

### Complicaciones Cardiovasculares

**Pregunta 22. En pacientes críticos con COVID-19 e inestabilidad hemodinámica ¿cuál es la mejor estrategia de reanimación?**

Estrategia de búsqueda:

Se buscaron los términos MESH:

#1 ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19"[All Fields])

#2 ("Vasopressors"[All Fields] OR "Adrenergic Agents"[All Fields] OR "crystalloids"[All Fields] OR "colloids"[All Fields])

#3 ("humans"[MeSH Terms] AND "adult"[MeSH Terms])) AND ((humans [Filter]) AND (alladult [Filter]))

La búsqueda de #1 AND #2 AND #3 resultó en 71 citas.

- *Recomendamos una búsqueda exhaustiva de la etiología del shock en el paciente con COVID-19, que permita la instauración de las medidas de tratamiento y de soporte adecuadas. A-II*
- *Recomendamos alcanzar una presión arterial media objetivo de 65 mmHg en el proceso de reanimación hemodinámica de los pacientes con COVID-19. B-II*
- *Recomendamos utilizar noradrenalina como primer agente vasoactivo en el proceso de reanimación hemodinámica. B-I*
- *Recomendamos normalizar la saturación venosa de oxígeno (SvO<sub>2</sub>) y/o el nivel de lactato como objetivo de la reanimación hemodinámica en los pacientes con COVID-19. A-II*

Justificación

La incidencia de shock en pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico confirmado de COVID-19 alcanza un 39% (IC 95%: 20-59%) según los resultados de un reciente metanálisis en el que fueron incluidos 29 estudios (1). Sin embargo, el número de pacientes que requieren fármacos vasoactivos puede ser superior al 70% (2,3). En el mencionado metanálisis, el 74% (95% CI 58%- 88%) de los pacientes precisaron tratamiento con fármacos vasoactivos (1).

El shock circulatorio se define como una forma generalizada y potencialmente mortal de insuficiencia circulatoria aguda asociada con una utilización inadecuada de oxígeno por las células (4,5). Para el diagnóstico y manejo del shock no se recomienda la utilización de una única variable. Si bien no existe literatura específica de pacientes con COVID-19, se recomienda la medición de variables de perfusión tisular (los niveles de lactato, relleno capilar, saturación venosa de oxígeno central o mixta) en los casos en que se sospeche una situación de shock. El objetivo del proceso de reanimación hemodinámica consiste en la normalización de valores fisiológicos de los marcadores de perfusión global del organismo. En la práctica clínica, estos marcadores son las saturaciones venosas de oxígeno y el lactato (4,5).

En pacientes con COVID-19, el shock se puede asociar con cuatro patrones subyacentes: tres asociados con un estado de bajo flujo (hipovolémico, cardiogénico, obstructivo) y uno asociado a un estado hiperquinético (distributivo). El patrón hipovolémico está relacionado con la fiebre y la restricción hídrica. El cardiogénico puede ser secundario a afectación del ventrículo izquierdo o del ventrículo derecho (miocarditis, citocinas circulantes que afectan a la contractilidad, aplicación de VM, SDRA, etc.) y el obstructivo se relaciona con el tromboembolismo pulmonar observado en un porcentaje de estos pacientes. Finalmente, el patrón distributivo se relaciona fundamentalmente con sepsis, aunque puede ser producido también por la sedación profunda utilizada en los pacientes ventilados. A pesar de todo, el perfil hemodinámico de los pacientes con COVID-19 y shock está pobremente descrito hasta la fecha. Por este motivo, es especialmente relevante en esta población de pacientes la utilización exhaustiva de pruebas diagnósticas para conocer la etiología del proceso y, de esta manera, instaurar las medidas farmacológicas y de soporte adecuadas y dirigidas (4,6,7).

Se sugiere que, cuando se necesita una evaluación hemodinámica adicional, la ecocardiografía sea la modalidad preferida para evaluar inicialmente el tipo de shock en lugar de tecnologías más invasivas (4).

No existe evidencia directa sobre qué estrategia de reanimación es la óptima para pacientes con COVID-19 y shock. Basándonos en la literatura en pacientes no-COVID-19, se debería evaluar el estado de volemia y la capacidad de respuesta a los fluidos usando

variables dinámicas sobre estáticas (4,5). Por otro lado, la evidencia disponible en pacientes no COVID-19 recomienda alcanzar inicialmente una presión arterial media objetivo de 65 mmHg. En un metanálisis que incluyó dos estudios con 894 pacientes adultos con shock séptico que requerían vasopresores, al comparar los objetivos de presión arterial media más altos (75–85 mmHg) frente a más bajos (60–70 mmHg), no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (OR 1.15; IC del 95%: 0.87 a 1.52), la mortalidad a los 90 días (OR 1.08; IC del 95%: 0.84–1.44), lesión miocárdica (OR 1.47; IC del 95%: 0.64–3.56) o isquemia de extremidades (OR 0.92; IC del 95%: 0.36–2.10). Sin embargo, se observó un mayor riesgo de arritmias en el grupo de pacientes asignados a objetivos más altos de presión (OR 2.50, IC 95% 1.35–4.77) (8). Posteriormente, la presión arterial puede individualizarse basándose en una valoración dinámica de parámetros de perfusión tisular como el aclaramiento de lactato o el tiempo de relleno capilar (7).

La evidencia disponible en pacientes no COVID-19 nos lleva a sugerir la utilización de noradrenalina como agente vasoactivo de primera línea. En un metanálisis en el que se incluyeron 28 estudios comparando noradrenalina frente a otros fármacos vasoactivos (dopamina, terlipresina o adrenalina), no se encontraron diferencias significativas en términos de mortalidad, pero sí que se demostró que la noradrenalina es el fármaco vasoactivo con un menor riesgo de efectos secundarios (9).

Tabla-resumen shock en pacientes COVID-19

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Limitaciones/ sesgos
(2) Cohorte prospectivo. Unicéntrico Diciembre 2019- Enero 26 2020	52 pacientes COVID-19 en UCI	Ninguna	Vivos vs muertos	Mortalidad: 61,8% Necesidad de vasoactivos Vivos 10% vs Muertos 50%	N pequeña Un solo centro Sin cálculo de la muestra Retrospectivo
(3) Cohorte prospectivo, multicéntrico n=9 24 Febrero-9 Marzo 2020	24 pacientes con COVID-19 en UCI	Ninguna	Ninguna	Uso Vasopresores: 71%	- N pequeña - Datos perdidos
(1) Metanálisis, incluye 29 estudios	4381 pacientes COVID-19 en UCI	Ninguna	Ninguna	Prevalencia Shock: 39% (IC 95%: 20%-59%) Uso Vasopresores: 74% (IC 95%: 58%-88%)	- Heterogeneidad entre los estudios incluidos -Estudios observacionales -Diferencias estructurales y funcionales entre las UCI incluidas. -No se recogen los outcomes.

UCI: unidad de cuidados intensivos; ECA: ensayo clínico aleatorizado; SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo; SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

**Pregunta 23. En pacientes críticos con COVID-19 y SDRA ¿cómo evaluamos la interacción corazón-pulmón?**

Estrategia de búsqueda:

Se buscaron los términos MESH:

#1 "covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] ("COVID-19" OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR OR "SARS-CoV-2" OR "sars-cov-2"[MeSH Terms] OR "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2"

#2 haemodynamic"[All Fields] OR "hemodynamics"[MeSH Terms] OR "hemodynamics"[All Fields] OR "hemodynamic"[All Fields] OR "haemodynamical"[All Fields] OR "haemodynamically"[All Fields] OR "haemodynamics"[All Fields] OR "hemodynamical"[All Fields] OR "hemodynamically"[All Fields]

#3 "intensive care units"[MeSH Terms] OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "units"[All Fields]) OR "intensive care units"[All Fields] OR ("intensive"[All Fields] AND "care"[All Fields] AND "unit"[All Fields]) OR "intensive care unit"[All Fields]

La búsqueda de #1, AND #2 AND #3 resultó en 131 citas.

- *Recomendamos la utilización de parámetros dinámicos para predecir la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. B-II*
- *Recomendamos utilizar la maniobra de elevación pasiva de las piernas o el “tidal volume challenge” en pacientes con SDRA ventilados con volumen corriente  $\leq 8$  ml/kg. B-II*
- *Recomendamos la ecocardiografía como la técnica de elección para la evaluación hemodinámica inicial del paciente con COVID-19 en situación de shock y para la detección de cor pulmonale. La exploración ecocardiográfica debe realizarse en condiciones de asepsia y esterilidad para minimizar el riesgo de infección. A-II*
- *Recomendamos la utilización de monitorización hemodinámica avanzada en situaciones complejas de shock (como SDRA y sepsis, SDRA y disfunción ventricular derecha) o de difícil estabilización. B-II*

Justificación

La mayoría de los pacientes ingresados en la UCI por COVID-19 presentan insuficiencia respiratoria grave secundaria a un SDRA.

La interacción corazón-pulmón puede ser compleja en el paciente crítico con COVID-19 puesto que la presencia de SDRA y la aplicación de ventilación mecánica pueden tener consecuencias cardiovasculares relevantes. La presión positiva aplicada con la ventilación mecánica puede disminuir el gasto cardíaco en los pacientes dependientes de precarga y la poscarga de ventrículo derecho puede incrementarse de manera considerable por la aplicación de ventilación mecánica y por las propias alteraciones vasculares secundarias al SDRA. Además, la afectación cardíaca y el shock descritos en el paciente con COVID-19 puede agravar la situación cardiorrespiratoria de los pacientes con insuficiencia respiratoria grave. La valoración hemodinámica de estos pacientes debe hacerse teniendo en cuenta sus complejas interacciones cardiopulmonares (10,11).

