

# Secuelas inesperadas: cómo la **COVID-19** puede afectar tus pulmones a largo plazo

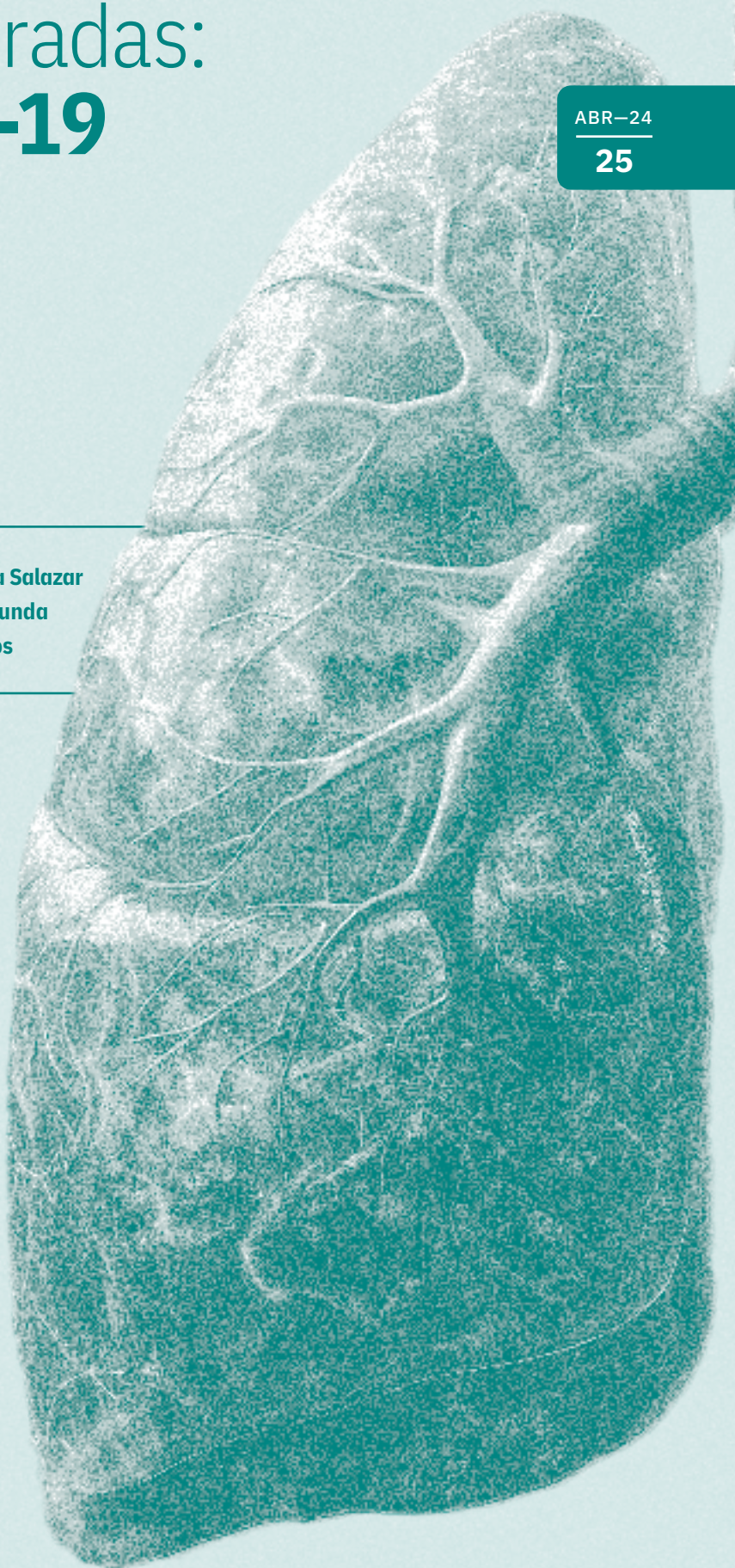
ABR-24  
25

Liliana Faridi Saavedra Salazar  
Juan Armendariz-Borunda  
Jesús García-Bañuelos

## ¿La COVID-19 causa secuelas en los pulmones?

**A** cuatro años del surgimiento de la enfermedad de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2 en diciembre de 2019, y con más de 770 millones de casos confirmados acumulados en el mundo hasta 2023, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se ha observado un elevado número de pacientes con complicaciones respiratorias. Entre ellas, la fibrosis pulmonar, que destaca como una de las secuelas a largo plazo más relevantes. Se estima que el 7% de los pacientes que han padecido COVID-19 desarrollan algún grado de fibrosis pulmonar [1], la cual es una cicatrización que se forma como respuesta al daño causado durante la infección pulmonar. Este proceso conduce a la pérdida de la flexibilidad de los pulmones, dificultad para respirar, cansancio, debilidad muscular, mareos y pérdida de la calidad de vida.

