

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y SUS VARIABLES PRONOSTICAS VINCULADAS CON SU DESARROLLO EN PACIENTES CRÍTICAMENTE ENFERMOS CON COVID-19

Jorge Andrés Hernández Navas¹

Universidad de Santander, Colombia
jorgeandreshernandez2017@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-5758-5965>

Luis Andrés Dulcey Sarmiento²

Universidad de los Andes, Venezuela
luismedintcol@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9306-0413>

Juan Sebastián Theran León³

Universidad de Santander, Colombia
jtheran554@unab.edu.co
<https://orcid.org/0000-0002-4742-0403>

Jaime Alberto Gómez Ayala⁴

Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia
jgomez608@unab.edu.co
<https://orcid.org/0000-0002-1103-9598>

Valentina Ochoa Castellanos⁵

Universidad de Santander, Colombia
valecastell_12@hotmail.com
<https://orcid.org/0009-0001-5845-6444>

Valentina Hernández Navas⁶

Universidad de Santander, Colombia
valentinahnavas77@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-0057-8227>

Luis Andrés Toscano⁷

Universidad de Santander, Colombia
luisfer10219@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0003-7656-1904>

DOI: 10.37594/saluta.v1i11.1531

Fecha de recepción: 27/10/2024

Fecha de revisión: 20/07/2024

Fecha de aceptación: 01/01/2025

1 Médico investigador. Universidad de Santander, Facultad de Medicina, Bucaramanga, Colombia.

2 Médico especialista en Medicina Interna. Universidad de los Andes, Facultad de Medicina, Mérida, Venezuela.

3 Médico especialista en Medicina Familiar. Universidad de Santander, Facultad de Medicina, Bucaramanga, Colombia.

4 Médico especialista en Medicina Interna. Docente e investigador de la Universidad Autónoma de Bucaramanga, Facultad de Medicina, Colombia.

5 Universidad de Santander. Facultad de medicina, Bucaramanga, Colombia.

6 Estudiante de pregrado. Universidad de Santander, Facultad de Medicina, Bucaramanga, Colombia.

7 Estudiante de pregrado. Universidad de Santander, Facultad de Medicina, Bucaramanga, Colombia.

RESUMEN

La hipertensión pulmonar evaluada mediante ecocardiograma en pacientes con COVID-19 ha sido poco estudiada, y su impacto en los desenlaces clínicos es incierto. El objetivo del estudio fue *“Evaluar la relación entre la probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar y la morbimortalidad en pacientes con COVID-19”* utilizando el índice ROX como predictor. Se realizó un estudio retrospectivo de 306 pacientes con COVID-19 confirmados por pruebas antigénicas o moleculares. Se llevaron a cabo análisis estadísticos que incluyeron Chi-cuadrado, prueba exacta de Fisher, T de Student y Mann-Whitney. El odds ratio (OR) del índice ROX se ajustó por edad y género, presentando intervalos de confianza superiores al 95%. Dentro de los resultados se resalta que los supervivientes mostraron valores más altos de ROX a las 2 horas (5,8) y a las 12 horas (7,8) en comparación con los fallecidos (4,5 y 4,9, respectivamente). El OR del ROX fue 8,5 a las 2 horas y 17,6 a las 12 horas. Se encontró una correlación significativa entre una mayor probabilidad de hipertensión pulmonar y valores bajos del ROX ($p = 0,048$), así como con mayor mortalidad ($p = 0,037$). Los pacientes mayores de 70 años, con más comorbilidades, mostraron menor ROX y mayor mortalidad. Estos hallazgos sugieren que la hipertensión pulmonar podría ser un marcador relevante de gravedad en pacientes con COVID-19, asociándose a peores desenlaces. Conclusiones: Se recomienda ampliar el tamaño de la muestra en futuros estudios para validar estos resultados y mejorar las intervenciones en esta población.

Palabras clave: COVID-19, Hipertensión pulmonar, ecocardiografía.

