

Tabla 2

Resultados de los análisis univariado y multivariado de mortalidad y del evento combinado insuficiencia respiratoria y muerte

Variables	Univariado		Multivariado	
	OR (IC95%)	p	OR (IC95%)	p
<i>Mortalidad</i>				
Edad	1,096 (1,074-1,118)	< 0,001	1,089 (1,062-1,116)	< 0,001
HTA	3,850 (2,480-5,977)	< 0,001		
Diabetes mellitus	2,578 (1,603-4,144)	< 0,001		
Enfermedad renal crónica	3,175 (1,611-6,258)	0,001		
Presencia de cardiopatía	2,599 (1,531-4,411)	< 0,001		
SatO ₂ < 90%	6,172 (3,771-10,099)	< 0,001	4,998 (2,752-9,078)	< 0,001
Linfocitos < 1.000/μl	2,388 (1,582-3,604)	< 0,001		
Dímero D > 500 μg/l	2,305 (1,373-3,869)	0,002		
Creatinina > 1,5 mg/dl	9,973 (5,755-17,283)	< 0,001	7,538 (3,738-15,201)	< 0,001
Proteína C reactiva > 10 mg/l	2,728 (1,207-6,166)	0,016		
<i>Insuficiencia respiratoria y muerte</i>				
Edad	1,053 (1,039-1,068)	< 0,001	1,038 (1,021-1,054)	< 0,001
HTA	3,850 (2,480-5,977)	< 0,001		
Diabetes mellitus	2,619 (1,637-4,190)	< 0,001		
Enfermedad renal crónica	4,044 (1,868-8,755)	< 0,001		
Presencia de cardiopatía	2,828 (1,646-4,857)	< 0,001	2,017 (1,050-3,876)	0,035
SatO ₂ < 90%	12,362 (6,625-23,068)	< 0,001	9,109 (4,703-17,644)	< 0,001
Linfocitos < 1.000/μl	2,554 (1,791-3,641)	< 0,001		
Dímero D > 500 μg/l	2,092 (1,392-3,144)	< 0,001		
Creatinina > 1,5 mg/dl	4,796 (2,700-8,520)	< 0,001	2,874 (1,415-5,836)	0,003
Proteína C reactiva > 10 mg/l	3,810 (1,972-7,364)	< 0,001	4,309 (1,704-10,892)	0,002

HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; SatO₂: saturación de oxígeno arterial.

que significa que los cardiólogos tienen que ser una pieza esencial del equipo multidisciplinario encargado de su cuidado.

J. Alberto San Román^{a,b,*}, Aitor Urribarri^{a,b}, Ignacio J. Amat-Santos^{a,b}, Álvaro Aparisi^a, Pablo Catalá^a y José Ramón González-Juanatey^{b,c}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red Cardiovascular (CIBERCV), España

^cServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: asanroman@secardiologia.es (J.A. San Román).

On-line el 25 de mayo de 2020

BIBLIOGRAFÍA

- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323:1061–1069.
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054–1062.
- Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, Fassini GM, Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31:1003–1008.
- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.022>

0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Curso clínico de la COVID-19 en pacientes con hipertensión arterial pulmonar



Clinical course of COVID-19 in pulmonary arterial hypertension patients

Sr. Editor:

La enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2)¹. La mayor parte de los pacientes con COVID-19 grave presentan neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)¹. Los pacientes

con antecedente de trastornos cardiovasculares parecen tener mayor riesgo de sufrir formas graves de la COVID-19¹.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad muy infrecuente, con mal pronóstico a largo plazo y un riesgo de mortalidad especialmente elevado durante las hospitalizaciones por trastornos no cardiovasculares².

Hasta el 10 de abril de 2020, a 10 de los 350 pacientes con HAP (el 100% mujeres; edad, 43,3 [36,0-47,2] años) seguidos en nuestro centro se les diagnosticó COVID-19.

