

FIBROSIS PULMONAR: SECUELA DE LA INFECCION POR COVID-19

PULMONARY FIBROSIS. SEQUEL TO COVID-19 INFECTION

Amalia Anés de Contreras¹

Resumen

Desde el inicio de la pandemia COVID-19, millones de personas han sido afectadas en todo el mundo y ha ocasionado más de un millón de muertes. Los datos disponibles indican, que un porcentaje significativo de individuos que padecen SARS-CoV-2 desarrollan SDRA; la cual puede llegar a ser severa. La fibrosis pulmonar es una secuela reconocida del SDRA. Hay evidencias de cambios fibróticos en las imágenes radiográficas de pacientes recuperados de Covid-19. En este artículo, se revisa la patogénesis de la fibrosis pulmonar, de la infección SARS-CoV-2 asociada a injuria pulmonar y de la injuria alveolar en la infección por coronavirus, los factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar en la infección SARS-CoV-2 y las estrategias para disminuir el riesgo.

Palabras clave: COVID-19, fibrosis pulmonar, SDRA, patogénesis.

Abstract

The COVID-19 pandemic has affected millions of people around the world and has caused over a million deaths since its beginning. The data available shows that a significant percentage of individuals that suffer from SARS-Cov-2 develop ARDS, which could be severe in some cases. Pulmonary fibrosis is a known consequence of ARDS. There is evidence of fibrotic changes in radiological images from patients that have recovered from COVID-19. This article reviews the pathogenesis of pulmonary fibrosis, SARS-Cov-2 infection associated with pulmonary injury and alveolar injury in the coronavirus infection, as well as the risk factors for the development of pulmonary fibrosis in the SARS-Cov-2 infection and the strategies to reduce the risk.

Keywords: COVID-19, pulmonary fibrosis, ARDS, pathogenesis.

Fecha de recepción: 15.10.2020
Fecha de aceptación: 28.10.2020

¹ Medico Neumonologo, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Presidente Capitulo Neoespartano Neumonologia. Ejerce en Porlamar, Edo. Nueva Esparta.

INTRODUCCIÓN.

Desde el 31 de diciembre de 2019, cuando se reportó en la provincia de Hubei, China el primer caso de COVID-19, millones de personas se han infectado en todo el mundo y más de un millón han fallecido por esta causa. A un poco más de nueve meses del inicio de esta pandemia nos preguntamos, ¿qué consecuencias o secuelas en el pulmón pueden presentar los pacientes que se recuperan de la infección por COVID-19?. Análisis tempranos de pacientes egresados del hospital por COVID-19, sugieren que más de 1/3 de los pacientes recuperados desarrollan anomalías fibróticas. Se necesita seguimiento a largo plazo para determinar si la reticulación representa fibrosis irreversible; aunque parece que los pacientes de más edad, con enfermedad severa, son más proclives a desarrollar fibrosis. Existen 7 miembros conocidos de la familia coronavirus que causan infecciones respiratorias en humanos, 4 de ellos producen síntomas leves asociados con infección del tracto respiratorio superior, mientras que 3 coronavirus, incluyendo el SARS-CoV-2, son agentes causales de infección del tracto respiratorio inferior y graves complicaciones pulmonares. Los pacientes más críticamente enfermos llegan a desarrollar síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) ⁽¹⁾. La Fibrosis Pulmonar puede ocurrir por un proceso primario fibroproliferativo, asociado con la edad e influido genéticamente; como en la Fibrosis Pulmonar Idiopática o más comúnmente asociada a una injuria pulmonar severa, como en el caso de infecciones respiratorias, enfermedades granulomatosas crónicas, medicamentos y enfermedades del tejido conectivo ^(2,3). La fibrosis pulmonar también es reconocida como secuela del SDRA ⁽¹⁾

DAÑO PULMONAR Y SECUELAS DEBIDAS A INFECCIÓN POR OTROS CORONAVIRUS.

