





REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en pacientes con COVID-19

Pathophysiology of heart failure in patients with COVID-19

Fisiopatologia da insuficiência cardíaca em pacientes com COVID-19

Naifi Hierrezuelo-Rojas^{1*} , Lizandra Subert-Salas² , Paula Fernández-González¹ , Yacquelin Carbó-Cisnero² 

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Policlínico Comunitario “Ramón López Peña”. Santiago de Cuba, Cuba.

² Policlínico Comunitario “Ramón López Peña”. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: naifi.hierrezuelo@infomed.sld.cu

Recibido: 11 de enero de 2021

Aprobado: 24 de febrero de 2021

RESUMEN

Introducción: se revelan controversias respecto a los mecanismos que determinan la vulnerabilidad de los pacientes con insuficiencia cardiaca a la infección por el virus *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), que produce el síndrome respiratorio llamado *Coronavirus Infectious Disease-19* (COVID-19). **Objetivo:** recopilar información sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca aguda en el contexto de la COVID-19. **Método:** en el Policlínico Comunitario “Ramón López Peña” de Santiago de Cuba, entre septiembre y noviembre del 2020, se realizó una revisión narrativa sobre este tema. La búsqueda se efectuó consultando las bases de datos Pubmed, Infomed y SciELO, sin restricción de fecha, en los idiomas español e inglés. **Desarrollo:** se manifiestan incertidumbre en los mecanismos implicados en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca de los pacientes con esta enfermedad infecciosa. El daño miocárdico se debe a los efectos directos de la infección viral

sobre el miocito, que se expresa como una respuesta inflamatoria local y a la participación del corazón como órgano diana de respuesta inflamatoria sistémica e inapropiada generada por la marcada liberación de citocinas. Esta última, además, genera un daño endotelial que desencadena complicaciones tromboembólicas e isquémicas, disfunción sistodiastólica del corazón, y finalmente la falla multiorgánica. **Conclusiones:** a pesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad, aún se requiere que se esclarezcan con precisión los mecanismos fisiopatológicos que determinan la presentación de la insuficiencia cardiaca, si bien se reconoce la influencia de la respuesta inflamatoria inapropiada, inducida por citoquinas, en la presentación del daño miocárdico.

Palabras clave: pandemia, COVID-19, SARS-CoV-2, daño miocárdico, inflamación, citoquinas, insuficiencia cardiaca

ABSTRACT

Introduction: the mechanisms that are suggested as determinant in the vulnerability of patients with heart failure to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and which cause the respiratory syndrome labeled COVID-19 (Coronavirus Infectious Disease-19), has revealed controversial.

Objective: to gather information on the pathophysiological features of acute heart failure in the context of COVID-19. **Method:** concerning this topic, from September to November 2020 at the Policlínico Comunitario "Ramón López Peña" in Santiago de Cuba, a narrative review was carried out. The search was conducted checking the databases Pubmed, Infomed and SciELO, without date restriction, and in Spanish and English language.

Development: the mechanisms involved on the pathophysiological features of heart failure in patients with this infectious disease revealed uncertainty. Myocardial damage is achievement of two aspects, the direct effect of viral respiratory infection on the myocyte, which is expressed as a local inflammatory response, and the heart participation as a target organ to the systemic and inappropriate inflammatory response, generated by a marked cytokines release. **Conclusions:** despite the advances in understanding the etiopathogenesis of this disease, the pathophysiological mechanisms that determine on the heart failure still require to be precisely clarified, although the influence of the inappropriate inflammatory response, induced by cytokines, it is recognized in the onset myocardial damage.

Keywords: pandemic; COVID-19; SARS-CoV-2; myocardial damage; inflammation; cytokines; heart failure

RESUMO

Introdução: revelam-se controvérsias a respeito dos mecanismos que determinam a vulnerabilidade dos pacientes com insuficiência cardíaca à infecção pelo vírus *severe acute respiratory syndrome coronavirus-2* (SARS-CoV-2), gerador da síndrome respiratória denominada *Coronavirus Infectious Disease-19* (COVID-19). **Objetivo:** coletar informações sobre a fisiopatologia da insuficiência cardíaca aguda no contexto da COVID-19. **Método:** na Policlínica Comunitária "Ramón López Peña" de Santiago de Cuba, entre setembro e novembro de 2020, foi realizada uma revisão narrativa sobre o tema. A busca foi realizada por meio de consulta às bases de dados Pubmed, Infomed e SciELO, sem restrição de datas, nos idiomas espanhol e inglês. **Desenvolvimento:** a incerteza se manifesta nos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da insuficiência cardíaca em pacientes com essa doença infecciosa. O dano miocárdico se deve aos efeitos diretos da infecção viral no miócito, que se expressa como resposta inflamatória local, e ao envolvimento do coração como órgão alvo da resposta inflamatória sistêmica e inadequada gerada pela liberação acentuada de citocinas. Esta última também gera dano endotelial que desencadeia complicações tromboembólicas e isquêmicas, disfunção cardíaca sistodiastólica e, finalmente, falência de múltiplos órgãos. **Conclusões:** apesar dos avanços no conhecimento da etiopatogenia desta doença, ainda é necessário esclarecer com precisão os mecanismos fisiopatológicos que determinam a apresentação da insuficiência cardíaca, embora se reconheça a influência da resposta inflamatória inadequada, induzida por citocinas, na apresentação de dano miocárdico.

