



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:**

**“FIBROSIS PULMONAR COMO SECUELA PULMONAR  
PARENQUIMATOSA PROVOCADA POR COVID 19: UNA REVISIÓN  
BIBLIOGRÁFICA”**

Requisito previo para optar por el título de Médico:

**Autora:** Ortiz Atiaja, Johana Isabel

**Tutora:** Dra. Esp. Palacios Vargas, Doris Vanessa

Ambato – Ecuador

Octubre 2022

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En calidad de tutor del proyecto de investigación sobre el tema: “**FIBROSIS PULMONAR COMO SECUELA PULMONAR PARENQUIMATOSA PROVOCADA POR COVID 19: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**” de Johana Isabel Ortiz Atiaja estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato.

Ambato, Octubre del 2022

## **LA TUTORA**

Dra. Esp. Palacios Vargas Doris Vanessa

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: “**FIBROSIS PULMONAR COMO SECUELA PULMONAR PARENQUIMATOSA PROVOCADA POR COVID 19: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**”, sus contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de completa responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de titulación.

Ambato, Octubre del 2022

### **LA AUTORA**

-----

Ortiz Atiaja Johana Isabel

## APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **“FIBROSIS PULMONAR COMO SECUELA PULMONAR PARENQUIMATOSA PROVOCADA POR COVID 19: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, de Ortiz Atiaja Johana Isabel, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Octubre del 2022

Para su constancia firman

---

PRESIDENTE/A

---

1er Vocal

---

2do Vocal

## **DEDICATORIA**

*Dedicado en primer lugar a Dios por brindarme salud y guiarme en cada momento de mi vida universitaria, A mis padres por ser mi mayor inspiración y mi motor de vida, con quienes siempre estaré agradecida por todo el apoyo que me dieron durante mis estudios, a mis docentes que me brindaron todos sus conocimientos para formarme como profesional.*

*A mis amigos y compañeros de carrera que se convirtieron en familia con quienes compartí momentos buenos y malos, donde supimos apoyarnos y salir siempre adelante durante toda la carrera.*

## ÍNDICE GENERAL

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	i
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN .....	ii
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO.....	iii
DEDICATORIA .....	iv
ÍNDICE GENERAL .....	v
RESUMEN EJECUTIVO .....	vi
ABSTRACT.....	vii
INTRODUCCIÓN .....	1
CONTENIDOS .....	2
CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO.....	2
1.1 Antecedentes investigativos .....	2
1.2 Objetivo General .....	5
1.3 Objetivos Específicos.....	5
CAPÍTULO II.- ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN .....	6
Introducción .....	7
Metodología.....	7
Resultados y Discusión .....	8
Conclusiones.....	14
CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	15
3.1 Conclusiones .....	15
3.2 Recomendaciones.....	15
MATERIALES DE REFERENCIA.....	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	16

## RESUMEN EJECUTIVO

**Introducción:** La fibrosis pulmonar es una enfermedad pulmonar intersticial que se caracteriza por falta de cicatrización normal, ocasiona dificultad para respirar debido a la falta de ingreso de oxígeno. El progreso a desarrollar fibrosis depende de varios factores como hábitos, comorbilidades del paciente y enfermedades como neumonía y el síndrome de dificultad respiratoria.

**Objetivo:** Realizar una revisión de información efectiva sobre la fibrosis pulmonar como secuela del Covid-19, que permita al personal de ciencias de la salud abastecerse de nuevos conocimientos acerca de esta enfermedad común en la actualidad.

**Materiales y métodos:** Se realizó una búsqueda exhaustiva de información sobre la fibrosis pulmonar como consecuencia del Covid-19 mediante bases de datos como: Springer, Google Académico, PMC, NCBI en donde se recolectó artículos de los últimos 2 años en idiomas inglés y español.

**Resultados y discusión:** Después de una búsqueda exhaustiva de información se obtuvo que la fibrosis se desarrolla principalmente a causa de lesión pulmonar por afectaciones graves del coronavirus, así como también la falta de terapias eficaces para detener la progresión de la fibrosis. Se identificó los principales métodos diagnósticos siendo la tomografía de tórax el gold estándar para identificar esta enfermedad. Las terapias antifibróticas en la actualidad ayudan a la progresión y empeoramiento de la función pulmonar.

