresados en la UCI (44.4%, n ¼ dieciséis). Una serie de casos de 187 pacientes hospitalizados proporcionaron información sobre especí fi c arritmias, que informan taquicardia ventricular sostenida o ventricular fi brillo entre 5.9% (n ¼ 11) de los pacientes (54) Estas fi los hallazgos son consistentes con las arritmias documentadas en fi uenza, que se sabe que causa disfunción del nódulo auriculoventricular y arritmias ventriculares (62 62)

Insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico y miocarditis. La insuficiencia cardíaca y la disfunción miocárdica se han descrito en COVID-19 (53 , 55 , 58 , 60 60 , 63) En una serie de casos de 191 pacientes, la insuficiencia cardíaca se observó como una complicación de COVID-19 en el 23% (n ¼ 44) de todos los pacientes y entre el 52% (n ¼ 28) de no sobrevivientes, aunque el de fi la noción de insuficiencia cardíaca no fue clara

detallado (53) Una serie más pequeña de 21 pacientes ancianos y enfermos críticos en el estado de Washington informaron disfunción sistólica incidente y shock cardiogénico en 7 (33%) pacientes (55) Fuera de esta serie, no se ha informado la incidencia de shock cardiogénico. Dos informes de casos han documentado shock cardiogénico en el contexto de una troponina elevada, elevaciones del segmento ST, una reducción de la función sistólica del ventrículo izquierdo y ninguna enfermedad coronaria obstructiva en pacientes con COVID-19 (60 60 , 63) Un informe con fi miocarditis fulminante rmed por resonancia magnética cardíaca (60 60) Ninguno de los pacientes fue sometido a biopsia endomiocárdica. Ambos fueron tratados con inotrópicos y esteroides con recuperación de la función ventricular izquierda. Las posibles etiologías de la miocarditis clínica se analizan en detalle posteriormente (Ilustración central) En 1 serie de casos de China, el daño miocárdico o la insuficiencia cardíaca contribuyeron al 40% de las muertes en general, y el 7% se atribuyó únicamente a la insuficiencia circulatoria sin insuficiencia respiratoria (58)

Trombos es. Uno de los prominentes fi Los hallazgos replicados en la mayoría de los primeros estudios de COVID-19 incluyen el desorden de la coagulación y fi sistema brinolítico Se observa que los pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado y severo y aquellos con peores resultados tienen un tiempo prolongado de protrombina, Dímero elevado y tiempo de tromboplastina parcial activada (35 , 53 , 54 , 64) En el contexto de un cuadro clínico que es consistente con trombosis intravascular diseminada,

eso es razonable especular que

COVID-19 estaría asociado con trombos venosos o arteriales; sin embargo, la incidencia no ha sido publicada. Un informe de patología del SARS-CoV-1 demostró fi traen trombos en 17 de 20 pacientes examinados con 12 de ellos con infartos pulmonares (sesenta y cinco) Un informe de caso preliminar, que no ha sido revisado por pares, de un paciente con COVID-19 describió la autopsia fi hallazgos de microtrombos en la vasculatura pulmonar (66) Como hay una ausencia de datos publicados que documenten los eventos trombóticos en COVID-19, el uso rutinario de anticoagulación no se recomienda sin evidencia de una indicación trombótica; sin embargo, la anticoagulación empírica se está utilizando en algunos centros (Lorenzo Grazioli, hospital Papa Giovanni XXIII en Bérgamo, Italia, comunicación personal, marzo de 2020) (67)

MORTALIDAD. COVID-19 tiene una tasa de mortalidad estimada (CFR) más baja que sus predecesores, SARS-CoV-1 y MERS-CoV, que fueron 9.4% y 34.4%, observada en COVID-19 en comparación con el SARS y el MERS, el número absoluto de muertes supera con creces el del SARS y el MERS, cruzando 70,000 muertes en el momento de esta revisión (69) CFR

las estimaciones han sido un desafío con el SARS-CoV-2, ya que las poblaciones **no han sido examinadas ampliamente para detectar infecciones - llevando a una** subestimación del denominador y una probable sobreestimación del CFR. Las estimaciones crudas y no ajustadas para el CFR global son

w 5% al momento de escribir con una variación notable por país: Italia 11.9% (13,155 muertes), España 9.0% (9,387 muertes), Corea del Sur 1.7% (169 muertes), China 4.1% (3312 muertes), Irán 6.4% (3,036 muertes), Alemania 1.2% **(931 muertes) y Estados Unidos 2.3% (5,137 muertes) (69)** Las diferencias regionales y nacionales en CFR pueden ser el resultado de múltiples factores, que incluyen: 1) pruebas variables de la población general y asintomática o levemente sintomática; 2) diferentes edades entre países; 3) recursos y preparación variables del sistema de salud; y 4) medidas de salud pública muy diferentes para el control de virus. Es importante destacar que, a medida que se excede la capacidad de atención médica, pueden producirse un gran número de muertes debido a la disponibilidad limitada de recursos de atención crítica, como la ventilación mecánica. Cuando se ajustó por la demografía subyacente y la falta de **entrenamiento de los casos, la tasa de CFR se estimó en 1.4% en China 70)**

El patrón general de muertes en los grupos de edad parece ser consistente en todo el mundo. En general, una mayor edad se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte. Según el informe del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades de más de 70,000 casos, la CFR relacionada con la edad fue la siguiente: <1% en <50 años de edad, 1.3% en 50 a 59 años de edad, 3.6% en 60 a 69 años de edad, 8% en 70 a 79 años de edad, y 14.8% en 80 años **de edad y mayores (45)** Este fuerte aumento de la mortalidad relacionada con la **edad también se observó en Italia, Estados Unidos y Corea del Sur (46 , 71 , 72)** De hecho, la edad, junto con los marcadores de gravedad de la enfermedad (dímero D y puntuación de evaluación de falla orgánica secuencial [SOFA]) fueron los únicos **predictores independientes de mortalidad en 1 estudio (53)** Se han informado múltiples asociaciones entre las características basales y las condiciones comórbidas con mortalidad en COVID-19. En análisis univariados de predictores **de muerte, Zhou et al. (53)** informaron que la edad, enfermedad coronaria, diabetes, hipertensión, frecuencia respiratoria, puntaje SOFA, recuento elevado de glóbulos blancos, recuento de linfocitos, creatinina, lactato deshidrogenasa, **troponina I de alta sensibilidad, dímero D y niveles elevados de fl los marcadores inflamatorios como la ferritina, IL-6 y la procalcitonina se asociaron con la muerte (53)** Sin embargo, en el modelado multivariable, solo la edad (aumento por año, odds ratio [OR]: 1.10; 95% con fi-

intervalo de dencencia [IC]: 1.03 a 1.17), la puntuación SOFA (OR: 5.7; IC del 95%: 2.6 a 12.2) y el dímero D elevado (OR: 18.4; IC del 95%: 2.6 a 128.6) siguieron siendo predictores independientes de mortalidad , como se describió anteriormente **(53)** En

otro análisis multivariado de 416 pacientes de Wuhan, después de controlar por edad, enfermedad cardiovascular, pulmonar y renal basal, solo la presencia de **lesión cardíaca y el desarrollo de SDRA fueron significativos fi fácilmente asociado** con la mortalidad (OR: 4.3; IC 95%: 1.9 a 9.5; y OR: 7.9; IC 95%: 3.7 a 16.7, **respectivamente) (56)** Sin embargo, **debe tenerse en cuenta que ambas complicaciones tienden a ocurrir en personas mayores (56 , 73)**

MECANISMOS PUTATIVOS DE MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES EN SARS-CoV-2

Como se mencionó en secciones anteriores, los pacientes con COVID-19 presentan agudezas muy variables de enfermedad y progresión de la enfermedad. La lesión cardíaca es una característica común del proceso de la enfermedad, y el 40% de los pacientes muere con lesión miocárdica como un factor inmediato

fi nding (58) Aunque actualmente se están desarrollando múltiples terapias y en ensayos para el tratamiento de COVID-19, como se discutió en una sección posterior, comprender los mecanismos de la enfermedad cardíaca será vital para el tratamiento dirigido oportuno y efectivo de este síndrome y sus devastadoras secuelas. Aquí, proponemos varios mecanismos putativos de la enfermedad **cardiovascular inducida por COVID-19 (Ilustración central)**

LESIÓN MIOCARDIAL VIRAL DIRECTA. La presencia de receptores ACE2 en el miocardio y las células endoteliales vasculares proporciona un mecanismo teórico para la infección viral directa del corazón con la miocarditis resultante. Los **informes han documentado casos claros de síndromes de miocarditis (60 60 , 63)** Sin embargo, hasta la fecha, no hay informes de miocarditis viral por SARS-CoV-2 comprobada por biopsia con inclusiones virales o ADN viral detectado en el tejido miocárdico. Se ha documentado que el SARS-CoV-1 estrechamente relacionado **causa una miocarditis viral con detección de ARN viral en corazones autopsiados (74 , 75)** A la luz del receptor de entrada de la célula huésped compartida entre SARS-CoV-2 y CoV-1, una entrada directa de miocardio viral y la lesión resultante **también es plausible con SARS-CoV-2 (76)** Otro mecanismo hipotético de lesión viral directa al miocardio es a través de una vasculitis mediada por infección. El receptor ACE2 se expresa altamente en las células endoteliales arteriales y **venosas (24)** Hay datos patológicos del SARS-CoV-1 que muestran evidencia de **vasculitis con monocitos y linfocitos en fi filtración, lesión de células endoteliales vasculares y edema estromal en el corazón (77)** La entrada viral directa en las células endoteliales del miocardio podría desencadenar una vasculitis o la presencia de virus podría conducir a una respuesta inmunológica indirecta y

reacción de hipersensibilidad resultante (78 , 79) Este insulto estaría asociado con el miocardio y quizás incluso disfunción miocárdica manifiesta en COVID-19.