PULMONARY HYPERTENSION AND ITS PROGNOSTIC VARIABLES LINKED TO ITS DEVELOPMENT IN CRITICALLY ILL PATIENTS WITH COVID-19

ABSTRACT

Pulmonary hypertension assessed by echocardiogram in patients with COVID-19 has been poorly studied, and its impact on clinical outcomes remains uncertain. The objective of the study was to *“Evaluate the relationship between the echocardiographic probability of pulmonary hypertension and morbidity and mortality in patients with COVID-19”* using the ROX index as a predictor. A retrospective study was conducted involving 306 patients with COVID-19 confirmed by antigen or molecular tests. Statistical analyses included Chi-square, Fisher’s exact test, Student’s t-test, and Mann-Whitney test. The odds ratio (OR) for the ROX index was adjusted for age and gender, with confidence intervals exceeding 95%. Among the results, it should be noted that survivors exhibited higher ROX values at 2 hours (5.8) and 12 hours (7.8) compared to those who died (4.5 and 4.9, respectively). The OR for ROX was 8.5 at 2 hours and 17.6 at 12 hours. A significant correlation was found between a higher probability of pulmonary hypertension and lower ROX values ($p =$

0.048), as well as with increased mortality ($p = 0.037$). Patients over 70 years of age with more comorbidities showed lower ROX values and higher mortality rates. These findings suggest that pulmonary hypertension may serve as a relevant marker of severity in patients with COVID-19, correlating with worse outcomes. Conclusions: It is recommended to increase the sample size in future studies to validate these results and enhance interventions in this population.

Keywords: COVID-19, Pulmonary Hypertension, Echocardiography.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el virus del nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que surgió por primera vez en China en diciembre de 2019 y provocó una pandemia mundial¹. Aproximadamente un 10 a 20% de los pacientes ingresados en un hospital requieren de cuidados intensivos, la mayoría de los cuales se someten a ventilación mecánica (VM) por neumonía complicada por hipoxemia grave². La cánula nasal de alto flujo (CNAF) y la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) son tratamientos reconocidos para la insuficiencia respiratoria hipoxémica causada por neumonía adquirida en la comunidad (NAC)³⁻⁴. La CNAF y la CPAP pueden representar una terapia definitiva que evita la VM innecesaria o proporciona un apoyo respiratorio de puente que compensa la necesidad de una VM inmediata, preservando los recursos finitos de cuidados críticos. Sin embargo, los costos del sistema como la CNAF, así como el CPAP y la baja disponibilidad de este en las instituciones de salud de los países en vías de desarrollo obligan a considerar el uso de otros dispositivos como la mascarilla con reservorio, o tipo Hudson en los pacientes que presentan hipoxemia refractaria a los sistemas de bajo flujo. La relación del índice de saturación de oxígeno (ROX) se utiliza para predecir el fracaso de la CNAF en el tratamiento de la NAC⁵⁻⁶⁻⁷. Hay pocos datos publicados que describan la relación entre el índice ROX y la probabilidad de hipertensión pulmonar en términos de sobre vida y pronóstico en una cohorte suramericana basado en estudios de otras latitudes⁸.

OBJETIVO

El objetivo principal fue evaluar el papel de la probabilidad de hipertensión pulmonar ecocardiográfica y su vinculación con la morbilidad y mortalidad, de acuerdo al índice ROX, en pacientes con infección por COVID-19.

Este estudio cumplió con las normas éticas internacionales establecidas en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética correspondiente. El acta del Comité de Ética de la Universidad de los Andes fue aprobada el 25 de mayo de 2021.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en individuos con COVID-19 confirmado mediante pruebas moleculares o antigénicas, atendidos en unidades de cuidados intermedios o intensivos de una institución de salud en Suramérica entre julio de 2020 y enero de 2021.

Criterios de selección:

- Pacientes mayores de 18 años ingresados a cuidados intermedios o intensivos.
- Aquellos que aceptaron participar en el estudio.
- Recibieron mascarilla con reservorio o Hudson, CPAP o ventilación mecánica.

Se excluyeron pacientes embarazadas, pediátricos y aquellos que negaron su participación.

De los 405 pacientes hospitalizados, 306 (76%) fueron elegibles para el uso de mascarilla con reservorio, Hudson o CPAP según la indicación médica. De estos, 259 (85%) recibieron solo mascarilla, mientras que 47 (15%) combinaron CPAP.

Variables:

- Género
- Grupos etarios (<60, 60-70, >70 años)
- Índice de comorbilidades de Charlson (<1, entre 1 y 4, >4 comorbilidades)
- PAFI (relación PaO_2/FiO_2)
- Índice ROX: desarrollado por Roca y colaboradores, mide la saturación de oxígeno, la fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) y la frecuencia respiratoria. Un $ROX \geq 4,88$ predice menor probabilidad de requerir ventilación mecánica (VM).