**Conclusión:** Se concluye que el trabajo realizado demuestra que los pacientes que no se recuperaron por completo de la infección del covid-19 y que durante su estancia hospitalaria su deterioro era severo desarrollaron fibrosis pulmonar

**Palabras clave:** COVID-19, FIBROSIS, ACTUALIDAD, ANTIFIBRÓTICAS

## ABSTRACT

**Introduction:** Pulmonary fibrosis is an interstitial lung disease characterized by lack of normal healing, causing difficulty breathing due to lack of oxygen intake. The progress to developing fibrosis depends on several factors such as habits, patient comorbidities and diseases such as pneumonia and respiratory distress syndrome.

**Objective:** To carry out a review of effective information on pulmonary fibrosis as a sequel to Covid-19, which allows health sciences personnel to obtain new knowledge about this common disease today.

**Materials and methods:** An exhaustive search for information on pulmonary fibrosis as a consequence of Covid-19 was carried out through databases such as: Springer, Google Scholar, PMC, NCBI, where articles from the last 2 years were collected in English and Spanish. .

**Results and discussion:** After an exhaustive search for information, it was obtained that fibrosis develops mainly due to lung injury due to severe effects of the coronavirus, as well as the lack of effective therapies to stop the progression of fibrosis. The main diagnostic methods were identified, with chest tomography being the gold standard to identify this disease. Antifibrotic therapies currently help the progression and worsening of lung function.

**Conclusion:** It is concluded that the work carried out shows that patients who did not fully recover from the covid-19 infection and who during their hospital stay suffered severe deterioration developed pulmonary fibrosis.

**Keywords:** COVID-19, FIBROSIS, NEWS, ANTIFIBROTICS



## INTRODUCCIÓN

La enfermedad del Covid 19 apareció a finales de diciembre del 2019 a causa de una cepa mutante del coronavirus el SARS-CoV-2, la que se ha convertido en una pandemia mundial grave, ya que afecta a un gran porcentaje de la población, caracterizada por el síndrome respiratorio agudo grave debido a su predilección por el árbol respiratorio. Un gran número de personas que han superado el Covid 19 mencionan que han presentado manifestaciones clínicas siendo los de más relevancia los síntomas respiratorios que podían presentarse como neumonía grave y el síndrome de distrés respiratorio. El síndrome de dificultad respiratoria aguda es una afección potencialmente mortal que puede desarrollarse en pacientes con factores de riesgo como vejez, problemas cardiovasculares y metabólicos principalmente lo que hace difícil su recuperación hospitalaria. Se ha informado que algunos casos que han recuperado la infección por Covid 19 con resultados de pruebas negativas refieren presentar sintomatología respiratoria persistente que requieren de terapia respiratoria a futuro debido a las secuelas, dentro de las principales secuelas pulmonares se encuentra la fibrosis pulmonar que deteriora la función respiratoria presentando síntomas como dificultad respiratoria. La fibrosis pulmonar se ha relacionado estrechamente con la inflamación tisular y reparación del daño anormal lo que significa un riesgo notablemente de mayor mortalidad asociada a Covid 19. La fibrosis puede desarrollarse inmediatamente después del alta hospitalaria, semanas o meses después, por lo que su seguimiento a base de métodos de imagenología como radiografía o tomografía debe realizarse a los 30, 60 y 90 días posteriores, ya que en algunos pacientes puede resolverse con el tiempo mientras que en otros será una secuela permanente. En un estudio prospectivo de seguimiento a pacientes que sobrevivieron a la enfermedad por coronavirus en su estado grave, la mitad de los pacientes desarrolló fibrosis pulmonar. La pandemia ha traído enormes desafíos tanto en la parte social, económica y sistema de salud, siendo de gran importancia su abordaje y tratamiento para así evitar y reducir la morbimortalidad. La terapia antifibrótica juega un papel muy importante ya que proporciona efectos protectores antivirales y epiteliales en sitios de la lesión producida por el virus. El papel más importante del tratamiento es mejorar la calidad de vida de los pacientes con fibrosis pulmonar ya que secuela ha disminuido la realización de las actividades diarias y por ende disminuye su interacción con la sociedad generando aun más problemas de salud en los pacientes.