Todos los pacientes tenían antecedente de HAP significativa (presión arterial pulmonar media, 51,5 [44-66] mmHg; resistencias vasculares pulmonares, 10,9 [8-18,4] UW). La mediana de

Tabla 1
Características basales de los pacientes antes de la infección y cuadro clínico de la COVID-19

Pac.	Sexo	Etiología	Años	HT	Tabaquismo	PAPm (mmHg)	RVP (UW)	IC (l/min/m ²)	Puntuación de riesgo de la ESC	Tratamiento de la HAP	Cuadro clínico	T (°C)	Patrón de la RxT	PCR (mg/dl)	LDH (u/l)	RAL (ml)	DD (ng/ml)	DH (días)	O ₂	Tratamiento de la COVID-19
1	M	VIH	58	N	N	69	13,7	2,3	Intermedia	iPD ARE PC O ₂	DR	40	NML	1,9 ^a	265 ^a	1300	1324 ^a	16	OFA ^b	LPV-RTV HCQ
2	M	EVOPF	37	N	N	51	8,5	3,2	Baja	iPD ARE O ₂	DR	39	NML	2,1 ^a	293 ^a	1200	455	14	GN ^b	LPV-RTV
3	M	RCA	43	N	N	26	2,7	2,9	Baja	AC	Pseudogripal	38	Normal	0,17	168	400 ^a	314	4	Ninguna	LPV-RTV HCQ
4	M	HAPI	47	S	S	28	2,5	3,1	Baja	iPD ARE	Pseudogripal	38,5	Normal	0,65	ND	1650	ND	0	Ninguna	-
5	M	HAPI	50	N	N	42	5,6	2,8	Baja	iPD ARE PC O ₂	DR	37,8	NML	0,72	208	1520	266	6	GN ^b	HCQ
6	M	RCA	35	N	N	29	1,9	3,3	Baja	AC	Ninguno	36	Normal	ND	ND	ND	ND	0	Ninguna	-
7	M	CC	76	N	N	44	5	3,24	Intermedia	Ninguno	SDRA	38	NML	6,5 ^a	ND	1050 ^a	1300 ^a	28	OFA	LPV-RTV HCQ
8	M	ETC	64	N	N	26	2,7	3,2	Baja	ARE	SDRA	38	NML	4,2 ^a	228 ^a	430 ^a	520 ^a	20	OFA	LPV-RTV HCQ A-IL6
9	M	VIH	53	N	S	52	8	2,7	Intermedia	ARE	Seudogripal	35,5	Normal	2,03 ^a	191	1500	ND	3	Ninguna	LPV-RTV ^c HCQ
10	M	HAPF	35	N	N	62	11,2	2,9	Baja	iPD ARE PC	Seudogripal Diarrea	38,5	Normal	5,8 ^a	223 ^a	1300	396	0	Ninguna	-

AC: antagonistas del calcio; A-IL6: antagonista de la interleucina-6; ARE: antagonistas del receptor de la endotelina; CC: cardiopatía congénita; CF: clase funcional (Organización Mundial de la Salud); DD: dímero D; DH: duración de la hospitalización; DR: dificultad respiratoria; ESC: Sociedad Europea de Cardiología; ETC: enfermedad del tejido conjuntivo; EVOPF: enfermedad venooclusiva pulmonar familiar; GN: gafas nasales de oxigenoterapia; HAPF: hipertensión arterial pulmonar familiar; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HCQ: hidroclicloroquina; HT: hipertensión; IC: índice cardiaco; iPD: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5; LDH: lactato deshidrogenasa; LPV-RTV: lopinavir-ritonavir; M: mujer; N: no; NML: neumonía multilobular; O₂: oxigenoterapia domiciliaria; OFA: oxigenoterapia con flujo alto; Pac.: paciente; PAPm: presión arterial pulmonar media; PArD: presión auricular derecha; PC: análogos de la prostaciclina o agonistas del receptor de la prostaciclina; PCR: proteína C reactiva; RAL: recuento absoluto de linfocitos; RCA: pacientes con respuesta a los antagonistas del calcio; RVP: resistencia vascular pulmonar; RxT: radiografía de tórax; S: sí; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; T: temperatura; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^a Indica valores anormales. Los valores de referencia en los análisis del laboratorio local son: PCR < 1 mg/dl; LDH < 220 U/l; linfocitos > 1.200/ml; dímero D < 500 ng/ml.

^b Pacientes con oxigenoterapia domiciliaria.

