



## PUNTO DE VISTA

# Hipertensión arterial pulmonar y COVID-19

## Pulmonary arterial hypertension and COVID-19



M.L. Avellanas Chavala <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Médico Especialista en Medicina Intensiva, Huesca, España

<sup>b</sup> Profesor del Master en Medicina de Urgencia y Rescate en Montaña. Universidad de Zaragoza, Zaragoza, España

Recibido el 6 de mayo de 2020; aceptado el 10 de mayo de 2020

Disponible en Internet el 28 de mayo de 2020

Habitualmente los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) cuando son hospitalizados, suelen tener peores evoluciones si se comparan con otras patologías. Por ello, la actual pandemia por COVID-19 ha supuesto un desafío específico para estos pacientes<sup>1</sup>.

Expertos de 32 centros especializados en la HAP de Estados Unidos respondieron a una encuesta electrónica de la Asociación de HAP e informaron de solamente 13 casos tratados con un solo fallecimiento<sup>2</sup>. Estos resultados, basados en datos recogidos al inicio de la pandemia en Estados Unidos, deben ser tomados con mucha cautela. Además, los resultados de la encuesta pueden estar sujetos a un sesgo de respuesta, ya que no está claro cuántos centros respondieron y cuántos pacientes con HAP se incluyeron para encontrar 13 pacientes con COVID-19 positivos. Sin embargo, en Italia también les ha llamado la atención que pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no figuraban entre las principales comorbilidades de los fallecidos<sup>3</sup> y, en un estudio sobre las características de 1.591 pacientes ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos de Lombardía, el EPOC representaba el 4%<sup>4</sup>.

Horn et al.,<sup>2</sup> ante los sorprendentes resultados obtenidos se hacían varias preguntas, entre ellas si la HAP y su vasculopatía pulmonar preexistente podían proteger a estos pacientes de alto riesgo, si un endotelio pulmonar alterado

era la causa de una deficiente respuesta inflamatoria importante y si la hipoxemia pudiera influir en la replicación viral.

Hace dos años publiqué un artículo en la revista de Medicina Intensiva donde intentaba relacionar la hipoxia de la altitud con la hipoxia del enfermo crítico<sup>5</sup>. Comentaba que el factor inducible por la hipoxia (HIF-1), que se encuentra en casi todos los tejidos corporales, en la normoxia se degrada por hidroxilación, pero con la hipoxia no se degrada, sino que crece exponencialmente y activa numerosos genes que ejercen una acción citoprotectora, facilitando un mayor aporte de oxígeno a los tejidos y una mejor utilización del mismo. Entre los productos génicos regulados por el HIF-1 destacan por sus propiedades y efectos fisiológicos el óxido nítrico (NO), la adrenomedulina y la adenosina (tabla 1). Se comentaba que los tibetanos, acostumbrados a vivir en la altitud, tenían unos niveles de NO superiores cuando se comparan con habitantes de tierras bajas, y que los montañeros que permanecen más de un mes en altitudes superiores a los 5.000 m mantienen niveles altos de HIF-1 durante su estancia y, consecuentemente, activados los genes dependientes de este factor. Por otra parte, el HIF-1 juega un papel fundamental en la homeostasis del oxígeno, no sólo en la aclimatación a la hipoxia de la altitud, también en la respuesta molecular hipoxemia/inflamación que prevalece en la sepsis, y la disminución de su nivel está directamente asociada a la gravedad de la sepsis<sup>6</sup>.

En la HAP hay una vasoconstricción arterial pulmonar acompañada, en dependencia de la etiología, de una hipoxemia de tolerancia variable, que puede llegar a ser severa. La disfunción endotelial y el remodelado vascular son dos

Correo electrónico: [mlavellanas@gmail.com](mailto:mlavellanas@gmail.com)

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.05.005>

0210-5691/© 2020 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

**Tabla 1** Principales efectos y acciones del óxido nítrico, adrenomedulina y adenosina**Vasodilatadora y antiinflamatoria**

Óxido nítrico  
Adrenomedulina  
Adenosina

**Antimicrobiana**

Óxido nítrico  
Adrenomedulina  
Angiogénico  
Óxido nítrico  
Adrenomedulina

**Antiagregante plaquetario**

Óxido nítrico

**Estabilizador del endotelio**

Adrenomedulina

**Otras**

Biogénesis mitocondrial y mejora de la producción de ATP (óxido nítrico).

Influencia positiva en enfermedades que cursan con hipoxia: Favorece la tolerancia celular al estrés oxidativo y a la lesión hipóxica (adrenomedulina).

Protector contra la neumonía durante la ventilación mecánica (adrenomedulina).

«Ángel de la Guarda» contra el daño celular, al aumentar sus niveles en situaciones de isquemia/hipoxia aguda (adenosina).

procesos importantes presentes en el desarrollo de la HAP. Cabría pensar que las alteraciones del endotelio con sus consecuencias trombóticas, que se están viendo en la fase hiperinflamatoria de la COVID-19, no sean tan floridas en los pacientes con HAP al estar previamente presente una disfunción endotelial, sin olvidar que estamos hablando de un estado de hipoxia crónica y, por tanto, hay que recordar los efectos fisiológicos, entre otros citoprotectores y de antiagregación plaquetaria, del NO, la adrenomedulina y la adenosina descritos en la [tabla 1](#).