## **CONTENIDOS**

### **CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO**

#### **1.1 Antecedentes investigativos**

El nuevo coronavirus perteneciente a la familia coronaviridae, causante de la enfermedad del coronavirus-2019 (COVID 19), esta enfermedad se identificó por primera vez en Wuhan-China en diciembre del 2019, extendiéndose rápidamente por todo el mundo (1). El origen de este virus es una incógnita, pero se ha relacionado con un origen zoonótico donde tiene similitud con el coronavirus del murciélago, dicho virus pertenece a la especie de SARS-CoV la misma que se encuentra en los humanos contagiados por COVID 19, por lo que se cree que el contagio pudo transmitirse por consumo de animales exóticos, por lo que a esta nueva especie se la denominó SARS-CoV 2 (2).

El primer caso de coronavirus se identificó el 8 de diciembre del 2019, para el 7 de enero del 2020 el ministerio de sanidad de China detecta al nuevo coronavirus como posible causante, para el 24 de enero del mismo año se habían reportado un aproximado de 835 casos y al pasar del tiempo se propagó por todo China (3). En Marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la nueva enfermedad por coronavirus como pandemia mundial y obligando al aislamiento y confinamiento social (2). Para el 25 de junio del 2021 se había confirmado un aproximado de 180 millones de casos en todo el mundo y alrededor de 4 millones de muertes (4) para junio del 2022 a nivel global 533.816.957 casos de Covid 19 y un valor de 6.309.633 defunciones en comparación con las últimas semanas de junio se ha determinado un incremento en los casos (5).

Generalmente el virus se replica a nivel del tracto respiratorio inferior por lo que su transmisión se da mediante la aparición de los signos de la enfermedad, obteniendo una mayor probabilidad de transmitir el virus mediante la expulsión de gran cantidad de partículas mediante la tos o secreciones respiratorias que son capaces de transmitirse a una distancia de 2 metros, o por fómites de manos contaminadas y generando así la infección, una sola persona es capaz de infectar entre 2 a 4 personas aproximadamente de tal manera que su propagación es rápida y amplia en entre la población mundial (2,3).

El Covid-19 genera síntomas respiratorios que puede tener manifestaciones de leves a graves como neumonía severa y el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la dependencia de que la enfermedad sea más agresiva depende de las comorbilidades del huésped como la hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, neoplasias entre otras, a causa de las comorbilidades existentes como de la infección de la enfermedad y de su gravedad hacen que la persona no se recupere totalmente originando secuelas neurológicas, renales, cardíacas, vasculares y pulmonares (3).

La mayoría de los casos de Covid-19 se recuperan en su totalidad, pero entre un 70 a 80% de los pacientes continuarán padeciendo complicaciones o secuelas de la enfermedad. Una de las principales secuelas de alta morbilidad es la fibrosis pulmonar que representa un 40 % de incidencia a nivel mundial siendo una gran preocupación para la recuperación de los pacientes debido que puede aparecer a las 4 semanas del alta hospitalaria e inicio de la enfermedad (1).

La fibrosis pulmonar se define como una enfermedad pulmonar intersticial que se caracteriza por un deterioro de la cicatrización progresiva del tejido pulmonar que conduce a una alteración del intercambio de gases y dificultad para respirar, afecta principalmente a pacientes entre la quinta y séptima década de la vida y se asocia a factores de riesgo como el envejecimiento, tabaquismo, exposición de biomasas y factores ambientales (6).

El SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 causando daño pulmonar intersticial seguido de lesiones parenquimatosas en los pulmones secundarios a la infección viral que conducen a cambios fibróticos, la fibrosis se caracteriza por producir incapacidad pulmonar de reconstruir el epitelio alveolar dañado, la persistencia de fibroblastos y gran cantidad de depósito de colágeno que acompañan en la destrucción y alteración de la arquitectura pulmonar normal. Para la inflamación resultante de la infección hay mediadores que juegan un importante papel en la cascada fibrótica como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la interleucina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Los pacientes afectados por esta enfermedad suelen quejarse de síntomas como tos seca, fatiga y disnea, lo que conduce a una disminución

de la capacidad funcional respiratoria y disminución de la calidad de vida (7).