Palavras-chave: pandemia, COVID-19, SARS-CoV-2, dano miocárdico, inflamação, citocinas, insuficiência cardíaca



Cómo citar este artículo:

Hierrezuelo-Rojas N, Subert-Salas L, Fernández-González P, Carbó-Cisnero Y. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca en pacientes con COVID-19. Rev Inf Cient [Internet]. 2021 [citado día mes año]; 100(3):e3327. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3327>

INTRODUCCIÓN

La nueva pandemia por el virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), que produce el síndrome respiratorio llamado *Coronavirus Infectious Disease-19* (COVID-19), se ha convertido en una amenaza para la población mundial.⁽¹⁾

Se estima que un 40 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19 padece enfermedad cardiovascular o cerebrovascular.⁽²⁾ Wang D, *et al.*⁽³⁾ en su investigación señala que, en una serie publicada a partir de datos de Wuhan (China), el 16,7 % de los pacientes con COVID-19 desarrolló arritmia cardiaca, un 7,2 % experimentó daño miocárdico agudo y un 8,7 % de pacientes desarrolló choque. Estos porcentajes fueron más elevados en pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos.

De igual forma, Guan WJ, *et al.*⁽⁴⁾ y Yang X, *et al.*⁽⁵⁾ en sus estudios, indicaron que los pacientes más graves presentaron niveles significativamente más elevados de troponina y péptidos natriurético. La insuficiencia cardiaca (IC) sola o en combinación con insuficiencia respiratoria, representó más del 40 % de la mortalidad en estos enfermos.

Veli H, *et al.*⁽⁶⁾ plantea que en investigaciones de anteriores epidemias sugieren que las infecciones virales pueden causar síndromes coronarios agudos, arritmias cardiacas y el desarrollo o exacerbación de la insuficiencia cardiaca.

Reportes realizados por Guo T, *et al.*⁽⁷⁾ y Zhu N, *et al.*⁽⁸⁾ muestran en un 35 % de pacientes afectados por el primer brote de SARS-CoV-2, la aparición del genoma vírico en el tejido miocárdico y endotelio vascular.

La evidencia mostrada por Shi S, *et al.*⁽⁹⁾ confirma que la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca fue de 51,2 % en comparación con el 4,5 % entre aquellos sin lesión cardiaca.

Hasta la fecha, no se manifiestan incertidumbres respecto a los mecanismos que determinan la presentación de la insuficiencia cardiaca en la infección por el virus SARS-CoV-2, por lo que el objetivo de este artículo es recopilar información sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda en el contexto de la COVID 19.

MÉTODO

En el Policlínico Comunitario “Ramón López Peña” de Santiago de Cuba, entre septiembre y noviembre del 2020, se realizó una revisión bibliográfica narrativa. Se ejecutó el análisis de artículos originales y



revisiones sistemáticas que incluían información sobre la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca aguda en el contexto de la COVID 19.

La búsqueda se efectuó consultando las bases de datos Pubmed, Infomed y SciELO, sin restricción de fecha, en los idiomas español e inglés. Se utilizó el buscador Google Scholar, y las palabras clave y conectores: COVID-19 AND *Heart failure*; SARS-CoV-2 AND *Myocardial injury*, y los términos en español.

La extracción de datos se realizó según una planilla que resumió las preguntas de interés de acuerdo al objetivo de la revisión.