En otros estudios se ha sugerido que el 17% de los pacientes que han padecido COVID-19 desarrollarán fibrosis pulmonar incluso después de su recuperación [2]. Es importante señalar que estos números pueden



no representar la situación actual hasta acumular más evidencia e investigaciones adicionales, lo que ha aumentado el interés por conocer la situación de esta enfermedad, así como enfatizar la importancia del seguimiento a pacientes que presentan síntomas graves, y la aplicación y desarrollo de tratamientos adecuados para prevenir y tratar la fibrosis pulmonar.

## ¿Por qué la COVID-19 puede desarrollar fibrosis pulmonar?

Para acercarnos a entender cómo puede desarrollarse fibrosis pulmonar después de padecer COVID-19, es importante revisar la propia enfermedad, la cual comienza con la infección del virus SARS-COV-2.

El proceso de infección se produce a través de la unión entre proteínas de la superficie del virus llamada “espiga” (en forma de corona, de ahí su nombre de coronavirus) y las proteínas presentes en la superficie de nuestras células en vías respiratorias, que son la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2). Esta unión permite el acceso del virus a las células [3], como una llave que encaja perfectamente en una cerradura. Una vez dentro de las células, el virus utiliza la propia célula para que trabaje por él y pueda multiplicarse, ya que el virus por sí solo no es capaz de hacerlo. Esto da lugar a la producción de más virus. Células del sistema inmunológico de nuestro cuerpo detectan la infección y comienzan a responder mediante la producción de citocinas, proteínas que nuestras células utilizan para comunicarse entre sí; estas proteínas “mensajeras” reclutan más células del sistema inmunológico para combatir la infección. En algunos casos, estas células pueden controlar la infección antes de que cause síntomas graves, pero en otros el virus puede continuar replicándose y causar una inflamación más fuerte a causa de una alta producción de citocinas. Esta respuesta puede ser excesiva, es decir, nuestras propias células inmunológicas al combatir al virus también pueden dañar y ocasionar la muerte de células que forman nuestros pulmones. Entonces, nuestros pulmones se convierten en el campo de batalla entre los virus y nuestro sistema inmunológico. Después de la batalla, existe un territorio dañado, el cual debe ser reparado. Dicho de otro modo, se genera una cicatriz, donde las células inmunológicas contribuyen a la cicatrización del tejido mediante el reclutamiento de

otras células en el pulmón, llamadas fibroblastos, que promueven la formación de matriz extracelular [4, 5], una estructura rígida creada principalmente por una proteína llamada colágena, la cual se acumula y forma la cicatriz (figura 1). Sin embargo, esto conlleva a una pérdida de la flexibilidad del pulmón y genera complicaciones para respirar.

## Factores de riesgo en la fibrosis pulmonar inducida por COVID-19

Se ha observado una tendencia a desarrollar fibrosis pulmonar post-COVID-19 especialmente en aquellos pacientes que presentan ciertas particularidades. Los factores de riesgo más importantes están relacionados tanto con las características de la persona como con la gravedad de la infección. Los adultos mayores, personas con obesidad y diabetes, fumadores, pacientes inmunosuprimidos o con enfermedades pulmonares preexistentes, así como aquellos que requirieron ventilación mecánica debido a una grave dificultad respiratoria, y quienes experimentaron una inflamación elevada, parecen tener mayor riesgo de presentar complicaciones pulmonares a largo plazo [5].

Además, existen algunos análisis de sangre que pueden ayudar a relacionar el riesgo del paciente a desarrollar problemas a largo plazo, como es el caso de la proteína C reactiva, interleucina-6 y lactato deshidrogenasa, cuyos valores elevados durante la infección se asocian con un aumento de la actividad de fibroblastos que favorecen la lesión pulmonar [4].

## Tratamientos dirigidos a la fibrosis pulmonar

La mayoría de los tratamientos actuales se centran en la prevención del desarrollo de la fibrosis pulmonar. En este sentido, se han propuesto algunas estrategias, como la implementación de intervenciones hospitalarias más intensivas y prolongadas para frenar la infección y mantener un control efectivo de la inflamación, así como la administración de medicamentos antifibróticos durante la fase crítica de la enfermedad.