SARS-CoV (Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus) y MERS-CoV (Síndrome respiratorio del Este Medio por coronavirus), son genéticamente similares a SARS-CoV-2 y causan síndromes pulmonares similares a COVID-19. Al final de la epidemia SARS en junio de 2003, 8422 personas fueron afectadas y 916 murieron, mientras que por MERS, que comenzó en abril del 2012 han sido infectados 2519 individuos y han fallecidos 866. Las anomalías tomográficas en el SARS incluyeron: opacidades en vidrio esmerilado rápidamente progresivas; algunas con consolidación, cambios reticulares evidentes aproximadamente dos semanas después del inicio de los síntomas y persistieron en la mitad de los pacientes alrededor de 4 semanas. Un estudio de seguimiento por 15 años de 71 pacientes con SARS, mostró que las

anormalidades intersticiales y funcionales disminuyeron progresivamente recuperándose después de los primeros 2 años siguientes a la infección y luego permanecieron estables, a los 15 años solo 1 paciente tenía enfermedad pulmonar obstructiva y ninguno tenía disfunción respiratoria restrictiva y 4 a 6 % mostraban anormalidades intersticiales ⁽²⁾. Similar a los hallazgos en SARS, se ha reportado fibrosis pulmonar en MERS ⁽³⁾.

PATOGÉNESIS DE LA FIBROSIS PULMONAR.

La fase inicial de injuria pulmonar es seguida por inflamación aguda, así como también por un intento de reparación. Este proceso puede resultar en la restauración de la arquitectura pulmonar o puede conducir a Fibrosis Pulmonar y disfunción pulmonar irreversible. El proceso de regeneración involucra la deposición de tejido conectivo por las “stem cells” para reemplazar las zonas de defectos. Los macrófagos alveolares juegan un rol fundamental en este proceso, fagocitando el detritus alveolar y produciendo citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la reparación. El proceso de reparación involucra angiogénesis, activación de fibroblastos y deposición de colágeno. Ante la presencia de exudado alveolar, ocurre una fase de organización, caracterizada por la invasión de fibroblastos al alveolo y transformación a miofibroblastos, conduciendo a la deposición de una matrix extracelular fibroblástica organizada. El factor de crecimiento epidérmico(EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa(TGF alfa), estimulan la proliferación de “stem cells” bronquiolares para reemplazar al epitelio alveolar dañado. El factor de crecimiento endotelial vascular(VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico(FGF), estimulan la migración y proliferación de las células endoteliales injuriadas conduciendo a la angiogénesis capilar pulmonar. La degradación del tejido fibroblástico, organizada por el sistema fibrinolítico o la remodelación dentro del intersticio, acoplada con la proliferación epitelial y endotelial es suficiente para el proceso de reparación, si las membranas basales están intactas. Sin embargo, en la injuria persistente o severa con daño de las membranas basales, la actividad fibroblástica persiste, convirtiendo la organización en un tejido fibroblástico permanente y/o progresivo. La formación de este tejido cicatricial focal o difuso resulta en una arquitectura alveolar desorganizada. La deposición excesiva de matrix extracelular (ECM) es, por lo tanto, el eje central del proceso de fibrosis pulmonar; ésta se manifiesta como engrosamiento septal interlobar y patrón reticular con bronquiectasias de tracción en la T.C. de tórax. Este proceso descrito de fibrosis pulmonar es el que ocurre posterior a una injuria pulmonar aguda, tal como sucede en el SARS con daño alveolar difuso y neumonía organizada y/o fibrinosa aguda ⁽³⁾.

PATOGÉNESIS DE LA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 ASOCIADA A INJURIA PULMONAR.