DESARROLLO

A pesar de que las manifestaciones clínicas respiratorias son las predominantes en el COVID-19, la afección cardiológica cobra un especial interés en esta enfermedad, dado que tanto el riesgo de infección por SARS-CoV-2 como la gravedad de la COVID-19 están aumentados en los pacientes con insuficiencia cardíaca^(9,10). De hecho, es unas de las complicaciones más frecuentes en los pacientes con esta enfermedad.⁽¹¹⁾

Un artículo que se publicó en la revista *The Lancet* sobre los primeros casos de la COVID-19 en China, indica que en el grupo de pacientes que presentaron un desenlace fatal padecían enfermedades como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus o cardiopatía isquémica.⁽¹²⁾

La existencia de enfermedad cardiovascular previa, en la generalidad de los casos, predispone a que la infección viral dañe el miocito por diferentes mecanismos patogénicos que incluyen la acción directa del germen, la respuesta inflamatoria sistémica, la inestabilidad de la placa de ateroma y el agravamiento de la hipoxia secundaria al daño pulmonar.⁽¹³⁾

La injuria miocárdica aguda se diagnostica cuando los niveles de troponina I están por encima del 99 percentil según el límite de referencia de cada población. Los niveles de troponinas y proteína C reactiva elevados de manera lineal han indicado la posibilidad de que la injuria miocárdica se deba al proceso inflamatorio durante la progresión de la enfermedad.⁽¹⁴⁾

Los autores consideran importante resaltar que la lesión del músculo cardíaco no es un mecanismo claramente demostrado, se trata de una hipótesis basada acerca de la respuesta del sistema inmunitario a las infecciones por coronavirus en el curso de epidemias anteriores como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS).

Daño miocárdico directo

Se presupone que el SARS-CoV-2, alcanza las células humanas mediante su unión a receptores virales, en particular, al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), lo que altera las vías de señalización relacionadas con esta enzima y lesiona tejidos donde este se expresa, como son los tejidos pulmonares y cardíaco (cardiomiocitos, fibroblastos cardíacos y células del endotelio coronario), una vez



que ocurre la unión entre la superficie del virus y la membrana celular de la célula huésped, comienza un proceso de fusión entre la membrana vírica y la plasmática.⁽¹⁵⁾

Posteriormente, el ARN del virus comienza a transcribirse y reproducirse produciendo lisis celular y activación de la respuesta inmunitaria innata con liberación de citocinas proinflamatorias. Las proteínas liberadas por la lisis celular mostrarían epítomos similares a los antígenos virales y activarían la inmunidad adquirida mediada por anticuerpos y linfocitos T. Los linfocitos, a su vez, estimularían la cascada inflamatoria y la citólisis con una disminución de la expresión de estos receptores, trayendo consigo a su vez, disminución de la conversión de la angiotensina II en angiotensina 1-7 y de los efectos protectores cardiovasculares derivados.^(16,17)

Daño miocárdico secundario a hipoxemia por insuficiencia respiratoria

En la etapa temprana de la enfermedad, el virus infiltra el parénquima pulmonar y comienza a proliferar. En esos momentos la enfermedad cursa con síntomas constitucionales leves, dados por la activación de la inmunidad innata, fundamentalmente monocitos y macrófagos. Esto lleva a un daño tisular y procesos inflamatorios secundarios con vasodilatación, aumento de la permeabilidad endotelial y reclutamiento leucocitario, todo ello seguido de mayor daño pulmonar, hipoxemia e injuria miocárdica subyacente.^(17,18)

Respuesta neurohormonal en la insuficiencia cardíaca aguda

Las neurohormonas, el estrés oxidativo y la inflamación pueden perjudicar la estructura y función de la glicocálix endotelial (GCe) que está compuesto por redes de glicosaminoglicanos (GAG). Estas redes GAG funcionan como amortiguadores de sodio y juegan papeles importantes en la homeostasis de los fluidos y la función endotelial. En la insuficiencia cardíaca, las alteraciones neurohormonales interrumpen la estructura de GAG, lo que lleva a la pérdida de la capacidad de amortiguación intersticial y a la acumulación desproporcionada de líquido intersticial. Además, una disminución de GCe produce una mayor resistencia vascular y una producción alterada de óxido nítrico endotelial, lo que conduce a una disfunción endotelial. El incremento de la disfunción endotelial aumenta la carga de trabajo sistólica ventricular izquierda y derecha, contribuyendo al daño de órganos, y es un predictor de morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardíaca en cualquier etapa.⁽¹⁸⁾

Respuesta inmunitaria e inflamación secundaria a infección (tormenta de citocinas)

En los ganglios linfáticos, se produce una disminución de linfocitos CD4+ y CD8+, y se objetiva linfocitopenia en sangre periférica.⁽¹⁹⁾ Es especialmente llamativa la disminución de las células T reguladoras, que tienen un papel crítico en la homeostasis del sistema inmunitario y la prevención de una excesiva inflamación tras la infección^(20,21). Además, se produce una activación inefectiva de los linfocitos T citotóxicos CD8+ y los linfocitos T natural killer, con un aclaramiento viral inefectivo y producción débil de anticuerpos. La reducción de linfocitos T CD4+ y CD8+ produce una activación de macrófagos con una relativa dominancia de células mononucleares (monocitos y macrófagos) en los tejidos dañados y una respuesta inmunitaria descontrolada e ineficaz, con un síndrome de liberación de citosinas.⁽²²⁾