LESIÓN MICROVASCULAR. Se observaron microtrombosis y macrotrombosis en las evaluaciones de autopsia de 3 pacientes que murieron de SARS-CoV-1 (80) Un prominente fi El hallazgo de SARS-CoV-2 es un desorden de la coagulación y fi sistema brinolítico, con > 70% de los no sobrevivientes que cumplen con los criterios de coagulación intravascular diseminada (CID) (81) Se puede plantear la hipótesis de que la lesión miocárdica es el resultado de la formación de microtrombos en la vasculatura miocárdica en el contexto de un estado hipercoagulable como DIC.

Las infecciones y la sepsis son una causa principal de DIC en general (82) El mecanismo exacto de DIC en el contexto de sepsis y SDRA es complejo, pero generalmente se cree que está relacionado con un agotamiento inmunitario de la coagulación y fi sistemas brinolíticos que promueven sangrado y trombosis en el mismo paciente (83) Lesión endotelial y en fi citocinas inflamatorias, como IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- una), aumentar la expresión del factor tisular, impulsando un estado protrombótico (84 - 87) Desregulación de antitrombina III, inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y proteína C en el contexto de signi fi-

no puedo entrar fi ammatión y sepsis promueven un estado anticoagulado (88 - 90) Además, la activación plaquetaria también se produce en el contexto de sepsis y en fi ammatión, más propina fi ne equilibrio del sistema de coagulación (91 91 - 94) En resumen, la activación inmune observada en la infección grave por COVID-19 es probablemente suficiente fi Puede provocar DIC, disfunción microvascular y lesión miocárdica.

ESTRÉS CARDIOMIOPATÍA. Se desconoce el papel de la cardiomiopatía por estrés (Takotsubo) en la lesión cardíaca relacionada con COVID-19, sin informes publicados en este momento, sin embargo, los autores han observado personalmente varios casos compatibles con cardiomiopatía por estrés. Sin embargo, varios de los mecanismos propuestos de COVID-19 - También se cree que las lesiones cardíacas relacionadas que se detallan en esta revisión están implicadas en la fisiopatología de la miocardiopatía por estrés, particularmente las de disfunción microvascular,

tormenta de citoquinas y simpática

oleada 95)

EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO. Cualquier discusión sobre la lesión del miocardio estaría incompleta sin abordar el tema del síndrome coronario agudo (SCA) y el infarto de miocardio (IM). Una serie de casos de la ciudad de Nueva York encontró que el 67% de los pacientes con elevaciones del segmento ST tenían una coronaria epicárdica obstructiva

lesión (96) Sin embargo, existe un precedente histórico para una asociación entre la infección y un riesgo elevado de SCA. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la hospitalización por neumonía se asocia con un mayor riesgo de eventos ateroscleróticos (97) En fi La infección por uenza ha sido bien estudiada y se ha demostrado que tiene una asociación temporal con complicaciones cardiovasculares y SCA (98 , 99) Vacunación anual contra temporada en fi uenza se asoció con una tasa 36% menor de eventos cardiovasculares adversos mayores en un metaanálisis de ensayos clínicos que evaluaron esta pregunta (98) Por lo tanto, la infección viral se asocia con un mayor riesgo de eventos coronarios y la prevención con una reducción de este riesgo. Por lo tanto, es plausible que el SCA también sea una causa importante de lesión cardíaca aguda en pacientes con COVID-19. En consecuencia, las sociedades internacionales han ideado vías y protocolos para tratar de manera efectiva a los pacientes con ACVID-19 con SCA, incluido el uso adecuado y oportuno de recursos para garantizar el mejor resultado para el paciente y al mismo tiempo mantener la seguridad del proveedor (100)

Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos por los cuales la infección viral sistémica (por fi uenza o SARS-CoV-2, por ejemplo) puede conducir a un mayor riesgo de desestabilización de la placa y ACS (101) El papel de en fi La ammatión en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis está bien establecida (102 , 103) La respuesta inmune a la infección viral aguda y el aumento de las citocinas y en fi mediadores inflamatorios pueden conducir a arterias localizadas en fi ammatión que es más pronunciada dentro de las placas coronarias (61 , 104) La entrada de productos virales en la circulación sistémica, también conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos, puede causar la activación innata del receptor inmune que puede conectarse en cascada a la activación de las células inmunes residentes en la ruptura de la placa conductora de ateroma preexistente (105) También se cree que los patrones moleculares asociados a patógenos virales activan el fi ammasoma, lo que resulta en la conversión de proina fi citocinas inflamatorias en las citocinas biológicamente activas (106) Además, la desregulación de la función endotelial vascular coronaria por infección y en fi la ammatión puede conducir a un lecho coronario más vasoconstruido (107) Todos estos cambios son mecanismos supuestos por los cuales la infección por COVID-19 podría conducir a la desestabilización de la placa aterosclerótica preexistente que conduce a un evento coronario agudo.

LESIONES MIOCARDIALES SECUNDARIAS AL SUMINISTRO DE OXÍGENO Y EXIGEN MISMATCH Los períodos de estrés fisiológico severo en el escenario de sepsis e insuficiencia respiratoria pueden estar asociados con elevaciones en los biomarcadores de lesión y tensión miocárdica en algunos pacientes, una entidad que confiere un peor pronóstico

(108 - 110) Se cree que el mecanismo de dicha lesión miocárdica se relaciona con un desajuste entre el suministro y la demanda de oxígeno, sin interrupción aguda de la placa aterosclerótica, y consistente con un diagnóstico de IM tipo 2 (101 , 111) De hecho, los pacientes que sufren de IM tipo 2 en comparación con el IM tipo 1 tienen tasas de mortalidad más altas, lo que puede explicarse en parte por una mayor carga de afecciones comórbidas agudas y crónicas en la población con IM tipo 2 (112) Además, el IM tipo 2 en el contexto de la enfermedad de la arteria coronaria (CAD) tiene un peor pronóstico que aquellos pacientes sin CAD. Dada la edad y la comorbilidad pro fi En el caso de pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, es razonable suponer que esta población tiene un mayor riesgo de EAC no obstructiva subyacente; por lo tanto, es probable que la presencia de IM tipo 2 en esta población sea un marcador y contribuya a los malos resultados de los pacientes con COVID-19 con elevaciones de troponina (56)

Estudios anteriores han demostrado que la miocardiopatía en la sepsis está mediada parcialmente por fi citocinas inflamatorias como TNF- una, IL-6, IL-1 si, interferón gamma e IL-2 (73) TNF recombinante una resultó en una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo temprana y sostenida en caninos (118) Los cardiomiocitos de rata cultivados demostraron una contractilidad reducida cuando se exponen a IL-6 (119) El mecanismo puede ser a través de la modulación de la actividad del canal de calcio con la disfunción miocárdica resultante (120 - 122) Además, se cree que el óxido nítrico es un mediador de la depresión miocárdica en la hiperina. fi estados inflamatorios como la sepsis. Estudios seminales encontraron que el medio de los macrófagos activados con lipopolisacáridos suprimía la contractilidad de los miocitos, un fi El hallazgo se invierte con el inhibidor de la óxido nítrico sintasa LN-monometil arginina (123) Finalmente, la comprensión reciente del papel clave de la disfunción mitocondrial en los estados sépticos ha suscitado dudas sobre el papel de esta entidad en la miocardiopatía asociada a la sepsis (124) De hecho, se cree que mecanismos similares posiblemente también subyacen en la fisiopatología de la miocardiopatía por estrés (Takotsubo).

RESPUESTA SISTEMÁTICA HIPERINFLAMATORIA CON LESIONES MIOCARDIALES

RESULTANTES. Quizás 1 de los mecanismos más intrigantes para la lesión cardíaca en pacientes graves con COVID-19 proviene del significado fi no puede sistémico en fi respuesta inflamatoria Los primeros informes han demostrado niveles muy elevados de in fi biomarcadores y citocinas inflamatorias, incluidos IL-6, CRP, TNF- una, IL-2R y ferritina (113) Los niveles más altos de estos biomarcadores están asociados con manifestaciones COVID-19 más graves y peores resultados. Un modelo teórico propuesto de progresión de la enfermedad COVID-19 divide el curso en 3 etapas superpuestas pero distintas. En este marco de estadificación, la etapa I representa una infección viral temprana con síntomas constitucionales asociados. En el estadio II, la citotoxicidad viral directa del sistema pulmonar se asocia con fi la activación inflamatoria conduce a un compromiso prominente del sistema respiratorio, asociado con disnea y, en última instancia, SDRA e hipoxia. Con los receptores ACE2 que sirven como punto de entrada para la replicación viral en los neumocitos tipo II, el sistema pulmonar se convierte en el órgano principal de la lesión. Si el huésped no puede eliminar el virus a través de una respuesta inmune productiva y protectora, COVID-19 progresa

POSIBLES TRATAMIENTOS OBJETIVOS O MODIFICADORES DE ENFERMEADES EN SARS-CoV-2

La revisión anterior de la fisiología viral del SARSCoV-2 y los diversos mecanismos potenciales de lesión del huésped sirven como base para considerar especi fi c tratamiento y prevención específicos. La siguiente sección describe varias clases de agentes candidatos actuales,

incluyendo una breve discusión sobre el desarrollo de vacunas (Figura 1)