La respuesta cardiovascular a la administración de volumen constituye uno de los aspectos claves en el proceso de reanimación hemodinámica. Se ha demostrado reiteradamente que los parámetros dinámicos son mejores predictores que los parámetros estáticos. En este sentido, una revisión sistemática (29 estudios y 685 pacientes incluidos) sobre la capacidad predictiva de parámetros dinámicos derivados de la curva de presión arterial mostró que las áreas bajo la curva ROC para la variación de presión de pulso (VPP) y la variación de volumen sistólico (VVS) fueron 0.94 y 0.84 respectivamente mientras que las áreas de los parámetros estáticos fueron 0.55 para la presión venosa central, 0.56 para el volumen telediastólico global indexado y 0.64 para el área telediastólica del ventrículo izquierdo (12). Por el momento, no se dispone de estudios que evalúen el valor predictivo de los parámetros dinámicos en la población con COVID-19. A pesar de todo, estos parámetros podrían ser válidos si cumplen los criterios requeridos para la validez de cada uno de ellos.

El aspecto más importante que se debería considerar en la valoración de la respuesta a volumen en el paciente con COVID-19 está relacionado con las características del SDRA. En la población de pacientes con distensibilidad pulmonar baja y ventilados con volúmenes corrientes  $< 8$  ml/kg (fenotipo H), los parámetros dinámicos como la VPP/VVS tienen un valor predictivo menor (13,14) y deberían utilizarse otras maniobras como la elevación pasiva de las piernas o el “tidal volume challenge” (incremento

transitorio del volumen corriente de 6 a 8 ml/kg de peso ideal); si el “tidal volume challenge” produce un incremento del 3.5% o más del valor absoluto de la VPP o un 2.5% o más del VVS, existe una alta probabilidad de una respuesta positiva al aporte de volumen (14). Además, la presencia de disfunción ventricular derecha podría originar falsos positivos de la VPP y, en consecuencia, podría inducir toma de decisiones errónea. Otro aspecto relevante es la elección de las técnicas de evaluación y monitorización hemodinámica en el paciente crítico con COVID-19 que puedan proporcionarnos información relevante sobre la interacción corazón-pulmón y otros aspectos de fisiopatología cardiocirculatoria.

La ecocardiografía constituye una herramienta útil en la evaluación de la función cardiovascular del paciente crítico debido a que nos proporciona imágenes en tiempo real, a pie de cama y de una manera no invasiva (ecocardiografía transtorácica) o mínimamente invasiva (ecocardiografía transesofágica) (5,15). La información obtenida por el examen ecocardiográfico es interpretada e inmediatamente integrada en la valoración global del paciente. Recientemente, se han publicado diversos estudios en los que se describen los hallazgos ecocardiográficos de los pacientes críticos con COVID-19 (16–18). Una encuesta internacional, publicada por Michard y cols (19) mostró que la ecografía es la técnica más utilizada para la valoración y la monitorización hemodinámica (estimación gasto cardíaco, respuesta a volumen, etc.) de los pacientes con COVID-19 en las unidades de cuidados intensivos. En los últimos meses, se han publicado diversos artículos de revisión sobre la utilidad de la ecografía en los pacientes críticos (15,19,20).

La valoración hemodinámica inicial debería realizarse mediante ecocardiografía con las medidas de asepsia y esterilización adecuadas que garanticen un riesgo mínimo de infección. El tiempo de exploración ecocardiográfica debería ser el mínimo posible para disminuir la exposición del operador (15).

Los sistemas de monitorización basados en el análisis del contorno de pulso pueden ser útiles en la valoración de la respuesta cardiovascular al aporte de volumen (proporcionan el gasto cardíaco y la VVS) y en la evaluación fiable de la respuesta a la

maniobra de elevación de las piernas mediante el análisis del cambio del gasto cardíaco originado por dicha maniobra (4,5).

La monitorización hemodinámica avanzada y continua debería indicarse si la situación de shock es compleja (SDRA y sepsis, SDRA y afectación del ventrículo derecho, etc.) o de difícil resolución (5,14). El catéter de arteria pulmonar debería utilizarse en aquellas situaciones en las que es de especial relevancia el conocimiento de la presión de arteria pulmonar, los parámetros de oxigenación tisular o la presión de oclusión de arteria pulmonar (21). Las técnicas de termodilución transpulmonar deberían utilizarse en aquellas situaciones en las que es de especial importancia el conocimiento del agua extravascular pulmonar (5,10).



Tabla-resumen monitorización

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Limitaciones/sesgos
Boerma (10) Cohorte retrospectivo. Unicéntrico. Marzo-Abril 2020	30 pacientes COVID-19 admitidos en UCI con necesidad de VM	Ninguna	Descripción características hemodinámicas de pacientes críticos con COVID-19	<p>Drogas vasoactivas 46% pacientes. Uso gradual de antihipertensivos</p> <p>Incremento significativo índice cardíaco: 2,8 ± 0,7 l/min/m<sup>2</sup> día 1 a 4,0 ± 0,8 l/min/m<sup>2</sup> día 21 (p &lt; 0,001)</p> <p>Marcadores de contractilidad izquierda, perfusión periférica y lactatos dentro de la normalidad</p> <p>EVLW descendió significativamente de 17 ± 7 ml/kg en día 1 a 11 ± 4 ml/kg en día 21 (p &lt; 0,001). Qs/Qt descendió significativamente de 27 ± 10 % en semana 1 a 15 ± 9% en semana 3</p>	<p>Estudio unicéntrico y retrospectivo</p> <p>n pequeña</p> <p>no mencionan parámetros de respuesta a volumen y otros parámetros hemodinámicos relevantes</p>
Barthélémy (11) Cohorte retrospectiva. Unicéntrico.	30 pacientes con SDRA por COVID-19 y con, al menos, 1 Peep trial y	Ninguna	Evaluación de las consecuencias de incrementar la Peep en la oxigenación, la hemodinámica, el aporte de oxígeno y la mecánica respiratoria	El incremento de Peep se asoció con un incremento en pO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (p < 0,001), disminución Qs/Qt (p < 0,001), disminución gasto	<p>Estudio retrospectivo unicéntrico</p> <p>No describen datos hemodinámicos basales</p>

Marzo-Abril 2020	monitorización con gasto cardíaco		Evaluación de la asociación entre Peep > 10 cm H2O y la mejoría de la oxigenación y el DO2	cardíaco (p = 0,003), disminución DO2 (p = 0,049), sin cambios en compliance  A mayor Peep, mayor incremento pO2/FiO2 sin mejorar DO2 por descenso del gasto cardíaco	
Dweck (16) Prospective international survey. 69 países, 6 continentes Abril 2020	1216 pacientes. 54% critical care setting	Ninguna	Descripción de las anomalías cardíacas en pacientes con COVID-19 e identificación de las características de los pacientes que podrían beneficiarse más de la ecocardiografía	Anomalías cardíacas 55% pacientes. VI 39% y VD 33%.  Predictores independientes de anomalías cardíacas: Elevación péptido natriurético: OR 2,96 (1,75-5,05, IC 95%) y). troponina: OR (1,69 (1,13-2,53, IC 95%  La ecocardiografía cambió el tratamiento en 33% de pacientes	Pacientes incluidos no críticos en un alto porcentaje  No datos hemodinámicos ni evolutivos completos
Szekely (17) Cohorte prospectiva. Unicéntrico. Marzo-Abril 2020	100 pacientes hospitalizados por COVID-19	Ninguna	Evaluación ecocardiográfica sistemática	32% pacientes con ecografía normal La disfunción del VD es el hallazgo más frecuente (39%)	Estudio unicéntrico. Pacientes hospitalizados, no en UCI

<p>Bagate (18) Cohorte prospectiva Unicéntrico Marzo-Abril 2020</p>	<p>67 pacientes con sepsis por coronavirus ingresados en UCI</p>	<p>Cambios tratamiento en función resultados ecocardiográficos</p>	<p>Evaluación de factibilidad, implicaciones clínicas y coherencia fisiológica de índices hemodinámicos/ecocardiográficos</p>	<p>Factibilidad muy buena (93-100%)  31% pacientes con cardiopatía estructural  Identificación 4 cluster: Contractilidad VI, función VD, poscarga VI, precarga cardíaca  54% de los hallazgos ecocardiográficos se acompañaron de cambios terapéuticos</p>	<p>Estudio unicéntrico  N limitada  Metodología de identificación cluster confusa</p>
<p>Caravita (21) Cohorte retrospectiva. Bicéntrico. Casos-control y comparación con datos obtenidos de pacientes con SDRA por revisión sistemática Febrero-Abril 2020</p>	<p>21 pacientes con SDRA secundario a COVID-19, VM y con catéter de arteria pulmonar</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Datos hemodinámicos derivados de la monitorización con catéter de arteria pulmonar</p>	<p>HTA en 76% pacientes COVID-19.  Índice cardíaco mayor en COVID-19 que en controles: 3,8 (2,7-4,5) vs 2,4 (2,1-2,8) l/min/m<sup>2</sup>, p &lt; 0,001 pero menor que en SDRA. RVP en COVID-19 similar a controles: 1,6 (1,1-2,5) vs 1,6 (0,9-2) y menor significativamente que en SDRA POAP mayor en COVID-19 q en SDRA</p>	<p>No descritas las indicaciones de cateterización de arteria pulmonar  Controles con poca similitud clínica que casos (no paciente crítico, no VM)  Se excluyen pacientes con antecedentes de enfermedad respiratoria o cardíaca grave</p>

DO<sub>2</sub>: aporte de oxígeno, EVLW: agua extravascular pulmonar, Qs/Qt: shunt intrapulmonar, HTA: hipertensión arterial, POAP: presión de oclusión de arteria pulmonar, RVP: resistencias vasculares pulmonares, VM: ventilación mecánica



**Pregunta 24. En pacientes críticos con COVID-19 e HTA ¿cuáles son las mejores opciones terapéuticas?**

Estrategia de búsqueda:

Se buscaron los términos MESH:

#1 ("sars cov 2"[MeSH Terms] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "covid"[All Fields] OR "covid 19"[MeSH Terms] OR "covid 19"[All Fields]) AND ("patient s"[All Fields] OR "patients"[MeSH Terms] OR "patients"[All Fields] OR "patient"[All Fields] OR "patients s"[All Fields])

#2 "hypertension"[MeSH Terms]

#3 "antihypertensive agents"[Pharmacological Action] OR "antihypertensive agents"[MeSH Terms] OR ("antihypertensive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antihypertensive agents"[All Fields] OR ("antihypertensive"[All Fields] AND "drugs"[All Fields]) OR "antihypertensive drugs"[All Fields]

La búsqueda de #1 AND #2 AND #3 resultó en 66 citas.