También se debate el uso de medicamentos que reduzcan la inflamación en las primeras etapas de la infección, así como la administración de corticosteroides, como la dexametasona, la cual es un tipo de hormona que ayuda a suprimir el sistema inmunológico y por lo

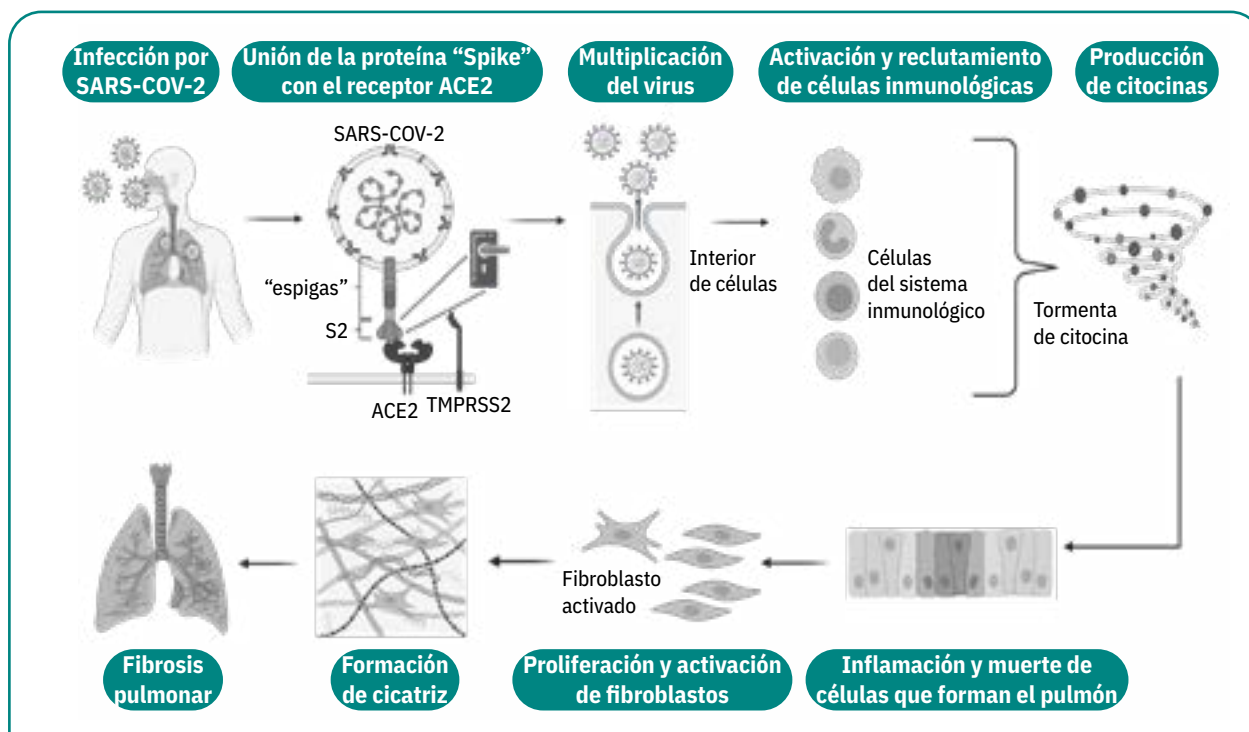
tanto disminuye la respuesta inflamatoria. Hasta la fecha no se sabe con seguridad si estas medidas pueden realmente evitar que los pulmones sufran cambios a largo plazo [4]. Sin embargo, estos tratamientos pueden aumentar la posibilidad de superar la infección.

En este sentido, la angiotensina II podría desempeñar un papel importante en el desarrollo de la fibrosis pulmonar; el uso de bloqueadores de los receptores de angiotensina podría proteger a los pacientes de consecuencias crónicas, al restringir la unión del virus de SARS-COV-2 al receptor y así disminuir la carga viral. No obstante, poco se ha relacionado con el desarrollo de la fibrosis pulmonar a largo plazo, pero sí con un mejor pronóstico de la enfermedad [3].

Además, otros fármacos han sido aprobados para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática, como el nintedanib y la pirfenidona [3], que merecen un nombramiento especial, ya que han mejorado el pronóstico de estos pacientes, y actualmente se han aplicado como tratamiento de fibrosis pulmonar post-COVID-19.

La pirfenidona es un medicamento que tiene un papel antiinflamatorio considerable, y se ha observado que en fibrosis pulmonar suprime la acumulación y reclutamiento de células inflamatorias, así como la proliferación de las células encargadas de realizar la cicatrización, lo que podría disminuir la probabilidad de desarrollar fibrosis pulmonar post-COVID-19 [4]. Sin embargo, aún queda el reto por delante en aquellos pacientes que no fueron tratados en las primeras fases de la enfermedad y presentan esta condición ya establecida.