ANALOGOS DE NUCLEOTIDOS: INHIBIDORES DE VIRAL

Replicación del genoma. El mecanismo antiviral de los análogos de nucleótidos es interferir con la función RdRp y la replicación y ampli del genoma viral. fi catión Figura 1) No hay especificaciones de CoV fi c medicamentos disponibles en este momento, por lo que los esfuerzos continuos para emplear esta clase de medicamentos contra el SARS-CoV-2 dependen de agentes preexistentes diseñados para otras enfermedades virales (125) El agente más ampliamente aplicado en esta clase contra el SARS-CoV-2 ha sido remdesivir (126) Remdesivir funciona como un terminador de cadena de replicación de ARN, inicialmente diseñado para su uso contra el Ébola (125) La adición de remdesivir a la cadena de ARN en crecimiento por RdRp bloquea la incorporación de nucleótidos adicionales, deteniendo así la replicación del genoma (127 , 128) Se ha demostrado que el agente tiene actividad in vitro contra el SARS-CoV2, lo que lleva a un uso fuera de etiqueta y de investigación en todo el mundo (4 4 , 126) Múltiples ensayos controlados aleatorios están en curso en China y Estados Unidos.

al escenario III - un hiper- en fi estado inflamatorio asociado con elevaciones profundas en fi biomarcadores inflamatorios. Los pacientes que alcanzan el estadio III tienen manifestaciones graves de COVID-19 con disfunción multiorgánica y tormenta de citocinas, con disregulación inmunológica similar a la observada en el síndrome de liberación de citocinas asociado con la terapia con células T del receptor de antígeno quimérico (113 - 117) Esta observación es base

por varios en investigación terapias en COVID-19, incluidos los esteroides y anti-in fi agentes inflamatorios, como se discute posteriormente.

Estados para moderado, grave, y crítico

COVID-19 (NCT04292730 , NCT04292899 , NCT04252664 , NCT04252664)

Otro análogo de nucleótido para la interrupción de la viral dependiente de RdRp la replicación es favipiravir, **que tiene aprobación de investigación en varios países (129 129 , 130) Los agentes adicionales que están en estudio incluyen emtricitabina o tenofovir y ribavirina (129 129 , 131)**

PROTEASE INHIBIDORES INHIBIDORES DE GENERACIÓN DE PROTEÍNA NO ESTRUCTURAL. El mecanismo de acción antiviral de los inhibidores de la proteasa es bloquear las proteasas virales que escinden las proteínas no estructurales de la replicasa monomérica grande como se detalla **anteriormente (Figura 1) Como la maduración de proteínas no estructurales, como RdRp, es necesaria para la reproducción viral, el deterioro farmacológico de la proteasa debería ser efectivo**

para detener replica viral.

Un ensayo aleatorizado de control de lopinavir-ritonavir, un inhibidor de la **proteasa combinado diseñado para inmunodeficiencia humana. fi tratamiento del virus de la ciencia, en 199 pacientes con COVID-19 al menos moderado no significó fi Altamente puede alterar la mejoría clínica o la eliminación viral (132)** Aunque los resultados de este ensayo se encontraron con decepción, este estudio negativo no debe evitar los ensayos y el desarrollo de fármacos de inhibidores de **la proteasa como una clase terapéutica, dado que este fármaco no fue específico fi diseñado exclusivamente para SARS-CoV-2 (129 129) De hecho, el desarrollo de inhibidores específicos fi c a la proteasa principal del SARS-CoV-2 está en marcha. Una clase de agentes identi fi ed usando diseño de drogas basado en estructura,**

una- inhibidores de la cetonaamida, ha demostrado ef in vitro fi cacy y farmacocinética favorable (133) Otros inhibidores de la proteasa candidatos para el SARS-CoV-2 incluyen el danoprevir, un medicamento originalmente destinado a la terapia del virus de la hepatitis C (134)

INHIBIDORES DE LA FUSIÓN DE MEMBRANAS. Para que el **genoma viral tenga acceso a la maquinaria celular para la replicación, debe producirse un evento de fusión de membrana entre las membranas viral y endosómica, que están unidas de forma no covalente por la interacción entre la proteína S y ACE2. Se desconoce el mecanismo exacto de la fusión de la membrana, pero parece depender de la maduración endosómica y de una proteasa del huésped unida a la membrana, TMPRSS2 (7 7)**

Cloroquina e hidroxiclороquina. Las propiedades antivirales de la cloroquina (CQ) se observaron previamente en el **inmunodeno humano fi virus de ciencia y otros virus (135 , 136) Se cree que la CQ y la hidroxiclороquina (HCQ) inhiben la maduración endosómica, un proceso mediante el cual los endosomas se translocan desde las regiones perimembrana de la célula a los centros centrales.**

(137 , 138) (Figura 1) CQ previno la replicación viral de SARS-CoV-1 in vitro (139)

Un estudio de seguimiento demostró ef comparable fi cacy de HCQ, un derivado menos tóxico, y sugirió que el mecanismo de maduración endosómica alterada se **aplica a la infección por SARS-CoV-2 in vitro (140) Solo existen datos de mala calidad, no aleatorizados, sin cegamiento que evalúan el beneficio fi t de HCQ en COVID-19 (141) Aunque HCQ se está utilizando ampliamente con una autorización de emergencia de la Administración de Drogas y Alimentos, se necesitan más datos para probar fi Cacy contra SARS-CoV-2 en humanos. En particular, CQ y HCQ prolongan el intervalo QT y pueden inducir arritmia; signi fi No se debe tener precaución al iniciar estos agentes en pacientes con un intervalo QTc> 500 ms. Uso concomitante de otro intervalo QT - No se recomiendan agentes prolongadores.**

Camostat. Camostat es un inhibidor de la proteasa aprobado para el tratamiento de la pancreatitis crónica. Camostat parece inhibir TMPRSS2 en estudios proteómicos **e in vitro (7 7 , 142) Un ensayo aleatorizado, controlado con placebo**

está en marcha para este agente en COVID-19 **(NCT04321096) (Figura 1)**

ANTICUERPOS NEUTRALIZADORES Y PROTEÍNAS DE DESCUBRIMIENTO. Los anticuerpos neutralizantes están diseñados para unirse a los viriones, evitando la **exposición viral o la unión a las células huésped (Figura 1) El plasma de pacientes que se han recuperado del SARS-CoV-2 puede contener anticuerpos IgG anti-SARSCoV-2. En un pequeño ensayo de un solo brazo de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 con SDRA, todos tuvieron una mejoría clínica, con 3 de 5 pacientes destetados del ventilador (143) Se están realizando ensayos adicionales para mejorar fi ne la seguridad y ef fi cacy de esta estrategia.**

Aislamiento de SARS-CoV-2 - speci fi c los anticuerpos neutralizantes con técnicas clonales es una estrategia atractiva para proporcionar terapia dirigida, potencialmente con menor riesgo de eventos adversos. Las estrategias actualmente bajo investigación incluyen anticuerpos clonados a partir de suero convaleciente de individuos recuperados de SARS-CoV-2 o SARS-CoV-1 y anticuerpos sintéticos. No está claro si las diferencias en las proteínas S de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 pueden limitar la efectividad de los anticuerpos clonados de pacientes convalecientes al SARS-CoV-1 (9 9) Los anticuerpos sintéticos representan una vía terapéutica novedosa y emocionante. Una estrategia que se está explorando es fusionar ACE2 para fragmentar la inmunoglobulina G de la región cristalizadora, con la hipótesis de que este anticuerpo sintético serviría como un receptor señuelo, evitando la unión celular del virión (144)

En una vena similar, se están realizando estudios de proteínas señuelo **diseñadas para actuar como virales. " se hunde "**

Hay un éxito preliminar con esta estrategia usando ACE2 humano soluble (34) ([Ilustración 1](#)) La azitromicina, un antibiótico macrólido, ha sido promocionado durante mucho tiempo por su anti-inflamatorio y se ha utilizado como terapia complementaria en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (148) Datos limitados sugieren que la azitromicina adyuvante en SDRA moderado a severo es asociado con mejores resultados (149) Un pequeño estudio no aleatorizado mostró que la combinación de azitromicina y HCQ se asoció con un aclaramiento de SARS-CoV-2 más efectivo en pacientes con COVID-19 en comparación con la monoterapia con HCQ o el estándar de atención; sin embargo, numerosas limitaciones de este estudio hacen que los datos sean ininterpretables (141) El monitoreo del intervalo QT es prudente, especialmente cuando se usa en combinación con HCQ. Varios ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la combinación de HCQ y CQ con azitromicina en todo el espectro de gravedad de COVID-19 están en curso o están a punto de iniciarse ([NCT04321278](#) , [NCT04322396](#) , [NCT04322123](#) , [NCT04324463](#))

TERAPIA ANTIINFLAMATORIA. Las etapas avanzadas de COVID-19 se han comparado con los síndromes de tormenta de citoquinas con no espectros de activación inmunitaria generalizada (115) Niveles elevados de biomarcadores inflamatorios, como IL-6 y hsCRP, identifican pacientes con alto riesgo de progresar a enfermedad grave y muerte (53)

Inmunomodulador y anti-inflamatorio. A pesar de los datos limitados, se ha utilizado la terapia inflamatoria en pacientes con evidencia de hiperinflamación en un esfuerzo por frenar la activación inmunológica patológica.