- *No hay evidencia suficiente que vincule la hipertensión, por sí misma, con un mayor riesgo de eventos adversos en el COVID-19. El uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina u otros antihipertensivos no incrementan el riesgo de COVID-19 ni empeoran su pronóstico. A-I*
- *Recomendamos tratar la hipertensión arterial en los pacientes ingresados por COVID-19 acorde a su estado clínico y vigilando la aparición de efectos adversos. B-II*
- *Sugerimos como antihipertensivos de elección en el paciente crítico, en su fase aguda, aquellos de vida media corta y, preferentemente, administración parenteral. Posteriormente, conciliar la medicación antihipertensiva oral previa y, en pacientes con hipertensión de novo, seguir las guías internacionales establecidas. B-III*

Justificación

En los primeros estudios publicados que describen las características de los pacientes afectados de COVID-19, la hipertensión arterial aparece como uno de los antecedentes más prevalentes (22) siendo este hecho más marcado en aquellos que precisaron

ingreso en cuidados intensivos (23). En este contexto, algunos autores concluyeron que la preexistencia de hipertensión se asociaba a una mayor incidencia de contagio y gravedad causada por del SARS-CoV-2 (24). Sin embargo, posteriores análisis demuestran que la edad y el sexo son factores de confusión importantes en la relación entre hipertensión arterial y COVID-19, riesgo de ingreso y peor pronóstico (25). En el momento actual la evidencia científica disponible no avala establecer que la hipertensión sea un factor de riesgo o marcador de mal pronóstico en el COVID-19, por sí mismo.

Basado en el conocimiento de otros coronavirus se estimó, desde los primeros casos, que la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), ampliamente distribuida por el organismo con especial representación en los pulmones y los linfocitos (26), jugaba un papel fundamental en la entrada del SARS-CoV-2 en las células diana (27). Inicialmente se especuló que los cambios en la expresión y actividad de la ACE2, inducidos por fármacos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas del receptor de la angiotensina II, podrían contribuir a la infección y desarrollo de COVID-19 grave (28), dado que la administración de estos fármacos se ha relacionado con un incremento en la expresión tisular de dichos receptores. Debido al extendido uso de los fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina (ISRA) a nivel mundial, su posible relación con un peor pronóstico en el COVID-19 se convirtió en un problema de salud pública de primera magnitud. Se han realizado numerosos estudios, inicialmente observacionales (29–32), que analizan el uso crónico de ISRA y el riesgo de infección y mala evolución posterior sin hallar asociación. Con la evidencia disponible, las principales sociedades científicas se pronunciaron a favor del mantenimiento de dichos fármacos si eran necesarios (33). Estas recomendaciones han ganado fuerza con la realización de meta-análisis (34,35) y ensayos clínicos (28,36) que confirman que el uso previo de ISRA es seguro y no afecta a la gravedad o mortalidad por COVID-19. De igual manera, el resto de los antihipertensivos no han demostrado asociarse a una peor evolución (37,38).

Con menor nivel de evidencia, algún meta-análisis ha relacionado la falta de un adecuado control de la tensión arterial en pacientes hospitalizados con una mayor

aparición de efectos adversos y mayor mortalidad (39). En el paciente crítico con COVID-19, la elevación de las cifras tensionales inicialmente es una entidad poco frecuente debido al uso concomitante de altas dosis de sedoanalgesia para su adaptación a la ventilación mecánica, si bien, una vez estabilizados, es más frecuente. Siguiendo las guías, se debe iniciar tratamiento antihipertensivo con fármacos cuyo perfil farmacocinético permita una mejor distribución y rapidez de acción, con vida media corta (40).

Tabla-resumen HTA

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Limitaciones/ sesgos
Hakeam (32) Cohorte prospectivo. Multicéntrico. Mayo-Julio 2020	338 pacientes COVID-19 hospitalizados con tratamiento con IECA/ARAII previo	Ninguna	Uso de IECA/ARAII con necesidad de ingreso y desarrollo de COVID-19 grave	Ingreso hospitalario: 245 (72.4%) con IECA/ARAII. 181/245 los mantuvieron durante el ingreso (no UCI). Menos mortalidad. 102/338 ingresan en UCI: el 67.6% tomaban IECA/ARAII. No hay asociación IECA/ARAII con UCI ni peor evolución en ella. 31/338 murieron: sin asociación con uso de IECA/ARAII El COVID-19 grave no se asoció al uso de IECA/ARAII.	Sesgo de selección: - Solo pacientes hospitalizados. - No se calculó n para q el % de pacientes con IECA/ARAII fuera representativo. Posible sesgo de confusión: - No se valoró qué medicación recibieron los pacientes como tratamiento para el COVID-19
Anzola (41) Cohorte prospectivo. Unicéntrico Marzo-abril 2020	431 pacientes COVID-19 hospitalizados con tratamiento con antihipertensivo previo	Ninguna	Uso de IECA/ARAII/otros con necesidad de hospitalización, aparición de infiltrado y mortalidad hospitalaria.	Porcentaje pacientes que toman IECA, ARAII u otros antihipertensivos con SDRA leve, moderado o severo fueron: 43/77 (56%), 33/53 (52%), 39/64 (61%) and 19/77 (25%), 16/63 (25%) y 16/64 (25%), respectivamente. Sin diferencias significativas. En ningún modelo de regresión la HTA fue predictor independiente.	Sesgo de selección: - n pequeña. Sesgo de confusión: - No se conoce la causa de la muerte - Ausencia de valores bioquímicos relevantes (troponinas o dímero-D)
ScD (37) Cohorte retrospectivo. Caso-control poblacional.	1449 personas con diagnóstico de COVID-19	Ninguna	Uso de antihipertensivos previos y peor evolución COVID-19 (necesidad de	Los tratamientos antihipertensivos no se asociaron a un incremento del riesgo y severidad del COVID-19 IECA: OR 1,30 (IC95%: 0,93-1,81); ARAII: OR 0,94 (IC95%: 0,57-1,55); BCC: OR 1,02 (IC95%: 0,70-1,48); BB:	Sesgo de selección: - 15% de pacientes con diagnóstico solo clínico. - Categorización de los pacientes por prescripción. No se sabe si



Marzo-Mayo 2020			hospitalización o muerte)	OR 1,32 (IC95%: 0,94-1,84); Tiazidas: OR 1,16 (IC95%: 0,47-2,14). Hipertensión asociada a severidad COVID-19 OR 1.72 (95%:1.03- 2.87) No hay evidencia para suspender IECA/ARAII para prevenir una mala evolución	tomaban realmente los antihipertensivos.
Meng (29) Cohorte retrospectivo. Enero-febrero 2020	417 pacientes COVID-19 hospitalizados	Ninguna	Uso de ISRA previo u otros antihipertensivos y pronóstico COVID-19	42/419 con antihipertensivos; 17/42 con ISRA. ISRA: 4/17 COVID-19 grave, sin muertes; Otros: 12/25 COVID-19 grave, 1 muerte. Sin diferencias significativas. ISRA mejoran el pronóstico	Sesgo de selección: - n pequeña - Pacientes asiáticos.
Rossi (30) Cohorte retrospectivo. Febrero-marzo 2020	590 pacientes en tratamiento antihipertensivo con COVID-19	Ninguna	Uso de IECA/ARAII previo u otros antihipertensivos y mortalidad por COVID-19	Mortalidad: 34.1% en IECA; 37% ARAII; 50.9% otros antihipertensivos. No hay diferencias significativas en mortalidad	Sesgo de selección: - Unicéntrico - Solo pacientes caucásicos.
Ssentongo (35) Meta-análisis	73073 pacientes hospitalizados por COVID-19 14 estudios	Ninguna	Uso previo de ISRA y mortalidad por COVID-19	El uso de ISRA está asociado a una menor mortalidad en pacientes con HTA y podría tener un efecto protector. Riesgo de mortalidad 35% menor (RR 0.65, 95% CI 0.45-0.94) I <sup>2</sup> =80%	Sesgo de selección: - Solo pacientes hospitalizados. Heterogeneidad de los estudios incluidos alta
Ran (42) Cohorte retrospectivo. Feb-Marzo 2020	803 pacientes hospitalizados por COVID-19	Ninguna	Control de la TA durante el ingreso, ARA II y riesgo de eventos adversos	8.3% UCI; 3.7% insuficiencia respiratoria; 3.2% fallo cardiaco y 4.8% exitus. Una mayor variabilidad en las presiones durante el ingreso se asoció a mayor riesgo de eventos adversos	Sesgo de selección: - Solo pacientes chinos - Escasa prevalencia de HTA en la población

