

El impacto de CoViD-19 en la hipertensión arterial pulmonar

Raúl J. Bevacqua¹, Sergio V. Perrone²

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (CoViD-19) está causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), siendo particularmente perjudicial para los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente, y provocando una causa de morbilidad y mortalidad significativas en todo el mundo. Este virus lleva a una neumopatía, al tiempo que causa lesiones agudas de miocardio y daño crónico al sistema cardiovascular. Como consecuencia del daño del parénquima pulmonar y de la circulación pulmonar alterada, puede desarrollarse hipertensión pulmonar (HP), con su respectiva consecuencia. La fisiopatología de este tipo de HP es compleja y multifactorial, considerándose factores potenciales para las alteraciones de la circulación pulmonar. En estudios recientes, la prevalencia evidenciada de HP en pacientes con CoViD-19 es de alrededor del 12%, pero su evolución aún no está clara.

La pandemia de CoViD-19 ha tenido un impacto significativo en todos los aspectos de la HP, desde el diagnóstico y manejo hasta la observación de un mayor riesgo de muerte en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP). En una encuesta de 77 centros de atención médica integral de HAP, la incidencia de infección por CoViD-19 fue de 2,1 casos por cada 1000 pacientes con HAP, similar a la incidencia de infección por CoViD-19 en la población general. Si bien, esta pandemia ha alterado el estándar de atención médica de rutina y de manejo agudo, particularmente, en aquellos pacientes con HAP, los riesgos asociados con CoViD-19 son significativos, presentándose nuevos desafíos en el cuidado de pacientes con HP. Dado que los pacientes con HAP han demostrado tener peores resultados en el ámbito de esta pandemia, es esencial trabajar de manera proactiva para disminuir el riesgo de infección por CoViD-19, mientras se continúa brindando un alto nivel de atención médica.

El impacto de CoViD-19 en la prestación de atención médica y en la sociedad en general requirió que se establecieran nuevos protocolos para el tratamiento de HAP para disminuir el riesgo de exposición o transmisión de CoViD-19. De manera similar, ha habido una disminución en las pruebas de pacientes estables. Actualmente, la forma en que brindamos la atención médica se evidencia en un aumento de las visitas de telemedicina, una menor exposición a los entornos de atención médica para los pacientes y los profesionales de la salud, ayudando a nuestra necesidad continua de brindar servicios a los pacientes dentro del entorno de CoViD-19 y adaptándonos a una forma diferente de interactuar, ampliando nuestra comprensión de la mejor manera de cuidar a nuestros pacientes.

Insuf Card 2021;16(3): 79-89

Palabras clave: CoViD-19 - SARS-CoV-2 - Hipertensión pulmonar - Hipertensión arterial pulmonar - Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica - Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2) - Telemedicina

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

² Médico cardiólogo. Instituto FLENI. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Hospital de Alta Complejidad en Red "EL Cruce" Néstor Kirchner. Florencio Varela. Buenos Aires. República Argentina.

Universidad Católica Argentina. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

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

Recibido: 10/05/2021

Aceptado: 14/08/2021

Summary

The impact of CoViD-19 on pulmonary arterial hypertension

Coronavirus disease 2019 (CoViD-19) causes severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), being particularly harmful for patients with underlying cardiovascular disease, and causing a cause of significant morbidity and mortality throughout the world. This virus leads to lung disease, while causing acute myocardial injury and chronic damage to the cardiovascular system. As a consequence of the damage to the lung parenchyma and altered pulmonary circulation, pulmonary hypertension (PH) can develop, with its respective consequence. The pathophysiology of this type of PH is complex and multifactorial, considering potential factors for alterations in pulmonary circulation. In recent studies, the evidenced prevalence of PH in patients with CoViD-19 is around 12%, but its evolution is not yet clear.

The CoViD-19 pandemic has had a significant impact on all aspects of PH, from diagnosis and management to observing an increased risk of death in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). In a survey of 77 comprehensive PAH healthcare centers, the incidence of CoViD-19 infection was 2.1 cases per 1,000 PAH patients, similar to the incidence of CoViD-19 infection in the general population. Although this pandemic has altered the standard of routine medical care and acute management, particularly in those patients with PAH, the risks associated with CoViD-19 are significant, presenting new challenges in the care of patients with PH. Since PAH patients have been shown to have worse outcomes in the setting of this pandemic, it is essential to work proactively to decrease the risk of CoViD-19 infection, while continuing to provide a high level of medical care.

The impact of CoViD-19 on the provision of health care and on society in general required that new protocols be established for the treatment of PAH to reduce the risk of exposure or transmission of CoViD-19. Similarly, there has been a decline in stable patient testing. Currently, the way we provide healthcare is evidenced by an increase in telemedicine visits, less exposure to healthcare settings for patients and healthcare professionals, aiding our continued need to provide services to patients. patients within the CoViD-19 environment and adapting to a different way of interacting, broadening our understanding of the best way to care for our patients.

Keywords: CoViD-19 - SARS-CoV-2 - Pulmonary hypertension - Pulmonary arterial hypertension - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - Angiotensin converting enzyme 2 (ACE-2) - Telemedicine

Resumo

O impacto do CoViD-19 na hipertensão arterial pulmonar

A doença coronavírus 2019 (CoViD-19) causa síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2), sendo particularmente prejudicial para pacientes com doença cardiovascular subjacente e causando uma importante morbidade e mortalidade em todo o mundo. Este vírus leva à doença pulmonar, enquanto causa lesão aguda do miocárdio e dano crônico ao sistema cardiovascular. Como consequência do dano ao parênquima pulmonar e da circulação pulmonar alterada, pode ocorrer hipertensão pulmonar (HP), com suas respectivas consequências. A fisiopatologia desse tipo de HP é complexa e multifatorial, considerando fatores potenciais para alterações da circulação pulmonar. Em estudos recentes, a prevalência de HP evidenciada em pacientes com CoViD-19 gira em torno de 12%, mas sua evolução ainda não está clara.

A pandemia CoViD-19 teve um impacto significativo em todos os aspectos da HP, desde o diagnóstico e tratamento até a observação de um risco aumentado de morte em pacientes com hipertensão arterial pulmonar (HAP). Em uma pesquisa com 77 centros de saúde com HAP abrangentes, a incidência de infecção por CoViD-19 foi de 2,1 casos por 1.000 pacientes com HAP, semelhante à incidência de infecção por CoViD-19 na população em geral. Embora essa pandemia tenha alterado o padrão de cuidados médicos de rotina e tratamento agudo, particularmente em pacientes com HAP, os riscos associados ao CoViD-19 são significativos, apresentando novos desafios no cuidado de pacientes com HP. Como os pacientes com HAP demonstraram ter resultados piores no cenário dessa pandemia, é essencial trabalhar proativamente para diminuir o risco de infecção por CoViD-19, enquanto continua a fornecer um alto nível de cuidados médicos.

O impacto do CoViD-19 na prestação de cuidados de saúde e na sociedade em geral exigiu o estabelecimento de novos protocolos para o tratamento da HAP para reduzir o risco de exposição ou transmissão do CoViD-19. Da mesma forma, houve um declínio nos testes de pacientes estáveis. Atualmente, a forma como prestamos serviços de saúde é evidenciada por um aumento nas visitas de telemedicina, menos exposição aos ambientes de saúde para pacientes e profissionais de saúde, auxiliando nossa necessidade contínua de fornecer serviços aos pacientes. Pacientes dentro do ambiente CoViD-19 e adaptando-se de uma maneira diferente de interagir, ampliando nosso entendimento sobre a melhor forma de cuidar de nossos pacientes.