Corticosteroides. Los corticosteroides se han utilizado en varias infecciones virales respiratorias graves, incluso en gripe, SARS-CoV y MERS-CoV con beneficios limitados y, en algunos casos, evidencia de depuración viral retrasada y mayores tasas de infección secundaria y mortalidad (145) Un análisis retrospectivo de 84 pacientes con SDRA secundario al SARS-CoV-2 observó una asociación con una mejor supervivencia en pacientes que recibieron solumedrol (51) En ausencia de evidencia sólida, las principales guías de la sociedad profesional no recomiendan el uso rutinario de corticosteroides en el tratamiento de COVID-19, sino que restringen su uso a pacientes con otras indicaciones de esteroides, como shock refractario o SDRA avanzado (41) Se están realizando ensayos clínicos para examinar la seguridad y la eficacia de corticosteroides en pacientes no hospitalizados - pacientes críticos con COVID-19 ([NCT04273321](#)) y en aquellos con SDRA ([NCT04323592](#))

IL-6 inhibidores. La elevación de IL-6 en pacientes con COVID-19 grave ha llevado a considerar el uso de inhibidores de IL-6 (tocilizumab, siltuximab) extrapolando del tratamiento del síndrome de liberación de citoquinas (146) Tocilizumab,

un anticuerpo monoclonal y siltuximab, un anticuerpo monoclonal quimérico, que se une a los receptores de IL-6 solubles y unidos a la membrana, lo que resulta en la inhibición de la señalización mediada por IL-6. En 1 serie de casos de preimpresión de China, 21 pacientes con COVID-19 grave o crítico tratados con tocilizumab experimentaron un efecto saludable con resolución de la fiebre, mejor oxigenación, mejoría de las opacidades pulmonares en la tomografía computarizada de tórax, resolución de

linfopenia y un reducción en los niveles de PCR dentro de unos pocos días de terapia en ausencia de cualquier signo de eventos adversos (147) En este informe preliminar, 19 pacientes fueron dados de alta vivos y 2 permanecieron hospitalizados en el momento en que se publicó la serie de casos. Varios ensayos clínicos aleatorios de tocilizumab en el tratamiento de graves

COVID-19 infección son en marcha ([NCT04317092](#) , [NCT04306705](#))

durante mucho tiempo por su anti-inflamatorio y se ha utilizado como terapia complementaria en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (148) Datos limitados sugieren que la azitromicina adyuvante en SDRA moderado a severo

es asociado con mejores resultados (149) Un pequeño estudio no aleatorizado mostró que la combinación de azitromicina y HCQ se asoció con un aclaramiento de SARS-CoV-2 más efectivo en pacientes con COVID-19 en comparación con la monoterapia con HCQ o el estándar de atención; sin embargo, numerosas limitaciones de este estudio hacen que los datos sean ininterpretables (141) El monitoreo del intervalo QT es prudente, especialmente cuando se usa en combinación con HCQ. Varios ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la combinación de HCQ y CQ con azitromicina en todo el espectro de gravedad de COVID-19 están en curso o están a punto de iniciarse ([NCT04321278](#) , [NCT04322396](#) , [NCT04322123](#) , [NCT04324463](#))

Otra hormiga inhibidora de JAK-2 en terapias inflamatorias. Los inhibidores de JAK-2 inhiben la endocitosis mediada por receptor, lo que lleva a la hipótesis de que podría evitar la entrada celular del SARS-CoV-2 ([Figura 1](#)) Además, esta clase de agentes tienen anti-inflamatorios al inhibir la liberación de citoquinas (150) Un agente de la clase, baricitinib, se está estudiando en un piloto abierto no aleatorizado.

estudiar en pacientes con COVID-19 ([NCT04320277](#)) Actualmente, se está lanzando un ensayo de control aleatorio de 3 brazos para comparar la monoterapia con anakinra, la monoterapia con emapalumab y la atención estándar ([NCT04324021](#)) Anakinra es un anticuerpo monoclonal recombinante que bloquea los receptores de IL-1. Se ha utilizado para tratar afecciones autoinmunes, incluida la artritis idiopática juvenil, así como la pericarditis recurrente. El emapalumab es un anticuerpo monoclonal anti-interferón-gamma completamente humano que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos para el tratamiento de la linfocitosis hemofagocítica primaria, una enfermedad que recuerda a la hiperinflamación visto en COVID-19 avanzado. Finalmente, colchicina, un inhibidor de la polimerización de microtúbulos y anti-inflamatorio, se está probando en un gran ensayo clínico aleatorizado de pacientes ambulatorios con COVID-19 ([NCT04322682](#))

OTRAS TERAPIAS Inhibidores de la ECA y BRA.

Receptor ACE2 - La endocitosis mediada por SARS-CoV-2 es fundamental para el ciclo de vida viral. Estafa la formación de hielo con respecto al efecto de los inhibidores de la renina-angiotensinasa, incluidos los inhibidores de la ECA y los BRA, sobre la actividad y los niveles de ACE2 en varios tejidos humanos y la susceptibilidad resultante a la infección por SARS-CoV-2 (18 años) La totalidad de la información disponible.

los datos son insuficientes si es conveniente recomendar el cese de los inhibidores de la ECA o los BRA en personas con una indicación existente para la terapia que prolonga la vida con estos medicamentos, y las principales sociedades han recomendado la continuación de la terapia con inhibidores de la ECA y ARB. Un ensayo aleatorio abierto está en camino de examinar el efecto del inhibidor profiláctico de la ECA y la abstinencia de ARB en COVID-19 - individuos ingenuos con hipertensión esencial como única indicación para el tratamiento del riesgo de infección y complicaciones posteriores ([NCT04330300](#)) Según los datos preclínicos descritos anteriormente en esta revisión, actualmente se están llevando a cabo 2 ensayos emparejados que examinan la terapia con losartán en pacientes con COVID-19 que son ambulatorios ([NCT04311177](#)) y hospitalizado ([NCT04312009](#))

Stat ins. El anti-inflamatorio pleiotrópico de las estatinas se han cultivado en diferentes estados patológicos. Se ha demostrado que las estatinas en modelos murinos de lesión pulmonar aguda y en humanos atenúan la inflamación componente inflamatorio de la lesión pulmonar aguda ([151](#) , [152](#)) Un ensayo aleatorizado multicéntrico de simvastatina en pacientes con diversas causas de SDRA no mostró diferencias en comparación con placebo en días sin ventilador, falla multiorgánica y mortalidad ([153](#)) Un estudio posterior, subfenotipó la población de prueba en hiperlipidemia versus hipolipidemia

ARDS amigdalario, encontrado estadísticamente significativo si no puede mejorar la supervivencia con simvastatina en la hiperlipidemia grupo amigdalario ([154](#)) Un análisis post hoc del JÚPITER (Justificación para el uso de estatinas en la prevención primaria: un ensayo de intervención que evalúa la rosuvastatina) el ensayo observó una reducción en la neumonía incidente con rosuvastatina ([155](#)) El beneficio de terapia con estatinas en la hiperlipidemia El estado inflamatorio en COVID-19 avanzado es desconocido.

VACUNAS CONTRA EL SARS-CoV-2. Como descubrimiento de una caja fuerte y ef si Una vez más, la vacuna contra el SARS-CoV-2 es claramente la aspiración de estrategias preventivas, se están realizando esfuerzos intensos que emplean numerosos enfoques con pruebas aceleradas. Se cree que las 4 proteínas estructurales (E, M, N y S) pueden servir como antígenos para neutralizar anticuerpos y CD4 y CD8. Respuestas de células T ([156](#)) Según la experiencia con el desarrollo de la vacuna SARS-CoV-1, parece que los candidatos más prometedores se dirigen a la proteína S, que induce inmunidad celular humoral y protectora ([8](#)) Alentadoramente, la administración de longitud completa o el receptor ACE2 - dominio de unión de la proteína S del SARS-CoV-1

inducido altamente potente anticuerpos neutralizantes que transmiten inmunidad protectora en modelos animales ([157](#) , [158](#))

Las posibles estrategias de entrega incluyen virus inactivados o atenuados, vacunas de subunidades, vectores virales y

Vacunas basadas en ADN o ARN ([159](#)) Es probable que las vacunas virales atenuadas induzcan signos si no puede responder inmunológicamente pero puede conllevar riesgo de enfermedad, particularmente en individuos inmunodeprimidos.

Inactivado " todo "

Las vacunas virales o de subunidades son relativamente fáciles de desarrollar, pero no inducen inmunidad inmediata o completa, por lo general requieren dosis múltiples para promover la inmunidad humoral, pero a menudo no celular. La inmunidad también puede disminuir con el tiempo, lo que requiere una dosis de refuerzo. **Vector viral - las vacunas basadas emplearían otros virus, como el virus vaccinia (un virus de la viruela utilizado para la vacuna contra la viruela) o el adenovirus, para mostrar los antígenos del SARS-CoV-2. Esta estrategia puede promover respuestas robustas de células T citotóxicas, pero puede fallar frente a la inmunidad o toxicidad preexistente del vector viral ([160](#))** **Ácido nucleico - Las estrategias basadas, que funcionan a través de la entrega de ADN o ARN que son traducidas por la maquinaria del huésped para producir antígenos de proteínas virales, son relativamente simples de diseñar pero pueden estar limitadas por problemas de toxicidad o estabilidad. Es de destacar que, en este momento, no hay vacunas aprobadas de ADN o ARN para humanos. La mayoría de los enfoques para el SARS-CoV-2 están en desarrollo preclínico, con varios ensayos tempranos de ARN ([NCT04283461](#)) y vector viral ([NCT04299724](#) , [NCT04313127](#) , [NCT04276896](#)) estrategias de vacuna en curso.**

CRISIS NORMAS DE ATENCIÓN Y ASIGNACIÓN DE RECURSOS ÉTICOS

Las estimaciones sugieren que, como ha sucedido en Italia y España, la carga de COVID-19 superará con creces la capacidad de atención médica en los Estados Unidos y en todo el mundo con insuficiente disponibilidad de la capacidad de camas del hospital y de la UCI, proveedores de atención médica y específicas intervenciones terapéuticas o de apoyo, como ventilación mecánica y reemplazo renal ([161](#)) Por esta razón, organizaciones, como la Sociedad Italiana de Anestesia, Analgesia, Reanimación y Cuidados Intensivos e instituciones individuales de atención médica están desarrollando una guía para la asignación de recursos en caso de que no se puedan obtener recursos adicionales adecuados ([162](#)) Estos esfuerzos se basan en un conjunto de principios establecidos a raíz de la pandemia de H1N1 de 2009.

