

Las secuelas pulmonares inquietantes de la COVID-19

Worrisome COVID-19 Pulmonary Sequelae

Rey Darío Raul¹ 

Desde las publicaciones iniciales de pacientes afectados por la COVID-19 en diciembre de 2019, ni la Organización Mundial de la Salud (OMS - WHO) ni los organismos sanitarios gubernamentales, hubiesen podido prever la magnitud de la morbimortalidad global provocada por este virus que se produjo y produce hasta la actualidad. La afección ha provocado formas clínicas leves, moderadas y graves; estas últimas son las que necesitaron internación y dieron lugar a secuelas que ameritaron su difusión para alertar a la comunidad médica^{1,2}.

Ya en los primeros trabajos, se han informado complicaciones: Wang y cols. publicaron 138 casos atendidos en enero de 2020 e informaron que el 29% de los profesionales de la salud se habían contagiado de pacientes hospitalizados y que, a los conocidos signos y síntomas de fiebre, disnea y tos improductiva ampliamente propagados con posterioridad, se agregaban tiempo de protrombina prolongado (58%), síndrome de dificultad respiratoria aguda (61%), arritmia (44,4%) y *shock* (30,6%).

En UTI se trataron 36 pacientes (26%), con más posibilidades de padecer comorbilidades (72,2%), en tanto que las tomografías (TC) de tórax revelaron opacidad en “vidrio esmerilado” en todos los casos³. Se han descrito complicaciones, tales como tromboembolismo pulmonar, corazón pulmonar, accidente vascular cerebral de grandes vasos y, en relación con la especialidad, la fibrosis pulmonar pos-Covid de las que el artículo de Pérez Conde que motiva este editorial constituye un ejemplo⁴⁻⁶.

Aunque la mayor parte de los infectados por la COVID-19 con formas leves y moderadas no presentarán secuelas pulmonares a largo plazo, se supone que un 10% tenderá a padecer neumonía grave por COVID-19 y un 5%, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Algunos de

ellos mejorarán con la evolución de la enfermedad, pero otros experimentarán avance hacia la fibrosis pulmonar⁷.

Se desconoce la evolución natural de recuperación de la COVID-19. En las formas leves y ambulatorias, existe un conocimiento precario sobre la evolución clínica de esta y la recuperación de la salud. Tenforde y cols. realizaron una encuesta telefónica en adultos con resultados positivos para la infección por COVID-19 y, dos o tres semanas después de la confirmación, el 35% no había vuelto a su estado previo de salud. Entre individuos jóvenes sin enfermedades preexistentes, uno de cada cinco estaban en esta situación por lo que la COVID-19 puede originar una enfermedad prolongada, incluso entre adultos sin afecciones crónicas subyacentes⁸.

Un carácter descrito anteriormente en el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y en el síndrome respiratorio de oriente medio (MERS) ha sido la fibrosis pulmonar con detrimento fisiológico.

Tal como describe en su artículo Pérez Conde al citar a Thomas y cols., se detallan cuatro tiempos de la COVID-19 en la TC de tórax:

- 1) Curso precoz: Caracterizado por pulmón normal u opacidades en “vidrio esmerilado”.
- 2) Curso sucesivo: Con aumento de opacidades y aparición de *crazy paving*.
- 3) Curso cumbre: Caracterizado por una progresiva consolidación.
- 4) Curso tardío: Compuesto por la disminución paulatina de la consolidación y el “vidrio esmerilado”, mientras se inicia la manifestación de la fibrosis pulmonar^{9,10}.

En los pacientes con COVID-19 que ingresaron en UTI con formas moderadas o graves, el grupo de Bhatraj informó como fuentes más frecuentes

¹ Director Carrera de Especialistas en Neumonología UBA, Unidad Académica Hospital Tornú

de ingreso a la insuficiencia respiratoria con necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM), hipotensión grave que demandó terapéutica vasopresora y requerimientos de ventilación mecánica, hipotensión que motivó tratamiento vasopresor, o ambas causas. La mortalidad entre estos pacientes críticamente enfermos fue alta, ya que el 50% falleció por la enfermedad¹¹.

Toda enfermedad viral, más aún cuando se desconoce lo impredecible de su evolución natural, es medicada con antivirales, antibióticos de amplio espectro (para cubrir posible sobreinfección bacteriana), corticoides como antiinflamatorios y, para las secuelas fibrosas en pulmón, drogas antifibróticas.

La COVID-19 no fue diferente a estas pautas generales, por lo que se extrapolaron dichas pautas de tratamiento. Se han utilizado esteroides con buenos resultados, como en la cohorte de Myall y cols., en la que 30 pacientes subsistieron con lesiones pulmonares inflamatorias evidentes en la radiología y déficit funcional persistente. Tal como se ha observado en el seguimiento a largo término de la COVID-19, el objetivo fue prevenir la progresión a fibrosis pulmonar con déficit funcional permanente. El tratamiento temprano con esteroides es bien sobrellevado y se asocia con rápida mejoría¹².