En general, el tratamiento no farmacológico y la rehabilitación ayudan a aliviar los problemas graves de los pacientes. La rehabilitación pulmonar, que incluye ejercicio y cambios en el estilo de vida como la alimentación y la reducción del estrés, tiene el potencial de mejorar la condición física y la calidad de vida de los pacientes [5]. Además, es importante destacar que hay acciones que los pacientes pueden tomar por sí mismos para ayudar en la recuperación y reducir el riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar. Por ejemplo,



**Figura 1.** Representación de la formación de fibrosis pulmonar derivada de la infección por SARS-COV-2. La infección por virus de SARS-COV-2 se establece a través de la proteína o "espiga" y el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) presentes en la superficie de células de vías aéreas superiores e inferiores, donde células del sistema inmunológico responden a la infección, produciendo citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS) que atacan al virus y a su vez al epitelio alveolar, y ocasionan inflamación y en algunas ocasiones la muerte del epitelio. El incremento de estas citocinas promueven la proliferación y activación de fibroblastos, los cuales llevan a cabo la formación de matriz extracelular principalmente formada por fibras de colágena, lo que conlleva al desarrollo de fibrosis pulmonar.



mantener un estilo de vida saludable, como dejar el consumo de alcohol y tabaco, hacer ejercicio regularmente y mantener un peso saludable a través de una dieta balanceada y rica en antioxidantes, así como realizar chequeos médicos con regularidad para conocer su estado actual de salud y poder tomar medidas a tiempo para prevenir cualquier riesgo de enfermedad. También mantener un estado emocional saludable y descansar lo suficiente pueden ser de gran ayuda.

Es importante resaltar que la fibrosis pulmonar post-COVID-19 es un fenómeno relativamente nuevo y aún se realizan investigaciones para comprender completamente sus características y opciones de tratamiento, que pueden ser particulares del paciente; por lo tanto, la atención médica especializada y el seguimiento a largo plazo son de suma importancia en pacientes que han presentado complicaciones por COVID-19.

## Conclusiones

La fibrosis pulmonar post-COVID-19 es una preocupante complicación a largo plazo que afecta a un porcentaje significativo de pacientes que han padecido la enfermedad (entre el 7 y 17%). A medida que la pandemia evoluciona, se ha observado que esta condición puede resultar en una disminución sustancial en la calidad de vida, principalmente caracterizado por dificultades respiratorias y cansancio.

La causa exacta de la fibrosis pulmonar post-COVID-19 aún no se comprende, pero se relaciona principalmente con la respuesta inflamatoria aumentada durante la infección, formando tejido cicatricial en los pulmones. Los factores de riesgo, como la edad, y el conjunto de enfermedades del paciente aumentan la probabilidad de desarrollar esta complicación.

Si bien se necesita más investigación para comprender la fibrosis pulmonar post-COVID-19 y desarrollar enfoques de tratamientos más efectivos, es fundamental que los pacientes afectados reciban atención médica especializada y seguimiento a largo plazo. La pandemia de COVID-19 ha destacado la importancia de abordar no solo la fase aguda de la enfermedad sino también sus posibles complicaciones a largo plazo, para garantizar la salud y el bienestar de aquellos que la han padecido.

**Financiamiento:** Proyecto de Conahcyt CF-2023-I-1069 a nombre de Jesús Javier García Bañuelos.

## Referencias

1. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, Ahmed SF, Abdulla BA, Mohammed SH, *et al.* Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg* [Internet]. 2022;77:103590. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103590>
2. Pan Y, Guan H, Zhou S, Wang Y, Li Q, Zhu T, *et al.* Initial CT findings and temporal changes in patients with the novel coronavirus pneumonia. *Eur Radiol* [Internet]. 2020;30:3306-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06731-x>
3. Pi P, Zeng Z, Zeng L, Han B, Bai X, Xu S. Molecular mechanisms of COVID-19-induced pulmonary fibrosis and epithelial-mesenchymal transition. *Front Pharmacol.* 2023;14:1-17.
4. Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Tran-Xuan Q, Huynh-Anh T, Vo-Van T, Vu-Tran-Thien Q, *et al.* Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts—Challenges and Futures: A Narrative Review. *Pulm Ther* [Internet]. 2023;9(3):295-307. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s41030-023-00226-y>
5. Shao C, Shi Y, Chen R, Liu X, Huang H, Zhao Y, *et al.* Risk factors associated with COVID-19 pneumonia in Chinese patients with pre-existing interstitial lung disease during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Med Virol.* 2023;95(9).

**Liliana Faridi Saavedra Salazar** Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Doctorado en Biología Molecular en Medicina, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Juan Armendariz-Borunda** Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Jesús García-Bañuelos** Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Contacto: [jesus.gbanuelos@academicos.udg.mx](mailto:jesus.gbanuelos@academicos.udg.mx)