En ese momento, el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU. Encargó al Instituto de Medicina que proporcionara orientación experta sobre la implementación de estándares alternativos de atención médica en el contexto de un desastre. En su informe, el Instituto de Medicina de EE. UU. estableció los principios de " estándares de cuidado de crisis, "

Delaware se enfrentó como un cambio sustancial en las operaciones habituales de atención médica, incluido el nivel de atención posible para brindar, en el contexto de una situación generalizada o catastrófica

desastre (163) En particular, este marco reconoce que " La declaración formal de que los estándares de atención de crisis están en funcionamiento permite especi fi c poderes legales / regulatorios y protección para los proveedores de atención médica en la tarea necesaria de asignación y uso de recursos médicos escasos. " Apre

la angustia asociada con la asignación de recursos médicos escasos, el Instituto de Medicina recomienda que el proceso se guíe por 7 principios éticos: justicia, deber de cuidar, deber de administrar recursos, transparencia, consistencia, **proporcionalidad y responsabilidad (163)**

Al trabajar con estos principios, los especialistas en ética han llegado a un **consenso general de que el objetivo es maximizar el beneficio fi t manteniendo la equidad, la objetividad y la transparencia (161 , 164) Maximizando bene fi Lo ideal es preservar la mayor cantidad de vidas y la mayor cantidad de años de vida, reconociendo la importancia del pronóstico. Aunque la aplicación práctica de estos principios es desafiante, parece haber un acuerdo general en toda la literatura sobre una serie de conceptos (161 , 164 , 165) La mayoría recomienda el desarrollo de un sistema de clasificación o puntuación que tenga en cuenta el pronóstico agudo y premórbido para asignar recursos escasos a aquellos que tienen más probabilidades de beneficiarse fi t. El sistema de puntuación debe utilizar información clínica objetiva para minimizar la necesidad de juicio clínico y el riesgo de introducir inconsistencias y sesgos. El uso del sistema. - y la determinación que se deriva de ello - debe ser transparente para los proveedores, pacientes y familias. El triaje debe aplicarse ampliamente a todos los pacientes que requieren un recurso particular, no solo a aquellos que padecen la enfermedad pandémica (p. Ej., Se aplica a la decisión de usar oxigenación de membrana extracorpórea venoarterial en pacientes con miocarditis debido a COVID-19 y shock cardiogénico de un paciente no - COVID-19 etiología). Se debe utilizar un sistema aleatorio (por ejemplo, lotería) para romper " corbatas " en casos con un pronóstico estimado similar, en lugar de un fi primero ven fi Enfoque de primer servicio. Es importante destacar que muchos defienden que un médico de triaje independiente tome la determinación de eliminar la carga del equipo de atención médica de cabecera. El médico de triaje puede ser apoyado, según sea necesario, por un comité de triaje, compuesto por expertos en el área de ética y médicos relevantes. fi Elds.**

Las áreas de controversia incluyen si debería haber prioridad para los proveedores de atención médica. Algunos especialistas en ética argumentan que no deberían

recibir prioridad, ya que es poco probable que se recuperen en un marco de tiempo **que les permita continuar con sus responsabilidades profesionales (164) Otros argumentan que otorgar prioridad reconoce la asunción de riesgo y también alienta la participación continua en la atención al paciente (161) En la misma línea, también se ha argumentado para priorizar la participación en la investigación (161)**

La herramienta óptima para el pronóstico también sigue siendo esquiva. La puntuación SOFA se ha sugerido como evaluación cuantitativa de la gravedad de la enfermedad aguda; sin embargo, se reconoce que esta herramienta puede no estar bien calibrada para todas las poblaciones y podría conducir a evaluaciones **imprecisas de pronóstico (166 , 167) El valor de la predeterminación de este marco con la participación de la comunidad y el proveedor, el establecimiento de la autoridad legal y la logística y el funcionamiento.**

preparación es claro. Sin embargo, Reconocer la posibilidad de un racionamiento a gran escala de la atención médica es desgarrador y extraño para la mayoría de los proveedores civiles de atención médica en los países desarrollados.

RESUMEN

En solo unos pocos meses, el SARS-CoV-2 se ha extendido por todo el mundo con una velocidad angustiante, amenazando la salud y el bienestar económico e individual a nivel mundial. Muchos sistemas regionales de atención de salud están abrumados y no cuentan con los recursos suficientes, lo que obliga a los médicos y administradores a tomar decisiones previamente impensables con respecto a la asignación de atención médica. Sin embargo, a raíz de esta devastación, los médicos y científicos se han unido para evolucionar rápidamente nuestra comprensión de todos los aspectos de la infección por SARS-CoV-2, desde la virología básica, hasta las manifestaciones humanas y las estrategias terapéuticas y preventivas. Este esfuerzo colectivo sin precedentes aumentará, sin duda, nuestra capacidad para prevenir la propagación y atender de manera óptima a los pacientes que padecen COVID-19.

RECONOCIMIENTO los autores reconocer Andrew Karaba, MD, PhD, por su revisión del artículo.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dra. Erin A. Bohula, División Cardiovascular, Brigham and Women ' s Hospital, Harvard Medical School, 350 Longwood Avenue, First Of fi ce Floor, Boston, Massachusetts 02115. Correo electrónico: ebohula@bwh.harvard.edu .