Lo cambios fibróticos se pueden presentar en distintos patrones en métodos de imagenología como la tomografía de tórax incluye características de fibrosis severa las bronquiectasias por tracción y panal de abeja, fibrosis leve/moderada la presencia de bandas parenquimatosas y engrosamientos del tabique interlobar, entre otras características se puede observar opacidad en vidrio deslustrado y consolidación pulmonar, por lo que se sugiere realizar pruebas de radiografía de tórax y pruebas pulmonares 12 semanas después del alta hospitalaria para valorar la presencia de fibrosis Post-Covid-19 (4,8).

Dentro de la terapia antifibrótica se tiene nuevas estrategias que posee una variedad de efectos protectores antivirales y epiteliales en modelos inducidos por virus. La terapia antifibrótica convencional abarca la pirfenidona y el nintedanib que son fármacos que atenúan la disminución de la función pulmonar en un 50% . En ensayos realizados de INBUILD sugiere que el tratamiento de antifibróticos debe ser implementados en las primeras etapas de infección por SARS-CoV-2 ya que tiene beneficios en la reducción del daño fibrótico ocasionado por la desregulación inmunitaria (9). El uso de corticoides en la prevención de fibrosis pulmonar parece ser útil en pacientes Post-covid-19 con tomografías sugestivas de neumonía (10).

La terapia con células madres mesenquimales son usadas debido a que llegan a los sitios de lesión inhibiendo la inflamación y mejorando la reparación del epitelio dañado mediante la detención de la formación de la cascada de colágeno lo que ayuda a la prevención de la fibrosis pulmonar siendo esta terapia uno de los principales objetivos dentro de su manejo conjuntamente con las terapias antifibróticas (11).

## **1.2 Objetivo General**


- Brindar información eficaz sobre la fibrosis pulmonar como secuela pulmonar provocada por el Covid-19 y exponer sus resultados a la comunidad médica para enriquecer los conocimientos sobre esta enfermedad, así como también tiene la finalidad de obtener mi título como médico.

## **1.3 Objetivos Específicos**

- ✓ Revisar información sobre la fisiopatología y factores de riesgo que predisponen la aparición de esta enfermedad en pacientes que superan el Covid-19.
- ✓ Identificar los principales métodos diagnósticos y sus patrones radiológicos.
- ✓ Conocer opciones terapéuticas que mejoren las condiciones de salud de los pacientes con fibrosis pulmonar.

## CAPÍTULO II.- ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

### “Fibrosis pulmonar como secuela pulmonar parenquimatosa provocada por COVID 19: una revisión bibliográfica”

<sup>1</sup>	Johana Isabel Ortiz Atiaja		<a href="https://orcid.org/0000-0002-3446-8213">https://orcid.org/0000-0002-3446-8213</a>
Estudiante de la Carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Ambato <a href="mailto:jortiz1639@uta.edu.ec">jortiz1639@uta.edu.ec</a>			

#### **Resumen**

**Introducción:** se define como la condición que afecta el parénquima pulmonar debido a que los tejidos se vuelven gruesos y duros dificultando su elasticidad y el paso del oxígeno hacia los vasos sanguíneos. **Objetivo:** realizar una revisión bibliográfica acerca del abordaje diagnóstico y terapéutico sobre la fibrosis pulmonar como secuela del SARS-COV-2. **Metodología:** en la presente revisión se realizó una búsqueda exhaustiva de información sobre fibrosis pulmonar en bases de datos como UpToDate, Springer, Google Académico, PUBMED, Revistas y páginas oficiales de información mundial sobre Covid 19. **Conclusión:** se identificó las principales pruebas de imagen para detectar la presencia de fibrosis, además de tratamientos para mejorar la calidad de vida de los pacientes posterior al alta hospitalaria.