Palavras-chave: CoViD-19 - SARS-CoV-2 - Hipertensão pulmonar - Hipertensão arterial pulmonar - Hipertensão pulmonar tromboembólica crônica - Enzima conversora de angiotensina 2 (ACE-2) - Telemedicina

Introducción

La enfermedad del coronavirus-2019 (CoViD-19: *coronavirus disease of 2019*) está causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), que se ha extendido mundialmente como una grave pandemia^{1,2}.

En diciembre de 2019, se identificó por primera vez en la ciudad de Wuhan¹, capital de la provincia de Hubei, en la República Popular China, al reportarse casos de un grupo de personas enfermas con un tipo de neumonía desconocida. Los individuos afectados tenían vinculación con trabajadores del Mercado Mayorista de Mariscos del Sur de China de Wuhan³⁻⁵. A pesar de que avisos previos prevenían sobre la necesidad de prepararse para nuevas recombinaciones genéticas del los SARS-CoV y la posibilidad de generar nuevos genotipos y brotes⁶, la Organización Mundial de la Salud (OMS) demoró las advertencias sobre la detección del SARS-CoV-2 en humanos y recién reconoció a CoViD-19 como una pandemia mundial el 11 de marzo de 2020⁷.

Las características del SARS-CoV-2 que distinguen particularmente esta enfermedad de la influenza son una tasa de transmisión más alta combinada con un mayor riesgo de mortalidad por CoViD-19, especialmente, debido al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)^{1-3,8,9}. Si bien la principal causa de mortalidad por CoViD-19, particularmente en adultos mayores y aquellos con sistemas inmunes comprometidos, es la insuficiencia respiratoria; una importante cantidad de pacientes manifiestan patologías cardiovasculares, así como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), accidentes cerebrovasculares, e inclusive hipertensión arterial pulmonar (HAP)^{5,8-21}. Además, esta pandemia presenta muchos desafíos en lo que respecta a los pacientes que padecen hipertensión pulmonar (HP), en particular para aquellos pacientes con HAP e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), corriendo el riesgo de desarrollar una enfermedad más grave¹⁵⁻²¹.

Las infecciones virales dependen de la entrada celular del virus que utiliza la maquinaria celular del huésped para replicar múltiples copias virales, que posteriormente son eliminadas por la célula huésped, diseminándose. Ahora se sabe que los coronavirus, como el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV-1, usan la proteína huésped: enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) como co-receptor para obtener la entrada intracelular en los pulmones y el cerebro, así como también para la replicación del mismo virus²²⁻²⁶.

ECA-2 es una peptidasa unida a la membrana con la mayoría de la proteína que comprende el NH₂-dominio peptídico terminal que incluye el sitio catalítico orientado extracelularmente²²⁻²⁴.

Contexto actual de la pandemia

Esta actualización destaca algunos de los problemas que enfrentan los pacientes portadores de HAP durante

la evolución de esta pandemia de CoViD-19. Haciendo hincapié en las mejores prácticas a seguir para orientar a estos pacientes con HAP, basados la evidencia científica sobre los pacientes infectados con CoViD-19. La presencia de HP, ya sea preexistente o como resultado directo de la lesión pulmonar que ocurre con la infección por CoViD-19, como la presencia de miocardiopatía previa o la que puede resultar de la infección por CoViD-19 u otra comorbilidad relacionada con HP no perteneciente al grupo I (Tabla 1)²⁷, es probable que contribuya de manera importante a incrementar la morbilidad y la mortalidad asociadas con la infección por CoViD-19; si bien, los pacientes con HAP deben ser evaluados en el contexto de la gravedad de su enfermedad.

La pandemia de CoViD-19 ha alterado la práctica médica habitual, la consulta médica, la urgencia médica y las emergencias; así como también, el tratamiento agudo de los pacientes y en especial en los pacientes que padecen HAP²⁸⁻³¹. Actualmente, el aspecto más desafiante de la atención continua de los pacientes con HAP es considerar el “riesgo de exposición” para los pacientes que acuden al centro médico o al hospital para seguimiento y nuevas citas, incluidas las pruebas de laboratorio de rutina. Bien es sabido, que todo paciente que ingresa en cualquier centro médico por disnea, su primer diagnóstico será de infección por CoViD-19³²⁻³⁹.

Se ha transformado en una costumbre realizar visitas por video-llamadas para pacientes de bajo riesgo y ayudar a determinar si los pacientes de riesgo intermedio y alto, así como los que necesitan tratamiento activo, requieren una evaluación presencial personalizada.

Actualización de los criterios de HAP

En 2018, en la ciudad de Niza (Francia) se realizó el VI Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, donde se propusieron algunos cambios en la clasificación hemodinámica y clínica de la HP (Tablas 1 y 2)²⁷.

Durante dicho simposio, la HP se redefinió como una presión arterial pulmonar media (PAPm) >20 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) ≥3 unidades Wood²⁷. Basado ello en que el valor normal medio de la PAPm observado en datos publicados es de 14,0 ± 3,3 mm Hg⁴⁰, entonces 2 desviaciones estándar por encima este valor de PAPm resulta en 20 mm Hg. Además, sumado al hecho de que se han realizado múltiples estudios en diferentes tipos clínicos de HP que documentaron pobres resultados en pacientes con PAPm entre 20 y 25 mm Hg, se propuso en dicho simposio redefinir HP como PAPm >20 mm Hg en lugar de PAPm ≥25 mm Hg en reposo, medido por cateterismo cardíaco derecho (CCD)²⁷.

Sin embargo, la nueva definición no cambió los criterios para el inicio de la terapia de HAP, porque la mayoría de las evidencias se basaron en la definición previa⁴¹. La HAP se denomina idiopática cuando no se identifican factores causales, pero también puede ser hereditaria, inducida por medicamentos o toxinas, o asociado con afecciones como

Tabla 1. Clasificación clínica actualizada de hipertensión pulmonar 2018

- 1 HAP**
 - 1.1 HAP idiopática
 - 1.2 HAP hereditaria
 - 1.3 HAP inducida por fármacos y toxinas
 - 1.4 HAP asociado a:
 - 1.4.1 Enfermedades del tejido conectivo
 - 1.4.2 Infección por virus de la inmunosupresión humana
 - 1.4.3 Hipertensión portal
 - 1.4.4 Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5 Esquistosomiasis
 - 1.5 HAP que responden a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio
 - 1.6 HAP con características evidentes de afectación de venas/capilares (EPVO/HCP)
 - 1.7 HP persistente del síndrome del recién nacido
- 2 HP por cardiopatía izquierda**
 - 2.1 HP por insuficiencia cardíaca con FEVI conservada
 - 2.2 HP por insuficiencia cardíaca con FEVI reducida
 - 2.3 Enfermedad valvular del corazón
 - 2.4 Condiciones cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar
- 3 HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxia**
 - 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva
 - 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
 - 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo/obstructivo
 - 3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar
 - 3.5 Trastornos pulmonares del desarrollo
- 4 HP por obstrucción de la arteria pulmonar**
 - 4.1 HP tromboembólica crónica (HPTEC)
 - 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar
- 5 HP con mecanismos poco claros y/o multifactoriales**
 - 5.1 Trastornos hematológicos
 - 5.2 Trastornos sistémicos y metabólicos
 - 5.3 Otros
 - 5.4 Cardiopatías congénitas complejas

HP: hipertensión pulmonar. HAP: hipertensión arterial pulmonar.
 EPVO: enfermedad pulmonar venooclusiva. HCP: hemangiomas capilar pulmonar. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 Modificado de Simonneau G et al²⁷.

enfermedad del tejido conectivo, cardiopatía congénita, hipertensión portal e infección por virus de la inmunodeficiencia humana^{27,41}.