RE FERENC E S

- 1) Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: una visión general de su replicación y patogénesis. *Métodos Mol Biol* 2015; 1282: 1 - 23 .
- 2) Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China. *2019. N Engl J Med* 2020; 382: 727 - 33 .
- 3) Cui J, Li F, Shi ZL. Origen y evolución de los coronavirus patógenos. *Nature reviews Microbiology* 2019; 17: 181 - 92 .
- 4) Zhou P, Yang XL, Wang XG y col. Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen de murciélago. *Nature* 2020; 579: 270 - 3 .
- 5) Wu F, Zhao S, Yu B y col. Un nuevo coronavirus asociado con la enfermedad respiratoria humana en China. *Nature* 2020; 579: 265 - 9 .
- 6) Prentice E, McAuliffe J, Lu X, Subbarao K, Denison MR. Identificación y caracterización de proteínas de replicación de coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo. *J Virol* 2004; 78: 9977 - 86 .
- 7) Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. La entrada de células SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por un inhibidor de proteasa clínicamente probado. *Celda* 2020; 181: 271 - 80.e6 .
- 8) Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng BJ, Jiang S. La proteína espiga del SARS-CoV - Un objetivo para la vacuna y el desarrollo terapéutico. *Nat Rev Microbiol* 2009; 7: 226 - 36 .
- 9) Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Estructura de CryoEM del pico 2019-nCoV en la conformación de pre-fusión. *Ciencia* 2020; 367: 1260 - 3 .
- 10) Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Base estructural para el reconocimiento de SARS-CoV-2 por el ACE2 humano de longitud completa. *Ciencia* 2020; 367: 1444 - 8 .
- 11) Shang J, Ye G, Shi K, et al. Base estructural del reconocimiento del receptor por SARS-CoV-2. *Nature* 2020 30 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 12) Siu YL, Teoh KT, Lo J, et al. Las proteínas estructurales M, E y N del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo son necesarias para el ensamblaje científico, tráfico y liberación de partículas similares a virus. *J Virol* 2006; 82: 11318 - 30 .
- 13) Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veester D. Estructura, función y antigenicidad de la glucoproteína espiga del SARS-CoV-2. *Celda* 2020; 181: 281 - 92.e6 .
- 14) Bosch BJ, Smits SL, Haagmans BL. Ectopeptidasas de membrana dirigidas por coronavirus humanos. *Curr Opin Virol* 2014; 6: 55 - 60 .
- 15) Cheng A, Zhang W, Xie Y, y col. Expresión, purificación y caracterización de la ARN polimerasa de coronavirus del SARS. *Virology* 2005; 335: 165 - 76 .
- dieciséis. Li W, Moore MJ, Vasilleva N, y col. La enzima convertidora de angiotensina 2 es un receptor funcional para el coronavirus del SARS. *Nature* 2003; 426: 450 - 4 .
- 17) Dijkman R, Jebbink MF, Deijms M y col. Regulación descendente dependiente de la replicación de la expresión de la proteína de la enzima convertidora de angiotensina celular 2 por coronavirus humano NL63. *J Gen Virol* 2012; 93: 1924 - 9 .
- 18) Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JVV, Pfeffer MA, Solomon SD. Inhibidores del sistema reninangiotensina-aldosterona en pacientes con Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1663 - 9 .
- 19) Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y enfermedad cardiovascular. *Circulation* 2020 21 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 20) Brosnihan KB, Neves LA, Chappell MC. ¿El equilibrio de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) / ACE2 contribuye al destino de los péptidos de angiotensina en la hipertensión programada? *Hipertensión* 2005; 46: 1097 - 9 .
- 21) Tikellis C, Thomas MC. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) es un modulador clave del sistema renina angiotensina en la salud y la enfermedad. *Int J Pept* 2012; 2012: 256294 .
- 22) Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, et al. El papel emergente de ACE2 en fisiología y enfermedad. *J Pathol* 2007; 212: 1 - 11 .
- 23) Vickers C, Hales P, Kaushik V, et al. Hidrólisis de péptidos biológicos por la carboxipeptidasa relacionada con la enzima convertidora de angiotensina humana. *J Biol Chem* 2002; 277: 14838 - 43 .
- 24) Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT, Navis G, van Goor H. Distribución tisular de la proteína ACE2, el receptor funcional para el coronavirus del SARS. *UNA fi primer paso para comprender la patogénesis del SARS. J Pathol* 2004; 203: 631 - 7 .
- 25) Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. Un nuevo brote de coronavirus de preocupación mundial para la salud. *Lancet* 2020; 395: 470 - 3 .
- 26) Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. La enzima convertidora de angiotensina 2 protege contra la insuficiencia pulmonar aguda grave. *Nature* 2005; 436: 112 - 6 .
- 27) Yang P, Gu H, Zhao Z, y col. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) media en el Daño pulmonar agudo inducido por el virus uenza H7N9. *Sci Rep* 2014; 4: 7027 .
- 28) Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. La enzima convertidora de angiotensina 2 protege de las aves letales en fi Infecciones por uenza A H5N1. *Nat Commun* 2014; 5: 3594 .
- 29) Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. Un papel crucial de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la lesión pulmonar inducida por coronavirus del SARS. *Nat Med* 2005; 11: 875 - 9 .
- 30) Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. La enzima convertidora de angiotensina 2 es un regulador esencial de la función cardíaca. *Nature* 2002; 417: 822 - 8 .
- 31) Lambert DW, Yarski M, Warner FJ y col. El factor de necrosis tumoral alfa convertasa (ADAM17) media la eliminación regulada del ectodominio del síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus (SARS-CoV) receptor, conversión de angiotensina enzima-2 (ACE2). *J Biol Chem* 2005; 280: 30113 - 9 .
- 32) Gu H, Xie Z, Li T y col. La enzima convertidora de angiotensina 2 inhibe la lesión pulmonar inducida por el virus sincitial respiratorio. *Sci Rep* 2016; 6: 19840 .
- 33) Khan A, Benthin C, Zeno B y col. Un ensayo clínico piloto de angiotensina humana recombinante enzima convertidora 2 en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *Crit Care* 2017; 21: 234 .
- 34) Montell V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibición de infecciones por SARS-CoV-2 en tejidos humanos modificados mediante ACE2 humano soluble de grado clínico. *Cell* 2020 2 de abril [E-pub antes de imprimir] .
- 35) Huang C, Wang Y, Li X y col. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497 - 506 .
- 36) Lu R, Zhao X, Li J, y col. Caracterización genómica y epidemiología del nuevo coronavirus 2019: implicaciones para los orígenes del virus y la unión al receptor. *Lancet* 2020; 395: 565 - 7 .
- 37) Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. Un grupo familiar de neumonía asociado con el nuevo coronavirus de 2019 que indica la transmisión de persona a persona: un estudio de un grupo familiar. *Lancet* 2020; 395: 514 - 23 .
- 38) van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol y estabilidad de la superficie del SARS-CoV-2 en comparación con el SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020 17 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 39) Moriarty LF, Plucinski MM, Marston BJ, y col. Respuestas de salud pública a los brotes de COVID-19 en cruceros - en todo el mundo, febrero-marzo 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 347 - 52 .
- 40) Wang W, Xu Y, Gao R y col. Detección de SARS-CoV-2 en diferentes tipos de muestras clínicas. *JAMA* 2020 11 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 41) Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, y col. Campaña de sepsis sobreviviente: pautas sobre el manejo de adultos críticos con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Crit Care Med* 2020 28 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 42) Li R, Pei S, Chen B y col. La infección sustancial no documentada facilita la rápida diseminación del nuevo coronavirus (SARS-CoV2). *Science* 2020 16 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 43) Callaway E, Cyranski D, Mallapaty S, Stoye E, Tollefson J. La pandemia de coronavirus en fi Cinco poderosos gráficos. *Nature* 2020; 579: 482 - 3 .
- 44) Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Transmisión presintomática de SARS-CoV-2 - Singapur, 23 de enero - 16 de marzo de 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 411 - 5 .
- 45) Wu Z, McGoogan JM. Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: resumen de un informe de 72314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades. *JAMA* 2020 24 de febrero [E-pub antes de imprimir] .
- 46) Equipo de respuesta de CDC COVID-19. Resultados graves entre pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) - Estados Unidos. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 343 - 6 .
- 47) Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. De fi La epidemiología de Covid-19 - se necesitan estudios. *N Engl J Med* 2020; 382: 1194 - 6 .
- 48) Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1861 - 2 .

- 49) Academia Americana de Otorrinolaringología - Cirugía de cabeza y cuello. Disponible en: <https://www.entnet.org/content/rao-hns-anosmia-hyposmia-and-dysgeusia-symptoms-coronavirus-disease>. Consultado el 6 de abril de 2020.
- 50) Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, et al. El período de incubación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) de esta informada públicamente. *Casos Rmed: estimación y aplicación*. *Ann Intern Med* 2020 Mar 10 [E-pub antes de imprimir].
- 51) Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Factores de riesgo asociados con el síndrome de dificultad respiratoria aguda y muerte en pacientes con neumonía por enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 13 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 52) Wang D, Hu B, Hu C, et al. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con nueva neumonía infectada con coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA* 2020 7 de febrero [E-pub antes de imprimir].
- 53) Zhou F, Yu T, Du R, et al. Curso clínico y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lancet* 2020; 395: 1054 - 62.
- 54) Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Implicaciones cardiovasculares de los resultados fatales de pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 27 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 55) Arentz M, Kim E, Klaff L, et al. Características y resultados de 21 pacientes críticos con COVID-19 en el estado de Washington. *JAMA* 2020 19 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 56) Shi S, Qin M, Shen B, et al. Asociación de lesión cardíaca con mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020 25 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 57) Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lancet* 2020; 395: 507 - 13.
- 58) Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Predictores clínicos de mortalidad por COVID-19 basados en un análisis de datos de 150 pacientes de Wuhan, China. *Cuidados Intensivos Med* 2020 3 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 59) Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. La enfermedad renal está asociada con la muerte hospitalaria de pacientes con COVID-19. *Riñón Int* 2020; 97: 829 - 38.
- 60) Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Compromiso cardíaco en un paciente con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020 27 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 61) Las flotas JC, Clinton SK, Salomon RN, Lopnow H, Libby P. Las dietas aterogénicas mejoran la expresión de genes de la interleucina-1 estimulada por endotoxinas y el factor de necrosis tumoral en las aortas de conejo. *J Nutr* 1992; 122: 294 - 305.
- 62) Estabragh ZR, Mamas MA. Las manifestaciones cardiovasculares de en fibrinólisis: una revisión sistemática. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2367 - 403.
- 63) Hu H, Ma F, Wei X, Fang Y. Miocarditis fulminante por coronavirus salvada con glucocorticoides e inmunoglobulina humana. *Eur Heart J* 2020 16 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 64) Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Características clínicas de los casos fatales y recuperados de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan, China: a estudio retrospectivo. *Chin Med J (Engl)* 2020 20 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 65) Hwang DM, Chamberlain DW, Poutanen SM, Low DE, Asa SL, Butany J. Patología pulmonar del síndrome respiratorio agudo severo en Toronto. *Mod Pathol* 2005; 18: 1 - 10.
- 66) Luo W, Yu H, Gou J, et al. Patología clínica del paciente crítico con neumonía por coronavirus novedosa (COVID-19). Preprints 2020 30 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 67) Sociedad Americana de Hematología. COVID-19 y coagulopatía: preguntas frecuentes. abril 1, 2020. Disponible en: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. Consultado el 6 de abril de 2020.
- 68) Ruan S. Probabilidad de supervivencia de la enfermedad por coronavirus 2019. *Lancet Infect Dis* 2020.
- 69) Universidad Johns Hopkins y Medicina. Centro de Recursos de Coronavirus. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/>. Consultado el 2 de abril de 2020.
- 70) Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al. Estimaciones de la gravedad de la enfermedad por coronavirus 2019: un análisis basado en modelos. *Lancet Infect Dis* 30 de marzo de 2020 [E-pub antes de imprimir].
- 71) Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Tasa de letalidad y características de los pacientes que mueren en relación con COVID-19 en Italia. *JAMA* 2020 23 de marzo [E-pub antes de imprimir].
- 72) Dudley JP, Lee NT. Disparidades en especificidad de edad de morbilidad y mortalidad por SARS-CoV-2 en China y la República de Corea. *Clin Infect Dis* 2020 Mar 31 [E-pub antes de imprimir].
- 73) Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. El factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1beta son responsables de la depresión de las células miocárdicas in vitro inducida por el suero de shock séptico humano. *J Exp Med* 1996; 183: 949 - 58.
- 74) Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulación de la expresión de ACE2 miocárdico y en fibrinólisis en pacientes con SARS. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 618 - 25.
- 75) Ding Y, He L, Zhang Q, et al. Distribución de órganos del coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (SARS-CoV) en pacientes con SARS: implicaciones para la patogénesis y las vías de transmisión del virus. *J Pathol* 2004; 203: 622 - 30.
- 76) Para KF, Tong JH, Chan PK, et al. El tropismo tisular y celular del coronavirus asociado con el síndrome respiratorio agudo severo: un estudio de hibridación in situ de casos fatales. *J Pathol* 2004; 202: 157 - 63.
- 77) Ding Y, Wang H, Shen H, et al. La patología clínica del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS): un informe de China. *J Pathol* 2003; 200: 282 - 99.
- 78) Vasculitis sistémicas inducidas por virus Guillemin L.: nuevos enfoques terapéuticos. *Clin Dev Immunol* 2004; 11: 227 - 31.
- 79) Pagnoux C, Cohen P, Guillemin L. Vasculitis secundaria a infecciones. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: S71 - 81.
- 80) Ding YQ, Wang HJ, Shen H, et al. Estudio sobre etiología y patología de la enfermedad respiratoria aguda severa. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi* 2003; 32: 195 - 200.
- 81) Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Los parámetros de coagulación anormales se asocian con un mal pronóstico en pacientes con neumonía por coronavirus novedoso. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844 - 77.
- 82) Levi M, van der Poll T, ten Cate H, van Deventer SJ. El desequilibrio mediado por citoquinas entre los mecanismos coagulantes y anticoagulantes en la sepsis y la endotoxemia. *Eur J Clin Invest* 1997; 27: 3 - 99.
- 83) Simmons J, Pittet JF. La coagulopatía de la sepsis aguda. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015; 28: 227 - 36.
- 84) Nakamura S, Imamura T, Okamoto K. Factor tisular en neutrófilos: sí. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 214 - 77.
- 85) van der Poll T, Buller HR, ten Cate H, et al. Activación de la coagulación después de la administración del factor de necrosis tumoral a sujetos normales. *N Engl J Med* 1990; 322: 1622 - 77.
- 86) de Jonge E, Friederich PW, Vlasuk GP, et al. La activación de la coagulación mediante la administración del factor VIIa recombinante provoca la liberación de interleucina 6 (IL-6) e IL-8 en sujetos humanos sanos. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003; 10: 485 - 77.
- 87) Franco RF, de Jonge E, Dekkers PE, et al. La cinética in vivo de la expresión de ARN mensajero del factor tisular durante la endotoxemia humana: relación con la activación de la coagulación. *Blood* 2000; 96: 554 - 99.
- 88) Levi M, van der Poll T, Buller HR. Relación bidireccional entre en fibrinólisis y coagulación. *Circulación* 2004; 109: 2698 - 704.
- 89) Della Valle P, Pavani G, D'Angelo A. La vía de la proteína C y la sepsis. *Thromb Res* 2012; 129: 296 - 300.
- 90) Green J, Doughty L, Kaplan SS, Sasser H, Carcillo JA. El factor tisular y la respuesta del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 en la falla múltiple de órganos inducida por sepsis pediátrica. *Thromb Haemost* 2002; 87: 216 - 23.
- 91) Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Las plaquetas y el sistema inmune innato: mecanismos de activación plaquetaria inducida por bacterias. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 1097 - 107.
- 92) Gawaz M, Dickfeld T, Bogner C, Fateh-Moghadam S, Neumann FJ. Función plaquetaria en el síndrome de disfunción séptica de múltiples órganos. *Cuidados Intensivos Med* 1997; 23: 379 - 85.
- 93) Akca S, Haji-Michael P, de Mendonca A, Suter P, Levi M, Vincent JL. Curso temporal de los recuentos de plaquetas en pacientes críticos. *Crit Care Med* 2002; 30: 753 - 66.
- 94) Lee KH, Hui KP, Tan WC. Trombocitopenia en sepsis: un predictor de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. *Singapore Med J* 1993; 34: 245 - 66.
- 95) Medina de Chazal H, Del Buono MG, Keyser-Marcus L, et al. Diagnóstico y tratamiento de cardiomiopatía por estrés: JACC State-of-the-Art-Review. *J Am Coll Cardiol* 2016; 72: 1955 - 71.
- 96) Bangalore S, Sharma A, Stowiner A, et al. Elevación del segmento ST en pacientes con Covid-19: una serie de casos. *N Engl J Med* 2020 17 de abril [E-pub antes de imprimir].