				ARAII menos UCI (HR: 0.21, 95% CI: 0.06–0.73);	
Pranata (24) Revisión sistemática, meta-análisis y meta-regresión	6560 pacientes hipertensos	Ninguna	HTA y pronóstico COVID-19	HTA asociada a peor pronóstico compuesto: RR 2.11 (95% C) 1.85, 2.40). Subgrupos: mortalidad RR 2.21 (1.74, 2.81); COVID-19 grave RR 2.04 (1.69, 2.47); SDRA: RR 1.64 (1.11, 2.43), UCI: RR 2.11 (1.34, 3.33). El análisis meta-regresión demuestra que el sexo es una covariable que afecta a la asociación.	Sesgo de selección: - Definición heterogénea de HTA Sesgo de confusión: - Incluye estudios pre-print y de baja calidad, con posible sesgo de confusión.
Fosbol (43) Cohortes retrospectivo Caso-control anidado Junio 2020	4.480 Cohortes retrospectivo 494.170 Caso-control anidado	Ninguno Caso-control: emparejamiento por uso de ISRA e incidencia de COVID-19	Uso de ISRA con infección COVID-19 y todas las causas de mortalidad o ingreso en intensivos. Subgrupo ISRA vs CCB	Ingreso: 895 (20.0%) con ISRA y 3585 (80.0%) sin ISRA. ISRA vs otros antihipertensivos no presentaron mayor riesgo de infección (HR ajustado 1,05[IC95%: 0,80-1,36]). Mortalidad o COVID-19 grave entre ISRA vs otros (HR ajustado, 1,04 [IC95%:0,89-1,23]). ISRA vs BCC (HR ajustado 1,23 [IC95%:0,89-1,70])	Sesgo de selección: - Solo pacientes hospitalizados. - Clasificación como hipertensos con ISRA por prescripción sin confirmación. No obstante, n muy grande.
Mancia (31) Caso-control poblacional Mayo 2020	6.272 COVID-19 - emparejamiento con 30.759 controles	Ninguno	Uso de antihipertensivos y riesgo de infección	En pacientes COVID-19 vs no COVID-19: IECA (23,9%) vs (21,4%), OR 0,96 (IC95%:0,87–1,07); ARAII (22,2%) vs (19,3%) OR 0,95 (IC95%:0,86–1,05); BCC (23,1%) vs 19,3%), OR 1,03 (IC95%:0,95–1,12); BB (29,1%) vs (23,2%), OR 0,99 (IC95%:0,91–1,08) Tiazidas (17,6%) vs (16,5%), OR 1,03 (IC95%:0,86–1,23);	Sesgo de selección: - Clasificación como hipertensos con distintos fármacos por prescripción sin confirmación.

Mehta (44) Cohortes restrospectiva Mayo 2020	18.472 COVID-19	Ninguno	Uso de ISRA con infección y severidad por COVID-19	2285 (12.4%) pacientes tomaban ISRA. No asociación entre ISRA y riesgo de infección (Puntuación de propensión superpuesta ponderada: OR 0,97, IC 95% 0,81-1,15) Ligero incremento de riesgo ingreso hospitalario 53 vs 36 casos: OR 1,93 (IC95%:1,38-2,71); o en UCI: OR 1,64 (IC95%:1,07-2,51)	Sesgo de selección: - Solo población caucásica. Escasos eventos en riesgo de ingreso.
Reynolds (38) Cohorte restrospectiva Mayo 2020	12.594 pacientes	Ninguno	Uso de antihipertensivos vs riesgo de infección y severidad de COVID-19	5.894 (46,8%) COVID-19. 2573 (59.1%) positivos con HTA, de los que 634 (24,6%) desarrollan enfermedad severa. En puntuación de propensión ningún fármaco presentó mayor riesgo de infección ni gravedad.	Sesgo de selección: - Clasificación como hipertensos con distintos fármacos por prescripción sin confirmación. Sesgo confusión limitado por análisis.
Iaccarino (45) Observacional transversal multicéntrico Agosto 2020	1.591	Ninguno	Factores de riesgo asociados a mortalidad por COVID-19	1245 (78%) hospitalizados; 235 (15%) críticos; 111 (7%) domiciliaria. Tras ajuste multivariante ni HTA ni ISRA se asociaron a un incremento de mortalidad.	Posible sesgo de selección por falta de comparabilidad de grupos estudiados
Barochiner (34) Metaanálisis Diciembre 2020	17.311 18 estudios	Ninguno Newcastle-Ottawa Scale para evaluar calidad estudios	ISRA y gravedad del COVID-19	ISRA se asoció con un descenso de un 16% significativo de mortalidad. RR:0,84 (IC95%: 0,73-0,95). I <sup>2</sup> =65%.	Heterogeneidad moderada-alta
Li (39) Metaanálisis Abril 2020	4.189 28 estudios	Ninguno	Daño miocárdico y mortalidad en pacientes con COVID-19 moderado-severo	Meta-regresión demuestra mayor daño miocárdico asociado a HTA en pacientes COVID-19. Mayor riesgo de mortalidad con daño miocárdico RR 3,85 (IC95%: 2,13-6,96) I <sup>2</sup> =89,6%	Basado en retrospectivos, algunos estudios de baja calidad. Alta heterogeneidad: diferentes definiciones sobre gravedad del COVID-19

					Falta de datos relevantes en algunos estudios (metarregresión)
Cohen (28) Ensayo clínico randomizado abierto multicéntrico	152 pacientes hipertensos en tratamiento con ISRA.	Retirada ISRA n=77	Mantenimiento ISRA n=75	El mantenimiento de ISRA no afectó significativamente a la gravedad [Global Rank score 8 (IC95%:-13-29), mortalidad OR 1 (IC95% 0,42-2,36), soporte respiratorio invasivo o ingreso en UVI OR 0,84 (IC95%:0,43-1,66), soporte hemodinámico OR 0,86 (IC95%:0,34-2,17) ni duración de la hospitalización en pacientes COVID-19.	Estudio abierto. Estudio bien diseñado, randomizado por bloques en función del lugar, sexo y edad. Posiblemente n pequeña para objetivos secundarios.
Sheppard (46) Cohortes retrospectiva comunitaria	45.418 pacientes hipertensos	Estratificación de HTA	Infección y mortalidad según estadios	Pacientes con TA controlada (<130/80) presentaron mayor OR de mortalidad relacionada con COVID-19 que los no controlados en estadio 1 (140/90-159/99) aunque no mayor tasa de infección y hospitalización. Esta población era mayor y con más comorbilidad. Sugieren medidas de aislamiento más estrictas en esta población.	Sesgo de selección: basado en tomas de presión en Atención Primaria que puede no reflejar una clasificación correcta de las cifras tensionales habituales. Limitaciones en la coordinación entre primaria y hospitalaria en cuanto a los eventos.
Lopes (36) Ensayo clínico randomizado	659 pacientes hipertensos en tratamiento con ISRA y COVID-19 leve-moderado	Retirada ISRA n=371	Mantenimiento ISRA n=369	No hubo diferencias significativas entre grupos en la mortalidad, eventos cardiovasculares o progresión de la enfermedad.	Estudio abierto. Baja incidencia de fallo cardíaco en relación con ISRA. No se estudió la incidencia de infección, solo los resultados en hospitalizados. Algunas variables de importancia (EPOC; inmunosupresión, antagonistas del receptor de la aldosterona) no se recogieron sistemáticamente.



**Pregunta 25. Afectación cardíaca en paciente crítico con COVID-19 ¿cuáles son sus manifestaciones clínicas y opciones terapéuticas?**

Estrategia de búsqueda:

COVID-19 and acute myocardial injury 369

COVID-19 and acute myocardial injury biomarkers 66

COVID-19 and acute myocardial injury troponin 110

COVID-19 and acute myocardial injury and echocardiography 32

cardiogenic shock myocarditis 743

cardiogenic shock myocarditis covid-19 57

cardiogenic shock mechanical circulatory support 1336

cardiogenic shock drugs 621

- *Recomendamos monitorizar los biomarcadores de daño miocárdico (troponina o péptido natriurético) al ingreso y durante la hospitalización, debido al peor pronóstico de aquellos pacientes que presentan elevación de los mismos. A-II*
- *Recomendamos la realización de ecocardiografía ante la elevación de biomarcadores de daño miocárdico: es una herramienta segura y útil para realizar el diagnóstico diferencial, y permite guiar y valorar la estrategia terapéutica de forma individualizada. A-II*
- *Recomendamos utilizar noradrenalina frente a adrenalina en caso de necesitar un agente vasopresor en el manejo del shock cardiogénico secundario a la afectación miocárdica. No existe una estrategia inotrópica o vasodilatadora de elección. B-II*
- *Sugerimos el uso de ECMO veno-arterial como puente a la recuperación miocárdica o como puente a otra asistencia de media-larga duración en el caso del shock cardiogénico refractario en el contexto de miocarditis. B-II*
- *Recomendamos la revascularización del vaso culpable frente a la revascularización completa en el manejo del SCA del paciente con COVID-19, siguiendo las recomendaciones generales. A-II*

Justificación

La asociación de infección por SARS-CoV-2 y afectación miocárdica es frecuente e implica un peor pronóstico de la COVID-19 con mayor gravedad y riesgo de mortalidad (39,47–50). Debido a la situación de sobrecarga asistencial derivada de la pandemia y la limitación de recursos, la determinación de biomarcadores de daño miocárdico adquiere especial relevancia para la detección precoz de aquellos pacientes que requieren un seguimiento más estrecho. En este contexto, los niveles de troponina son el marcador de elección para diagnosticar la presencia de afectación miocárdica. Los niveles elevados de troponina al ingreso se han asociado a un peor pronóstico (51,52) y es importante monitorizarlos durante la hospitalización, dado que su elevación aumenta el riesgo de sufrir COVID-19 grave, requerir ingreso en UCI y fallecer (39,48,49,53,54). Otros marcadores miocárdicos que han demostrado su relación con una peor evolución son el péptido natriurético (39) y la CK-MB (48,53,55).