Huang C, *et al.* ⁽¹¹⁾ defienden la hipótesis de que el desbalance entre la respuesta de los linfocitos T resulta en tormenta de citoquinas que contribuye a la injuria miocárdica. La liberación de las citoquinas proinflamatorias es causa de reducción del flujo sanguíneo coronario, disminución del suplemento miocárdico de oxígeno, inestabilidad con ruptura de la placa de ateroma y trombogénesis.

En los pacientes con la COVID-19, se ha visto aumento de interleucina (IL) 1 β , IL-6, interferón gamma (IFN γ), proteína 10 inducible por IFN γ , proteína 1 de atracción de monocitos, factor estimulador de colonias de granulocitos, proteína 1a inflamatoria de macrófagos y factor de necrosis tumoral alfa, entre otros. Estas citocinas activan señales que perpetúan la inflamación y se relacionan con la gravedad de la enfermedad.^(23,24)

La IL-6 hace un papel fundamental, y es un importante predictor de mortalidad. La tormenta de citocinas con aumento de IL-6 que se observa en algunos pacientes podría tener consecuencias cardiovasculares importantes al causar taquicardia, hipotensión y disfunción ventricular.^(25,26)

Huang C, *et al.* ⁽¹¹⁾ encontraron en su estudio, que los pacientes con COVID-19 que fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos tenían niveles plasmáticos más altos de citoquinas, incluida la interleucina (IL) -2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína 10 inducida por IgG (también conocida como quimiocina C-X-C motif 10), proteína quimioatrayente de monocitos-1, proteína inflamatoria de macrófagos 1-alfa y factor de necrosis tumoral α .

También se ha visto cardiotoxicidad secundaria que se manifiesta como eventos arrítmicos y elevación de marcadores de daño miocárdico que podría estar implicada en fenómenos ateroscleróticos, fibrosis cardíaca, remodelado vascular con hipertensión pulmonar y riesgo cardiovascular aumentado.^(27,28,29,30)

La actual situación epidemiológica mundial nos compulsa a una conducta médica activa ante los pacientes con insuficiencia cardíaca y COVID-19, dada su predisposición para desarrollar daño miocárdico y muerte.

CONSIDERACIONES FINALES

A pesar de los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de esta enfermedad, aún se requiere que se esclarezcan con precisión los mecanismos fisiopatológicos que determinan la presentación de la insuficiencia cardíaca, si bien se reconoce la influencia de la respuesta inflamatoria inapropiada, inducida por citoquinas, en la presentación del daño miocárdico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sicras-Mainar A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en España: estudio PATHWAYS-HF Epidemiology and treatment of heart failure in Spain: the HF-PATHWAYS study. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300893220305467?dgcid>



2. Accelerate Change Together Heart Failure Gap Review AstraZeneca and World Heart Federation. <https://www.world-heart-federation.org>. 2020 [citado 15 Dic 2020] Disponible en: <https://www.world-heart-federation.org/resources/accelerate-change-together-heart-failure-gap-review/>
3. Wang D, Hu B, Hu C, *et al*. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 323(11):1061-1069. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al*. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 382(18):1708-1720. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32109013/>
5. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, *et al*. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Resp Med [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 8(5):475-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32105632/>
6. Veli H, Wilfried M, Marek B, Johann B, Hans-Peter B, Ovidiu Ch. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European J Heart Failure [Internet]. 2017 [citado 15 Dic 2020]; 19(7):821–836. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ejhf.872#:~:text=Organ%20injury%20and%20impairment%20are%20commonly%20observed%20in,proportion%20presents%20with%20peripheral%20ohypoperfusion%20or%20cardiogenic%20shock>
7. Guo T, Fan Y, Chen M, Xu X, Zhang L, He T, *et al*. Cardiovascular implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Card [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 5(7):811-18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219356/>
8. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, *et al*. A Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 382(8):727-33. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2001017>
9. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, *et al*. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. JAMA Card [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 5(7):802-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211816/>
10. Zhou F, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 395(10229):1054-1062. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
11. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al*. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 395(10223). Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
12. Kobayashi T, Jung SM, Linton NM, Kinoshita R, Hayashi K, Miyama T. Communicating the Risk of Death from Novel Coronavirus Disease (COVID-19). J Clin Med [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 9(2). Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/580/htm>
13. Elias R, Elias KS, González F, Maceo E. Influencia de la COVID-19 sobre el sistema cardiovascular. Gac Méd Estud [Internet]. 2020 [citado 22 Dic 2020]; 1(2):12. Disponible en: <http://www.revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/36>



