

### **Fibrosis Pulmonar Idiopática y su vinculación con Covid-19**

Los principales factores de riesgo para COVID-19 son edad, sexo masculino y comorbilidades como hipertensión, diabetes, afecciones cardíacas y exposición al tabaco, entre otras. La fibrosis pulmonar idiopática pre-existente es también una condición de riesgo. Sin embargo, el papel de la terapia con antifibróticos en pacientes con FPI que contraen infección por SARS-CoV-2, y la justificación científica para su continuación o cese no ha sido analizado de forma exhaustiva.

La incidencia de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) está en aumento y se estima que afecta a más de 3 millones de personas en todo el mundo. Una gran proporción de pacientes son tratados con uno de dos fármacos: pirfenidona (inhibidor del factor de crecimiento transformador-beta (TGF- $\beta$ , una citocina implicada en procesos celulares como hematopoyesis, proliferación, angiogénesis, diferenciación, migración y apoptosis celular) ó nintedanib (inhibidor de la tirosina quinasa con y sin receptor) para reducir la tasa de disminución de la función pulmonar en un 50%. El uso de estos fármacos ha aumentado la expectativa de vida en 2-5 años para estos pacientes. Evidencia biológica y epidemiológica apoya la hipótesis de que las exacerbaciones agudas de FPI podrían ser desencadenadas por infecciones virales respiratorias. Wootton y colaboradores (Wootton et al, 2020) encontraron a través de sus estudios que una pequeña proporción de pacientes con exacerbación aguda de FPI poseían también infección viral, incluyendo infección por coronavirus.

Otras cepas de la familia del coronavirus, tales como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), son genéticamente similares al SARS-CoV-2 y también causan problemas pulmonares similares a COVID-19. Al final de la epidemia de SARS en junio de 2003, 8.422 personas fueron afectadas y 916 murieron; mientras que MERS, que se identificó por primera vez en abril de 2012, ha infectado a 2.519 personas en todo el mundo, incluidas 866 muertes.

Zhang y colaboradores (Zhang et al, 2020) estudiaron las secuelas de FPI después de la rehabilitación del SARS. Para ello realizaron un seguimiento de 15 años sobre las condiciones pulmonares y óseas de pacientes con SARS en un estudio de cohorte observacional de pacientes con SARS utilizando tomografías computarizadas pulmonares y pruebas de función pulmonar. Setenta y un pacientes completaron el seguimiento de 15 años (2003-2018). El porcentaje de lesiones pulmonares en las tomografías computarizadas disminuyó de 2003 ( $9.40 \pm 7.83$ )% a 2004 ( $3.20 \pm 4.78$ )% ( $P < 0.001$ ) y se mantuvo estable hasta 2018 ( $4.60 \pm 6.37$ )%. Entre 2006 y 2018, la proporción de pacientes con cambios intersticiales que habían mejorado la función pulmonar fue menor que la de pacientes sin lesiones, como lo demuestra la relación de un segundo (FEV1 / FVC%,  $t = 2.21$ ,  $P = 0.04$ ) y media -flujo de caducidad máxima (FEF25% -75%,  $t = 2.76$ ,  $P = 0.01$ ). El daño intersticial pulmonar y el deterioro funcional causado por el SARS se recuperaron

principalmente, con un mayor grado de recuperación dentro de los 2 años posteriores a la rehabilitación.

En pacientes con MERS, las anormalidades típicas de la tomografía computada incluyeron opacidades bilaterales de vidrio esmerilado, predominantemente en las zonas pulmonares basales y periféricas. Das y colaboradores realizaron un estudio clínico para evaluar la presencia de fibrosis pulmonar en pacientes con MERS-CoV. Los resultados obtenidos les permitieron concluir que la fibrosis pulmonar puede desarrollarse en un número sustancial de pacientes que se han recuperado dicha infección. Observaron un número significativamente mayor de días de ingreso a la UCI, edad avanzada, puntajes radiográficos de tórax más altos, patrones de deterioro radiográfico de tórax y niveles máximos de lactato deshidrogenasa en los pacientes con fibrosis pulmonar en radiografías de tórax de seguimiento, después de la recuperación de MERS-CoV.

Datos obtenidos durante la actual pandemia sugieren que podría haber consecuencias fibróticas sustanciales después de la infección por SARS-CoV-2. Futuros estudios que analizan el efecto de la pandemia de COVID-19 en la incidencia de exacerbación aguda de IPF serán necesarios para establecer el vínculo entre esta patología y la infección por SARS-CoV-2.

Terapias antifibróticas que están disponibles o en desarrollo podrían tener valor para prevenir COVID-19 grave en pacientes con FPI. Pirfenidona y Nintedanib están disponibles con formulaciones por vía oral, por lo cual no pueden ser administradas en pacientes intubados que requieren ventilación mecánica; es decir en los casos severos con Covid-19 hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos. Actualmente se está estudiando una formulación inhalada de pirfenidona en pacientes con COVID-19 (NCT04282902) con el objetivo de evaluar la formulación y la acción de pirfenidona en inhibir la apoptosis, regular negativamente expresión de los receptores de ECA, disminuir la inflamación, mejorar el estrés oxidativo y, por lo tanto, la protección de los neumocitos. Pacientes con infección por SARS-CoV-2 leve en tratamiento con pirfenidona tienen menor probabilidad de experimentar disfunción renal, pero con una gravedad creciente de COVID-19, esta disfunción renal podría convertirse una consideración importante al considerar las terapias antifibróticas, tanto con pirfenidona como con nintedanib. Estos fármacos pueden ser asociados con hepatotoxicidad, y la disfunción hepática es común en pacientes infectados con SARS-CoV-2.

Es posible que las terapias antifibróticas desarrolladas para enfermedades pulmonares fibróticas crónicas, usando modelos de bleomicina, podrían ser beneficiosas en COVID-19, tanto en la fase aguda de la enfermedad como en la prevención a largo plazo complicaciones. Sin embargo, hay dos cuestiones importantes a considerar para determinar si un nuevo antifibrótico sería perjudicial o beneficioso en el tratamiento de COVID-19: ¿cuál es el efecto de moléculas antifibróticas en internalización viral y en su replicación; y cuál es su efecto en la mitigación de la tormenta de citoquinas que agrava el cuadro de COVID-19 al desarrollar el síndrome de distrés respiratorio agudo? Se espera que la investigación avance sobre estos aspectos para poder determinar si la terapia con antifibróticos es beneficiosa para el tratamiento de pacientes con COVID-19, con distintos grados de severidad.

## Más información

- George P et al. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet*. 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3)
- Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses*, 2020. 144, 110005. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.110005
- Spagnolo, P, et al. (2020). Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *The Lancet. Respiratory medicine*, S2213-2600(20)30222-8. Advance online publication. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8)
- Das, K. Met al. (2017). Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *The Indian journal of radiology & imaging*, 27(3), 342–349. [https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI\\_469\\_16](https://doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16)
- Wootton et al. Viral Infection in Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1698-1702. doi:10.1164/rccm.201010-1752OC
- Zhang et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Research* volume 8, Article number: 8 (2020).
- Pirfenidona. Medline Plus. 2017. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a615008-es.html>
- Nintedanib. Medline Plus. 2019. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a615009-es.html>
- A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pirfenidone With Novel Coronavirus Infection. *Clinical trials*. 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04282902>