- 97) Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Asociación entre hospitalización por neumonía y riesgo posterior de enfermedad cardiovascular. *JAMA* 2015; 313: 264 - 74 .
- 98) Udell JA, Zaw R, Bhatt DL, et al. Asociación entre en fi Vacunación uenza y resultados cardiovasculares en pacientes de alto riesgo: un metanálisis. *JAMA* 2013; 310: 1711 - 20 .
- 99) Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Miocardio agudo infarto después de laboratorio estafa fi encerrado fi Infección uenza. *N Engl J Med* 2018; 378: 345 - 53 .
- 100) Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, et al. Consideraciones de laboratorio de caterismo durante la pandemia de coronavirus (COVID-19): de ACC ' s Consejo Intervencionista y SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2372 - 5 5 .
- 101) Libby P, Loscalzo J, Ridker PM, et al. En fi amnación, inmunidad e infección en la aterotrombosis: tema de la revisión de la JACC. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2071 - 81 .
- 102) Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Anilin fi terapia inflamatoria con canakinumab para la enfermedad aterosclerótica. *N Engl J Med* 2017; 377: 1119 - 31 .
- 103) Libby P. In fi amnación en la aterosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2045 - 51 .
- 104) Violi F, Cangemi R, Calvieri C. Neumonía, trombosis y enfermedad vascular. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 1391 - 400 .
- 105) Mogensen TH. Reconocimiento de patógenos e fi señalización inflamatoria en defensas inmunes innatas. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22: 240 - 73 .
- 106) van de Veerdonk FL, Netea MG, Dinarello CA, Joosten LA. En fi activación de ammasoma y procesamiento de IL-1beta e IL-18 durante la infección. *Tendencias Immunol* 2011; 32: 110 - 6 6 .
- 107) Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infección, en fi amnación e infarto: ¿la distensión endotelial aguda proporciona un vínculo? *Lancet* 1997; 349: 1391 - 2 .
- 108) Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Impacto pronóstico de la lesión miocárdica relacionada con diversas afecciones cardíacas y no cardíacas. *Am J Med* 2016; 129: 506 - 14.e1 .
- 109) Lim W, Qushmaq I, Devereaux PJ, et al. Mediciones elevadas de troponina cardíaca en pacientes críticos. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2446 - 54 .
- 110) Sarkisian L, Saaby L, Poulsen TS, et al. Características clínicas y resultados de pacientes con miocardio infarto de miocardio lesión y troponinas no elevadas. *Am J Med* 2016; 129: 446.e5 - 446.e21 .
- 111) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Cuarto Universal De fi nición de miocardio Infarto (2018) *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2231 - 64 .
- 112) Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, et al. Resultados a largo plazo en pacientes con infarto de miocardio tipo 2 y lesión miocárdica. *Circulación* 2018; 137: 1236 - 45 .
- 113) Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Desregulación de la respuesta inmune en pacientes con COVID-19 en Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020 12 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 114) Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Modificador del receptor de antígeno químico fi células T ed para leucemia linfóide aguda. *N Engl J Med* 2013; 368: 1509 - 18 años .
- 115) Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID19: considere los síndromes de tormenta de citoquinas y la inmunosupresión. *Lancet* 2020; 395: 1033 - 4 4 .
- 116) Siddiqi H, Mehra MR. Enfermedad de COVID-19 en estados nativos e inmunodeprimidos: una propuesta de estadificación terapéutica clínica. *J Heart Lung Transplant* 2020; 39: 405 - 7 7 .
- 117) Frey N, Porter D. Síndrome de liberación de citoquinas con terapia de células T con receptor de antígeno químico. *Trasplante de médula sanguínea Biol* 2019; 25: e123 - 7 7 .
- 118) Natanson C, Eichenholz PW, Danner RL, et al. Los desafíos de la endotoxina y el factor de necrosis tumoral en perros simulan el pro cardiovascular fi archivo de shock séptico humano. *J Exp Med* 1989; 169: 823 - 32 .
- 119) Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al. Papel de la interleucina 6 en la disfunción miocárdica del shock séptico meningocócico. *Lancet* 2004; 363: 203 - 9 9 .
- 120) Goldhaber JJ, Kim KH, Natterson PD, Lawrence T, Yang P, Weiss JN. Efectos de TNFalpha en [Ca2+]i y contractilidad en miocitos ventriculares de conejo adultos aislados. *Am J Physiol* 1996; 271: H1449 - 55 .
- 121) Krown KA, Yasui K, Brooker MJ, et al. Expresión del receptor alfa de TNF en miocitos cardíacos de rata: inhibición del TNF alfa de Ca2 tipo L p corriente y Ca2 p transitorios FEBS Lett 1995; 376: 24 - 30 .
- 122) Hobel IA, Edgecomb J, LaBarge K, Colucci WS. Desregulación de transportadores intracelulares de calcio en modelos animales de miocardiopatía inducida por sepsis. *Choque* 2015; 43: 3 - 15 .
- 123) Balligand JL, Ungureanu D, Kelly RA, et al. La función contráctil anormal debido a la inducción de la síntesis de óxido nítrico en miocitos cardíacos de rata sigue a la exposición al medio acondicionado con macrófagos activados. *J Clin Invest* 1993; 91: 2314 - 9 9 .
- 124) Sianzani G, Duchon MR, cantante M. El papel de las mitocondrias en la miocardiopatía inducida por sepsis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019; 1865: 759 - 73 .
- 125) Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr., et al. Un ensayo aleatorizado y controlado de la terapéutica de la enfermedad por el virus del Ébola. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293 - 303 .
- 126) Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. Primer caso del nuevo coronavirus 2019 en los Estados Unidos. *N Engl J Med* 2020; 382: 929 - 36 .
- 127) Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. El compuesto antiviral remdesivir inhibe potentemente la ARN polimerasa dependiente de ARN del coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio. *J Biol Chem* 2020; 295: 4773 - 9 9 .
- 128) Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. EF terapéutico comparativo fi combinado de remdesivir y combinación de lopinavir, ritonavir e interferón beta contra MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11: 222 .
- 129) Harrison C. Coronavirus pone la reutilización de drogas en la vía rápida. *Nat Biotechnol* 2020; 38: 379 - 81 .
- 130) Dong L, Hu S, Gao J. Descubriendo medicamentos para tratar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14: 58 - 60 60 .
- 131) Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: una actualización sobre la Evidencia Epidemiológica, Clínica, Preventiva y Terapéutica y Pautas de Medicina Integral Chino-Occidental para el Manejo de la Nueva Enfermedad del Coronavirus 2019. *Am J Chin Med* 2020 13 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 132) Cao B, Wang Y, Wen D, et al. Un ensayo de lopinavir-ritonavir en adultos hospitalizados con Covid-19 grave. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787 - 99 .
- 133) Zhang L, Lin D, Sun X, et al. La estructura cristalina de la proteasa principal del SARS-CoV-2 proporciona una base para el diseño de inhibidores mejorados de alfa-cetoamida. *Ciencia* 2020; 368: 409 - 12 .
- 134) Chen H, Zhang Z, Wang L, et al. Primer estudio clínico con el danoprevir, inhibidor de la proteasa del VHC, para tratar a pacientes con COVID-19 sin experiencia y experimentados. *medRxiv* 2020 24 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 135) Savarino A, Gennero L, Sperber K, Boelaert JR. La actividad anti-VIH-1 de la cloroquina. *J Clin Virol* 2001; 20: 131 - 5 5 .
- 136) Savarino A, Gennero L, Chen HC, et al. Efectos anti-VIH de la cloroquina: mecanismos de inhibición y espectro de actividad. *Ayudas* 2001; 15: 2221 - 9 9 .
- 137) Mauthe M, Orhon I, Rocchi C, et al. La cloroquina inhibe la autofagia fi ux disminuyendo el autofagosoma-lisosoma fusión. Autofagia 2018; 14: 1435 - 55 .
- 138) Scott CC, Vacca F, Gruenberg J. Maduración, transporte y funciones del endosoma. *Semin Cell Dev Biol* 2014; 31: 2 - 10 .
- 139) Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. La cloroquina es un potente inhibidor de la infección y propagación del coronavirus por SARS. *Virol J* 2005; 2: 69 .
- 140) Liu J, Cao R, Xu M, et al. La hidroxiquina, un derivado menos tóxico de la cloroquina, es eficaz para inhibir la infección por SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discov* 2020; 6: 16 .
- 141) Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hidroxiquina y azitromicina como tratamiento de COVID-19: resultados de un ensayo clínico abierto no aleatorio. *Int J Antimicrob Agents* 2020: 105949 .
- 142) Gordon DE, Jang G, Bouhaddou M, et al. Un mapa de interacción proteína-proteína de SARS-CoV-2 humano revela objetivos farmacológicos y posible reutilización de fármacos. *Nature* 2020 30 de abril [E-pub antes de imprimir] .
- 143) Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Tratamiento de 5 pacientes críticos con COVID-19 con plasma convaleciente. *JAMA* 2020 27 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 144) Lei C, Fu W, Zhan K, et al. Potente neutralización del nuevo coronavirus 2019 por ACE2-Ig recombinante. *bioRxiv* 2020 3 de febrero [E-pub antes de imprimir] .
- 145) Russell CD, Millar JE, Baillie JK. La evidencia clínica no respalda el tratamiento con corticosteroides para la lesión pulmonar 2019-nCoV. *Lancet* 2020; 395: 473 - 5 5 .