Se inició con un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas. Las cualitativas se analizaron mediante frecuencias y porcentajes; las cuantitativas, mediante media, mediana, moda y desviación estándar. La probabilidad de hipertensión pulmonar se evaluó con el sistema Echopack de General Electric, aunque sin confirmación mediante cateterismo cardíaco derecho, que es el gold standard para este diagnóstico. Además, se desconocía si los pacientes tenían antecedentes de hipertensión pulmonar, lo que constituye una limitación del estudio.

Dado que cada tipo de hipertensión pulmonar tiene un abordaje diferente, la inclusión sin diferenciación puede afectar los resultados. Esto debe considerarse en futuros estudios.

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se compararon mediante Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher, y

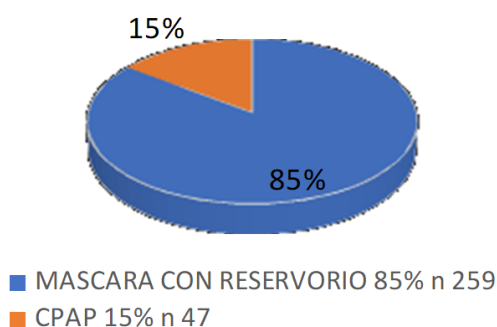
las cuantitativas con la prueba T de Student o Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor $p < 0,05$. Las curvas ROC permitieron evaluar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos en relación con el requerimiento de soporte ventilatorio. Para el análisis se utilizó SPSS (versión 25).

RESULTADOS

La mayoría de las personas que recibieron mascarilla con reservorio, o tipo Hudson o CPAP experimentaron resultados graves, definidos como mortalidad o VM a los 30 días de seguimiento, para ventilación mecánica (137/306, 45%) y para mortalidad (96/137, 70%) en el caso de los pacientes que requirieron de soporte ventilatorio, Ver figura 1.

Figura 1. Porcentajes de uso de mascarilla con reservorio, o tipo Hudson y de CPAP de los pacientes ingresados en el estudio.

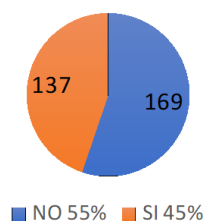
MANEJO EN UCI COVID 19



La figura 2 muestra el requerimiento de soporte ventilatorio invasivo en seguimiento a 30 días.

Figura 2. Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo en el seguimiento a 30 días.

REQUERIMIENTO DE VENTILACION MECANICA INVASIVA A 30 DIAS



La figura 3 muestra el Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo y mortalidad a 30 días de seguimiento.

Figura 3. Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo y mortalidad a 30 días de seguimiento.

SUPERVIVENCIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES (n 96/137) BAJO VENTILACION MECANICA A 30 DIAS

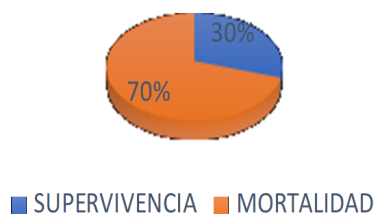


Tabla 1. Características demográficas y índice de Charlson, así como PAFI de la población estudiada.

Variable
Total en número de pacientes
306 (n)
Edad en años y medias
59 (53 – 75)
Genero
Masculino 77,77 % - Femenino 22,22 %
Índice de comorbilidades de Charlson
Menos de 1 n 89/306, (29,08%)
Entre 1 y 4 n 167/306 (54,57%)
Mas de 4 n 50/306, (16,33%)
PAFI al ingreso
101.7 mm Hg (65.4 – 187.3)
Comorbilidades Respiratorias
Asma n 38/306 (%)
EPOC n 65/306 (%)
Patologías cardiovasculares
Insuficiencia cardiaca n 69/306 (22,5%)
Hipertensión n 108/306 (35,29%)
Cardiopatía isquémica n 57/306 (18,6%)
Diabetes n 73/306 (23,85%)

Obesidad n 38/306 (12,41%)
Neoplasias n 7/306 (2,28%)
Enfermedad Neurológica n 47/306 (15,35%)
VIH-SIDA n 9/306 (2,94%)

Para las personas ingresadas, la mediana de los índices ROX tanto en fallecidos como supervivientes a las 2 horas fueron (4,5 (3,6 - 5,6) frente a 5,8 (4.7 - 6.9), $p < 0.001$) y a las 12 horas (4.9 (3.8 - 6.0) vs 7.8 (5.2 - 8.7), $p = < 0.001$).

