



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## En la altura la COVID-19 es menos frecuente: la experiencia del Perú



### At High Altitude COVID-19 Is Less Frequent: The Experience of Peru

Estimado Director:

Por su plasticidad ecológica el hombre vive en cualquier lugar del planeta en donde reside cualquier otra especie animal<sup>1</sup>. En el Perú, país de 32 millones de habitantes, aproximadamente el 32% reside por encima de los 2.500 m sobre el nivel del mar (msnm). Está situado entre los paralelos 0°2' y 18°21'34" de latitud sur, lo que por su cercanía al ecuador, al no ser el clima tan frígido, permite vivir en la altura en condiciones de hipoxia hipobárica al hombre y a otras especies animales y vegetales. El conocimiento popular peruano anima a los asmáticos a mudarse a vivir en la altura porque *allí no hay asma*. Y es que el tipo de ácaros cambia, su número disminuye conforme ascendemos, y por encima de los 3.800 msnm no se les encuentra<sup>2</sup>.

El primer caso de COVID-19 peruano fue anunciado el 7 de marzo del 2020 y, buscando la supresión de la pandemia, el 15 se decretó la suspensión de labores con toques de queda presentes hasta la redacción del presente reporte. Hay 170.039 casos COVID-19 confirmados por RT-PCR y anticuerpos IgM/IgG. Utilizando los datos nacionales se encontró que el número de casos y de decesos por cada 100.000 habitantes disminuyen conforme incrementa la altura de residencia (fig. 1). Ajustando por sexo y extensión de las regiones, el comportamiento de los datos muestra que cada 500 m de ascenso la tasa de casos se reduce un 22% y la de fallecidos un 40%. La relación de casos y muertes por regiones por debajo y encima de los 2.500 msnm es de 4,5 y 10,9, observando 3.450 versus 774 casos y 76 versus 7 muertes, respectivamente ( $p < 0,05$ ). Es importante observar que por encima de los 2.600 msnm la mortalidad por COVID-19 se estima menor de 1/100.000 habitantes ( $p < 0,0001$ ). Esta fracción es semejante a lo encontrado en Bolivia y en Ecuador, de 3 y 4 veces menos casos en las zonas bajas<sup>3</sup>.

Entre los años 2009 y 2015 en San Jerónimo, Cusco (3.244 msnm), hubo 83 casos de influenza por cada 1.000 personas-

año, mientras que en Lima, Madre de Dios y Tumbes, situadas a nivel del mar, hubo 107, 108 y 104, respectivamente, casi un 30% menos casos que en la altura<sup>4</sup>. En ratones inoculados con el virus de la influenza expuestos en una cámara hipobárica a una altura de 9.100 msnm se observó una menor carga viral que en sus controles de nivel del mar (log ID50 4,87 vs. 6,97;  $p < 0,01$ )<sup>5</sup>. Entre los inoculados a una altura simulada de 6.100 msnm sobrevivieron más los que luego de ser inoculados siguieron a ese nivel que los que descendieron a nivel del mar<sup>6</sup>. Atribuir la menor frecuencia de COVID-19 en la altura únicamente a la hipoxia hipobárica es inadecuado, pues en el Perú la frecuencia de enfermos con el virus de la influenza es solo un 30% menor en la altura<sup>4</sup>, mientras que con el SARS-CoV-2 es un 350% menor.

Para el ingreso celular, la proteína S del SARS-CoV-2 se une a la ECA2, previo cebado por la serina proteasa TMPRSS2<sup>7</sup>. El SARS-CoV infecta preferentemente células epiteliales ciliadas bien diferenciadas que expresan ECA2, mas no las células defectuosas. En células humanas del músculo liso de la arteria pulmonar la sobreexpresión del factor 1 de transcripción inducible por hipoxia (HIF1) incrementa la expresión de la proteína ECA y disminuye la de ECA2. Es así que en condiciones de hipoxia se incrementa la producción de HIF1, por lo que la ECA aumenta y estimula la expresión de angiotensina II (AT2), la que regula a los receptores AT1, traduciendo en una menor expresión de ECA2<sup>8</sup>. Menos receptores ECA2 explicarían la disminución de la COVID-19 en poblaciones de altura, así como el decremento de mortalidad, pues al haber menos receptores ECA2 la carga viral que reciben los afectados será menor y de ella depende su evolución<sup>9</sup>. La hipoxia hipobárica incrementa la eritropoyetina (EPO), hormona citoprotectora multifuncional, que disminuye la inflamación por shock séptico y mejora la lesión microvascular endotoxémica<sup>10</sup>, lo que también podría explicar por qué los pacientes COVID-19 fallecen menos en la altura. En Francia se halló que los malos resultados clínicos y virológicos en pacientes COVID-19 tratados con hidroxiquina-azitromicina se asociaron al uso de bloqueadores de AT1<sup>11</sup>. La mayor mortalidad por COVID-19 en los varones podría deberse a que las mujeres expresan menos este receptor<sup>12</sup>.