146. Le RQ, Li L, Yuan W, et al. Resumen de aprobación de la FDA: Tocilizumab para el tratamiento del receptor de antígeno quimérico inducido por células T Síndrome de liberación de citoquinas grave o que amenaza la vida. *Oncólogo* 2016; 23: 943 - 77 .
- 147 Xu X, Han M, Li T y col. Tratamiento efectivo de pacientes graves con COVID-19 con tocilizumab. *ChinaXiv* 2020 19 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 148 Zimmermann P, Ziesenitz VC, Curtis N, Ritz N. Los efectos inmunomoduladores de los macrólidos: una revisión sistemática de los mecanismos subyacentes. *Front Immunol* 2018; 9: 302 .
- 149 Kawamura K, Ichikado K, Takaki M, Eguchi Y, Anan K, Suga M. Terapia adyuvante con azitromicina para el síndrome de dificultad respiratoria aguda moderada y grave: una retrospectiva análisis de coincidencia de puntaje de propensión de datos recolectados prospectivamente en un solo centro. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51: 918 - 24 .
- 150 Richardson P, Griffin Yo, Tucker C, et al. Baricitinib como tratamiento potencial para la enfermedad respiratoria aguda 2019nCoV. *Lancet* 2020; 395: e30 - 1 .
- 151 Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, Ma SF, Tudor RM, Garcia JG. La simvastatina atenúa la fuga vascular y en la inflamación en murino lesión pulmonar inflamatoria *Am J Physiol* 2005; 288: L1026 - 32 .
- 152) Shyamsundar M, McKeown ST, O' Kane CM y col. La simvastatina disminuye la inducción pulmonar inducida por lipopolisacárido en la inflamación en voluntarios sanos. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1107 - 14 .
- 153 McAuley DF, Laffey JG, O' Kane CM y col. Simvastatina en el síndrome de dificultad respiratoria aguda. *N Engl J Med* 2014; 371: 1695 - 703 .
154. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Subfenotipos del síndrome de dificultad respiratoria aguda y respuesta diferencial a la simvastatina: análisis secundario de un ensayo controlado aleatorio. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 691 - 8 .
- 155 Novack V, MacFadyen J, Malhotra A, Almog Y, Glynn RJ, Ridker PM. El efecto de la rosuvastatina en la neumonía incidental: resultados del ensayo JUPITER. *CMAJ* 2012; 184: E367 - 72 .
- 156) Jlang S, He Y, desarrollo de la vacuna Liu S. SARS. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1016 - 20 .
157. Bukreyev A, Lamirande EW, Buchholz UJ, et al. Alabama. Mucosa inmunización de africanos monos verdes (*Cercopithecus aethiops*) con una proteína atenuada de la proteína de la punta del coronavirus del SARS para la prevención del SARS. *Lancet* 2004; 363: 2122 - 77 .
158. Song Z, Xu Y, Bao L, et al. Desde el SARS hasta el MERS, empujando los coronavirus al centro de atención. *Virus* 2019; 11: E59 .
159. Shang W, Yang Y, Rao Y, Rao X. El brote de neumonía por SARS-CoV-2 requiere vacunas virales. *NPJ Vaccines* 2020; 5: 18 .
- 160 Ura T, Okuda K, Shimada M. Desarrollos en vacunas virales basadas en vectores. *Vacunas (Basilea)* 2014; 2: 624 - 41 .
161. Emanuel EJ, Persad G, Upshur R, et al. Asignación justa de recursos médicos escasos en la época de Covid-19. *N Engl J Med* 2020 23 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
- 162 Sociedad Italiana de Anestesia, Analgesia, Reanimación y Cuidados Intensivos. Recomendaciones de ética clínica para la asignación de tratamientos de cuidados intensivos, en circunstancias excepcionales con recursos limitados. 16 de marzo de 2020. Disponible en: <http://www.siaarti.it/SiteAssets/News/COVID19%20-%20document%20SIAARTI/SIAARTI%20-%20Covid-19%20-%20Clinical%20Ethics%20Recommendations.pdf> . Consultado el 6 de abril de 2020.
- 163 Comité de Orientación para Establecer Estándares de Atención de Crisis para su Uso en Situaciones de Desastre; Instituto de medicina. Estándares de atención de crisis: un marco de sistemas para la respuesta a desastres catastróficos. Washington: DC: National Academies Press, 2012 .
- 164 Biddison LD, Berkowitz KA, Courtney B, et al. Consideraciones éticas: atención de enfermos críticos y heridos durante pandemias y desastres: declaración de consenso de CHEST. *Cofre* 2014; 146: e145S - 55S .
165. Truog RD, Mitchell C, Daley GQ. El triaje más difícil: la asignación de ventiladores en una pandemia. *N Engl J Med* 2020 23 de marzo [E-pub antes de imprimir] .
166. Shahpori R, Steffox HT, Doig CJ, Boiteau PJ, Zygun DA. Evaluación secuencial de falta orgánica en la planificación de la pandemia de H1N1. *Crit Care Med* 2011; 39: 827 - 32 .
167. Khan Z, Hulme J, Sherwood N. Una evaluación de la validez del triaje basado en la puntuación SOFA en pacientes críticamente enfermos H1N1 durante un brote de pandemia. *Anestesia* 2009; 64: 1283 - 8 .

PALABRAS CLAVE cardiovascular, COVID-19, SARS-CoV-2, tratamientos, virología