

Boletín N° 3



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

COVID-19



EN ESTE NÚMERO:

- Nota editorial
- Agradecimiento
- Oscar Urenda y Roberto Torrez paradigmas de la salud
- Homenaje a Ramiro Alvarado
- La ética en el periodismo y los agentes de comunicación en salud
- Salud Pública y Pandemia
- Perspectiva Sistémica de la Pandemia del COVID-19

¿Es el virus una entidad?

- **El COVID-19 y las complicaciones pulmonares**
- El famoso dióxido de cloro
- Las investigaciones en tiempos de COVID-19 y los grupos vulnerables

Los análisis y opiniones contenidos en los artículos del presente boletín, son de responsabilidad exclusiva de sus autores, y pueden o no ser coincidentes con nuestra línea editorial, en resguardo pleno de la

libertad de opinión

Directiva

Dr. Javier Luna Orosco Eduardo
Coordinador CNB
Dra. Ingrid Melgarejo Pomar
Coordinadora CEI-CNB
Dra. Shirley Pasquier Palenque
Secretaria Académica CEI—CNB

Membresía CEI—CNB

La Paz

Dra. Elfride Balanza Erquicia
Dra. Lizeth Torres Colmena
Dra. Jaqueline Cortes G.
MsC. Pamela Durán T.
Lic. Pablo Almaraz

Membresía CEI—CDB

Cochabamba

Msc. Consuelo Avilés Estrada
Coordinadora
Msc. Elizabeth Avilés Estrada
Comisión de Investigación
Ph. D. Miguel Manzanera sj.
Asesor
Ph D. Luis Alberto Vaca Cuellar Mgr.
Dieter Fernando Sejas López Mgr.
Roxana María Viruez Valverde Mgra.
Lizeth Lourdes Arias López Mgr. José
Antonio Rivera Santivañez

Membresía CEI—CDB

Chuquisaca

Cra. Shirley Pasquier Palenque
Coordinadora CEI—CDB
Lic. José Renán Martínez.
Dr. Miguel Ángel Espada
Lic. Adalberto Cámara
Dra. Sonia Serrudo
Dra. Laydi Lazcano

EL COVID-19 Y LAS COMPLICACIONES PULMONARES: NEUMÓLISIS Y BAJA TOLERANCIA A LA HIPOXIA

Gustavo Zubieta-Calleja & Natalia Zubieta-DeUrioste
Instituto Pulmonar y Patología en la Altura - IPPA
La Paz, Bolivia

Uno de los impactos más dramáticos del COVID-19 es el compromiso pulmonar, muy poco comprendido hasta el momento. La hipoxia crítica en la enfermedad multifacética COVID-19, es mortal. Los tratamientos virales ineficaces, la ausencia de una vacuna y una mala comprensión de la hipoxia, persisten. Inicialmente se consideró el uso de ventiladores por la presencia de “neumonía” por SARS (Síndrome Agudo Respiratorio Severo). Sin embargo, el 88,1% de los casos con ventiladores en Nueva York sucumbió(1). Una incidencia más baja del COVID-19 en la altura puede deberse al clima seco, menor humedad con radiación ultravioleta extrema en verano, mayor distancia inter-molecular por la baja presión atmosférica(2) y a características fisiológicas de los habitantes de la altura como la expresión reducida del receptor ACE2(3).

La hipoxia y la insuficiencia respiratoria aguda severa con «jadeo» observadas en las etapas finales, simularían un edema agudo pulmonar de altura (EAPA)(4). Sin embargo, el EAPA es reversible en pocos días y no deja secuelas. Por el contrario, el Cov-2 induce una rápida destrucción alveolo-capilar denominada por primera vez hace un par de semanas en una conferencia en la India por nosotros, como “Neumólisis” (neumo = pulmón, lisis= destrucción), asociada a inflamación, compromiso inmunológico severo e hipoxia. Se diferencia de los 3 tipos de neumonía: bronco-neumonía (estafilococos áureos), neumonía lobar (estreptococos pneumoniae), y neumonía intersticial (viral - mycoplasma), porque en estas existe un proceso inflamatorio en respuesta a la agresión bacteriana o viral pero el parénquima pulmonar en su mayoría queda indemne.