La ecocardiografía es una herramienta esencial para la valoración miocárdica en las Unidades de Cuidados Intensivos. Sin embargo, en un escenario de pandemia su uso es más complejo y requiere ser realizada minimizando el tiempo dedicado a cada estudio. Realizada con adecuadas medidas de seguridad, es una técnica viable y segura que aporta información relevante sobre la afectación miocárdica incluso a niveles subclínicos (55,56). En aquellos pacientes con elevación de marcadores de daño miocárdico, la ecocardiografía permite realizar el diagnóstico diferencial entre la cardiopatía isquémica, la miocarditis y el tromboembolismo pulmonar a pie de cama, evitando así las consecuencias negativas derivadas del traslado hospitalario.

La afectación miocárdica asociada a la infección por SARS-Cov-2 tiene diferentes expresiones clínicas en relación a la lesión directa del virus, a la situación de respuesta inflamatoria y/o procoagulante. La presencia previa de enfermedad cardíaca o de factores de riesgo cardiovasculares se asocia con su aparición y los biomarcadores juegan un papel importante a la hora de su detección (57,58). En estos pacientes no existe evidencia a la hora del manejo de las diferentes manifestaciones clínicas y solo se pueden seguir las recomendaciones generales según su expresión clínica. En ese sentido, para el manejo de la insuficiencia cardíaca grave en situación de bajo gasto no existe una pauta inotrópica y vasodilatadora superior al resto y solo parece que el

levosimendan pudiera reducir la mortalidad a corto plazo (30 días) o la estancia en UCI frente a dobutamina o placebo (59). En el caso de necesitar soporte con drogas vasoactivas, con la evidencia existente es recomendable utilizar noradrenalina frente adrenalina dado que esta última se asocia a una mayor mortalidad (47,60). En el caso de shock cardiogénico refractario, el uso de dispositivos de asistencia ventricular es controvertido, no se pueden recomendar de manera sistemática en estos pacientes y se debe tener en cuenta la situación y pronóstico (61). En el caso de las miocarditis, el uso de ECMO tiene un resultado variable según las series. En casos muy graves parece no ser de utilidad y en caso de estabilización, su uso suele ir dirigido a la recuperación (62,63). Por último, en caso de SCA asociado a COVID-19 en paciente con enfermedad coronaria multivaso, teniendo en cuenta la evidencia existente, es recomendable la revascularización solo del vaso culpable (64).



Tabla-resumen

Referencia y diseño estudio	Pacientes	Intervención	Comparación	Resultados	Limitaciones/ sesgos
Bagate (55) Cohorte prospectivo Unicéntrico Marzo-abril2020	67 pacientes críticos con sepsis por COVID-19	Ninguna	Viabilidad, implicación clínica y coherencia fisiológica de los parámetros de función hemodinámica en la lesión miocárdica aguda por sepsis COVID-19	ETT viable 93% (sin contagios en operadores), 54% modificaron el manejo 47/67 (72%) con DMA. Los niveles de hs-TnT y NT-proBNP relacionados inversamente con parámetros de contractilidad Marcadores de mortalidad a 28 días: hs-TnT y CK. DMA se asoció a mortalidad a 28 días	Sesgo de selección: - Unicéntrico - n pequeña Posible sesgo de confusión: - Pacientes con ECMO - Seguimiento acotado a 28 días. Pierden eventos tardíos - Muchos pacientes con patología cardiovascular previa
Ferrante (51) Cohorte retrospectivo Unicéntrico Febrero-abril 2020	332 pacientes hospitalizados con COVID-19 a los que se les realizó TC de tórax y niveles de hs-TnI al ingreso	Ninguna	Asociación entre el DAP y el calcio-score con el DMA (hs-TnI >20 ng/L) y la mortalidad.	Mortalidad 68 (20.5%); 123 (37%) DMA. DAP mayor en DMA comparado con no-DMA [29.0 (P <sub>25-75</sub> , 27-32) mm vs. 27.7 (25-30) mm, P < 0.001). DAP asociado de forma independiente a riesgo de DMA (OR ajustado 1.10, 95% CI 1.02–1.19, P= 0.01) y de muerte (HR ajustado 1.09, 95% CI 1.02–1.17, P=0.01). DMA asociado de forma independiente a mortalidad (HR 2.25, 95% CI 1.27–3.96, P=0.005).	Sesgo de selección: - Unicéntrico - n pequeña - retrospectivo - Solo pacientes con TC - DMA definido solo por hs-TnI al ingreso no posterior.

<p>Guo (47) Cohorte retrospectivo Unicéntrico Enero-febrero2020</p>	<p>187 pacientes hospitalizados por COVID-19</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Asociación entre ECV previa con DMA (TnT <math>\geq</math> percentil 99) y mal pronóstico</p>	<p>ECV basal: 66 (35.3%); 52 (27.8%) con DMA. Mortalidad: sin ECV ni DMA 7.62% (8/105); ECV sin DMA 13.33%(4/30); sin ECV con DMA 37.50% (6/16); con ECV y DMA 69.44% (25/36). Pacientes con ECV más DMA que en pacientes sin ECV (36 [54.5%] vs 16 [13.2%]). Pacientes con DMA más arritmias malignas, más uso de corticoides (37 [71.2%] vs 69 [51.1%]) y más necesidad de ventilación mecánica (31 [59.6%] vs 14 [10.4%]) que pacientes sin DMA</p>	<p>Sesgo de selección: - Unicéntrico - n pequeña - retrospectivo</p>
<p>Li (39) Metanálisis Diciembre2019-marzo 2020</p>	<p>28 estudios. 4189 pacientes COVID-19</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Asociación entre la gravedad de COVID-19 y aparición de DMA. Asociación entre DMA y mortalidad.</p>	<p>hs-TnI medias mayores se relacionaron con mayor gravedad en la COVID-19 (SMD 0.53, 95% CI 0.30 to 0.75, <math>p &lt; 0.001</math>). DMA más frecuente en COVID-19 grave en comparación con COVID-19 leve (RR 5.99, 3.04 to 11.80; <math>p &lt; 0.001</math>). El DMA por COVID-19 se relacionó con mayor mortalidad (RR 3.85, 2.13 to 6.96; <math>p &lt; 0.001</math>). Los niveles de hs-TnI y NT-proBNP aumentaron significativamente, durante la hospitalización, solo en los no supervivientes</p>	<p>Alta heterogeneidad entre los estudios para la definición de COVID-19 grave, de DMA y de los biomarcadores que definen el DMA. Solo estudios retrospectivos Complicado ajuste por factores de confusión porque no estaban recogidos en todos los estudios</p>

<p>Li (48) Metanálisis Marzo 2020</p>	<p>23 estudios. 4631 pacientes COVID-19</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Asociación entre biomarcadores de DMA, mortalidad, COVID-19 grave e ingreso en UCI</p>	<p>Con Tnl o TnT elevada: COVID-19 grave (12%), UCI (64.5%), mortalidad (11.8%) Sin TnT elevada: COVID-19 grave (56%), UCI (8.2%), mortalidad (59.3%) Con Tnl elevada aumento significativo del riesgo de COVID-19 grave, UCI y muerte (RR 5.57, 95% CI 3.04-10.22, P &lt; 0.001; RR 6.20, 95% CI 2.52-15.29, P &lt; 0.001; RR 5.64, 95% CI 2.69 to 11.83, P &lt; 0.001). Con CK elevada aumento significativo del riesgo de COVID-19 grave y UCI (RR 1.98, 95% CI 1.50 to 2.61, P &lt; 0.001). Con CK-MB elevada aumento significativo del riesgo de COVID-19 grave y UCI (RR 3.24, 95% CI 1.66 to 6.34, P =0.001). IL-6 elevada se asoció a mayor riesgo de COVID-19 grave, UCI y mortalidad</p>	<p>Moderada-alta heterogeneidad entre los estudios (<math>I^2 &gt;50\%</math>)</p>
<p>Manocha (65) Cohortes retrospectivo Multicéntrico Marzo-abril2020</p>	<p>446 pacientes hospitalizados con COVID-19 con determinación de biomarcadores (Tnl, BNP, PCR, ferritina y D-D)</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Asociación entre biomarcadores y mortalidad hospitalaria a los 30 días.</p>	<p>Elevación de biomarcadores: 444 (99.6%) Tnl <math>\geq 0.34</math> ng/mL único predictor independiente de mortalidad a los 30 días (OR 4.38; P&lt;0.001).</p>	<p>Sesgo de selección: - retrospectivo - registros digitales - Solo incluyen pacientes que tuvieran todos los biomarcadores registrados ¿basalmente más graves?</p>

