

## **COVID-19: Hipoxia, inflamación y respuesta inmune**

Los coronavirus son una extensa familia de virus que pueden causar enfermedades tanto en animales como en humanos. En los humanos, varios coronavirus causan infecciones respiratorias que pueden ir desde el resfriado común hasta enfermedades más graves como el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y el síndrome respiratorio agudo severo (SRAS).

La COVID-19 es la enfermedad infecciosa causada por el coronavirus que se ha descubierto más recientemente y ha sido declarada pandemia y emergencia mundial por la OMS.

Los reportes más recientes, realizados en Wuhan, el epicentro del brote, demostraron que las manifestaciones clínicas de la infección son la fiebre, la tos y la disnea con evidencia radiológica de neumonía viral (MacLaren, 2020). Aproximadamente 15 a 30% de los pacientes desarrolla síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Las guías de la OMS de recomendaciones generales para el tratamiento del SDRA incluyen el manejo de los pacientes con hipoxemia refractaria respiratoria, para los que recomienda las membranas de oxigenación extracorpórea como recurso terapéutico (MacLaren, 2020).

El virus puede causar la muerte a través de una falla progresiva respiratoria hipoxémica, una falla multiorgánica refractaria o complicaciones tales como una falla cardíaca isquémica. La necesidad de membranas de oxigenación extracorpórea es una decisión complicada cuando el recurso es limitado para la demanda alta de esta pandemia con gran transmisibilidad. Muchas veces es administrada a casos innecesarios en detrimento de los casos más agudos y graves. La evaluación del riesgo beneficio es constante y depende de muchos factores.

Las tomografías computarizadas de pulmones en pacientes con COVID-19 diagnosticado mostraron una enfermedad progresiva del espacio aéreo que representa radiológicamente la barrera de difusión al oxígeno. Es así como la hipoxia juega un rol significativo en el progreso de la enfermedad, que desarrolla su curso hasta en 10 semanas, con el pico aproximadamente en el día 10 en pacientes que lograron recuperarse de la falla hipoxémica respiratoria (Li, 2020; Pan, 2020).

Cuando COVID 19 infecta el tracto respiratorio alto y bajo, causa un síndrome leve o alto respiratorio con consecuente liberación de citoquinas inflamatorias, incluyendo a las interleuquinas (IL)-1b y IL-6. La unión del COVID-19 al receptor Toll like (TLR) causa la liberación de pro-IL-1b, que es escindido por la caspasa-1, seguido de la activación del inflamosoma con producción de IL-1b como principal mediador de la inflamación pulmonar, fiebre y fibrosis (Conti, 2020; Li, 2020).

Así, estudios recientes han demostrado que la supresión de las interleuquinas proinflamatorias IL-1 y IL-6 ha demostrado tener efectos terapéuticos en muchas enfermedades inflamatorias incluyendo las infecciones virales. Más aún, la supresión de IL-1b por IL-37 en el estado inflamatorio inducido por COVID-19 puede tener un nuevo efecto terapéutico en estudio aún desconocido pero muy prometedor. Lo mismo ocurre con la IL-38 que también es estudiada como potencial estrategia terapéutica para esta enfermedad (Conti, 2020; Li 2020).

Así, conocer y controlar la respuesta inmune generada y la cascada inflamatoria que desencadena el coronavirus es esencial para el control y la eliminación de la infección por coronavirus. Un mal ajuste de esta respuesta inmune en el momento de la infección puede resultar en inmunopatología, inflamación y deterioro del intercambio gaseoso pulmonar que lleva a la hipoxia.

A su vez, la hipoxia pulmonar y sistémica retroalimenta la inflamación exacerbada en esta infección, ya que se produce la disfunción de los efectores de la resolución de la inflamación (en el complejo de inflamosoma), como lo es principalmente la mitocondria. La misma es productora de especies reactivas de oxígeno necesarias para regular el proceso inflamatorio y fortalecer el *clearance* de las noxas a través del estallido respiratorio mediado por macrófagos y monocitos en la primera línea de defensa (Weinber, 2015; Hurst, 2012).

### **Potencial rol de la Oxigenación Hiperbárica**

El oxígeno hiperbárico produce un aumento en la oxigenación pulmonar. En la cascada de oxígeno y la fase ventilatoria de la terapia de oxigenación hiperbárica (TOHB), el alveolo pulmonar es el órgano directo de contacto y principal receptor de la hiperoxia (Jain, 2017). En el intercambio alveolar con TOHB, la presión parcial de

oxígeno se encuentra aumentada incluso cuando es bajo el shunt pulmonar y es muy útil, excepto en pacientes con obstrucción severa crónica donde el intercambio se ve interrumpido y existe un riesgo de desarrollar hipercapnia. TOHB no altera la función pulmonar. Incluso en un estudio prospectivo en individuos sanos, no hubo cambios significativos en el volumen expiatorio forzado (FEV) y el flujo respiratorio forzado (FEF). Esto demuestra que TOHB es seguro para la función pulmonar, aun si se realiza de manera crónica (Haddany, 2019).

El Dr. Paul Harch sugirió que la enfermedad causada por COVID 19 era similar a la patología pulmonar en las víctimas de la gripe española de 1918 ([https://m.facebook.com/story.php?story\\_fbid=2822255517863411&id=100002369723763](https://m.facebook.com/story.php?story_fbid=2822255517863411&id=100002369723763)). Para el momento de esta enfermedad, el Dr. Cunningham trató pacientes con hipoxemias debido a la influenza. Cabe destacar que en ese momento no se contaba con respiradores, por lo que la oxigenación adicional contribuyó significativamente a resolver el cuadro de falla respiratorio hipoxémica en esos pacientes.