También se propuso el punto de corte de RVP ≥ 3 unidades Wood para identificar el grupo de pacientes que ha combinado HP precapilar y poscapilar, correspondiendo a una presión de enclavamiento capilar pulmonar (*wedge*) > 15 mm Hg y PAPm > 20 mm Hg, siendo un prerrequisito para clasificar cualquier tipo de HP poscapilar²⁷.

Los pacientes portadores de HAP que responden a largo plazo a los bloqueadores de los canales de calcio se introdujeron como un grupo distinto dentro del Grupo 1, porque se ha demostrado que tienen un pronóstico significativamente mejor, un tratamiento único y una fisiopatología diferente⁴²⁻⁴⁴. Estos pacientes se definen por un estrés vasodilatador reactivo (una reducción de PAPm ≥ 10 mm Hg para alcanzar un valor absoluto de PAPm ≤ 40 mm Hg con un gasto cardíaco aumentado o sin cambios) y una respuesta hemodinámica sostenida después de un año de estar con este tipo de fármacos una clase funcional I/II según NYHA (*New York Heart Association*)^{45,46}.

La enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomas capilar pulmonar se definieron como HAP con características evidentes de afectación venosa/capilar que se incluyeron en el Grupo 1 de la OMS, porque su presentación clínica y perfil hemodinámico son similares a la HP²⁷.

Además, se actualizó el Grupo 4, o sea, la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC), ampliándose para incluir otras etiologías de obstrucción de la arteria pulmonar como la estenosis congénita de la arteria pulmonar (síndrome de Alagille) y los tumores malignos y no malignos²⁷.

En el grupo del Grupo 5 de la OMS, la esplenectomía y la enfermedad de la tiroides se eliminaron como un subgrupo y se considera más un factor de riesgo de HP. La linfangoiomiomatosis se reclasificó como grupo 3 de la OMS porque casi todos los casos de HP en la linfangoiomiomatosis se asocian solo con HP leve pero con enfermedad del parénquima pulmonar grave²⁷.

Tabla 2. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar

Clasificación	Hemodinamia	Grupos clínicos [#]
HP precapilar	PAPm precapilar > 20 mm Hg PCP (<i>wedge</i>) ≤ 15 mm Hg RVP ≥ 3 UW	1, 3, 4 y 5
HP poscapilar aislada (HPpca)	PAPm precapilar > 20 mm Hg PCP (<i>wedge</i>) > 15 mm Hg RVP < 3 UW	2 y 5
HP precapilar y poscapilar combinadas	PAPm precapilar > 20 mm Hg PCP (<i>wedge</i>) > 15 mm Hg RVP ≥ 3 UW	2 y 5

[#] Grupo 1: HAP. Grupo 2: HP por cardiopatía izquierda. Grupo 3: HP por enfermedades pulmonares y/o hipoxia. Grupo 4: HP por obstrucción de la arteria pulmonar. Grupo 5: HP por mecanismos poco claros y/o multifactoriales.

HP: hipertensión pulmonar. PAPm: presión arterial pulmonar media. PCP (*wedge*): presión capilar pulmonar de enclavamiento.

RVP: resistencia vascular pulmonar. UW: Unidades Wood. HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Modificado de Simonneau G et al²⁷.

Nuevos desafíos en el marco de la pandemia

En el marco de esta pandemia, la atención del paciente con HAP es un nuevo desafío que requiere una evaluación exhaustiva para realizar el diagnóstico diferencial especialmente entre la HAP y los Grupos 2 y 3 (Tabla 1), a fin de realizar un diagnóstico correcto antes de iniciar las terapias específicas para la HAP. Este desafío incluye también la posibilidad de realizar la atención médica electiva, incluyendo visitas clínicas, exámenes físicos, pruebas de función pulmonar, ecocardiografía, tomografía computarizada, exploración de ventilación/perfusión (V/Q) y CCD, en forma diferida para facilitar la dotación de personal de salud, evitando una exposición inadecuada, con el potencial contagio de CoViD-19^{15,27,47}.

La pandemia de CoViD-19 representa un período de excepción único en el que los profesionales deben tener que calcular los riesgos de la exposición al CoViD-19 durante procedimientos electivos como el CCD y los beneficios de esta práctica para facilitar las terapias dirigidas al tratamiento de HAP. El valor diagnóstico de realizar un CCD electivo en pacientes con probable HAP se presenta como una alternativa excepcional, debiéndose evaluar correctamente la relación riesgo/beneficio que significa en estas épocas su práctica, a menos que el paciente se encuentre gravemente enfermo y/o se necesite realizar un cambio terapéutico específico; o sea, no sería conveniente la realización de estudios sólo con fines académicos. En los pacientes estables sería conveniente postergar la práctica invasiva hasta una fecha posterior¹⁵.

Las directrices de las Guías internacionales para la atención de pacientes con HAP e HPTEC recomiendan visitas clínicas regulares y pruebas diagnósticas frecuentes en los centros de referencia^{48,49}. Durante esta pandemia de CoViD-19, se recomendaron explorar alternativas a las visitas personales y sugirieron reprogramar visitas y pruebas que no sean urgentes⁵⁰. De acuerdo con estas recomendaciones, muchas instituciones dejaron temporalmente de realizar estudios no urgentes⁵¹. Desafortunadamente, la interpretación de “urgencia” presenta una amplia diversidad de acepción, siendo muchas veces de elucidación incierta, especialmente, en una enfermedad crónica grave como la HAP o la HPTEC, y su aplicación a la atención de rutina en estas poblaciones puede ser variable. Debido a las frecuentes visitas a la clínica y al alto uso de pruebas y procedimientos ambulatorios, es probable que los pacientes con HAP o HPTEC se vean particularmente afectados por la pandemia actual.

Si bien, muchos estudios han reportado la incidencia de enfermedades específicas en asociación con el contagio de CoViD-19^{14,52}, no muchos se han centrado en la incidencia de CoViD-19 entre los pacientes portadores de HAP o HPTEC⁵³. El grupo de estudio de Ryan y colaboradores destacaron los desafíos encontrados durante el cuidado de pacientes con HAP o HPTEC durante esta pandemia; sin embargo, este reporte no proporcionó datos cuantitativos¹⁵. Además, es bien conocida la falta de información de algunas patologías específicas como las referidas a la HP.