Umehura y cols. quisieron investigar la certeza y actividad del nintedanib en la COVID-19. Para ello, 30 pacientes con COVID-19 fueron medicados con nintedanib versus un grupo control similar sin esta medicación. Si bien no hubo diferencias entre ambos respecto a la mortalidad a 30 d, la ventilación mecánica fue menor, así como mejor regresión lesional en la TC en la cohorte tratada, por lo que los autores consideran que la administración de nintedanib puede ofrecer beneficios para reducir la lesión pulmonar en COVID-19.

La pirfenidona, droga ampliamente utilizada en fibrosis pulmonar, de acuerdo con Shen, no posee estudios relacionados en el tratamiento de la COVID-19. Antes de su indicación, deben considerarse los costos anuales de los tratamientos que, para el 2020, eran de USD 40 000 (pirfenidona) y USD 20 000 (nintedanib), respectivamente¹³⁻¹⁵.

El tocilizumab es un anticuerpo monoclonal que ha mostrado una buena respuesta antiinflamatoria en la artritis reumatoide, por lo cual el grupo de Veiga y cols. consideró que podría ser utilizado en formas graves de COVID-19. En una cohorte de

129 pacientes, los resultados fueron desalentadores, ya que el Comité de Seguimiento recomendó detener el estudio ante la elevada mortalidad registrada a los 15 d de aplicación (el 17% en oposición al 3% en el grupo control)¹⁶.

Nugroho y cols. efectuaron un metaanálisis del uso de tocilizumab en neumonía por COVID-19, al no haber ninguna terapia todavía certificada para dicha complicación.

Evaluaron 26 estudios investigados en PubMed, EMBASE, Medline y Cochrane, publicados entre marzo y octubre de 2020, con 2112 pacientes enrolados en la cohorte COVID-19 frente a 6160 en el grupo control.

Tocilizumab posee un resultado efectivo contra la mortalidad por todas las causas. Para un resultado óptimo, debería administrarse con prudencia y adaptarlo a los pacientes, según criterios de elección¹⁷.

Para finalizar, es necesario destacar la trascendencia de un chequeo estricto de grandes grupos de supervivientes pos-COVID-19 mediante estudios funcionales y tomográficos periódicos. Ello permitirá determinar eventualmente, el curso de la infección viral, la historia natural de la enfermedad, así como la respuesta terapéutica de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, Zhang D, Wang W y col. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Hui D, Azhar E, Madani T y col. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health: the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China *Int J Infect Dis*. 2020; 91: 264-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>.
3. Wang D, Hu B, Hu C y col. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China *JAMA*. 2020; 323: 1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
4. Xie Y, Wang X, Yang P. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism *Radiology: Cardiothoracic Imaging* 2020; 2: e2000 <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200067>.
5. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with Covid-19. *New Engl J Med* 2020; 382: e70. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010459>.
6. Oxley T, Mocco J, Majidi S y col. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020 May 14; 382(20): e60. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009787>
7. Udhwadia Z, Koul P, Richeldi L. PostCOVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake Lung India. 2021;38(Supplement):S41-S47. 2021; 38: S41-7.

8. Tenforde M, Kim S, Lindsell Ch y col. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993-8.
9. Pérez Conde L. Fibrosis pulmonar pos neumonía causada por COVID-19. (Reporte de 3 Casos) *Rev Am Med Resp* 2022; 21: 160-3.
10. Kwee TC, Kwee RM. Chest CT in COVID-19: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics*. 2020; 40(7): 1848-65. <https://doi.org/10.1148/rg.2020200159>.
11. Bhatraju P, Ghassemieh B, Nichols M y col. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series *N Engl J Med* 2020;382:2012-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004500>.
12. Myall K, Mukherjee B, Castanheira A y col. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease An Observational Study of Corticosteroid Treatment *Ann Am Thorac Soc* 2021; 18: 799-806. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC>.
13. Umemura Y, Mitsuyama Y, Monami K y col. *J infect Dis* 2021; 108: 454-60.
14. Shen H, Zhang N, Liu Y y col. The interaction between pulmonary fibrosis and Covid 19 and the application of related antifibrotic drugs. *Front Pharmacol* 2022; 12: 805535. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.805535>
15. Corral, M, De Young K, Kong AM. Treatment Patterns, Healthcare Resource Utilization, and Costs Among Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treated with Antifibrotic Medications in US-Based Commercial and Medicare Supplemental Claims Databases: a Retrospective Cohort Study. *BMC Pulm Med* 2020; 20: 188. <https://doi.org/10.1186/s12890-020-01224-5>
16. Veiga V, Prat J, Farias D y col. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial *BMJ* 2021; 372: n84 | <https://doi.org/10.1136/bmj.n84>
17. Nugroho C; Suryantoro S, Yuliasih Y y col. Yuliasih Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: a systematic review and meta-analysis [version 1; peer review: 1 approved, 2 approved with reservations *F1000Research* 2021, 10:73 <https://doi.org/10.12688/f1000research.45046.1approved,2approvedwithreservations>