SARS-CoV-2 se une a las células humanas usando a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) como receptor. El receptor de la ECA-2 se encuentra en muchos tejidos, tales como: pulmón, riñón, corazón e hígado. Después de la entrada del virus al organismo, se produce el reconocimiento del mismo por parte del sistema inmune, a través de partículas asociadas al patógeno que interactúan con los receptores de las células presentadoras de antígeno (APC), esto da lugar a una señal que conduce a la liberación de fuerzas antimicrobianas y antiinflamatorias. El receptor 7 parecido a Toll que está sobre los macrófagos es capaz de reconocer virus RNA, tales como SARS-CoV-2, dando origen a una señal intracelular que resulta en la activación de 2 factores de transcripción: factor nuclear K-B (NF-KB), el cual induce la expresión de factores proinflamatorios y factores regulatorios de interferón los cuales modulan la expresión de interferones (INFs). Los interferones inhiben la proliferación viral matando las células infectadas por virus y coordinando además, la respuesta inmune en conjunto con otras citoquinas. El efecto combinado de la injuria celular inducida por el virus y los mediadores inflamatorios pueden ser responsables del daño pulmonar que ocurre en el COVID-19⁽³⁾.

Una hiperreacción inmune conocida como tormenta de citoquinas ha sido reportada como la principal causa de la disfunción multiorgánica en la infección por SARS-CoV-2. Niveles elevados de citoquinas, tales como: IL-1-B, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), INF-gamma, proteína 1 quimioattractante de monocitos (MCP1) y TNF-alfa han sido reportados en COVID-19 y se correlacionan con severidad de la enfermedad. Similarmente, también se consiguió elevación de IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN gamma, TGF-B y quimioquinas CCL2, CXCL9 y CXCL10 en individuos con SARS severo. Simultáneamente la respuesta inmune adaptativa también está activada. La presentación del antígeno por las células presentadoras de antígenos (APCs) a través del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHCII) activa la respuesta inmune vía interacción con linfocitos T CD4. Esto conduce a la diferenciación de las células CD4 a Th1, Th2 y Th17. La respuesta Th1 conduce a inflamación y activación de macrófagos por la secreción de IL-2, IFN gamma y TNF. La respuesta Th2 produce IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, las cuales median la producción de anticuerpos, activación de eosinófilos e inmunosupresión. Th17 produce IL-17, un potente

estimulador de la secreción de citoquinas proinflamatorias. La activación de linfocitos B resulta en la producción de IgM, IgA e IgG. En SARS, la IgM es detectada tempranamente a los 5 a 7 días, alcanza su pico entre los 21 a 30 días y disminuye a niveles indetectables a los 90 días. La IgG, la cual constituye la mayoría de los anticuerpos neutralizantes virales es detectable a los 7 días, el pico ocurre a los 90 días, pero, baja a niveles indetectables a los 2 años. La linfopenia ha sido ampliamente reportada en SARS y en COVID-19, el mecanismo se desconoce, pero se piensa que se debe a secuestro de linfocitos en los tejidos. Se cree que los coronavirus poseen diferentes mecanismos de evasión inmune, tales como prevención de la exposición del RNAss al patrón de reconocimiento de receptores, además inhiben la producción de interferón tipo 1⁽³⁾.

PATOGÉNESIS DEL DAÑO ALVEOLAR EN LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS.

Después de la aplicación de un estímulo dañino en el epitelio alveolar, se produce la liberación de patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) desde la célula injuriada, de igual manera, desde los microbios se liberan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs). DAMPs y PAMPs son reconocidos por los macrófagos alveolares, conduciendo a una cascada de liberación de citoquinas proinflamatorias y antimicrobianas (IL-1 Y TNF). IL-1 y TNF actúan sobre las células endoteliales induciendo la producción de moléculas de adhesión de leucocitos endoteliales (ELAMs), tales como ICAM-1, E-selectina y VCAM-1, las cuales interactúan con los receptores de superficie de los leucocitos atrayéndolos al sitio de la injuria. Adicionalmente las quimioquinas de los macrófagos alveolares, tales como IL-8, reclutan más leucocitos al sitio de la injuria. El daño del endotelio capilar alveolar es debido a la adherencia de los neutrófilos a las células endoteliales y a la injuria mediada directamente por los microbios acoplados con mediadores químicos, tales como histamina, bradisinina y leucotrienos que aumentan la permeabilidad capilar. Esto conduce a pérdida de líquido dentro del intersticio y en los espacios alveolares. Líquido, fibrina y detritus celulares llenan los alveolos y esto se manifiesta clínicamente como distress respiratorio⁽³⁾.