Si bien la resolución de la hipoxia es un factor fisiopatológico importante en el desarrollo de la enfermedad, lo que no sabía en su momento el Dr. Cunningham es que TOHB no sólo contribuye a oxigenar los tejidos a nivel pulmonar y sistémico, sino que la hiperoxia posee un efecto anti-inflamatorio importante.

TOHB reduce la producción y liberación de citoquinas pro-inflamatorias por neutrófilos y monocitos (Gill A, 2004, Al Waili NS, 2006, Bosco G, 2018).

Estudios revelan los efectos de la oxigenación hiperbárica en la producción de citoquinas (Al Waili NS, 2006). Esta terapia aumenta la producción de FGF y la síntesis de colágeno y disminuye la interleuquina 1 (IL-1), interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). Los efectos del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF $\beta$ 1) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF $\beta$ ) son mayores con TOHB (Al Waili NS, 2006, Yuan LJ, 2009).

Con respecto al desarrollo de inflamación crónica, la activación del sistema Toll Like Receptors (TLR) contribuye al mantenimiento de la respuesta inflamatoria. TOHB disminuye en diferentes tejidos la expresión de los TLR, los caminos de señalización NF- $\kappa$ B y de la expresión de estas plataformas moleculares (Meng XE, 2016, Wu ZS, 2018).

Más aún, el oxígeno hiperbárico podría aumentar la respuesta inmune celular adaptativa de las células mononucleares de sangre periférica infectadas con virus VIH-1

(virus de inmunodeficiencia adquirida), a través del aumento de las proteínas que pueden inhibir la replicación viral (Budiarti R, 2018).

Ante la emergencia de pacientes con COVID- 19 y los recursos limitados de oxigenación extracorpórea, la disposición de una cámara hiperbárica para pacientes infectados y con falla hipoxémica respiratoria podría utilizarse en casos que no presenten contraindicaciones pulmonares para terapia de oxigenación hiperbárica. Así, puede contribuir a recuperar la fase hipóxica aguda de la enfermedad, disminuir la fase inflamatoria, promover a la recuperación y quizás acelerar los tiempos para la liberación de camas requeridas para la asistencia de estos pacientes durante la pandemia.

Se necesitan estudios adicionales y estas cámaras deben ser operadas por profesionales médicos idóneos que puedan realizar un control fehaciente y riguroso de la necesidad de otros requerimientos terapéuticos adicionales durante el progreso de la enfermedad.

## Referencias

- Al-Waili NS et al., Effects of hyperbaric oxygen on inflammatory response to wound and trauma: possible mechanism of action. *ScientificWorldJournal*. 2006; 3; 6: 425-41.
- Bosco G et al., Hyperbaric oxygen therapy ameliorates osteonecrosis in patients by modulating inflammation and oxidative stress. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2018; 33(1):1501-05.
- Budiarti R et al. In Vitro Studies on Heme Oxygenase-1 and P24 antigen HIV 1 Level after Hyperbaric Oxygen treatment of HIV-1- infected on peripheral blood mononuclear cells (PBMCS). *Afr J Infect Dis*. 2018; 7:12(1 Suppl):1-6.
- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. J Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. *Biol Regul Homeost Agents*. 2020 14;34(2).
- Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viol Sin*. 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4. [Epub ahead of print]
- Gill, A. and C.N. Bell, Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *Qjm*, 2004; 97(7): 385-95.
- Hadanny A1,2,3, Zubari T4, Tamir-Adler L4, Bechor Y5, Fishlev G5, Lang E5, Polak N5, Bergan J4, Friedman M4, Efrati S Hyperbaric oxygen therapy effects on pulmonary functions: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2019 13;19(1):148.
- Hurst JK. What really happens in the neutrophil phagosome? *Free Radic Biol Med*. 2012 Aug 1;53(3):508-520.
- Li W1, Cui H2, Li K1, Fang Y1, Li S3. Chest computed tomography in children with COVID-19 respiratory infection. *Pediatr Radiol*. 2020 11.
- Li G1,2, Fan Y3, Lai Y3, Han T3, Li Z2, Zhou P1, Pan P2, Wang W1, Hu D4, Liu X5, Zhang Q1,6, Wu J1,4. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424-432. doi: 10.1002/jmv.25685. Epub 2020 Feb 7.
- MacLaren G1, Fisher D2,3, Brodie D4,5. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA*. 2020 19.
- Meng XE, Zhang Y, Li N, Fan DF, Yang C, Li H, Guo DZ, Pan SY. Hyperbaric Oxygen Alleviates Secondary Brain Injury After Trauma Through Inhibition of TLR4/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *Med Sci Monit*. 2016; 26;22:284-8.
- Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L1, Zheng D1, Wang J1, Hesketh RL1, Yang L, Zheng C. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology*. 2020 13:200370.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 12. pii: ciaa248. doi: 10.1093/cid/ciaa248. [Epub ahead of print].
- Weinberg SE, Sena LA, Chandel NS. Mitochondria in the regulation of innate and adaptive immunity. *Immunity*. 2015 17;42(3):406-417.

- Wu ZS et al. Early Hyperbaric Oxygen Treatment Attenuates Burn-Induced Neuroinflammation by Inhibiting the Galectin-3-Dependent Toll-Like Receptor-4 Pathway in a Rat Model. *Int J Mol Sci.* 2018 27; 19(8).
- Yuan LJ, Niu CC, Lin SS, Chan YS, Yang CY, Chen WJ, Ueng SW. Additive effects of hyperbaric oxygen and platelet-derived growth factor-BB in chondrocyte transplantation via up-regulation expression of platelet-derived growth factor-beta receptor. *J Orthop Res.* 2009;27(11):1439-46.