<p>Sirvent (49) Cohortes retrospectivo Multicéntrico</p>	<p>168 pacientes críticos con SDRA por COVID-19 moderado y grave</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Características de los pacientes y biomarcadores inflamatorios al ingreso como factores predictivos de mortalidad</p>	<p>La PCR, la LDH y la hs-TnT fueron significativamente más altas en los pacientes que fallecieron respecto de los supervivientes. Hs-TnT &gt; 12 ng/dl al ingreso en UCI se asoció a menor supervivencia (p = 0,006). Solo edad y LDH fueron factores predictivos independientes de mortalidad</p>	<p>Sesgo de selección: - retrospectivo - registros digitales - Cohorte heterogénea Sesgo de confusión: - Faltan escalas de gravedad para ajuste de riesgo</p>
<p>Nie (52) Cohortes retrospectivo Unicéntrico Enero-marzo 2020</p>	<p>311 pacientes hospitalizados por COVID-19 con niveles de hs-TnI obtenidos durante el ingreso</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Niveles de TnI como predictor pronóstico en COVID-19 (mortalidad por cualquier causa)</p>	<p>COVID-19 moderado 101 (32.5%); grave 180 (57.9%) y crítico 30 (9.6%). 111 fallecieron. Fallecidos con mayores niveles de: TnI (32.5 ng/L [IQR, 11.4–304.4 ng/L] vs 2.8 ng/L [IQR, 1.5–5.8 ng/L]). Factores independientes de riesgo de mortalidad: niveles de TnI (OR, 1.92 [95% IC, 1.41–2.59]); recuento de linfocitos (OR, 0.52 [95% IC, 0.29–0.95]), PCR (OR, 1.98 [95% IC, 1.34–2.92]), D-D (OR, 1.55 [95% IC, 1.13–2.13]), comorbilidades (OR, 9.07 [95% CI, 2.52–32.66]) y saturación de oxígeno (OR, 0.85 [95% IC, 0.77–0.94])</p>	<p>Sesgo de selección: - retrospectivo - n pequeña - Solo incluyeron pacientes a los que se les hubiera medido la TnI</p>
<p>Parohan (53) Metanálisis Hasta mayo 2020</p>	<p>22 estudios 3684 pacientes COVID-19</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Asociación entre biomarcadores de DMA y gravedad COVID-19</p>	<p>COVID-19 más grave: mayores niveles de LDH (WMD =108.86 U/L, 95% IC=75.93–141.79, p&lt;0.001) y</p>	<p>Solo estudios retrospectivos realizados en China. En muchos no se incluían antecedentes relevantes como la obesidad o el</p>

				<p>CK-MB (WMD=2.60 U/L, 95% IC=1.32–3.88, <math>p &lt; 0.001</math>)</p> <p>Fallecidos: mayores niveles de LDH (WMD=213.44 U/L, 95% IC=129.97–296.92, <math>p &lt; 0.001</math>), TnI (WMD=26.35 pg/mL, 95% CI=14.54–38.15, <math>p &lt; 0.001</math>), CK-MB (WMD=48.10 U/L, 95% IC=0.27–95.94, <math>p = 0.049</math>)</p>	<p>tabaquismo (puede ser factores de confusión)</p>
<p>Perrone (66) Cohortes prospectivo. Multicéntrico</p>	<p>543 pacientes</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Asociación entre hs-TnT y DMA en pacientes COVID-19</p>	<p>Elevación de hs-TnT <math>&gt; 14</math> ng/L: 257 (47.3%). De ellos la mayoría tenían ECV previa (<math>p &lt; 0.01</math>) y 81 (31.5%) no la tenían.</p> <p>Los pacientes con hs-TnT elevada requirieron más ingresos en UCI (111/543) (<math>p &lt; 0.01</math>).</p>	<p>Sesgo de selección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Restrospectivo</li> <li>- Solo se midió hs-TnT al ingreso. Excluye pacientes con posible DMA posterior</li> </ul>
<p>Shi (50) Cohorte retrospectivo. Unicéntrico Enero-febrero 2020</p>	<p>671 pacientes hospitalizados con COVID-19 grave o crítico</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Características e implicación pronóstica del DMA en COVID-19 grave</p>	<p>Fallecidos: 62 (9.2%), la mayoría con DMA (75.8% vs. 9.7%; <math>P &lt; 0.001</math>).</p> <p>Área bajo la curva de ROC para mortalidad predicha por niveles de TnI (punto de corte 0.026 ng/ml) 0.92 [95% IC, 0.87–0.96; sensibilidad 0.86; especificidad 0.86; <math>P &lt; 0.001</math>].</p>	<p>Sesgo de selección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospectivo</li> <li>- solo población china</li> </ul> <p>Posible sesgo de confusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faltan datos. Número de fallecidos con DMA podría estar subestimado.</li> <li>- Al finalizar el estudio algunos pacientes continuaban hospitalizados</li> </ul>
<p>Wang (54) Cohorte retrospectivo. Multicéntrico</p>	<p>242 COVID-19 con hs-TnI <math>&gt;</math> límites de referencia de</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Asociación entre niveles de hs-TnI y mortalidad</p>	<p>Predictores de mortalidad: PCR (<math>&gt; 75.5</math> mg/L), D-D (<math>&gt; 1.5</math> lg/mL), SDRA y pico de hs-TnI (<math>&gt; 259.4</math> pg/mL).</p>	<p>Sesgo de selección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospectivo</li> <li>- solo población china</li> <li>- solo pacientes con elevación de hs-TnI al ingreso</li> </ul>

Enero-febrero 2020	laboratorio hospitalizados			AUC de ROC del pico de hs-TnI para predecir mortalidad fue 0.79 (95% IC, 0.73–0.86; sensibilidad, 0.80; especificidad, 0.72; $P < 0.0001$ ).	Posible sesgo de confusión: - Faltan datos clínicos que podrían ser confusores
Shmueli (56) Cohortes retrospectivo. Unicéntrico. Enero-junio 2020	60 pacientes ingresados por COVID-19 con ETT disponible	Ninguna	Valorar si se puede detectar la disfunción miocárdica subclínica mediante el SLG-VI	<p>Hallazgos de afectación miocárdica: reducción de la fracción de eyección (23%), alteraciones de la contractilidad (22%), volumen sistólico bajo (82%) hipertrofia del ventrículo izquierdo (45%).</p> <p>SLG-VI disponible en 40 pacientes y era anormal en 32 (80%). Todos SLG-VI compatible con disfunción tenían elevación de enzimas cardíacas y marcadores inflamatorios.</p> <p>La disfunción miocárdica subclínica, determinada por una reducción del SLG-VI, es frecuente (80%) mientras otros parámetros, como la fracción de eyección, presentan alteraciones con menos frecuencia.</p>	<p>Sesgo de selección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospectivo</li> <li>- n pequeña</li> <li>- solo pacientes con ETT disponible</li> </ul> <p>Sesgo de confusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Se desconoce la situación ecocardiográfica basal de los pacientes</li> </ul>

<p>Shafi (57) Revisión sistemática</p>	<p>61 artículos.</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Revisión de la literatura publicada sobre las manifestaciones cardíacas de COVID-19. Se exponen trabajos de insuficiencia cardíaca/SC, arritmias, inflamación cardíaca o manifestaciones coronarias.</p>	<p>Se registraron 10 trabajos sobre los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. La presencia de HTA y otros factores de riesgo cardiovascular se asociaron a mayor tasa de enfermedad cardíaca en pacientes con COVID-19.</p> <p>14 estudios describen la presencia de IC o SC, de los que destaca 1 estudio observacional multicéntrico con 8910 casos, en el que la presencia de IC/SC se asociaba a un mayor riesgo de mortalidad (OR 2,48; IC 95% 1,62-3,79).</p> <p>10 estudios analizan la presencia de arritmias asociadas al COVID-19, observando que se asocian a pacientes graves y a mayor necesidad de ingreso en UCI.</p> <p>La miocarditis (10 estudios) se describe una incidencia de hasta un 12,5% y la presencia de SCA (7 estudios) solo en el 33% presentaban cuadro clínico</p>	<p>Sesgo de selección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inclusión de estudios de bajo peso estadístico.</li> </ul> <p>Alta heterogeneidad entre los estudios.</p>
--------------------------------------------	----------------------	----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>compatible con una alta mortalidad (72%).</p> <p>El trabajo concluye con la revisión de estudios que se centran en la utilidad de los biomarcadores miocárdicos como factores asociados a la enfermedad miocárdica.</p>	
Singh (58) Revisión sistemática	12 casos	Ninguna	Caracterización demográfica, clínica y evaluación de los casos de STS asociados a COVID-19	<p>Se han reportado 12 casos, con una edad media de 70,8 +/- 15,2 y mayoritariamente mujeres (66%). La mayoría se presentaron como afectación apical (7) con un tiempo medio desde inicio de los síntomas de 8,3 +/-3,6 días. Todos los casos presentaron elevación de la troponina o BNP. 11 casos presentaron complicaciones, de los que dos presentaron SC. 5 pacientes se intubaron, 1 recibió VMNI y 1 ECMO veno-venoso. De 11 casos se registro la supervivencia (90,9%) con un único fallecido.</p>	<p>Sesgo de selección</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- n pequeña</li> <li>- Solo casos</li> <li>- Baja evidencia científica</li> </ul>
Uhlig (59) Revisión sistemática Meta-análisis	19 estudios 2385 pacientes	Ninguna	Valorar la eficacia y seguridad del tratamiento inotrópico y vasodilatador en paciente con SC con bajo gasto secundario a un	Se incluyeron 2385 pacientes en 11 categorías de comparación del uso	-Heterogenicidad entre los estudios.