FIBROBLASTOS- FIBROSIS PULMONAR Y ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS

Los fibroblastos son las células efectoras de la fibroproliferación. Son células mesenquimales halladas en todos los tejidos corporales y juegan un rol vital en el soporte estructural y en la reparación de los tejidos. Ellos secretan y regulan el volumen de matrix extracelular, además sintetizan colágeno y fibronectina. Se encuentran en el intersticio alveolar⁽³⁾.

Después de la injuria alveolar, los fibroblastos migran al sitio de la injuria, estimulados por FGF, PDGF, TGF- β y quimioquinas. Proliferan y se diferencian a miofibroblastos bajo la influencia de EGF, PDGF, TGF- β e IL-1. Los miofibroblastos secretan IL-1, IL-6, IL-8 y MCP1 que son sustancias proinflamatorias y otros mediadores del proceso de reparación, tales como VEGF y TGF- β . Los miofibroblastos producen ECM más densa y más desorganizada que la producida por los fibroblastos y persisten por más tiempo en el sitio de la injuria. Debido a la presencia de actina músculo liso 4, ellos son capaces de conducir irreversiblemente a reorganización espacial de las fibras de colágeno, importante característica de la fibrogénesis. Además de los fibroblastos alveolares nativos, hay evidencia que apoya el rol de los fibrocitos en el desarrollo de fibrosis pulmonar emergente. Los fibrocitos son circulantes hematoyéticos derivados de células progenitoras mesenquimales que producen ECM y tienen capacidad para diferenciarse en miofibroblastos. Otros orígenes propuestos de miofibroblastos son los pericitos del intersticio pulmonar, la transición endotelial-mesenquimal (EndMT) y la transición epitelial-mesenquimal (EMT) ⁽³⁾. Las células endoteliales sometidas a EndMT pierden características endoteliales, con el consecuente aumento de proteínas mesenquimales, tales como: N-cadherin, fibronectina, vimentin, actina músculo liso 4, entre otras, lo que lleva a la ruptura de la membrana basal de las células endoteliales, facilitando la migración de células. Similar a la EndMT, la EMT también juega un rol crucial en la fibrosis de órganos ⁽⁴⁾.

ROL DE LAS CITOQUINAS EN LA FIBROSIS.

La activación de los macrófagos durante la respuesta inmune aguda ocurre a través de dos vías: la vía clásica o M1 y la vía alterna o M2. La vía M1 es iniciada por la interacción de PAMPs Y DAMPs con receptores en los macrófagos, en la respuesta innata y estimulación por interferón gamma de las células T en la respuesta adaptativa. Ésta vía conduce a la producción de especies de oxígeno reactivo, productos antimicrobianos y citoquinas proinflamatorias para la fase inicial de la inflamación aguda. La vía M2 es iniciada por el efecto de IL-4 y la IL-13 producidas por los linfocitos T y otras células. Esta vía conduce a la producción de citoquinas y factores de crecimiento involucrados en el proceso de reparación de los tejidos. Esta vía también disminuye los procesos inflamatorios por disminución de la vía M1 y juega un rol central en la formación de tejido cicatricial ⁽³⁾.

El TGF- β es una citoquina multifuncional que juega un rol clave en los procesos de reparación que siguen a la injuria de los tejidos. Fuentes importantes de TGF- β son: gránulos alfa de las plaquetas y los macrófagos en la vía alterna. Tres isoformas de TGF- β son halladas en los

mamíferos TGF-B 1,2 y 3. TGF-B1 está predominantemente expresado en la patogénesis de la fibrosis pulmonar. TGF-B estimula la formación de ECM y regula la formación de todas sus moléculas: colágeno, fibronectina, fibras elásticas y sustancia mayor. Tres receptores de TGF-B: I,II y III están en las superficies de todas las células mediando sus efectos. El efecto cascada es traducido vía serina-treonina kinasa, conduciendo a la transcripción de genes involucrados en la formación de ECM. TGF-B tiene potencial fibrogénico por estimulación de la migración y proliferación de fibroblastos, que inducen deposición de colágeno y fibronectina y por inhibición de la degradación de ECM por las metaloproteinasas de matrix. La estimulación de la deposición de ECM y la inhibición de su degradación son fundamentales para la excesiva acumulación de tejido cicatricial en la fibrosis ⁽³⁾.