Otro desafío para nuestra atención habitual de HAP durante esta pandemia es el inicio de la terapia para HAP en el hogar, con un sistema de atención médica gestionado con llamadas telefónicas y telemedicina¹⁵, y eventualmente, con vistas domiciliarias con los cuidados y las restricciones actuales en los traslados y práctica de distanciamiento social; aunque existe una menor disponibilidad del profesional de salud. También, es viable la realización de las consultas en un ámbito clínico/hospitalario apropiado que funcione con claros protocolos de prevención del contagio de pacientes y del personal de salud a cargo, con una adecuada distribución de horarios en consultas y procedimientos, evitando acumulación de pacientes/familiares en salas de espera, con tiempos limitados de consulta, elementos de protección personal, áreas ventiladas, lavado de manos, etc. Aunque la telemedicina ayudaría muchísimo a seleccionar pacientes en que esta concurrencia a los centros médicos puede llegar a evitarse. Actualmente, dispositivos personales permiten controlar en forma remota variables clínicas como: frecuencia cardíaca, saturación de O₂, presión arterial, peso e incluso auscultación del paciente, haciendo una telemedicina cada día más eficiente.

Probablemente, el manejo de la HPTEC será similar a la HAP durante la pandemia de CoViD-19, cuando la intervención quirúrgica y la angioplastia pulmonar con balón estarán menos disponibles de inmediato. En este entorno, será importante coordinar y comunicar la atención con los centros especializados para garantizar que se sigan los patrones de *triage* adecuados y las mejores prácticas disponibles^{15,47}.

Lee y col.⁴⁷ llevaron a cabo un estudio transversal basado en una encuesta en 77 centros de atención médica integral de pacientes con HAP e HPTEC, con una incidencia acumulada y resultados positivos de CoViD-19. Los autores encontraron que la incidencia de infección por CoViD-19 fue de 2,1 casos por cada 1000 pacientes con HAP, que es similar a la incidencia de infección por CoViD-19 en la población general. Sin embargo, los resultados fueron peores, con una tasa de hospitalización del 50% y una tasa de mortalidad del 12% en pacientes con HAP y HPTEC afectados por CoViD-19. El hecho de que la incidencia fuera mayor en los estados de mayor prevalencia parece validar la conclusión de que la tasa es probablemente similar a la de la población general. Este estudio proporciona datos iniciales de CoViD-19 en la enfermedad vascular pulmonar. Además, y como era de esperar, la encuesta mostró que la pandemia causó un impacto sustancial en la atención clínica de los pacientes con HAP y HPTEC. Asimismo, el reporte de Yue y col.⁵⁴ informó una incidencia cualitativamente similar, aunque deberíamos contar con más estudios para realizar una apreciación más exacta. Si bien el número total de pacientes reconocidos como portadores de CoViD-19 fue limitado, aquellos que fueron reconocidos experimentaron altas tasas de hospitalización y muerte⁵⁵⁻⁵⁸. Estos resultados parecen peores que los informados para la población en general. La morbilidad y la mortalidad fueron modestamente peores de lo que

sugirió una investigación que especula que los pacientes con HAP podrían tener un riesgo menor de lo esperado de contraer CoViD-19 en forma severa⁵³. En ese análisis basado en una encuesta, encontraron que el 53% de los pacientes con CoViD-19 reconocido fueron hospitalizados y el 8% de los pacientes hospitalizados murieron. Aunque los resultados del estudio de Lee y col.⁴⁷ sugirieron que menos pacientes requirieron hospitalización (30%), una fracción mayor del número total de pacientes había fallecido, aunque no se preguntó específicamente si las muertes ocurrieron entre los pacientes que fueron hospitalizados⁵³. Lee y col. no encontraron evidencia de que la HAP o la HPTEC podrían proteger contra la morbilidad y la mortalidad frente a CoViD-19 en relación con la población general. Dicho esto, nuevamente vale la pena enfatizar que la falta de pruebas generalizadas hace que estas estimaciones sean preliminares. Las tasas de letalidad y hospitalización podrían ser sustancialmente diferentes si se identificaran todos los casos de CoViD-19 en personas con HAP o HPTEC o se reconocieran a todas las personas que murieron con CoViD-19⁵⁹.

El impacto total en la atención médica de los pacientes con HAP o HPTEC fue sustancial, en contraste con el porcentaje relativamente pequeño de pacientes que se comunicaron con CoViD-19. En dicho estudio informaron una gran disminución en las visitas a los centros médicos, siendo mayor en las ciudades y estados con una alta incidencia acumulada de CoViD-19⁴⁷. Así también, se evidenció una pronunciada disminución de los estudios y pruebas programadas, y hasta en algunos centros el cese de pruebas fue total⁴⁷.

Queda pendiente evaluar los resultados longitudinales en las comunidades de pacientes con HAP e y HPTEC para evaluar el impacto de esta pandemia.

El estudio de Lee y col. presenta claras limitaciones metodológicas, aparte de otros sesgos que presentan las encuestas⁴⁷. Además, los resultados de los pacientes con HAP o HPTEC con CoViD-19 deben interpretarse con cautela debido al pequeño número total de pacientes en esta encuesta con CoViD-19 y las posibles inexactitudes de una infección infradiagnosticada debido a la falta generalizada de pruebas.

Mientras tanto, la práctica de medidas preventivas diligentes como el uso de una máscara, el distanciamiento social y el lavado frecuente de manos son claves para evitar malos resultados en esta delicada población de pacientes. Asimismo, se evidencia el cambio de hábito en la realización de prescripciones médicas utilizando las redes sociales.

CoViD-19 en pacientes con HAP

En el inicio de esta pandemia, se empezó a evidenciar que los pacientes portadores de HAP presentaban un riesgo bajo de producir CoViD-19 en forma severa; al menos, no se observaban tantos pacientes con HAP padeciendo CoViD-19, ni internándose por su causa⁵³.

Dentro de las hipótesis que podrían explicar lo observado se presentaron las siguientes:

1- Papel de las características de la HAP

La vía del sistema renina-angiotensina está desregulada en la HAP con niveles disminuidos de la ACE-2 y de angiotensina-(1-7) [Ang-(1-7)] (Figura 1)⁸.

El SARS-CoV-2 ingresa a las células humanas a través de la unión al receptor ACE-2, que se expresa en diversas células pulmonares, incluidas las células alveolares de tipo II, macrófagos, células endoteliales, de músculo liso y pericitos (células perivasculares en relación con capilares) (Figura 2)⁸.

La internalización de ECA-2 por el SARS-CoV-2 provoca la pérdida de ECA-2 en la superficie celular y anula una vía clave para que la célula degrade angiotensina II (Ang-II) y genere Ang-(1-7) (potente efecto protector cardiovascular) (Figura 3)⁸.

La reducción de ACE-2 en la HAP podría afectar la entrada del virus. Sin embargo, niveles más altos de Ang-II podrían conducir a una peor lesión e inflamación pulmonar.

2- Papel de las diferentes terapias contra la HAP

Otro mecanismo hipotético importante es el de las diferentes terapias contra la HAP, principalmente, los antagonistas del receptor de endotelina (ARE) y los potenciadores de la vía del óxido nítrico (ON): los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (iPDE-5) y los estimuladores de guanilato ciclasa soluble (GCS). Los ARE bloquean la regulación a la baja de la ACE-2 por la endotelina-1 (ET-1) e inhiben la vasoconstricción inducida por Ang-II y la lesión pulmonar. Las terapias dirigidas a la HAP también pueden tener efectos antiinflamatorios y antitrombóticos. Se ha demostrado que el ON inhalado tiene un efecto antimicrobiano; sin embargo, no está claro si otras terapias que aumentan la señalización a lo largo del eje ON tienen el mismo efecto. Por último, las terapias para la HAP son vasodilatadores pulmonares y podrían empeorar el desajuste entre la ventilación y la perfusión en la lesión pulmonar por CoViD-19.