			<p>IAM, insuficiencia cardiaca o tras cirugía cardiaca.</p>	<p>de una droga frente al tratamiento estándar.</p> <p>Se estudió la eficacia de levosimendan frente a dobutamina, enoximona o placebo; enoximona versus dobutamina, piroximona o</p> <p>Adrenalina y nitroglicerina; adrenalina vs noradrenalina o noradrenalina con dobutamina; dopexamina versus dopamina; milrinona versus dobutamina y dopamina-milrinona versus dopamina-dobutamina.</p> <p>Todas las comparaciones presentaron una evidencia baja o muy baja a la hora de evaluar su eficacia en la mortalidad. Salvo levosimendan comparado con dobutamina que parece reducir todas las causas de mortalidad a corto plazo, el resto de combinaciones presentan una muy baja evidencia de impacto en la supervivencia.</p> <p>En algunos trabajos se describe una menor estancia en UCI y mejoría en</p>
--	--	--	-------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				<p>los parámetros hemodinámicos en los pacientes con levosimendan frente a dobutamina, enoximona o placebo.</p> <p>Con los presentes trabajos no se puede plantear una opción específica de tratamiento inotrópico o vasodilatador en el tratamiento del SC</p>	
Leópold (60) Metanálisis	2583 pacientes	Ninguna	Análisis en la supervivencia del uso de adrenalina en pacientes con SC de origen no quirúrgicos	<p>La incidencia de uso de adrenalina en un 37% de los casos con una mortalidad a corto plazo del 49%. El riesgo de muerte ajustado fue mayor en los pacientes tratados con adrenalina (OR 4,4; IC 95% 3,4-6,4) frente a otros regímenes de drogas. Estos resultados se confirmaron en un análisis postOC</p> <p>Estos resultados confirman los resultados de otros estudios (OPTIMA CC) que asocian peor pronóstico al uso de adrenalina frente a noradrenalina.</p>	<p>Sesgo de selección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudios observacionales</li> <li>- Necesidad de colaboración de los autores para obtener los datos.</li> </ul> <p>Análisis exploratorio con necesidad de estudios prospectivos.</p>

<p>Thiele (64) Estudio multicéntrico randomizado</p>	<p>706 pacientes</p>	<p>Intervencionismo coronario sobre vaso culpable vs todos los vasos enfermos.</p>	<p>Estudio de supervivencia de la ICP sobre vaso culpable frente a todos los vasos enfermos en pacientes con enfermedad severa multivaso con SC secundario a IAM.</p>	<p>A los 30 días de estudio, el grupo de ICP sobre vaso culpable tenían una menor proporción de fallecimientos (RR 0,84 IC 95% 0,72-0,98; p= 0,03) y de necesidad de terapia renal sustitutiva (RR 0,71 IC 95% 0,49-1,03; p= 0,07).</p> <p>Los grupos no presentaron diferencias a nivel de complicaciones como el ictus o el sangrado.</p>	<p>Sesgo de selección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No estudio ciego</li> <li>- El manejo del SC fue heterogéneo</li> <li>- Falta de consentimiento informado en algunos pacientes</li> <li>- 75 pacientes cambiaron de grupo y 14 del grupo de vaso culpable pasaron al otro grupo por cambios clínicos que pueden influir en el pronóstico.</li> </ul>
<p>Sieweke (62) Cohorte prospectivo Unicéntrico Enero de 2013- Junio de 2018</p>	<p>7 pacientes con miocarditis en SC tratados ECMELLA</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Valorar el impacto de uso de ECMELLA en paciente con SC secundario a miocarditis por gripe y compararlo con otras causas (IAM o MCP).</p>	<p>7 pacientes con infección confirmada por gripe (5 B y 2 A) con una edad media de 56 años (DS 10) y 58% de varones. Tenían un SAVE escore de -11 puntos (RIC -12- -8), 2 de ellos se implantaron en PCR y 2 de ellos presentaban SDRA y el ECMO presentaba una combinación VAV. Mortalidad a los 30 días del 100% frente al 57% de los SC-IAM y los SC-MCD</p>	<p>Sesgo de selección:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- N pequeña</li> <li>- Unicéntrico</li> <li>- Resultados de un registro</li> </ul> <p>Sesgo de confusión</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inconsistencia de los resultados</li> <li>- Selección de pacientes extremadamente graves</li> </ul>

<p>Ni Hici (61) Revisión sistemática- Metanálisis</p>	<p>5 estudios de 4534 trabajos originales</p>		<p>Revisión sistemática de la Cochrane con la búsqueda de estudios randomizados de uso de dispositivos de asistencias ventriculares (DAV) en pacientes en shock cardiogénico agudo. Como objetivos primarios evaluaron la supervivencia a los 30 días y al año. Como objetivos secundarios se evaluó la calidad del vida, el desarrollo de eventos cardiovasculares graves, la necesidad de diálisis y la estancia en UCI y en el hospital.</p>	<p>De los cinco estudios, dos incluyeron SC de diferentes causas tratados con TandemHeart y tres estudios incluyeron pacientes en SC secundario a un IAM que se randomizaron al uso de Impella CP o el uso de tratamiento médico máximo incluyendo el uso de BCIaO.</p> <p>Por falta de información, el metanálisis solo se pudo realizar de la supervivencia a los 30 días. De los 162 pacientes revisados, el uso de un DAV no tuvo efecto en la supervivencia a los 30 días (RR 1.01; IC 95% 0.76 - 1.35).</p> <p>La presencia de complicaciones (sepsis, sangrado, eventos tromboembólicos) fueron frecuentes en ambos grupos.</p> <p>Se concluye que no existe evidencia de que los DAV mejoren la supervivencia en pacientes con SC.</p>	<p>Solo hay estudios randomizados de pacientes con TandemHeart o Impella CP. No hay casos ni de ECMO ni Impella 5.0 Estudios mayoritariamente con pacientes en SC por IAM.</p>
---------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>den Uil (63) Metanálisis 2006-2016</p>	<p>39 estudios 4151 pacientes</p>	<p>Ninguna</p>	<p>Valorar el uso en pacientes en shock cardiogénico de asistencias de corta duración como puente a una asistencia de larga duración</p>	<p>Se incluyeron pacientes con BCIAO (2527), TandemHeart (272), Impella 2,5 (343), Impella 5.0 (123), Centrimag (128) y ECMO VA (758). La mayor parte de los pacientes presentaban un SC en el contexto de un IAM y solo en 3 estudios se recogió el tiempo medio de asistencia (3,0-5,9 días). El rango de supervivencia de la asistencia fue de 45-66% y el paso medio de una asistencia de larga duración fue del 3 al 30%.</p> <p>279 casos fueron en el contexto de una miocarditis. En estos casos, todos los estudios fueron con el uso de ECMO periférico con con una supervivencia mediana del 64% (58-70) y solo se paso a una asistencia de larga en el 7% (3-11) de los casos.</p>	<p>Alta heterogeneidad entre los estudios (<math>I^2 &gt; 50\%</math>)</p> <p>Baja heterogeneidad entre los estudios de miocarditis.</p>
---------------------------------------------------	---------------------------------------	----------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

UCI: unidad de cuidados intensivos; daño miocárdico agudo: DMA; TnT/I: troponina T/I; hs-TnT/I: troponina T/I ultrasensible; ecocardiografía: ETT; ecocardiografía transtorácica; TC: tomografía computerizada; DAP: diámetro de la arteria pulmonar; ECV: enfermedad cardiovascular; BNP: péptido natriurético tipoB; PCR: proteína C reactiva; D-D: dímero D; SDRA: síndrome de distres respiratorio del adulto; LDH: lactato deshidrogenasa; WMD: diferencia de medias ponderadas; AUC de ROC: *area under the receiver operating characteristic curve*; SLG-VI: *strain* longitudinal global del ventrículo izquierdo; IC: Insuficiencia cardiaca; SC: Shock cardiogénico; BCIAO: Balon de contrapulsación intraaórtico; ECMO: Membrana de oxigenación extracorpóreo; ECMELLA: ECMO e Impella; STS: Síndrome de TakotSubo; DAV: Dispositivo de asistencia ventricular; ICP: Intervención coronaria percutánea

## Bibliografía

1. Koeppen M, Rosenberger P, Magunia H. COVID-19 Related Cardiovascular Comorbidities and Complications in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical medicine insights Circulatory, respiratory and pulmonary medicine*. 1 de febrero de 2021;15:1179548421992327-1179548421992327.
2. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mayo de 2020;8(5):475-81.
3. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 21 de 2020;382(21):2012-22.
4. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(12):1795-815.
5. Ochagavía A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrándiz A, García X, et al. [Hemodynamic monitoring in the critically patient. Recommendations of the Cardiological Intensive Care and CPR Working Group of the Spanish Society of Intensive Care and Coronary Units]. *Med Intensiva*. abril de 2014;38(3):154-69.
6. Michard F, Vieillard-Baron A. Critically ill patients with COVID-19: are they hemodynamically unstable and do we know why? *Intensive Care Med*. febrero de 2021;47(2):254-5.
7. Fox S, Vashisht R, Siuba M, Dugar S. Evaluation and management of shock in patients with COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 17 de julio de 2020;
8. Lamontagne F, Day AG, Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Hylands M, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock. *Intensive care medicine*. enero de 2018;44(1):12-21.
9. Gamper G, Havel C, Arrich J, Losert H, Pace NL, Müllner M, et al. Vasopressors for hypotensive shock. *The Cochrane database of systematic reviews*. febrero de 2016;2(2):CD003709.
10. Boerma EC, Bethlehem C, Stellingwerf F, de Lange F, Streng KW, Koetsier PM, et al. Hemodynamic Characteristics of Mechanically Ventilated COVID-19 Patients: A Cohort Analysis. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:8882753.
11. Barthélémy R, Beaucofé V, Bordier R, Collet M, Le Gall A, Hong A, et al. Haemodynamic impact of positive end-expiratory pressure in SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome: oxygenation versus oxygen delivery. *Br J Anaesth*. febrero de 2021;126(2):e70-2.
12. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. septiembre de 2009;37(9):2642-7.
13. Jasiński T, Stefaniak J. COVID-19 and haemodynamic failure: a point of view on

mechanisms and treatment. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2020;52(5):409-17.