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) juega un rol clave en los procesos de reparación que siguen a la injuria tisular. La familia PDGF tiene 4 cadenas polipeptídicas A,B, C y D, el efecto de PDGF es mediado por 2 receptores similares tirosina-kinasa: PDGFR alfa y PDGFR-B. Los PDGFs son potentes estimuladores de la migración y proliferación de fibroblastos y de músculo liso. Inhiben la apoptosis de los fibroblastos y de otras células mesenquimales. Se ha demostrado que los PDGF C y D estimulan la angiogénesis vía estimulación directa de “stem cells” vasculares y por “up regulation” de otros factores angiogénicos. PDGF ha sido reportado como uno de los factores de crecimiento que juega un rol clave en la fibrosis pulmonar (3).

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) juega un rol en la reparación que sigue a la injuria de los tejidos, ha sido implicado en la patogénesis de la fibrosis pulmonar. Desencadena una cascada de eventos que involucra crecimiento, proliferación y supervivencia de células epiteliales ⁽³⁾.

EVIDENCIA CLÍNICA DE FIBROSIS PULMONAR DESPUÉS DE LA INFECCIÓN POR COVID-19.

Cambios fibróticos se han encontrado en T.C. de tórax en pacientes con COVID-19. Los datos disponibles indican que 1/3 de los pacientes recuperados desarrollan anomalías fibróticas al egreso, 47% tienen alteración de la DLCO y 25% disminución de la CPT. En un estudio de Huang y colaboradores, todos los pacientes que sobrevivieron tenían grados variables de daño fibrótico que iban desde opacidades lineares sutiles hasta distribución difusa de patrón crazy paving, en 52% de los pacientes se evidenció fibrosis extensa (5). En otro estudio de Zhou y colaboradores de 62 pacientes, 21 (33,9%) tenían cambios fibróticos y estos eran más probable que ocurrieran en fases avanzadas de la enfermedad (8 a 14 días de inicio de los síntomas) que

en las fases más tempranas (menos de 7 días). Similarmente Pan y col reportaron cambios fibróticos en la T.C de tórax de 11 de 63 pacientes durante la enfermedad aguda. Estos cambios de imagen son apoyados por reportes de autopsias. Los cambios fibróticos tempranos en el curso de la enfermedad, sugieren intentos de reparación que siguen a la injuria pulmonar; sin embargo, es demasiado temprano en el proceso de la COVID-19 para determinar si estos hallazgos se resolverán con el tiempo o progresaran a fibrosis permanente⁽³⁾.

FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE FIBROSIS PULMONAR DESPUÉS DE LA INFECCIÓN POR COVID-19.

Es importante la identificación temprana de las subpoblaciones de pacientes que desarrollaran fibrosis pulmonar después de la infección por COVID-19; ya que, se presume, que si se actúa precozmente en el curso del SDRA, se evitaría, retardaría o disminuiría el desarrollo de daño pulmonar⁽¹⁾.

Varios marcadores asociados a riesgo de mortalidad incluyendo edad, severidad de la enfermedad, tiempo de estadía en U.C.I., ventilación mecánica y marcadores hiperinflamatorios pueden ser predictores potenciales de fibrosis pulmonar. Otros factores comunes como sexo masculino y enfermedades subyacentes también han sido descritos. Además, la fiebre prolongada previa al ingreso en el hospital, la taquipnea y la eosinopenia en el momento de la admisión pueden ser una combinación de indicadores precoces (5).