**Palabras Clave:** Covid 19, fibrosis pulmonar, SARS-COV-2, parénquima, secuela.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** It is defined as the condition that affects the lung parenchyma because the tissues become thick and hard, hindering its elasticity and the passage of oxygen to the blood vessels. **Objective.-** Carry out a bibliographic review about the diagnostic and therapeutic approach to pulmonary fibrosis. **Materials and methods:** In the present review, an exhaustive search was carried out for information on pulmonary fibrosis in databases such as UpToDate, Springer, Google Scholar, PUBMED, Journals and official pages of world information on Covid 19. **Conclusion:** The main imaging tests to detect the presence of fibrosis were identified, as well as treatments to improve the quality of life of patients after hospital discharge.

**Keywords:** Covid 19, pulmonary fibrosis, SARS-COV-2, parenchyma, sequela.

## **Introducción**

El COVID 19 desde su aparición en Wuhan en diciembre del 2019 se ha convertido en un problema a nivel mundial debido al nuevo coronavirus conocido como SARS-COV-2, que afecta el sistema respiratorio al ocasionar el síndrome de distrés respiratorio agudo el mismo que es responsable de incrementar las tasas de mortalidad debido a la falta de tratamiento oportuno y específico. Este virus se dispersó a nivel mundial debido a su rápida diseminación y alto grado de contagio, ocupando un puesto preocupante a nivel hospitalario debido a las manifestaciones clínicas graves como las secuelas que desarrollan al superar la enfermedad (12).

Desde el punto de vista clínico el pulmón es el órgano más afectado por este virus ya que genera cambios microscópicos como severo daño endotelial diseminada, lesión pulmonar aguda y fenómenos fibróticos y remodelado del parénquima pulmonar daños compatibles con fibrosis pulmonar (13).

Según las estadísticas recopiladas de la Organización mundial de la salud con actualización de 2 de diciembre del 2021 nos muestra a nivel mundial un total de 260,5 millones de personas contagiadas con Covid 19, de las cuál destaca Latinoamérica con 37.1% de contagiados del total (14), en Ecuador se cuenta actualmente con un pico de 37% y subiendo (15), en Tungurahua se muestra con un número aproximado de 15014 personas (16). A medida que la pandemia de COVID-19 golpea al mundo repetidamente, es necesario implementar nuevos conocimientos de acuerdo a la fisiopatología, las secuelas clínicas, manejo y tratamientos adecuados ya que continúa evolucionando. Por lo tanto, en la presente revisión se destaca la importancia de establecer estrategias de seguimiento en pacientes con COVID 19 para evaluar la progresión hacia la fibrosis pulmonar.

## ***Objetivo***

La presente revisión tiene como objetivo recolectar información relevante que brinde conocimientos a su lector, por lo que se usa diferentes artículos científicos para su elaboración tomando en cuenta los principales factores de riesgo, fisiopatología, abordaje diagnóstico y terapéutico en pacientes que han superado el Covid 19 y quedan con secuela de fibrosis pulmonar.

## **Metodología**

Se realizó un artículo de revisión bibliográfica con búsqueda exhaustiva de información sobre fibrosis pulmonar mediante bases de datos como UpToDate, Springer, Google

Académico, PMC, NCBI, Pubmed, Cochrane, y páginas oficiales de información mundial sobre Covid 19, en donde se utilizó palabras clave como: “Fibrosis pulmonar Postcovid”, “Manejo de la fibrosis pulmonar”, “Nuevos tratamientos de la fibrosis pulmonar secundaria a Covid 19”, “Fibrosis pulmonar y Covid 19”. Para el estudio se obtuvo un total aproximado de 1660 artículos en la búsqueda, de los cuales se fueron excluyendo a los artículos que no cuenten con información necesaria y acorde a lo investigado, se incluyó artículos publicados en los últimos 3 años con un rango de Diciembre del 2019 a Diciembre del 2021 en idiomas inglés y español de relevancia e importancia clínica, teniendo así un total de 23 artículos para la presente revisión.