Tabla 2. Mediana y desviaciones estándar del índice de ROX en fallecidos y supervivientes a las 2 y 12 h de ingreso.

Variable	Supervivientes (mediana y desviaciones estándar)	Fallecidos (mediana y desviaciones estándar)
ROX a las 2 h	5,8 (4.7 - 6.9)	(4,5 (3,6 - 5,6)
ROX a las 12 h	7.8 (5.2 - 8.7)	(4.9 (3.8 - 6.0)
Valor estadístico	$p < 0.001$	$p < 0.001$

La tabla 2 refleja los valores de los índices de ROX ajustados por edad y sexo a las 2 horas (OR 8,5, IC 2,0 - 91,4) y 12 horas (OR 17,6, IC 2,8 - 93,6) después del inicio de la mascarilla con reservorio, o tipo Hudson.

Tabla 3. Índice ROX ajustado por edad y genero a las 2 y 12 h de ingreso del paciente con su correspondiente odds ratio.

Variable	Odds Ratio	Análisis Estadístico
Índice ROX a las 2 h	8,5, IC (2,0 - 91,4)	($p < 0.001$)
Índice ROX a las 12 h	17,6, IC (2,8 - 93,6)	($p < 0.001$)

El Índice ROX menor que 4.88 a las 2 horas después del inicio de la mascarilla con reservorio, o tipo Hudson, mostro los resultados en cuanto a odds ratio reflejados en la tabla 3.

Figura 4. Valor predictivo del índice ROX a las 2 y 12 h en fallecidos y supervivientes.

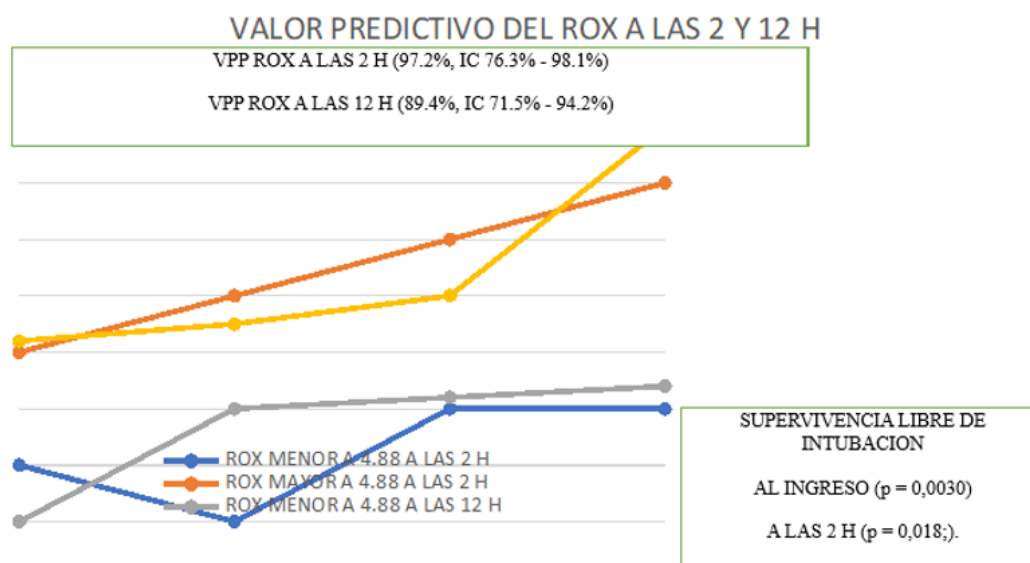


Tabla 4. Correlación entre los grupos etarios, índice ROX y mortalidad acumulada de los pacientes ingresados en el estudio.

Grupo etario	Índice de ROX	Mortalidad	Valor estadístico
Menores de 60 años (n) 148 (48%)	4.98 (4.62-6.8)	32%	p> 0,001
Entre 60 y 70 años (n) 117 (38%)	4.32 (3.8-5.2)	57%	p> 0,001
Mayores de 70 años (n) 41 (14%)	3.88 (3.1-4.2)	84%	p> 0,001

La tabla 4 refleja los valores del índice de ROX y la correlación estadística con los porcentajes de mortalidad encontrados.