Edad: la fibrosis pulmonar se reporta con mayor frecuencia en individuos de edad avanzada. La razón exacta para esta asociación se desconoce, sin embargo, los individuos de mayor edad son más susceptibles a SARS, MERS y SARS-CoV-2 y es más probable que tengan síntomas severos⁽³⁾.

Severidad de la enfermedad: de acuerdo a la O.M.S., 80% de las infecciones por SARS-CoV-2 son leve, 14% desarrollan síntomas severos y 6% son muy severas. Los factores asociados al aumento de la severidad son comorbilidades tales como: HTA, Diabetes y enfermedad arterial coronaria. Los hallazgos de laboratorio que se correlacionan con aumento de la severidad son: linfocitopenia, leucocitosis y elevación de LDH. Los niveles de LDH sérico se han usado como marcador de severidad de la enfermedad que sigue a la injuria pulmonar aguda. La LDH es un indicador de destrucción de tejido pulmonar y se correlaciona con riesgo de mortalidad. Niveles pico de LDH se correlacionaron significativamente con el riesgo de fibrosis pulmonar después de la infección por MERS y SARS (3). En un meta-análisis Chen y col reportaron que

valores de LDH elevados aumentan en 12 veces el riesgo para COVID-19 severo y concluyeron que los niveles de LDH pueden ser usados para predecir enfermedad severa ⁽⁶⁾.

Tiempo de hospitalización en UCI y ventilación mecánica: de 5 a 12% de los pacientes con COVID-19 requieren ingreso a UCI. Si bien, la severidad de la enfermedad, está estrechamente relacionada con el tiempo de hospitalización en UCI; la ventilación mecánica aporta un riesgo adicional de injuria pulmonar inducida por el ventilador. La injuria pulmonar asociada a la ventilación es una injuria aguda, que se inicia o se exacerba con la ventilación mecánica y se asocia con un aumento de mortalidad en el SDRA. Anormalidades de presión y de volumen sustentan esta injuria, conduciendo a la liberación de moduladores proinflamatorios, empeoramiento de la injuria pulmonar aguda, aumento de la mortalidad y fibrosis pulmonar en los sobrevivientes. En un estudio de seguimiento de 27 pacientes con SDRA, que recibieron ventilación mecánica, 23 (87%) presentó fibrosis pulmonar entre los 110 a 267 días post extubación ⁽³⁾.

Tabaquismo: está asociado con stress oxidativo crónico, aumento de la expresión de citoquinas inflamatorias y fibrosis pulmonar intersticial. La injuria asociada con el tabaquismo continúa aún después de la cesación tabáquica. Una revisión sistemática de Vardavas y Nikitara mostró que los fumadores tienen 1,4 veces más probabilidades de tener síntomas más severos de COVID-19 y 2,4 veces más probabilidades de necesitar UCI y VM o morir que los no fumadores ⁽³⁾.

Alcoholismo Crónico: el abuso de alcohol está asociado con neumonía recurrente debido a aspiración de contenido gástrico. Estudios clínicos y experimentales muestran que el alcoholismo causa depleción de glutatión, stress oxidativo crónico, inflamación e inducción de TGF- β en los pulmones y por lo tanto aumenta el riesgo de injuria pulmonar aguda y fibrosis pulmonar ⁽³⁾.

¿CÓMO SE PODRÍA DISMINUIR EL RIESGO DE FIBROSIS PULMONAR ASOCIADA A SARS-CoV-2?

Las estrategias para disminuir la posibilidad de fibrosis pulmonar asociada a SARS-CoV-2, deberían dirigirse a limitar los factores que perpetúan el ciclo injuria pulmonar, respuesta inflamatoria y fibroproliferación. Diversos agentes han sido utilizados con esta finalidad. Los inhibidores de las proteasas: Lopinavir y Ritonavir junto con los inhibidores de la RNA polimerasa: Favipiravir y Remdesivir, son los agentes antivirales usados corrientemente en muchas pruebas clínicas en un intento de hallar una terapia efectiva contra SARS-CoV-2. De igual manera, las drogas antimaláricas Cloroquina e Hidroxicloroquina han sido usadas en

muchas pruebas clínicas debido a sus propiedades antivirales, sin embargo, no ha habido reportes que confirmen un claro beneficio en COVID-19 ⁽³⁾.