## **Resultados y Discusión**

### **Resultados**

La fibrosis pulmonar se define como una condición que afecta el parénquima pulmonar debido al proceso de cicatrización, mediante el cual los tejidos se vuelven gruesos y duros lo que dificulta su elasticidad y el paso del oxígeno hacia los vasos sanguíneos y por consiguiente se producen problemas en su respiración (17). También se la puede definir como un proceso degenerativo que destruye la arquitectura alveolar ocasionando una proliferación a demanda de fibroblastos, depósito de colágeno y proteínas en el espacio de la matriz extracelular que desencadena en una cicatrización anormal de la herida (18). Esta afectación ocurre posterior a un evento desencadenante como por ejemplo la presencia de neumonía grave que es derivada de la enfermedad inicial producida por el virus del SARSCOV-2 en la cual deteriora la función pulmonar normal (19).

### *Epidemiología*

La nueva cepa de coronavirus el SARS-COV-2 desató una pandemia a nivel mundial, debido a que esta enfermedad afecta gravemente a los pulmones manifestándose como síndromes respiratorios agudos o severos, mediante el cual el agente causante produce un daño alveolar difuso seguido de un remodelado fibrótico que al cicatrizar se suele producir fibrosis pulmonar, una de las secuelas que más incidencia tiene en los pacientes que superan la enfermedad y reciben el alta hospitalaria (18). A nivel mundial un 40 % de los pacientes que superan la enfermedad de base desarrollan fibrosis pulmonar lo que ocasiona preocupación sobre todo en pacientes entre la quinta y sexta década de la vida que es donde se presenta con más frecuencia (20). En Latinoamérica se ha reportado que un tercio de la población ha progresado a fibrosis pulmonar (21). En Ecuador se encuentra en un porcentaje moderado, pero requiere de más estudios de seguimiento para poder establecer una incidencia acertada (22,23).



### *Fisiopatología*

El SARS- COV-2 es un virus de tipo ARN que proviene de la familia Coronaviridae, especialmente del subgrupo beta que es uno de los más frecuentes en las infecciones humanas debido a que se une a sus células usando la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para su entrada como componente viral, esta enzima se encuentra con frecuencia en los tejidos de órganos diana como el pulmón, riñón, corazón e intestinos (19). Cuando ocurre la liberación de las metaloproteinasas durante la fase inflamatoria del síndrome inflamatorio agudo puede desencadenar daños a nivel epitelial y endotelial que a su paso discurren en una fibrosis descontrolada. Los factores de fenotipo secretor asociado a senescencia (SASP) son responsables de la cicatrización que en este caso se encuentran anómalas caracterizándose por presentar perturbación en las células epiteliales y mesenquimales acarreado a una acumulación de miofibroblastos lo que se expresa como daños consecuentes a fibrosis (24).

La fibrosis por lo consiguiente es el resultado de la lesión tisular causada por los miofibroblastos lo normal es que al iniciar el proceso de cicatrización se restaure el tejido y se promueva el reemplazo a nuevas células parenquimatosas, pero en pacientes con SARSCOV-2 grave esto ocurre repetitivamente lo que produce un desequilibrio en el entorno en donde se liberan de forma masiva citocinas proinflamatorias y profibróticas (25).

Mecanismos: La lesión que ocurre en los pulmones desencadena la proliferación y esto produce la activación de las células epiteliales alveolares tipo 2 (AEC2) para cubrir el espacio alveolar que se encuentra expuesto. En el proceso de reparación normal también actúan las células epiteliales alveolares de tipo 1 (AEC1) que se encuentran en un porcentaje del 90% en la superficie alveolar. Cuando las células epiteliales tipo 1 se lesionan o sufren un daño a ese nivel, las células AEC2 realizan apoptosis para restablecer el epitelio a su normalidad, pero cuando se produce una lesión demasiado extensa las células no son capaces de recuperar el epitelio por lo que se forma una inadecuada reparación tisular con el consiguiente depósito de colágeno, angiogénesis y sobrepoblación de fibroblastos (26).