También se ha especulado que los ARE podrían modular la respuesta del cuerpo al CoViD-19 (similar a la terapia dirigida); sin embargo, ningún centro inició o detuvo los ARE en respuesta a esta pandemia⁶⁰.

3- Papel de la respuesta inmune por CoViD-19

El sistema inmunológico juega un papel en la patogenia de la HAP con un aumento de mastocitos perivasculares, macrófagos, células dendríticas y células T y podría modular la replicación viral y/o la respuesta deletérea de citocinas inducida por el SARS-CoV-2.

El desarrollo de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 es muy relevante tanto para proteger la vasculatura pulmonar contra la replicación o expansión viral en el huésped infectado como para proporcionar una fuente de plasma convalescente anti-SARS-CoV-2 para tratar pacientes en etapa severa de la enfermedad. Si bien faltan datos para evaluar su eficacia, existen estudios que lo avalan⁶¹. El endotelio

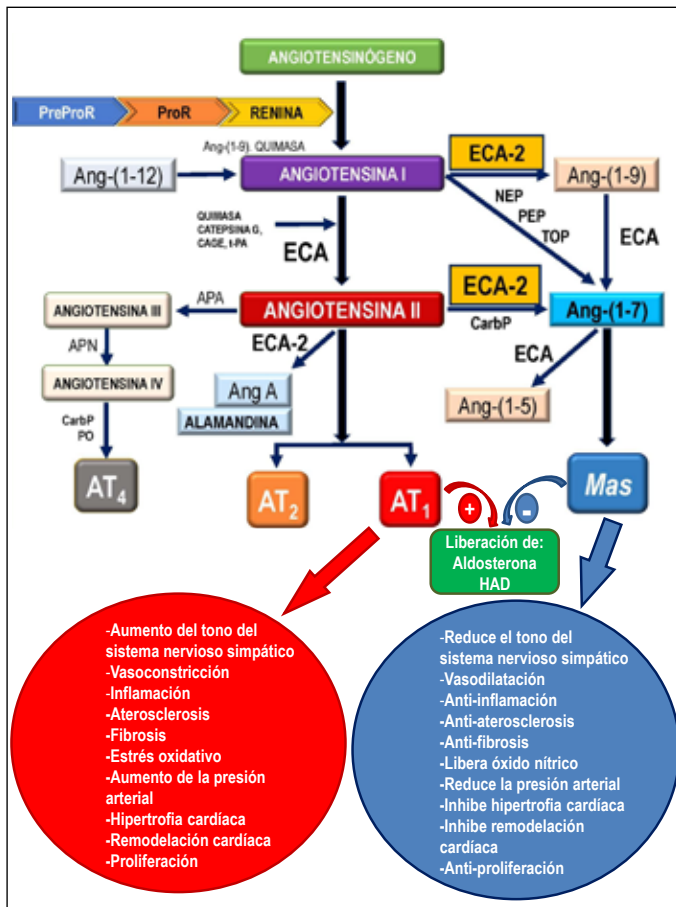


Figura 1. Representación esquemática del sistema renina-angiotensina (SRA) intracelular cardíaco. El precursor angiotensinógeno y la proteasa renina provienen tanto de la producción local como de la circulación sistémica. La segunda convierte al primero en angiotensina I (Ang-I), que posteriormente se convierte en angiotensina II (Ang-II) por la enzima convertidora de angiotensina dipeptidil carboxipeptidasa (ECA). La ECA se expresa tanto en los miocitos cardíacos como en los fibroblastos, al igual que la renina que facilita la síntesis local de Ang-II. La síntesis de Ang-II tiene lugar en el espacio intersticial y en el intracelular. La síntesis extracelular de Ang-II depende generalmente de la pro-renina y de la ECA. En miocitos cardíacos, la síntesis intracelular de Ang-II puede ocurrir en el citoplasma, mediada por renina y quimasa, o en vesículas secretoras. La Ang-II sintetizada en las vesículas secretoras puede producirse o relocalizarse intracelularmente. La vía de síntesis dependiente de quimasa es la predominante en condiciones de hiperglucemia y resulta en un incremento muy importante de la concentración de Ang-II intracelular, sin afectar a la concentración intersticial. Los miocitos cardíacos y los fibroblastos responden a condiciones de hiperglucemia mediante la activación del SRA local. Aunque la respuesta de los miocitos cardíacos resulta en un fuerte aumento de la Ang-II intracelular, los fibroblastos contribuyen tanto a la Ang-II intracelular como extracelular. La síntesis de la Ang-II intracelular en los miocitos cardíacos es dependiente tanto de la renina como de la quimasa, mientras que en los fibroblastos es catalizada por la renina y por la ECA. La Ang-II intracelular causa hipertrofia celular e incremento de la expresión génica en miocitos cardíacos y provoca en los fibroblastos: síntesis de colágeno y expresión del factor de crecimiento transformante-beta (TGF-beta: *transforming growth factor-beta*). La Ang-II se une al receptor A Ang-II tipo 1 (AT₁) para estimular la inflamación, la fibrosis, el estrés oxidativo y un aumento de la presión arterial. Ang-II se metaboliza a Ang-III y Ang IV a través de varias

aminopeptidasas (AP). La Ang-I y la Ang-II se convierten en la angiotensina-(1-7) [Ang-(1-7)] a través de endopeptidasas (NEP) y la monocarboxipeptidasa ECA-2, respectivamente. La Ang-(1-7) se une al receptor Mas (Mas-R) para ejercer acciones antiinflamatorias y antifibróticas, estimular la liberación de óxido nítrico y reducir la presión arterial. La Ang-(1-7) se metaboliza a Ang-(1-5) por la ECA. ECA: enzima convertidora de angiotensina. ECA-2: enzima convertidora de angiotensina 2. NEP: neprililina o endopeptidasa neutra. PEP: proil endopeptidasa. TOP: thimet oligopeptidasa. APA: aminopeptidasa A. APN: aminopeptidasa N. PreProR: preprorenina. ProR: pro-renina. AT₄: receptor de angiotensina tipo 4. AT₁: receptor de angiotensina tipo 1. AT₂: receptor de angiotensina tipo 2. Mas: receptor de Ang-(1-7). CarBP: carboxipeptidasa. PO: proil-oligopeptidasa. CAGE: *Chymostatin-sensitive Ang-II Generating Enzyme*. t-PA: activador tisular del plasminógeno (*Tissular Plasminogen Activator*).

alterado en pacientes con HAP con arterias remodeladas y la respuesta inmunológica al CoViD-19 podrían limitar la replicación viral y suprimir la respuesta deletérea de citocinas inducida por el SARS-CoV-2²¹.

4- Papel de la mayor toma de consciencia y cuidados contra el CoViD-19

Los pacientes con HAP son una población de riesgo de contraer CoViD-19 y de generar una forma severa de la enfermedad. Además, al tomar consciencia de su enfermedad y sus respectivos cuidados y terapias, son una población acostumbrada a los cuidados y prevenciones y con riesgo de morir. Al darse cuenta de padecer una enfermedad discapacitante, este grupo de pacientes conocen y valoran la calidad de vida, no escatimando esfuerzos a fin de prevenir el contagio de CoViD-19⁶². Asociado a esto, también conocen de programas relacionados a una mejor calidad de vida. Todos estos cuidados y tomas de consciencia de enfermedad aumentan las precauciones y profilaxis que se realizan con el fin de no contagiarse CoViD-19.