Tabla 5. Correlación entre probabilidad de hipertensión pulmonar e índice ROX y mortalidad acumulada de los pacientes ingresados en el estudio.

Probabilidad de hipertensión pulmonar	Índice de ROX	Mortalidad	Valor estadístico
Baja	5.42 (3.54.-6.5)	9%	p= 0,075
Moderada	4,2. (3.1-5.3)	21%	p= 0,068
Alta	2.88 (2.43-3.33)	64%	p= 0,037

DISCUSIÓN

En nuestro estudio existió una mayor frecuencia de COVID-19 en el género masculino (78%) en relación al femenino (22%). La principal comorbilidad fue hipertensión (n 108/306, 35,29%), en segundo lugar, diabetes (n 73/306, 23,85%) y en tercer lugar, insuficiencia cardíaca (n 69/306, 22,5%). Neoplasias y VIH-SIDA fueron las menos frecuentes.

Se encontró que los valores del índice de ROX fueron mayores en el grupo de supervivientes a las 2 h (5,8 [4,7 - 6,9]), en relación al grupo de los fallecidos (4,5 [3,6 - 5,6]). Igualmente, a las 12 h, los valores fueron mayores en el grupo de supervivientes (7,8 [5,2 - 8,7]) en relación a los fallecidos (4,9 [3,8 - 6,0]). El valor predictivo negativo del índice ROX a las 2 h fue del 97,2% (IC 76,3% - 98,1%) y a las 12 h fue del 89,4% (IC 71,5% - 94,2%).

El odds ratio ajustado por edad y género del índice ROX fue a las 2 h de 8,5 (IC 2,0 - 91,4) y a las 12 h de 17,6 (IC 2,8 - 93,6). Se observó que la mortalidad acumulada en los mayores de 70 años dobla a la de los menores de 60 años, dato concordante con otros estudios realizados. El índice de comorbilidades de Charlson demostró que tener un mayor número de comorbilidades incrementaba la mortalidad.

El índice ROX menor que 4,88 a las 2 horas después del inicio de la mascarilla con reservorio o tipo Hudson, tuvo el valor predictivo más alto para el resultado severo (97,2%, IC 76,3% - 98,1%) de las variables respiratorias analizadas.

Para las personas que recibieron también CPAP, un índice de ROX menor de 4,88 fue un fuerte predictor de complicaciones con un resultado severo, así como de mortalidad. El uso del índice ROX sobre la base de la idoneidad ha sido ampliamente utilizado incluso en entornos de altos recursos.

Es fundamental explorar el papel y los resultados de la mascarilla con reservorio o tipo Hudson y CPAP en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipoxémica por COVID-19 en pacientes que presentan riesgo de fallo ventilatorio.

Como se esperaba, las personas con mayor mortalidad eran quienes superaban los 70 años en comparación con los menores de 60 años ($p > 0,001$), siendo los primeros más frágiles y con mayores comorbilidades.

Para los pacientes que recibieron mascarilla con reservorio o tipo Hudson, la supervivencia

libre de intubación se redujo significativamente para las personas con índice ROX inferior a 4,88 en el momento de su cálculo ($p = 0,0030$) y a las 2 horas ($p = 0,018$).

En la tabla 5, al realizar la correlación entre la probabilidad de hipertensión pulmonar e índice ROX con la mortalidad acumulada de los pacientes ingresados en el estudio, se apreció correlación estadística entre valores más bajos del índice ROX y valores de alta probabilidad de hipertensión pulmonar ($p = 0,048$), así como mayor mortalidad ($p = 0,037$).

CONCLUSIÓN

El índice ROX (IROX), que combina la oxigenación y el trabajo respiratorio, se presenta como un predictor útil del fracaso respiratorio y la mortalidad en pacientes con COVID-19, especialmente aquellos que utilizan mascarillas con reservorio. Los hallazgos revelaron una correlación significativa entre niveles bajos del índice ROX, mortalidad y mayor frecuencia de comorbilidades, subrayando la fragilidad de estos pacientes.

A pesar de su carácter retrospectivo y unicéntrico, el estudio respalda la utilidad de la ecocardiografía y sugiere la necesidad de realizar investigaciones prospectivas ajustadas a la realidad nacional y regional. Estas futuras investigaciones son esenciales para mejorar la estratificación del riesgo y la toma de decisiones en el manejo de la insuficiencia respiratoria por COVID-19.