La hipoxia normalmente induce una regulación positiva del cuerpo carotideo de la expresión del receptor AT1, aumentando la respuesta a la angiotensina II(5). Sin embargo, los receptores ACE2 bloqueados por CoV-2 como su puerto de entrada, podrían disminuir la producción de angiotensina II. De este modo, el umbral de detección de la hipoxia a nivel del cuerpo carotideo se ve afectado. Esto podría “adormecer” su respuesta compensatoria neumo-cardio-vascular normal. Podría producirse una rápida progresión a hipoxia extrema en COVID-19, sin dificultad respiratoria inicial y consecuente muerte súbita.

Siguiendo esta hipótesis, los pacientes inicialmente asintomáticos de COVID-19 con baja oximetría de pulso (< 90% al nivel del mar y < 80% en La Paz a 3.600m) pueden diagnosticarse incluso antes del aumento de la temperatura corporal. El tratamiento temprano podría evitar la progresión. Se recomienda el uso de la oximetría de pulso en los lugares públicos. Los residentes de La Paz-Bolivia (3,100 - 4,100m) viven con niveles de hipoxia hipobárica perfectamente tolerables (SpO2 = 90%; normalmente 98% a nivel del mar) con una Hb promedio de 16g/dl en hombres y 14g/dl en mujeres. Cabe destacar que a nivel del mar un SpO2 <90% (incluso con FIO2 60%) en pacientes con COVID-19 da lugar a la intubación y uso de ventiladores.



Fig. 1. Imágenes de TAC de tórax mostrando la pneumólisis en el COVID, donde se aprecian zonas veladas muy irregulares, que posteriormente darán curso a una “cicatrización” con la formación de fibrosis pulmonar y poli-eritrocitemia compensatoria resultante. También se aprecian áreas circundantes que corresponderían a la inflamación y un cierto grado de edema, que posteriormente se reabsorben y evolucionan favorablemente (Imágenes cortesía de Centro Especializado de Tomografía).

La hipoxia extrema en el COVID-19 es similar a una exposición aguda a la cima del Monte Everest a 8842 metros sobre el nivel del mar. Este es el nivel máximo de altura tolerable para el ser humano. En el montañismo requiere una adecuada adaptación basada en ascenso gradual en etapas, tomando aproximadamente 1 mes y medio. En contraste en el COVID, inicialmente, la curva de disociación del oxígeno proporciona el oxígeno requerido con leve aumento de la ventilación y regulación de la presión parcial arterial del anhídrido carbónico (PaCO_2).

A medida que progresa la neumólisis, el CO_2 que es 20 veces más difusible que el oxígeno, puede ser eliminado al principio. Sin embargo, eventualmente aumenta la PaCO_2 , y con un recuento bajo de hemoglobina (debido a una anemia concurrente, o previa), se produce dificultad respiratoria y “jadeo”. Las dos variables fundamentales de la tolerancia a la hipoxia = $(\text{Hb} / \text{PaCO}_2) \times 3.01$, se ven comprometidas. La hemoglobina disminuye y la PaCO_2 aumenta, i.e. en sentido contrario a los mecanismos óptimos esperados para el mantenimiento de la vida en condiciones hipóxicas(6). En la enfermedad avanzada, la tolerancia a la hipoxia disminuye rápidamente y se produce la muerte.

Los procesos de inflamación crónica y las condiciones subyacentes, incluso en las personas “aparentemente saludables”, determinan una capacidad sobre-reactiva de producir abundancia de marcadores inflamatorios. El compromiso endotelial debido a la unión del ACE2 por el CoV-2 podría conducir a la agregación de plaquetas en ese sitio dando como resultado la formación de trombos.

Tratamiento propuesto

Ante sospecha de COVID-19, proponemos la administración inmediata de eritropoyetina (estimulador del Oxido

Nitroso NO, potente vasodilatador, eritropoyético y protector neuro-muscular) y/o transfusión de sangre, asociada a la administración de oxígeno si la SpO₂ es < 80% en la altura (< 90% a nivel del mar), lo que aumenta la reserva de oxígeno de la hemoglobina. La administración temprana de oxígeno puede evitar la formación de un edema de tipo EAPA (in-situ) debido a la hipoxia aguda. También es importante la rehidratación oral y administración temprana diaria de Acido Acetil Salicílico, (como anti-inflamatorio, analgésico, antipirético y anti-agregante plaquetario). En la altura, según nuestra experiencia, el uso de la eritropoyetina (EPO) mejora la calidad de vida en los pacientes con fibrosis pulmonar o en las alteraciones ventilatorias centrales. La EPO administrada en un paciente con COVID-19 a nivel del mar resultó favorable (7). Por ello, se han propuesto este tipo de tratamientos innovativos y de gran importancia para mejorar la supervivencia de los pacientes en las UCIs(8,9).