14. Hasanin A, Mostafa M. Evaluation of fluid responsiveness during COVID-19 pandemic: what are the remaining choices? *J Anesth.* octubre de 2020;34(5):758-64.
15. Fraile Gutiérrez V, Ayuela Azcárate JM, Pérez-Torres D, Zapata L, Rodríguez Yakushev A, Ochagavía A. [Ultrasound in the management of the critically ill patient with SARS-CoV-2 infection (COVID-19): narrative review]. *Med Intensiva.* diciembre de 2020;44(9):551-65.
16. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, Bing R, Lee KK, Chapman AR, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 1 de septiembre de 2020;21(9):949-58.
17. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in COVID-19: A Systematic Echocardiographic Study. *Circulation.* 28 de julio de 2020;142(4):342-53.
18. Bagate F, Masi P, d'Humières T, Al-Assaad L, Chakra LA, Razazi K, et al. Advanced echocardiographic phenotyping of critically ill patients with coronavirus-19 sepsis: a prospective cohort study. *J Intensive Care.* 20 de enero de 2021;9(1):12.
19. Michard F, Malbrain ML, Martin GS, Fumeaux T, Lobo S, Gonzalez F, et al. Haemodynamic monitoring and management in COVID-19 intensive care patients: an International survey. *Anaesth Crit Care Pain Med.* octubre de 2020;39(5):563-9.
20. Hussain A, Via G, Melniker L, Goffi A, Tavazzi G, Neri L, et al. Multi-organ point-of-care ultrasound for COVID-19 (PoCUS4COVID): international expert consensus. *Crit Care.* 24 de diciembre de 2020;24(1):702.
21. Caravita S, Baratto C, Di Marco F, Calabrese A, Balestrieri G, Russo F, et al. Haemodynamic characteristics of COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation. An invasive assessment using right heart catheterization. *Eur J Heart Fail.* diciembre de 2020;22(12):2228-37.
22. 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.* 15 de 2020;395(10223):497-506.
23. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 de marzo de 2020;323(11):1061-9.
24. Pranata R, Lim MA, Huang I, Raharjo SB, Lukito AA. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* junio de 2020;21(2):1470320320926899.
25. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients: Results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension. *Hypertension.* agosto de 2020;76(2):366-72.
26. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. Angiotensin-

Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019. *Mayo Clin Proc.* junio de 2020;95(6):1222-30.

27. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol.* 17 de marzo de 2020;94(7).

28. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* marzo de 2021;9(3):275-84.

29. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerging Microbes & Infections.* 1 de enero de 2020;9(1):757-60.

30. Rossi L, Malagoli A, Biagi A, Zanni A, Sticozzi C, Comastri G, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and mortality in patients with COVID-19. *Infection* [Internet]. 22 de noviembre de 2020 [citado 12 de marzo de 2021]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s15010-020-01550-0>

31. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 18 de junio de 2020;382(25):2431-40.

32. Hakeam HA, Alsemari M, Al Duhailib Z, Ghonem L, Alharbi SA, Almutairy E, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Blockers With Severity of COVID-19: A Multicenter, Prospective Study. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 24 de noviembre de 2020;1074248420976279.

33. Position Statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers [Internet]. [citado 12 de marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang), [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

34. Barochiner J, Martínez R. Use of inhibitors of the renin-angiotensin system in hypertensive patients and COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* diciembre de 2020;45(6):1244-52.

35. Ssentongo AE, Ssentongo P, Heilbrunn ES, Lekoubou A, Du P, Liao D, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and the risk of mortality in patients with hypertension hospitalised for COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* noviembre de 2020;7(2):e001353.

36. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, dos Santos TM, Mazza L, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 19 de enero de 2021;325(3):254.



37. ScD AZB, Gore R, ScD SRS, Rosiello R, Garber L, Sundaresan D, et al. Hypertension, medications, and risk of severe COVID-19: A Massachusetts community-based observational study. :7.
38. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 18 de junio de 2020;382(25):2441-8.
39. Li J-W, Han T-W, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen Y-D, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 1 de julio de 2020;63(4):518-24.
40. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 39(33):3021-104.
41. Anzola GP. Neither ACEIs nor ARBs are associated with respiratory distress or mortality in COVID-19 results of a prospective study on a hospital-based cohort. *Internal and Emergency Medicine*. 2020;8.
42. Ran J, Song Y, Zhuang Z, Han L, Zhao S, Cao P, et al. Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China. *Hypertension Research*. noviembre de 2020;43(11):1267-76.
43. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, Andersson C, Selmer C, Kragholm K, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. 2020;10.
44. Mehta N, Kalra A, Nowacki AS, Anjewierden S, Han Z, Bhat P, et al. Association of Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 1 de septiembre de 2020;5(9):1020-6.
45. Iaccarino G, Grassi G, Borghi C, Ferri C, Salvetti M, Volpe M, et al. Age and Multimorbidity Predict Death Among COVID-19 Patients. *Hypertension*. agosto de 2020;76(2):366-72.
46. Sheppard JP, Nicholson BD, Lee J, McGagh D, Sherlock J, Koshiaris C, et al. Association Between Blood Pressure Control and Coronavirus Disease 2019 Outcomes in 45 418 Symptomatic Patients With Hypertension: An Observational Cohort Study. *Hypertension*. 3 de marzo de 2021;77(3):846-55.
47. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2019;8.
48. Li X, Pan X, Li Y, An N, Xing Y, Yang F, et al. Cardiac injury associated with severe disease or ICU admission and death in hospitalized patients with COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *Crit Care*. diciembre de 2020;24(1):468.
49. Sirvent JM, Baro A, Morales M, Sebastian P, Saiz X. Biomarcadores predictivos de mortalidad en pacientes críticos con COVID-19. *Medicina Intensiva [Internet]*. 10 de noviembre de 2020 [citado 22 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021056912030334X>

50. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *European Heart Journal*. 7 de junio de 2020;41(22):2070-9.
51. Ferrante G, Fazzari F, Cozzi O, Maurina M, Bragato R, D’Orazio F, et al. Risk factors for myocardial injury and death in patients with COVID-19: insights from a cohort study with chest computed tomography. *Cardiovascular Research*. 1 de diciembre de 2020;116(14):2239-46.
52. Nie S-F, Yu M, Xie T, Yang F, Wang H-B, Wang Z-H, et al. Cardiac Troponin I is an Independent Predictor for Mortality in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Circulation*. 15 de junio de 2020;CIRCULATIONAHA.120.048789.
53. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Cardiac injury is associated with severe outcome and death in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 1 de septiembre de 2020;9(6):665-77.
54. Wang Y, Shu H, Liu H, Li X, Zhou X, Zou X, et al. The peak levels of highly sensitive troponin I predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients with cardiac injury: a retrospective study. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 5 de marzo de 2021;10(1):6-15.
55. Bagate F, Masi P, d’Humières T, Al-Assaad L, Chakra LA, Razazi K, et al. Advanced echocardiographic phenotyping of critically ill patients with coronavirus-19 sepsis: a prospective cohort study. *J intensive care*. diciembre de 2021;9(1):12.
56. Shmueli H, Shah M, Ebinger JE, Nguyen L-C, Chernomordik F, Flint N, et al. Left ventricular global longitudinal strain in identifying subclinical myocardial dysfunction among patients hospitalized with COVID-19. *Int J Cardiol Heart Vasc*. febrero de 2021;32:100719.
57. Shafi AMA, Shaikh SA, Shirke MM, Iddawela S, Harky A. Cardiac manifestations in COVID-19 patients-A systematic review. *J Card Surg*. agosto de 2020;35(8):1988-2008.
58. Singh S, Desai R, Gandhi Z, Fong HK, Doreswamy S, Desai V, et al. Takotsubo Syndrome in Patients with COVID-19: a Systematic Review of Published Cases. *SN Compr Clin Med*. 6 de octubre de 2020;1-7.
59. Uhlig K, Efremov L, Tongers J, Frantz S, Mikolajczyk R, Sedding D, et al. Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 5 de noviembre de 2020;11:CD009669.
60. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, Spinar J, Parenica J, Tarvasmäki T, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. *Intensive Care Med*. junio de 2018;44(6):847-56.
61. Ni hCi T, Boardman HM, Baig K, Stafford JL, Cernei C, Bodger O, et al. Mechanical assist devices for acute cardiogenic shock. *Cochrane Database Syst Rev*. 4 de junio de 2020;6:CD013002.
62. Sieweke J-T, Akin M, Stetskamp S, Riehle C, Jonigk D, Flierl U, et al. Mechanical circulatory support in refractory cardiogenic shock due to influenza virus-related myocarditis. *Eur Respir J*. septiembre de 2020;56(3):2000925.

63. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, Dos Reis Miranda D, Brughts JJ, Constantinescu AA, et al. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1 de julio de 2017;52(1):14-25.
64. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock. *N Engl J Med.* 21 de diciembre de 2017;377(25):2419-32.
65. Manocha KK, Kirzner J, Ying X, Yeo I, Peltzer B, Ang B, et al. Troponin and Other Biomarker Levels and Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19: Derivation and Validation of the HA<sub>2</sub>T<sub>2</sub> COVID-19 Mortality Risk Score. *JAHA [Internet].* 30 de octubre de 2020 [citado 12 de marzo de 2021]; Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.018477>
66. Perrone MA, Spolaore F, Ammirabile M, Romeo F, Caciagli P, Ceriotti F, et al. The assessment of high sensitivity cardiac troponin in patients with COVID-19: A multicenter study. *IJC Heart & Vasculature.* febrero de 2021;32:100715.