^c Paciente con infección por el VIH y en tratamiento crónico con LPV-RTV.

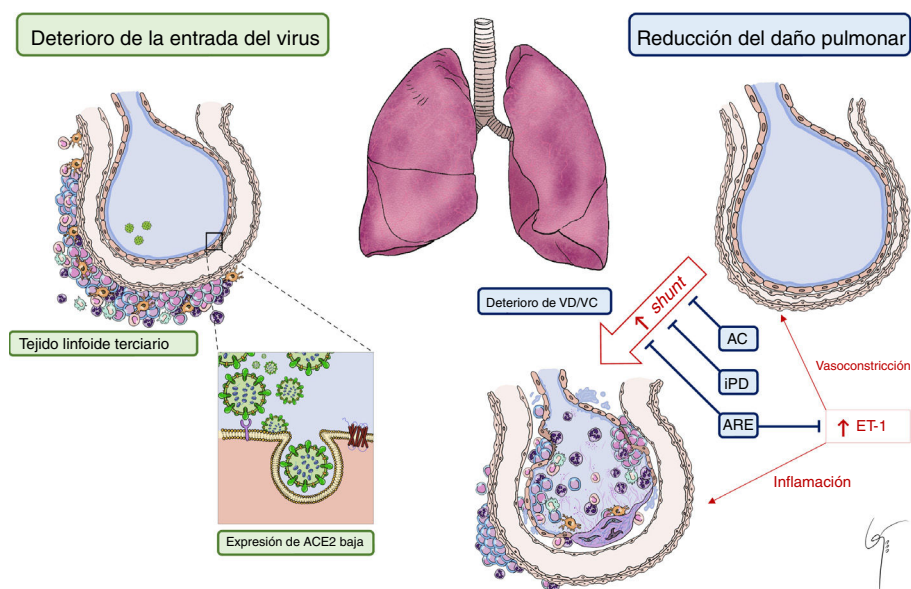


Figura 1. Posibles explicaciones del curso benigno de la COVID-19 en los pacientes con HAP. Deterioro de la entrada del virus en las células pulmonares debido a la presencia de «tejido linfóide terciario» y la reducción de la expresión de ACE2. Reducción del daño pulmonar debido al deterioro de las propiedades «vasotónicas» y al tratamiento vasodilatador de la HAP, que reduce al mínimo el cortocircuito intrapulmonar. Reducción de la respuesta inflamatoria que se produce a través de la ET-1, debido al efecto de los ARE. AC: antagonista del calcio; ACE2: enzima de conversión de la angiotensina 2; ARE: antagonista del receptor de la endotelina; ET-1: endotelina-1; iPD: inhibidor de la fosfodiesterasa-5; VD/VC: vasodilatación/vasoconstricción. Esta figura se muestra a todo color solo en la versión electrónica del artículo.

tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la HAP y la COVID-19 fue 3,9 [0,6–11,1] años.

Requirieron hospitalización 7 pacientes (70%) (estancia, 10 [4–16] días), aunque ninguno de ellos en la unidad de cuidados intensivos; 5 (50%) presentaron neumonía, con manifestaciones de SDRA en 2 casos; 5 (50%) necesitaron oxigenoterapia (3 de ellos ya recibían oxigenoterapia domiciliaria). Los resultados clínicos fueron favorables en todos los pacientes (tabla 1).

Se presentan las características clínicas y la evolución de 10 pacientes con HAP que sufrieron la COVID-19. El riesgo de mortalidad por procesos no cardiovasculares de los pacientes con HAP es especialmente elevado (el 9,4% en la neumonía y el 21,4% en la insuficiencia respiratoria)². Sorprendentemente, la mitad de los pacientes solo tuvieron síntomas leves, y para quienes contrajeron neumonía la tendencia general fue una evolución favorable, sin que fuera necesaria la asistencia en cuidados intensivos ni se produjera ninguna muerte.