Los pacientes con “poliglobulia”, “eritrocitosis excesiva” o enfermedad de montaña crónica (términos inadecuados) viven con enfermedades pulmonares y cardíacas hipóxicas en la altura. El Prof. Dr. Gustavo Zubieta-Castillo descartó toda esa terminología y la denominó con la expresión precisa y exacta “poli-eritrocitemia” (poli=muchos, eritrocit = glóbulos rojos, emia = en la sangre)(10).

En esta emergencia mundial, todos debemos trabajar mancomunadamente en pos de lograr mayor precisión en torno a todo lo que se viene haciendo. Las actuales circunstancias del COVID-19 permanecen igual o peor que al principio, pese a todos los esfuerzos, por múltiples factores que merecen ser identificados y analizados, más allá de lo que se repite todos los días.

Finalmente, sugerimos el uso de “trajes” de tipo astronauta de respiración con circuito abierto con aire inhalado muy bien filtrado, para volver al trabajo. Si se los construye masivamente a precios bajos, la economía podría recuperarse hasta que se produzca la inmunidad.

REFERENCIAS

1. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama*. 2020. Epub 2020/04/23. doi: 10.1001/jama.2020.6775. PubMed PMID: 32320003.
2. Zubieta-Calleja G. The advantages of ultraviolet radiation in controlling the coronavirus at high-altitude. *La Razon*. 2020; http://altitudeclinic.com/blog/2020/04/u_v-radiation-covid-2-at-high-altitude/.
3. Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduan F, Carvajal- Rodriguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Resp Physiol and Neurobiol*. 2020; in press.
1. Zubieta-Calleja GR, Zubieta-DeUrioste N, Venkatesh T, Das K, Soliz J. COVID-19: Multiple Diseases Simulating Extreme High-Altitude Exposure? Oxygen Transport Physiology and Scarce Need of Ventilators; *Andean Condor's-Eye-View* 2020; DOI: 10.20944/PREPRINTS202005.0085.V1. Manuscript submitted for publication.
2. Fung M. The role of local renin-angiotensin system in arterial chemoreceptors in sleep- breathing disorders. *Frontiers in Physiology*. 2014;5:336. Epub 2014/09/25
3. Zubieta-Calleja G, Ardaya G, Zubieta-DeUrioste N, Paulev, P.E., Zubieta-Castillo G. Tolerance to Hypoxia.

<https://zunivnet/pub/TolerancetoHypoxiaFiziolpdf> 2012.

Hadadi A, Mortezaadeh M, Kolaheouzan K, Alavian G. Does recombinant human Erythropoietin administration in critically ill COVID-19 patients have miraculous therapeutic effects? *Journal of Medical Virology*. 2020. Epub 2020/04/10. doi: 10.1002/jmv.25839. PubMed PMID: 32270515.

Ehrenreich H, Weissenborn K, Begemann M, Busch M, Vieta E, Miskowiak KW. Erythropoietin as candidate for supportive treatment of severe COVID-19. *Mol Med* 2020; DOI: 10.1186/s10020-020-00186-y.

Soliz J, Schneider-Gasser EM, Arias-Reyes C, Aliaga-Raduan F, Poma-Machicao L, Zubieta-Calleja G, et al. Coping with hypoxemia: Could erythropoietin (EPO) be an adjuvant treatment of COVID-19? *Respir Physiol Neurobiol* 2020; ; DOI: 10.1016/j.resp.2020.103476.

Zubieta-Castillo GR, Zubieta-Calleja GR, Zubieta-Calleja L. Chronic mountain sickness: The reaction of physical disorders to chronic hypoxia. *J Physiol Pharmacol* 2006; PMID: 17072074.