Los fibroblastos y miofibroblastos son las principales células que actúan en la fibrosis pulmonar, estas células junto con el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) y el factor de crecimiento derivado de

plaquetas (PDGF) estimulan que los fibroblastos migren hacia el tejido lesionado y adquieran un fenotipo fibrótico en el que son resistentes a la apoptosis y por consiguiente las células AEC1 y AEC2 no puedan cumplir con su función normalmente (26). La activación de los macrófagos se produce en respuesta a una actividad inmune en donde se obtienen dos vías que comúnmente se conocen como clásica (M1) y alternativa (M2) (14). La vía clásica se encarga de la producción de antimicrobianos, citocinas inflamatorias y productos de oxígeno que se encarguen de la fase aguda de la inflamación, mientras que la vía alterna se produce por el efecto de las interleuquinas 4 y 13, encargadas de la producción de citocinas y los factores de crecimiento que son los responsables de la reparación de tejidos y disminución del proceso inflamatorio en la vía M1 para la formación de tejido cicatrizal (19,26).

#### *Factores de Riesgo*

Se han determinado ciertos parámetros que influyen a desarrollar fibrosis pulmonar entre ellos se tiene los siguientes:

Edad.- La fibrosis pulmonar se presenta con mayor prevalencia en personas de edad avanzada es decir a partir de los 50 años y es muy rara su presentación antes de dicha edad. La edad se correlaciona al riesgo de padecer fibrosis dentro de los 6 meses posteriores al alta hospitalaria (19).

Gravedad de la enfermedad.- De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud el SARS-COV-2 la presentación de infecciones es predominantemente leves y en un bajo porcentaje graves o muy graves, la predisposición de adquirir fibrosis pulmonar se asocia a presentaciones graves de la enfermedad ligados a comorbilidades como son diabetes, enfermedades cardiovasculares e hipertensión (19).

Duración de hospitalización en UCI y uso de ventilación mecánica. Los pacientes con una presentación grave de SARS-COV-2 generalmente se asocian a la necesidad de soporte ventilatorio y este requerimiento desencadena lesión pulmonar asociada al uso del ventilador por la liberación de moduladores proinflamatorios que empeoran el daño, aumentan la tasa de mortalidad y el desarrollo consecuente a fibrosis (19).

Tabaquismo.- desencadena un estrés oxidativo crónico y elevación de citocinas, así el paciente haya dejado de fumar recientemente, además este hábito se relaciona con una presentación grave y por consiguiente un ingreso a UCI y la necesidad de uso de ventilador (19).

Alcoholismo.- se ha relacionado con esta patología debido a que en procesos crónicos provoca daño en los pulmones a causa del estrés oxidativo crónico, agotamiento del

glutación e inflamación aumentando el riesgo de lesión y posterior desarrollo a fibrosis (19,26).

### *Diagnóstico*

Para establecer e indagar en el diagnóstico se requiere de una investigación exhaustiva de los antecedentes médicos, sociales, familiares (historia clínica), examen físico, exámenes complementarios de laboratorio (hemograma completo, panel metabólico completo, estudios de coagulopatía como: TP, TTP, dímero D, fibrinógeno), serología (anticuerpos antifosfolípidicos y anticardiolipina) (27).

Pruebas de imagen como la tomografía computarizada en donde podemos observar atrapamiento de aire, opacidades en vidrio esmerilado, engrosamiento septal, pérdida del volumen segmentario o lobar, reticulaciones y bronquiectasias por tracción. Radiografía de tórax en donde se ha descrito hallazgos de opacidades en vidrio esmerilado en parches en los lóbulos inferiores, engrosamiento del tabique, consolidación, cavitación. El engrosamiento del tabique intralobulillar e interlobulillar superó las opacidades en vidrio esmerilado siendo estos los datos más predominantes donde muestran los cambios en curso del sistema pulmonar (28).

Pruebas de función pulmonar.- teniendo como resultados disminución de la capacidad vital forzada (FVC), capacidad pulmonar total (TLC) y la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) (28).

En la actualidad tenemos el Krebs Von den Lungen-6 (KL-6) actúa como marcador reflejando el grado de fibrosis pulmonar secundaria a SARS-CoV-2, este nuevo marcador se expresa a nivel del epitelio alveolar tipo 2 que se encuentra dañado o en reparación y en las células epiteliales bronquiales, se encuentra elevado principalmente en pacientes que cursaron con COVID 19 grave por lo que su elevación ayuda en a predecir la afectación pulmonar fibrótica (29). En un estudio realizado se obtuvo que los niveles de KL-6 son elevados en pacientes con fibrosis pulmonar y aun más cuando son irreversibles por lo que es un gran predictor de la progresión y remisión de la enfermedad (30).