En este estudio retrospectivo que evaluó la relación entre la hipertensión pulmonar y la morbimortalidad en pacientes con COVID-19, se siguieron las directrices de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Todos los datos fueron obtenidos de registros clínicos de pacientes diagnosticados con COVID-19 a través de pruebas antigénicas o moleculares, garantizando que no se realizó intervención directa en los participantes. Se aseguró que todos los individuos incluidos en el análisis eran conscientes de la finalidad de la investigación y que su participación se basó en un consentimiento informado, cuando aplicable. Asimismo, se buscó la aprobación del Comité de Ética de la institución correspondiente para asegurar que no existiera riesgo potencial para los pacientes y se garantizó el anonimato y la confidencialidad de la información recolectada. Estos principios éticos son cruciales para salvaguardar los derechos y el bienestar de los participantes en estudios de investigación clínica.

Contribución de los autores: Las distintas fases de la investigación fueron realizadas por los autores, que contribuyeron de igual forma en todo el manuscrito.

Fuente de financiamiento: Se trabajó con recursos propios de los autores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chen, Y., Zhong, B., Jiang, Q., Chen, Y., He, W., Lai, N., Zhou, D., He, J., Yao, Y., Shen, Y., Li, J., Yang, J., Zhang, Z., Ma, R., Wang, J., & Liu, C. (2022). The impact of the COVID-19 pandemic on the care of pulmonary hypertension patients outside the Hubei province in China. *Pulmonary circulation*, 12(3), e12130. <https://doi.org/10.1002/pul2.12130> [14]
- Eroume À Egom, E., Shiwani, H. A., & Nouthé, B. (2022). From acute SARS-CoV-2 infection to pulmonary hypertension. *Frontiers in physiology*, 13, 1023758. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1023758> [4]
- Godinas, L., Iyer, K., Meszaros, G., Quarek, R., Escribano-Subias, P., Vonk Noordegraaf, A., Jansa, P., D'Alto, M., Luknar, M., Milutinovic, S., Belge, C., Sitbon, O., Reis, A., Rosenkranz, S., Pepke-Zaba, J., Humbert, M., & Delcroix, M. (2021). PH CARE COVID survey: an international patient survey on the care for pulmonary hypertension patients during the early phase of the COVID-19 pandemic. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 196. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-01752-1> [6]
- Halawa, S., Pullamsetti, S. S., Bangham, C. R. M., Stenmark, K. R., Dorfmueller, P., Frid, M. G., Butrous, G., Morrell, N. W., de Jesus Perez, V. A., Stuart, D. I., O'Gallagher, K., Shah, A. M., Aguib, Y., & Yacoub, M. H. (2022). Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: a global perspective. *Nature reviews. Cardiology*, 19(5), 314–331. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00640-2> [1]
- Hinojosa, W., Cristo-Ropero, M. J., Cruz-Utrilla, A., Segura de la Cal, T., López-Medrano, F., Salguero-Bodes, R., Pérez-Olivares, C., Navarro, B., Ochoa, N., Arribas Ynsurriaga, F., & Escribano-Subias, P. (2022). The impact of COVID-19 pandemic on pulmonary hypertension: What have we learned?. *Pulmonary circulation*, 12(4), e12142. <https://doi.org/10.1002/pul2.12142> [10]
- Kumar, R., Aktay-Cetin, Ö., Craddock, V., Morales-Cano, D., Kosanovic, D., Cogolludo, A., Perez-Vizcaino, F., Avdeev, S., Kumar, A., Ram, A. K., Agarwal, S., Chakraborty, A., Savai, R., de Jesus Perez, V., Graham, B. B., Butrous, G., & Dhillon, N. K. (2023). Potential long-term effects of SARS-CoV-2 infection on the pulmonary vasculature: Multilayered cross-talks in the setting of coinfections and comorbidities. *PLoS pathogens*, 19(1), e1011063. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1011063> [3]
- Mamzer, A., Waligora, M., Kopec, G., Ptaszynska-Kopczynska, K., Kurzyna, M., Darocha, S., Florczyk, M., Mroczek, E., Mularek-Kubzdela, T., Smukowska-Gorynia, A., Wrotynski, M., Chrzanowski, L., Dzikowska-Diduch, O., Perzanowska-Brzeszkiewicz,