Nuestra hipótesis es que las características fisiopatológicas de la HAP y los beneficios atribuibles al tratamiento específico podrían producir un efecto protector a través de los siguientes mecanismos (figura 1):

1. Reducción de la entrada del virus:

- **Enzima de conversión de la angiotensina 2 (ECA2):** en la sangre y los pulmones de los pacientes con HAP, la expresión de la ECA2 está disminuida³. De hecho, se ha propuesto el empleo de ECA2 recombinante como tratamiento novedoso para la HAP, con objeto de revertir la vasoconstricción, la proliferación y la inflamación³. Se sabe que la ECA2 actúa como receptor para el SARS-CoV-2. Los estudios experimentales realizados con el SARS-CoV han mostrado que, en ratones *knockout* para la ECA2, solo pudo detectarse una cantidad muy baja del virus⁴. Por lo tanto, las concentraciones bajas de ECA2 en los pacientes con HAP podrían actuar como factor protector en una fase infecciosa inicial que impediría la entrada del SARS-CoV-2.
- **El papel de la inflamación crónica en la HAP:** la inflamación pulmonar crónica es un hallazgo frecuente en los pacientes con

HAP^{3,5}. Los tipos de células inmunitarias que infiltran los pulmones de los pacientes con HAP son linfocitos, macrófagos, neutrófilos, células dendríticas y mastocitos. Este ambiente de células inmunitarias propio de los pulmones de la HAP indica que hay una desviación hacia el sistema inmunitario adaptativo. Por consiguiente, existe lo que se denomina «tejido linfóide terciario» en la proximidad de los bronquiolos, lo que podría limitar la infección y la expansión del virus.

2. Daño pulmonar atenuado: los cambios en la circulación pulmonar inherentes a la fisiopatología de la HAP o relacionados con el tratamiento vasodilatador específico empleado en este trastorno podrían reducir el daño causado a los pulmones y la consiguiente hipoxemia grave que se describe en los pacientes con COVID-19.

- **Cambios en la perfusión pulmonar:** se ha descrito una forma atípica de SDRA en los pacientes con COVID-19. Se ha observado una disociación inusual entre las propiedades mecánicas pulmonares (con una distensibilidad casi normal) y la hipoxemia grave⁶, que indica hiperperfusión anormal de áreas no ventiladas como consecuencia del deterioro de la regulación de la perfusión pulmonar y la vasoconstricción hipóxica⁶. La perfusión pulmonar anormal basal presente en los pacientes con HAP podría limitar este desequilibrio brusco de perfusión hacia las áreas no ventiladas. Además, el tratamiento vasodilatador crónico podría prevenir la respuesta de vasoconstricción hipóxica grave. A este respecto, se ha propuesto el empleo de inhibidores de fosfodiesterasa-5 e incluso de antagonistas del calcio como posible tratamiento para la COVID-19, dadas sus propiedades vasodilatadoras, y en la actualidad se está llevando a cabo un ensayo clínico con sildenafil (NCT: 04304313)¹. Así pues, el tratamiento vasodilatador pulmonar de nuestros pacientes podría haber atenuado la vasoconstricción hipóxica y haber favorecido un equilibrio adecuado entre ventilación y perfusión.
- **Efecto protector de los antagonistas de receptores de endotelina (ARE) frente al SDRA:** el SDRA se origina por una respuesta inflamatoria grave, que se produce a través de varios agentes y citocinas con efectos proinflamatorios (factor de necrosis

tumoral, interleucinas o endotelina-1)⁵. Se ha observado que la endotelina-1 interviene tanto en el SDRA como en la HAP⁵. Estudios previos han señalado que los ARE podrían ser útiles en el tratamiento del SDRA, dados sus efectos beneficiosos en los estudios preclínicos experimentales realizados⁵. Siete pacientes (70%) de nuestra cohorte estaban en tratamiento con ARE cuando se les diagnosticó COVID-19, lo que apunta la posibilidad de un efecto beneficioso del bloqueo crónico de la endotelina-1.

El curso clínico de la COVID-19 en nuestra cohorte de pacientes con HAP fue inesperadamente favorable. Esta observación podría explicarse por las peculiaridades fisiopatológicas de la enfermedad o por un efecto protector del tratamiento específico empleado para la HAP. Los tratamientos para la HAP pueden tener también un efecto protector en la COVID-19, aunque solo podrá abordarse mediante ensayos controlados con placebo y aleatorizados.