Los pacientes con HAP, debido a su hipoxemia, tienden a desarrollar poliglobulia. La mayor atención de las investigaciones se ha centrado en el NO derivado del endotelio. Un estudio reciente ha demostrado que el NO también es derivado de los glóbulos rojos, abriendo importantes campos de investigación para nuevas aplicaciones terapéuticas que contrarresten el daño tisular inducido por hipoxia. Este NO derivado de los glóbulos rojos, regula y mantiene la deformidad de los hematíes en la hipoxia grave y favorece la liberación del oxígeno<sup>7</sup>. Habría que investigar si esta poliglobulia confiere un cierto efecto protector.

Se teoriza que en la COVID-19 no se produce, en todos los pacientes, una situación típica de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Lo atribuyen a una posible pérdida de la vasoconstricción hipóxica y una regulación alterada del flujo sanguíneo pulmonar<sup>8</sup>. Posiblemente en la HAP se altera poco o nada esta regulación, al tener previamente asociada una importante vasoconstricción y esta ejerza algún efecto protector sobre esta pérdida de regulación.

La última pregunta a comentar sería si la hipoxemia pudiera influir en la replicación viral. Cito dos artículos

que podrían contestar a esta pregunta. Thompson et al<sup>9</sup>, en modelo animal, estudiaron la relación hipoxia e infección bacteriana, que habitualmente coexisten. En el modelo murino se observó que, en la infección aguda, tanto localizada como sistémica, los resultados fueron catastróficos debido a una respuesta exagerada de la activación de los neutrófilos relacionada con el HIF-1. Pero el hallazgo más sorprendente fue que un estado de hipoxia crónica, logrado mediante un precondicionamiento hipóxico antes de la infección, protege contra el aumento de la morbilidad y mortalidad observado en la hipoxia aguda porque evita esa respuesta leucocitaria exagerada y mediada por el HIF-1.

Por otra parte, Akerström S. et al.<sup>10</sup> en el año 2005 demostraron que el NO, molécula activada por el HIF-1, inhibe el ciclo de replicación del coronavirus en el SDRA por SARS-CoV. Sobre el SARS-CoV-2 o COVID-19, no hay todavía estudios, pero podría caber que la acción del NO sobre ambos coronavirus fuera la misma.

## Conclusiones

Vivimos en un tiempo de las publicaciones exprés con poca o nula evidencia que pueden confundir más que aportar valor científico. Con esta puesta al día no se pretende polemizar sino dar una respuesta, con apoyo bibliográfico, a las preguntas formuladas por Horn et al.<sup>2</sup> sobre la baja incidencia y mortalidad de enfermos con HAP durante la pandemia COVID-19. También, incentivar los estudios relacionados con la incidencia y evolución de la HAP durante la pandemia COVID-19. Solo así se sabrá con seguridad si la baja incidencia y mortalidad comentada se confirma o ha sido una especulación más.

## Financiación

El autor declara que no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Ryan JJ, Melendres-Groves L, Zamanian RT, Oudiz RJ, Chakinala M, Rosenzweig EB, et al. Care of patients with pulmonary arterial hypertension during the coronavirus (COVID-19) pandemic. *Pulm Circ.* 2020;10:1-7, 10.1177/2045894020920153.
- 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;10:1-2, 10.1177/2045894020922799.
- Abbatecola AM, Antonelli-Incalzi R. COVID-19 Spiraling of Frailty in Older Italian Patients. *J Nutr Health Aging.* 2020:1-3, <http://dx.doi.org/10.1007/s12603-020-1357-9>.
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region. *Italy. JAMA.* 2020, 10.1001/jama.2020.5394.
- Avellanas ML. Un viaje entre la hipoxia de la gran altitud y la hipoxia del enfermo crítico: ¿qué puede enseñarnos en la compresión y manejo de las enfermedades críticas?

- Med Intensiva. 2018;42:380–90, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2017.08.006>.
6. Schäfer ST, Frede S, Winning S, Bick A, Roshangar P, Fandrey J, et al. Hypoxia-inducible factor and target gene expression are decreased in patients with sepsis: Prospective observational clinical and cellular studies. *Anesthesiology*. 2013;118:1426–36, <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e318281828>.
  7. Zhao Y, Wang X, Noviana M, Hou M. Nitric oxide in red blood cell adaptation to hypoxia. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2018;50:621–34, [10.1093/abbs/gmy055](https://doi.org/10.1093/abbs/gmy055).
  8. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a «Typical» Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1299–300, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE>.
  9. Thompson AAR, Dickinson RS, Murphy F, Thomson JP, Marriott HM, Tavares A et al, Hypoxia determines survival outcomes of bacterial infection through HIF-1alpha dependent re-programming of leukocyte metabolism. *Sci Immunol*. 2020;1:eabf2861. doi: 10.1126/sciimmunol.aabf2861.
  10. 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;79:9–1966.