Algunas de estas hipótesis fueron planteadas por los

hallazgos de la autopsia de SARS-CoV-2 que infectan las células endoteliales asociándose con lesión vascular, trombosis e inflamación^{63,64}. Esto probablemente se deba al hecho de que la infección se asocia con complicaciones cardiovasculares, como síndrome coronario agudo, paro cardíaco, miocarditis, miocardiopatía, tromboembolismo venoso, HP y SDRA, entre otros⁶⁵.

Además de las características fisiopatológicas de la endotelitis producida en CoViD-19, se sabe que la ACE-2 está regulada negativamente en la HAP^{66,67}. De hecho, en estudios experimentales con ratones (*knockout*) con inactivación de ACE-2 tienen niveles más bajos de SARS-CoV²³. La Ang-II, que contribuye a la lesión e inflamación pulmonar, es convertida en Ang-(1-7) por ACE-2⁶⁸. La Ang-(1-7) tiene propiedades antiinflamatorias y vasodilatadoras (Figura 3). La regulación al alza de la Ang-II y los niveles bajos de Ang-(1-7) en CoViD-19 podrían conducir a un aumento de la vasoconstricción pulmonar y la disregulación de los mecanismos vasoconstrictores hipóxicos. Se demostró que la ACE-2 recombinante, la sobreexpresión pulmonar de ACE-2 y el uso de activa-

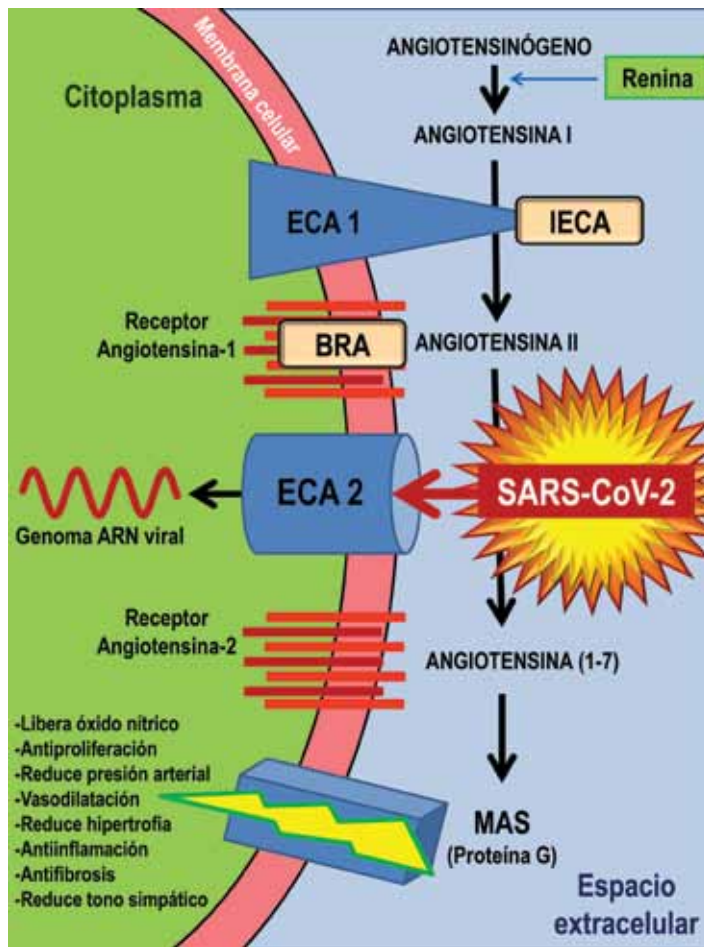


Figura 2. Representación esquemática del sistema renina-angiotensina que muestra el mecanismo de acción de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y de los bloqueantes del receptor a la angiotensina II (BRA), y el mecanismo infeccioso de SARS-CoV-2 a través de la enzima convertidora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

dores de ACE-2 de molécula pequeña atenúan la HAP a través del aumento de la producción de Ang-(1-7)⁶⁷. Aún no está claro si la reducción de ACE-2 en la HAP es protectora o podría promover la lesión pulmonar en CoViD-19. Dada la tendencia del SARS-CoV-2 a infectar el endotelio^{63,69}; también se propuso que el endotelio anormal en las arterias remodeladas de los pacientes con HAP y el paisaje celular inmunológico podrían limitar la replicación viral y suprimir la respuesta deletérea de citocinas inducida por el SARS-CoV-2. Otra hipótesis es que quizás las terapias dirigidas a la HAP podrían tener efectos protectores contra CoViD-19, al mejorar la función endotelial y la falta de coincidencia entre la ventilación y la perfusión. Los estudios han demostrado una interrelación entre el sistema de endotelina y el sistema renina-angiotensina. De hecho, la ET-1 puede regular a la baja la expresión de ACE-2 en las células epiteliales pulmonares, mientras que los ARE inhiben la vasoconstricción inducida por Ang-II y la lesión pulmonar^{70,71}. Otros estudios mostraron que la Ang-(1-7) atenúa las acciones de la ET-1 sobre las células endoteliales, principalmente la inflamación y el crecimiento⁷². La ET-1 está regulada al alza en la HAP, y los ARE, que se utilizan con frecuencia para tratar la HAP, podrían ser beneficiosos en el tratamiento de la lesión pulmonar por CoViD-19. La mejora de la vía del ON a través de iPDE-5 ó GCS es otra vía terapéutica comúnmente utilizada dirigida a la HAP. Durante el brote de SARS de 2003, se demostró que el ON inhalado tiene actividad antiviral contra el coronavirus. El ON inhalado revirtió la HP, mejoró la hipoxia severa y acortó la duración del soporte ventilatorio en comparación con los pacientes de control emparejados con SARS-CoV⁷³. *In vitro*, los estudios demostraron que los dadores de ON aumentaron la tasa de supervivencia de las células eucariotas infectadas con el SARS-CoV, lo que sugiere efectos antivirales directos del ON^{74,75}. Recientemente, el ON inhalado mediante un sistema de administración portátil se utilizó en forma domiciliar para tratar pacientes con HAP idiopática vasorreactiva que desarrollaron

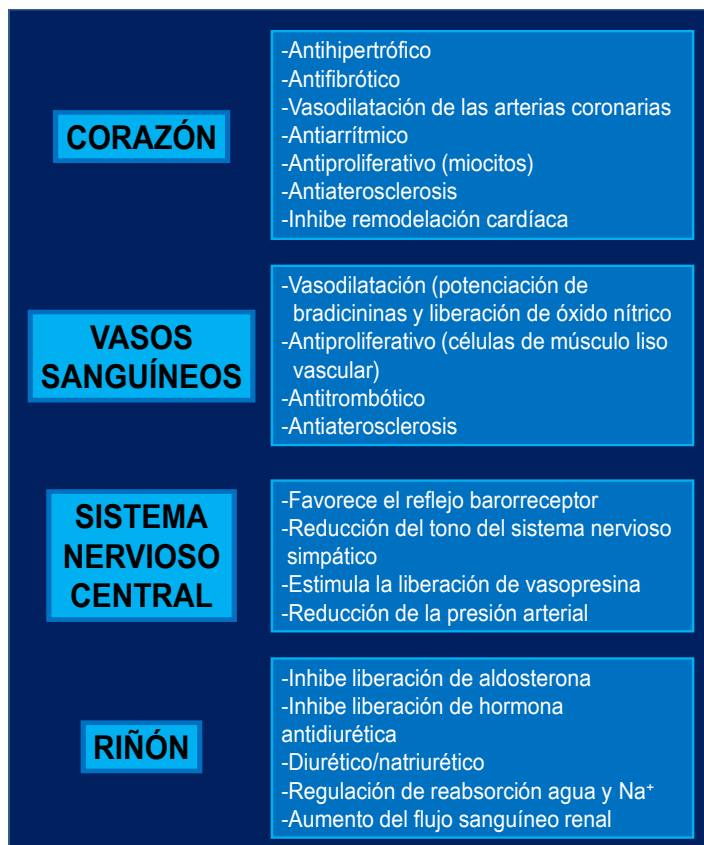


Figura 3. Acciones fisiológicas de la angiotensina-(1-7) sobre miocardio, vasos sanguíneos, sistema nervioso central y riñón.