- K., Pruszczyk, P., Skoczylas, I., Lewicka, E., Blaszcak, P., Karasek, D., Kusmierczyk-Droszcz, B., ... Kasprzak, J. D. (2022). Impact of the COVID-19 Pandemic on Pulmonary Hypertension Patients: Insights from the BNP-PL National Database. *International journal of environmental research and public health*, 19(14), 8423. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148423> [7]
- Mishra, A., Lal, A., Sahu, K. K., George, A. A., Martin, K., & Sargent, J. (2020). An Update on Pulmonary Hypertension in Coronavirus Disease-19 (COVID-19). *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*, 91(4), e2020155. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i4.10698> [15]
 - Montani, D., Certain, M. C., Weatherald, J., Jaïs, X., Bulifon, S., Noel-Savina, E., Nieves, A., Renard, S., Traclet, J., Bouvaist, H., Riou, M., de Groote, P., Mocerri, P., Bertoletti, L., Favrolt, N., Guillaumot, A., Jutant, E. M., Beurnier, A., Boucly, A., Ebstein, N., ... French PH Network PULMOTENSION Investigators (2022). COVID-19 in Patients with Pulmonary Hypertension: A National Prospective Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 206(5), 573–583. <https://doi.org/10.1164/rccm.202112-2761OC> [2]
 - Oliveira, R. K. F., Nyasulu, P. S., Iqbal, A. A., Hamdan Gul, M., Ferreira, E. V. M., Leclair, J. W., Htun, Z. M., Howard, L. S., Mocumbi, A. O., Bryant, A. J., Tamuzi, J. L., Avdeev, S., Petrosillo, N., Hassan, A., Butrous, G., & de Jesus Perez, V. (2022). Cardiopulmonary disease as sequelae of long-term COVID-19: Current perspectives and challenges. *Frontiers in medicine*, 9, 1041236. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.1041236> [5]
 - Schmidt, K. H., Milger, K., Pausch, C., Huscher, D., Pittrow, D., Grünig, E., Staehler, G., Gall, H., Distler, O., Skowasch, D., Halank, M., Wilkens, H., Held, M., Klose, H., & Hoeper, M. M. (2023). Trends in COVID-19-associated mortality in patients with pulmonary hypertension: a COMPERA analysis. *The European respiratory journal*, 61(4), 2202440. <https://doi.org/10.1183/13993003.02440-2022> [11]
 - Shibata, S., Arima, H., Asayama, K., Hoshida, S., Ichihara, A., Ishimitsu, T., Kario, K., Kishi, T., Mogi, M., Nishiyama, A., Ohishi, M., Ohkubo, T., Tamura, K., Tanaka, M., Yamamoto, E., Yamamoto, K., & Itoh, H. (2020). Hypertension and related diseases in the era of COVID-19: a report from the Japanese Society of Hypertension Task Force on COVID-19. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*, 43(10), 1028–1046. <https://doi.org/10.1038/s41440-020-0515-0> [8]
 - Singh, S. J., Baldwin, M. M., Daynes, E., Evans, R. A., Greening, N. J., Jenkins, R. G., Lone, N. I., McAuley, H., Mehta, P., Newman, J., Novotny, P., Smith, D. J. F., Stanel, S., Toshner, M., & Brightling, C. E. (2023). Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. *The Lancet*.

Respiratory medicine, 11(8), 709–725. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00159-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00159-5) [12]

- Wieteska-Milek, M., Kuśmierczyk-Droszcz, B., Betkier-Lipińska, K., Szmit, S., Florczyk, M., Zieliński, P., Hoffman, P., Krzesiński, P., & Kurzyna, M. (2023). Long COVID syndrome after SARS-CoV-2 survival in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation*, 13(2), e12244. <https://doi.org/10.1002/pul2.12244> [13]
- Zhou, C. Y., Sahay, S., Shlobin, O., Soto, F. J., Mathai, S. C., Melendres-Groves, L., Mullin, C. J., Levine, D. J., Kay, D., Highland, K., Bossone, E., Poms, A., Memon, H., Balasubramanian, V., Farmer, M. J. S., Rahaghi, F., & Elwing, J. M. (2023). Effects of COVID-19 pandemic on the management of pulmonary hypertension. *Respiratory medicine*, 206, 107061. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2022.107061> [9]