14. Sellén E, Sellén J, Sellén L. Daño miocárdico en la infección por SARS-CoV-2. Rev Finlay [Internet]. 2020 [citado 27 Dic 2020]; 10(4):[aproximadamente 6 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/870>
15. Henry C, Zaizafoun M, Stock E, Ghamande S, Arroliga AC, White HD. Impact of angiotensin converting enzyme inhibitors and statins on viral pneumonia. Proc (Bay I Univ Med Cent). 2018 [citado 23 Nov 2020]; 31(4):419-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30948970/>
16. Rozadoa J, Ayestaa A, Morisa C, Avanzas A. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardíaca. Rev Esp Cardiol [Internet]. 2020 [citado 23 Nov 2020]; 20(SE):2-8. Disponible en: <https://www.revespcardiologia.org/es-fisiopatologia-enfermedad-cardiovascular-pacientes-con-articulo-S1131358720300285>
17. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray J, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 [citado 5 Dic 2020]; 382:1653-1659. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMSr2005760>
18. Yao XH, Li TY, He ZC. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi [Internet]. 2020 [citado 19 Nov 2020] 49:411-417. DOI: <http://dx.doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>
19. Obregón ÁG, Adolfo J, Pérez A, Vila EE. Insuficiencia cardíaca aguda en época de COVID-19. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc [Internet]. 2020 [citado 19 Nov 2020]; 26(2):[aproximadamente 11 p.]. Disponible en: <http://revcardiologia.sld.cu/index.php/revcardiologia/article/view/995>
20. Qin C, Zhou L, Hu Z. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. Clin Infect [Internet]. 2020 [citado 11 Dic 2020]; 71(15):762-768. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
21. Jamal FA, Khaled SK. The cardiovascular complications of chimeric antigen receptor T cell therapy. Curr Hematol Malig Rep [Internet]. 2020 [citado 12 Dic 2020]; 15:130-132. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11899-020-00567-4>
22. Chen J, Lau YF, Lamirande EW. Cellular immune responses to severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection in senescent BALB/c mice: CD4+ T cells are important in control of SARS-CoV infection. Virol [Internet]. 2020 [citado 12 Dic 2020]; 84:1289-1301 DOI: <http://dx.doi.org/10.1128/JVI.01281-09>
23. ACC. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia diagnosis and treatment. Am Coll Cardiol [Internet]. 2020 [citado 12 Dic 2020]; 27:1451-1454. Disponible en: <http://kify.meetingchina.org/msite/news/show/%20cn/3337.html.%20Consultado%20Jul%202020>
24. Shi Y, Wang Y, Shao C. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ [Internet]. 2020 [citado 12 Dic 2020]; 27:1451-1454. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
25. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. Intens Care Med [Internet]. 2020 [citado 15 Dic 2020]; 46(5):846-848. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125452/>
26. Ferrante G, Condorelli G. Interleukin-6 trans-signalling and risk of future cardiovascular events: a new avenue for atheroprotection? Cardiovasc Res [Internet]. 2020 [citado 11 Dic 2020]; 115(1):8-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvy233>
27. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. Eur J Clin Invest [Internet]. 2009 [citado 14 Dic 2020]; 39(7):618-25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x>



28. Brauner S, Jiang X, Thorlacius GE. Augmented Th17 differentiation in Trim21 deficiency promotes a stable phenotype of atherosclerotic plaques with high collagen content. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2018 [citado 14 Dic 2020]; 114(1):158-167. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29016728/>
29. Chou CH, Hung CS, Liao CW. IL-6 trans-signalling contributes to aldosterone-induced cardiac fibrosis. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2018 [citado 13 Dic 2020]; 114(5):690-702. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvy013>
30. Tamura Y, Phan C, Tu L. Ectopic upregulation of membrane-bound IL6R drives vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *J Clin Inv* [Internet]. 2018 [citado 13 Dic 2020]; 128(5):1956-1970. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629897/>

Declaración de conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

NHR (40 %): participó en el diseño del estudio, en la búsqueda bibliográfica, en la redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

LZS (25 %): participó en la selección y diseño del estudio, en la búsqueda bibliográfica, en la redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

PFG (20 %): participó en la selección del estudio, en la búsqueda bibliográfica, redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

YCC (15 %): participó en la búsqueda bibliográfica redacción científica y aprobación de la versión final del artículo.