neumonía por CoViD-19⁷⁶. Además de la vasodilatación, el ON inhalado tiene otras propiedades deseables tales como broncodilatación, efectos antiinflamatorios, antitrombóticos y actividad microbiciada. De hecho, varios ensayos clínicos están estudiando al ON inhalado para prevenir o tratar CoViD-19⁷⁷. Por otro lado, los pacientes con HAP tienen la función cardiopulmonar comprometida, lo que podría aumentar su riesgo de muerte si se infectan con el SARS-CoV-2⁷⁸. Además, recientemente se propuso que la hipoxemia severa por CoViD-19 se debe a la ausencia de vasoconstricción pulmonar hipóxica, lo que lleva a un desajuste severo entre la ventilación y la perfusión, en cuyo caso los vasodilatadores pulmonares podrían ser deletéreos⁷⁹.

Teniendo en cuenta la diversidad de hipótesis razonables, pero opuestas, sobre el riesgo de CoViD-19 en pacientes con HAP, se necesitan más estudios para dilucidar estos mecanismos fisiopatológicos.

Conclusiones

La pandemia de CoViD-19 ha tenido un impacto significativo en todos los aspectos de la HP, desde el diagnóstico y manejo hasta la observación de un mayor riesgo de muerte en pacientes con HAP. Además, debido a la naturaleza vulnerable de esta población, la pandemia ha impactado la forma misma en que se brinda la atención en la HP.

Los riesgos asociados con CoViD-19 en pacientes con HP son significativos.

Dado que los pacientes con HAP han demostrado tener peores resultados en el ámbito de esta pandemia, es esencial trabajar de manera proactiva para disminuir el riesgo de infección por CoViD-19, mientras se continúa brindando un alto nivel de atención de la HAP.

Con el brote de CoViD-19, se hizo necesario revisar la forma en que los pacientes reciben atención para disminuir el riesgo de contraer el virus. Se adoptaron programas para equilibrar el riesgo de exposición con el beneficio de la evaluación.

Una correcta evaluación y control de la HP requiere pruebas exhaustivas, tanto en la evaluación inicial como durante las visitas de seguimiento. La pandemia requirió que los programas establecieran protocolos para el tratamiento de HAP para disminuir el riesgo de exposición o transmisión de CoViD-19. De manera similar, ha habido una disminución en las pruebas de pacientes estables, si bien, no todos los pacientes con HP necesitarían, indiscutiblemente, la realización de un CCD, el análisis de la relación riesgo/beneficio de la realización de éste y otros estudios debe ser adecuadamente balanceada de acuerdo a la evolución clínica del paciente, tratando de seleccionar el momento y lugar de realización del/de los mismos para su realización. Con este fin, los centros de HP estratificaron a los pacientes con respecto a la necesidad de CCD en función de la probabilidad previa a la prueba de HAP del Grupo 1 y el perfil de riesgo de los pacientes nuevos o que regresan que requieren un aumento de la terapia de HAP.

Quedan aún varios interrogantes y conductas a seguir, entre ellos: para los pacientes estables con alta probabilidad de tener HP de los grupos 2 y 3, vale la pena considerar si las evaluaciones electivas de pacientes nuevos y la realización de un CCD pueden posponerse debido a la falta de terapias establecidas para estos estados patológicos en la actualidad, dada la escasez de turnos para estudios programados.

El impacto de CoViD-19 en la prestación de atención médica y en la sociedad en general se sentirá en los próximos años. Dentro del campo de la HP, ha habido un cambio radical en la prestación de atención y los patrones de práctica han cambiado con nuevos estándares que probablemente deberían haberse introducido hace años. Actualmente, la forma en que brindamos la atención médica se evidencia en un aumento de las visitas de telemedicina, una menor exposición a los entornos de atención médica para los pacientes y los profesionales de la salud, ayudando a nuestra necesidad continua de brindar servicios a los pacientes dentro del entorno de CoViD-19 y adaptándonos a una forma diferente de interactuar, ampliando nuestra comprensión de la mejor manera de cuidar a nuestros pacientes.

Recursos financieros

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

Conflicto de intereses

Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. Wang D, Hu B, Hu Ch, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, Cheng Z, Xiong Y, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
3. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016;24(6):490-502.
4. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020;17(5):259-260.
5. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, Lauber C, Leontovich AM, Neuman BM, Penzar D, Poon LLM, Samborskiy D, Sidorov IA, Sola I, Ziebuhr J. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. a statement of the Coronavirus Study Group. *Nat Microbiol* 2020; 5(4): 536-544.
6. Cheng VC, Lau SK, Woo PC, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(4): 660-694.
7. Zhu H, Rhee JW, Cheng P, Waliang S, Chang A, Witteles RM, Maecker H, Davis MM, Nguyen PK, Wu SM. Cardiovascular