Otros medicamentos con propiedades antivirales e inmunomoduladoras, como Nitazoxanida e ivermectina, aunque poseen actividad in vitro contra SARS-CoV-2, hacen falta estudios adicionales que determinen su eficacia en el tratamiento de COVID-19. Los agentes inmunosupresores que están bajo investigación en el tratamiento de COVID-19 son los bloqueadores de los receptores de IL-1 y de IL-6, este último está registrado para ser usado en pruebas clínicas multicéntricas. A pesar del uso común de esteroides, hay poca evidencia que apoye su beneficio clínico. El uso de plasma de convalecientes se ha mostrado promisorio en algunas pruebas. Adicionalmente, el uso de “stem cells” mesenquimales, han sido consideradas en el tratamiento del SDRA que conduce a la muerte en COVID-19. Su uso está en investigación en pruebas clínicas ⁽³⁾.

Además del uso de antivirales, el uso de terapia antifibrótica también debería ser considerado, dada la enfermedad fibrótica observada después de la recuperación del COVID 19. Pirfenidona y Nintedanib son dos drogas antifibróticas aprobadas, que a pesar de tener diferentes modos de acción, son efectivas en enlentecer la tasa de declinación de la función pulmonar. Pirfenidona ejerce propiedades antifibróticas, antioxidativas y antiinflamatorias. Hay evidencias del uso de Pirfenidona, azitromicina y prednisona en el manejo de fibrosis pulmonar post SDRA por H1N1, basado en datos reportados de 3 pacientes masculinos en edades comprendidas entre 40 y 59 años. La literatura sugiere que cualquier intervención antifibrótica potencial debería ser considerada en la primera semana de inicio del SDRA para ser más efectiva ⁽¹⁾.

También debería prestarse atención a otros factores modificables que aumentan el riesgo de fibrosis pulmonar; así, el riesgo de injuria pulmonar inducida por la VM puede ser minimizado por el uso de ventilación con bajo volumen corriente y bajas presiones inspiratorias. Los pacientes deben ser educados a su egreso acerca de cómo limitar la exposición a factores ambientales asociados con injuria pulmonar. La cesación tabáquica y medidas que disminuyan la polución fuera y dentro del hogar deben ser indicadas. Además, los pacientes convalecientes deberían ser seguidos con pruebas de función pulmonar y T.C de tórax para monitorizar los cambios en la arquitectura y función pulmonar ⁽³⁾.

CONCLUSIÓN.

En este año 2020, la pandemia de la COVID-19 ha afectado a millones de individuos. Diversas anomalías fibróticas que van desde opacidades lineales sutiles, opacidades en vidrio esmerilado, bronquiectasias por tracción hasta patrón en crazy paving han sido observadas. Aún es temprano, para establecer si éstas desaparecerán o evolucionarán a fibrosis pulmonar progresiva y permanente. En el brote de SARS en 2003, los cambios fibróticos desaparecieron o se estabilizaron después de 2 a 3 años. Es muy importante establecer marcadores que permitan reconocer precozmente a los individuos con riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar, para poder implementar medidas que eviten, retarden o disminuyan el daño pulmonar.

REFERENCIAS

Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med* 2020;20 (3):2557-2560

Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, Sverzellati N, Maher TM. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med*. 2020 Aug;8(8):750-752.

Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med* 2020; 10.

Mathew Suji Eapen, Endothelial to mesenchymal transition (EndMT): a precursor to post-SARS-CoV-2 infection (COVID-19) interstitial pulmonary fibrosis and vascular obliteration? *Eur Respir J* 2020; 28

Huang W, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect*. 2020.

Chen XY, et al. Lactate dehydrogenase elevations is associated with severity of COVID-19: a meta-analysis. *Crit Care* 2020.