Una de las limitaciones del presente trabajo es que para el análisis no se usó datos individuales por no ser de libre acceso. Son

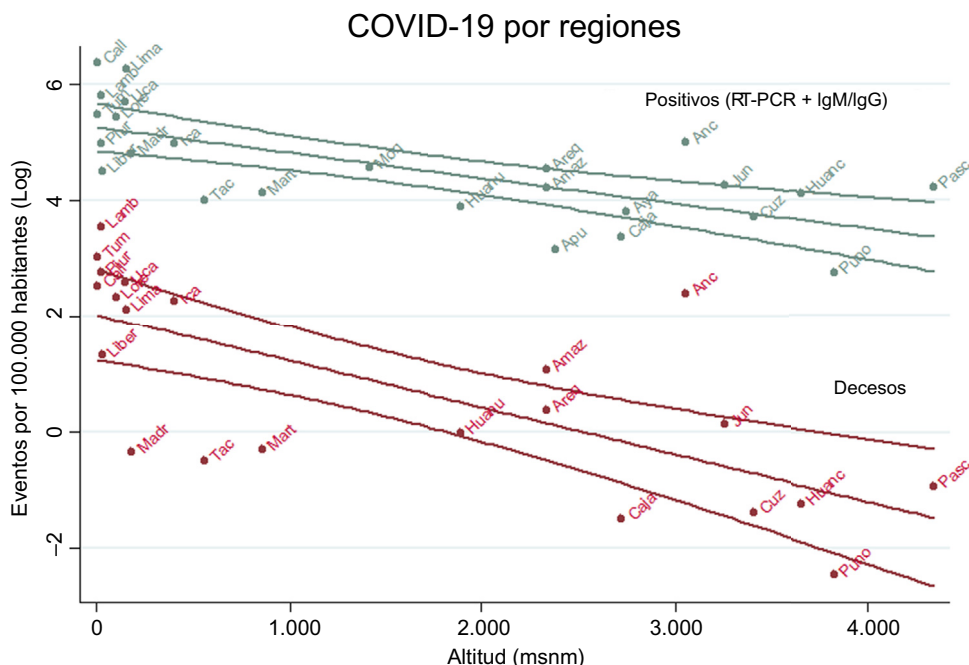


Figura 1. Relación inversa entre la altura de residencia y el número de casos y de decesos por cada 100.000 habitantes en las 24 regiones políticas del Perú.

necesarias investigaciones más complejas que incluyan variables como edad, síntomas, severidad y patrones temporoespaciales de la infección para conocer si la severidad de la COVID-19 varía con la altura.

A pesar de que el presente trabajo presenta la limitación que para el análisis no se usó datos individuales, por no ser de libre acceso, pensamos que los mecanismos fisiopatológicos comentados podrían explicar por qué en Pasco, la región cuya capital es la más alta del Perú (4.338 msnm), la tasa de infección COVID-19 es de 174/100.000 habitantes, mientras que en el Callao, la capital más baja (7 m) de todas las regiones, es de 1.106 (6,4 veces mayor). Coincidimos con el planteamiento previo de Soliz y Zubieta<sup>3</sup> sobre la menor expresión de los receptores ECA2 asociada a la disminución de los casos COVID-19 entre residentes de la altura.

## Bibliografía

- Roberts P, Amano N. Plastic pioneers: Hominin biogeography east of the Movius Line during the Pleistocene. *Archaeol Res Asia*. 2019;17:181-92.
- Rijssenbeek-Nouwens LH, Bel EH. High-altitude treatment: a therapeutic option for patients with severe, refractory asthma? *Clin Exp Allergy*. 2011;41:775-82.
- Arias-Reyes C, Zubieta-DeUrioste N, Poma-Machicao L, Aliaga-Raudan F, Carvajal-Rodríguez F, Dutschmann M, et al. Does the pathogenesis of SAR-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;277:103443.
- Tinoco YO, Azziz-Baumgartner E, Uyeki TM, Rázuri HR, Kasper MR, Romero C, et al. Burden of influenza in 4 ecologically distinct regions of Peru: household active surveillance of a community cohort, 2009-2015. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1532-41.
- Kalter SS, Tepperman J. Influenza virus proliferation in hypoxic mice. *Science*. 1952;621-2.
- Berry LJ, Mitchell RB, Rubenstein D. Effect of acclimatization to altitude on susceptibility of mice to influenza A virus infection. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1955;88:543-8.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181:271-80.e8.
- Zhang R, Wu Y, Zhao M, Liu C, Zhou L, Shen S, et al. Role of HIF-1 $\alpha$  in the regulation ACE and ACE2 expression in hypoxic human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;297:L631-40.
- Chu CM, Poon LL, Cheng VC, Chan KS, Hung IF, Wong MM, et al. Initial viral load and the outcomes of SARS. *CMAJ*. 2004;171:1349-52.
- Stoyanoff TR, Rodríguez JP, Todaro JS, Colavita JP, Torres AM, Aguirre MV. Erythropoietin attenuates LPS-induced microvascular damage in a murine model of septic acute kidney injury. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1046-55.
- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Meddeb L, Mailhe M, Doudier B, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020:105949.
- Stelzig KE, Canepa F, Schiliro M, Berdnikovs S, Prakash YS, Chiarella SE. Estrogen regulates the expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in differentiated airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318:L1280-1.