- Complications in Patients with COVID-19: Consequences of Viral Toxicities and Host Immune Response. *Curr Cardiol Rep* 2020;22(5):32.
8. Bevacqua RJ, Perrone SV. COVID-19: relación entre enzima convertidora de angiotensina 2, sistema cardiovascular y respuesta inmune del huésped. *Insuf Card* 2020;15(2):34-51.
 9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui DSC, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, Wang JL, Liang ZJ, Peng YX, Wei L, Liu Y, Hu YH, Peng P, Wang JM, Liu JY, Chen Z, Li G, Zheng ZJ, Qiu SQ, Luo J, Ye CJ, Zhu SY, Zhong NS. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Clinical characteristics of 183 coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708-1720.
 10. Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *MedRxiv* 2020. doi: 10.1101/2020.02.27.20028530.
 11. Zhou M, Zhang X, Qu J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a clinical update. *Front Med* 2020; 14(2): 126-135.
 12. Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25728.
 13. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 364-374. doi:10.1007/s11427-020-1643-8.
 14. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;94:91-95.
 15. Ryan JJ, Melendres-Groves L, Zamanian RT, Oudiz RJ, Chakinala M, Rosenzweig EB, Gomberg-Maitland M. Care of patients with pulmonary arterial hypertension during the coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pulm Circ* 2020; 10(2): 2045894020920153.
 16. Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Shults NV, Gychka SG. COVID-19 patients may become predisposed to pulmonary arterial hypertension. *Med Hypotheses* 2021;147:110483.
 17. Tudoran C, Tudoran M, Lazureanu VE, Marinescu AR, Pop GN, Pescariu AS, Enache A, Cut TG. Evidence of Pulmonary Hypertension after SARS-CoV-2 Infection in Subjects without Previous Significant Cardiovascular Pathology. *J Clin Med* 2021;10(2): 199.
 18. Avellanas Chavala ML. Hipertensión arterial pulmonar y COVID-19. *Med Intensiva* 2020;155:577-579.
 19. Khan AW, Ullah I, Khan KS, Tahir MJ, Masyeni S, Harapan H. Pulmonary arterial hypertension post COVID-19: A sequela of SARS-CoV-2 infection? *Respir Med Case Rep* 2021;33:101429.
 20. Pagnesi M, Baldetti L, Beneduce A, Calvo F, Gramegna M, Pazzanese V, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular involvement in hospitalised patients with COVID-19. *Heart* 2020;106:1324-1331.
 21. Farha S, Heresi GA. COVID-19 and Pulmonary Arterial Hypertension: Early Data and Many Questions. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17(12):1528-1530.
 22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020; 181(2): 271-280.e8.
 23. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, Huan Y, Yang P, Zhang Y, Deng W, Bao L, Zhang B, Liu G, Wang Z, Chappell M, Liu Y, Zheng D, Leibbrandt A, Wada T, Slutsky AS, Liu D, Qin C, Jiang C, Penninger JM. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus induced lung injury. *Nat Med* 2005;11(8):875-9.
 24. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the perfusion conformation. *Science* 2020;367: 1260-63.
 25. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, Li T, Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020;12: 8-15.
 26. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;14(2):185-192.
 27. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801913.
 28. Organización Panamericana de la Salud. Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas (Versión larga). Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/guia-para-cuidado-critico-pacientes-adultos-graves-con-coronaviruscovid-19-americas>
 29. World Health Organization. Clinical care of severe acute respiratory infections - Tool kit. COVID-19 adaptation. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-care-of-severe-acuterespiratory-infections-tool-kit>
 30. World Health Organization. Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
 31. Organización Panamericana de la Salud. Aspectos técnicos y regulatorios sobre el uso de oxímetros de pulso en el monitoreo de pacientes con COVID-19, 4 de agosto del 2020. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52551>
 32. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46(5):854-887.
 33. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43(3):304-77.
 34. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-associated Organ Dysfunction in Children. *Intensive Care Med* 2020;46(Suppl 1):10-67.
 35. Huang R, Xia J, Chen Y, Shan C, Wu C. A family cluster of SARS-CoV-2 infection involving 11 patients in Nanjing, China. *Lancet Infect Dis* 2020;20(5):534-5.
 36. Pan X, Chen D, Xia Y, Wu X, Li T, Ou X, et al. Asymptomatic cases in a family cluster with SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;20(4):410-1.
 37. Tong ZD, Tang A, Li KF, Li P, Wang HL, Yi JP, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2. Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis* 2020;26(5):1052-4.
 38. Wei WE, Li Z, Chiew CJ, Yong SE, Toh MP, Lee VJ. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2 - Singapore, January 23-March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(14):411-5.
 39. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality Associated with COPD and Smoking in Patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2020;15(5): e0233147.
 40. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888-894.
 41. Bichara VM, Bevacqua RJ. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con macitentan, antagonista dual del receptor de endotelina. *Insuf Card* 2019;14(3):119-128.
 42. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.

43. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-3111.
44. Montani D, Savale L, Natali D, et al. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2010; 31: 1898-1907.
45. Hemnes AR, Zhao M, West J, et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 194: 464-475.
46. Hemnes AR, Trammell AW, Archer SL, et al. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2015; 131: 401-409.
47. Lee JD, Burger CD, Delossantos GB, et al. A Survey-based Estimate of COVID-19 Incidence and Outcomes among Patients with PAH or CTEPH and Impact on the Process of Care. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17 (12): 1576-1582.
48. Chakinala MM, Duncan M, Wirth J. Managing the patient with pulmonary hypertension: specialty care centers, coordinated care, and patient support. *Cardiol Clin* 2016;34:489-500.
49. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-975.
50. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Centers for Disease Control and Prevention; 2021. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-hcf.html>.
51. Welt FGP, Shah PB, Aronow HD, Bortnick AE, Henry TD, Sherwood MW, et al. Catheterization laboratory considerations during the coronavirus (COVID-19) pandemic: from ACC's Interventional Council and SCAI. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2372-2375.
52. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med* 2020;8:e35.
53. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, Joseloff E, Rosenzweig EB. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Pulm Circ* 2020;10(2):2045894020922799.
54. Yue M, Clapham HE, Cook AR. Estimating the size of a COVID-19 epidemic from surveillance systems. *Epidemiology* 2020;31:567-569.
55. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for critically ill patients with COVID-19. *JAMA* 2020;323:1499.
56. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis* 2020;20:773.
57. Rajgor DD, Lee MH, Archuleta S, Bagdasarian N, Quek SC. The many estimates of the COVID-19 case fatality rate. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:776-777.
58. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. and the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052-2059.
59. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020; 323(18):1775-1776.
60. Badagliacca R, Sciomer S, Petrosillo N. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension and COVID-19: friend or foe? *J Heart Lung Transplant* 2020;39:729-730.
61. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic. *Trends Pharmacol Sci* 2020; 41(6): 363-382.
62. Smith WR, Atala AJ, Terlecki RP, Kelly EE, Matthews CA. Implementation guide for rapid integration of an outpatient telemedicine program during the COVID-19 pandemic. *J Am Coll Surg* 2020;231: 216-222, e2.
63. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120-128.
64. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch* 2020;477:359-372.
65. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (18) 2352-2371.
66. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450-454.
67. Zhang J, Dong J, Martin M, He M, Gongol B, Marin TL, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of angiotensin-converting enzyme 2 in endothelium mitigates pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:509-520.
68. Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. *Shock* 2016;46:239-248.
69. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417-1418.
70. Zhang H, Li Y, Zeng Y, Wu R, Ou J. Endothelin-1 downregulates angiotensin-converting enzyme-2 expression in human bronchial epithelial cells. *Pharmacology* 2013;91:297-304.
71. Wenzel RR, Rütthemann J, Bruck H, Schäfers RF, Michel MC, Philipp T. Endothelin-A receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenaline in man. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:151-157.
72. Yusuf H, Montezano AC, Callera GE, Cat AND, Santos RA, Castro CH, et al. Angiotensin 1-7 attenuates endothelin-1-induced endothelial cell inflammation and growth through nitric oxide production and activation of Mas and endothelin B receptors [abstract]. *Hypertension* 2012;60:A258.
73. Chen L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang F, et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clin Infect Dis* 2004;39:1531-1535.
74. Keyaerts E, Vijgen L, Chen L, Maes P, Hedenstierna G, Van Ranst M. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int J Infect Dis* 2004;8:223-226.
75. Akerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist A, Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2005;79: 1966-1969.
76. Zamanian RT, Pollack CV Jr, Gentile MA, Rashid M, Fox JC, Mahaffey KW, et al. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with vasoreactive idiopathic pulmonary arterial hypertension and COVID-19 infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:130-132.
77. Alvarez RA, Berra L, Gladwin MT. Home nitric oxide therapy for COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:16-20.
78. Fernandes TM, Papamatheakis DG, Poch DS, Kim NH. Letter to the editor regarding "could pulmonary arterial hypertension patients be at lower risk from severe COVID-19?". *Pulm Circ* 2020;10: 2045894020925761.
79. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 pneumonia from acute respiratory distress syndrome and high altitude pulmonary edema: therapeutic implications. *Circulation* 2020;142: 101-104.