FINANCIACIÓN

J. Nuche ha recibido una beca predoctoral (Jordi Soler Soler) a través del CIBERCV. P. Escribano Subías ha recibido una beca del Ministerio de Ciencia y Universidades de España para el estudio de las bases moleculares de la hipertensión arterial pulmonar (PI 18/01233). El CNIC cuenta con el apoyo del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), el Ministerio de Ciencia e Innovación de España y la Fundación Pro CNIC, y es un Centro de Excelencia Severo Ochoa (SEV-2015-0505).

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a Carlos Galán-Arriola (CNIC) por el diseño y dibujo de la figura. También quieren dar las gracias a Javier Segovia-Cubero (Hospital Puerta de Hierro, Madrid), Francisco Pastor-Pérez (Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia) y Mercedes Alcalde (Hospital San Pedro, Logroño) por proporcionar las historias clínicas de los pacientes ingresados en sus centros.

Jorge Nuche^{a,b,c,d}, Carmen Pérez-Olivares^b, Teresa Segura de la Cal^b, Carmen Jiménez López-Guarch^{a,b,d}, Fernando Arribas Ynsaurriaga^{ab,d} y Pilar Escribano Subías^{ab,d,*}

^aCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^cCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

^dFacultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: pilar.escribano.subias@gmail.com (P. Escribano Subías).

On-line el 28 de junio de 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronavirus on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
2. Harder EM, Small AM, Fares WH. Primary cardiac hospitalizations in pulmonary arterial hypertension: Trends and outcomes from 2001 to 2014. *Respir Med.* 2020;161:105850.
3. Hemnes AR, Rathinabapathy A, Austin EA, et al. A potential therapeutic role for angiotensin-converting enzyme 2 in human pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51:1702638.
4. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875-879.
5. Araz O. Current Pharmacological Approach to ARDS: The Place of Bosentan. *Eurasian J Med.* 2020;52:81-85.
6. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6825>.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.05.028>
0300-8932/

© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Reducción de los ingresos por infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en Cataluña durante la pandemia de COVID-19



Decrease in ST-segment elevation myocardial infarction admissions in Catalonia during the COVID-19 pandemic

Sr. Editor:

En febrero de 2020, la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) se propagó rápidamente por toda Europa. Dada la inexistencia de un tratamiento farmacológico o de una vacuna para ella, los gobiernos adoptaron medidas denominadas de distanciamiento social para reducir el pico de intensidad de la epidemia. En España, el gobierno emitió un decreto de declaración del estado de alarma el 14 de marzo de 2020.

Para los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), se recomienda el tratamiento de reperfusión mediante intervención coronaria percutánea primaria (ICPp)¹, cuyo beneficio depende del tiempo, de tal manera que un mayor retraso en la intervención se asocia con un peor resultado. En un reciente estudio de las redes de IAMCEST de España, se ha descrito una reducción de los procedimientos de ICPp durante la pandemia de la COVID-19². Nuestro objetivo es evaluar la

reducción de los ingresos por IAMCEST y los cambios en las características de los pacientes, los tiempos de demora y la mortalidad temprana durante las primeras semanas de la pandemia de COVID-19 en Cataluña.

En Cataluña, una comunidad autónoma española con 7,6 millones de habitantes, la atención aguda de los pacientes con IAMCEST se organiza a través de una red regional de 10 hospitales con capacidad para la práctica de ICPp.

El registro Codi IAM recoge los datos de todos los pacientes atendidos por un IAMCEST. El registro pertenece al Consejería de Salud del gobierno catalán y es de cumplimentación obligatoria y objeto de auditorías periódicas. La base de datos cumple con los requisitos éticos y legales para fines de investigación, y todos los procedimientos del estudio se llevaron a cabo de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki.

Se comparó a todos los pacientes con un IAMCEST confirmado atendidos entre el 1 de marzo y el 19 de abril de 2020 con el conjunto de pacientes atendidos en las mismas fechas en 2019.

Los tiempos de demora se definieron según lo establecido en la guía europea¹. La demora del paciente se definió como el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el primer contacto médico. La demora del sistema se definió como el tiempo transcurrido entre el primer contacto y el tratamiento de