Roberto Alfonso Accinelli<sup>a,b,\*</sup> y Juan Alonso Leon-Abarca<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Investigaciones de la Altura, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

<sup>b</sup> Hospital Cayetano Heredia, Lima, Perú

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [roberto.accinelli@upch.pe](mailto:roberto.accinelli@upch.pe) (R.A. Accinelli).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.06.015>

0300-2896/ © 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Tomografía digital y COVID-19: un avance en la valoración de opacidades pulmonares



### Digital Tomosynthesis and COVID-19: An Improvement in the Assessment of Pulmonary Opacities

Estimado Director:

El brote de COVID-19, enfermedad causada por el severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), surgió en China a finales del 2019 y es considerada pandemia por la Organización Mundial de la Salud a partir del 11 de marzo del 2020. Hasta el 4 de mayo se han visto afectados 215 países con más de 3 millones de casos confirmados en todo el mundo<sup>1</sup>. Este virus, miembro de la familia *Coronaviridae*, usa una proteína espicular para introducirse en la célula, uniéndose a la enzima convertidora de angiotensina 2, que tiene expresión en células nasales, orales, del pulmón y colon, entre otros tejidos<sup>2</sup>.

Para afrontar esta emergencia global, la comunidad científica y los profesionales de la salud trabajan en el desarrollo de nuevos tratamientos y tecnologías que posibiliten el diagnóstico precoz, todo ello para facilitar el manejo general de esta pandemia.

El papel de la imagen torácica, concretamente de la radiografía (RX) y tomografía computarizada (TC), en el manejo de pacientes con sospecha de COVID-19, debe establecerse considerando factores como la severidad del cuadro respiratorio, probabilidad pretest de contraer la enfermedad y los medios disponibles<sup>3</sup>.

Actualmente, ni la RX ni la TC son criterios diagnósticos recomendados para COVID-19. Las pruebas de detección viral son el único método diagnóstico aceptado, con la dificultad de que los resultados de PCR cuantitativa tardan de 6 a 48 h. Por tanto, aunque

los test virales siguen siendo necesarios incluso cuando los hallazgos radiológicos son compatibles con la enfermedad, se aconseja considerar el resultado de las pruebas de imagen para establecer un diagnóstico de sospecha y así agilizar el cribado de estos pacientes<sup>3,4</sup>.

La mayoría de las publicaciones expresan la precisión de la TC para detectar neumonía viral, incluso en pacientes asintomáticos<sup>5</sup>. En pacientes con alta probabilidad clínica de COVID-19, TC positivo y PCR negativa, esta técnica de imagen se convierte en una herramienta de cribado, ya que indica la repetición de la PCR<sup>6</sup>.

Los hallazgos radiológicos característicos de la COVID-19 descritos para TC consisten en opacidades pulmonares múltiples, periféricas, con frecuente afectación bilateral y predominantemente distribuidas en áreas basales y posteriores; características similares ofrece la RX, aunque con mayor sensibilidad en la TC<sup>7-10</sup>.

No hay un criterio uniforme en la evaluación radiológica de la neumonía viral en el contexto de pandemia. La elección de las técnicas de imagen no solo se basa en las propiedades de las mismas, sino también en los recursos del centro, la disponibilidad de los test virales y la experiencia, y finalmente queda a juicio del equipo de profesionales involucrados directamente en el manejo de estos pacientes<sup>3</sup>.

La tomografía digital de tórax (TDT) es una técnica que proporciona múltiples imágenes anatómicas en un solo barrido. Menos sensible que la TC, comparte algunas de sus ventajas con menor dosis de radiación (TC vs. TDT, 49 $\times$ ) y a un coste más bajo. En comparación con la RX torácica, ofrece varios avances: 1) mejora la detección de lesiones al reducir los artefactos por superposición de estructuras anatómicas; 2) facilita la localización tridimensional; 3) mejor resolución de contraste, y 4) mayor sensibilidad<sup>11-15</sup>.