Pacientes que tuvieron ingreso a unidad de cuidados intensivos arrojaron un mayor deterioro de la función pulmonar total a comparación con los pacientes tratados en medicina interna. En estudios realizados se obtuvo resultados de una biopsia donde se evidenció edema pulmonar, descamación de neumocitos, formación de membranas hialinas en el transcurso de su etapa inicial, transcurrido más tiempo se observó depósitos de fibrina e infiltración de células inflamatorias y fibroblastos siendo estos las primeras características para ocasionar una fibrosis pulmonar (31).

### *Tratamiento*

Las secuelas provocadas por este virus tienen relación con un cambio del estilo de vida de cada víctima reduciendo de manera significativa la calidad de vida. Según estudios realizados en cuanto al tratamiento existen dos fármacos principalmente utilizados como nintedanib y pirfenidona que muestran resultados alentadores para combatir el deterioro de la función pulmonar, los mismos que se encuentran aprobados para el tratamiento de la fibrosis pulmonar (32).

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa activo contra los receptores del factor de crecimiento intrínseca de 14 tirosina. La pirfenidona posee propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, con una amplia actividad antifibróticas estos medicamentos pueden ralentizar el deterioro funcional de los pulmones, independiente de su etiología. Se debe administrar por vía oral entre 2 o 3 comprimidos 3 veces al día por un tiempo mínimo de 4 semanas. Se ha demostrado que este fármaco ayuda a mitigar la proliferación de los fibroblastos, proteínas y citocinas asociadas a la formación de la fibrosis, en algunas pruebas la pirfenidona ha mostrado resultados satisfactorios (32).

Otra de las opciones es el tratamiento con células madre mesenquimales (CMM) poseen propiedades inmoduladoras y antiinflamatorias que puede reducir la tormenta de citocinas y previene el desequilibrio de las células T que se ocasiona por la infección del Covid 19, esta terapia contiene citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, actuando en la regeneración pulmonar una terapia de alta gama para la fibrosis pulmonar mejorando su actividad física (26).

Un nuevo enfoque es la formulación de secretoma liofilizado (leyosecretome) tiene una amplia capacidad de propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras, regenerativas, proangiogénicas mejorando la estructura pulmonar (33).

### *Prevención*

Las estrategias por implementar tienen como objetivo detener o limitar los factores que propaguen o aceleren el daño pulmonar, respuesta inflamatoria y fibroproliferación. A medida que el SARS-CoV-2 sigue causando daño se debe poner énfasis en los factores modificables que pueden aumentar el riesgo de fibrosis pulmonar así tenemos; el daño producido por el ventilador mecánico se puede realizar configuraciones como el volumen tidal bajo, así como la presión de respiración, produciendo una ventilación pulmonar protectora, generando una reducción de la mortalidad en un 30% ante un SDRA

(síndrome de distrés respiratorio agudo) (28). Una medida que se debe poner en práctica es la educación al paciente tras el alta hospitalaria, deben evitar estar expuestos a factores ambientales dañinos para su salud. Además, el abandono del hábito de fumar es algo principal en este tipo de pacientes, esto reduce el proceso inflamatorio y remodelación pulmonar. Pruebas de función pulmonar, tomografías computarizadas como seguimiento para observar los cambios que pueden presentar en la arquitectura y función pulmonar (26, 33). Las estrategias complementarias para reducir el riesgo de fibrosis pulmonar se basan en tres ejes principales: a) inhibición intensa y prolongada de la replicación viral, b) inhibición prolongada de la respuesta inflamatoria, c) administración de fármacos anti fibróticos. En ensayos clínicos realizados el uso de fármacos como los corticoides a dosis bajas durante la estancia hospitalaria pueden prevenir la remodelación pulmonar sin embargo siempre se debe evaluar el riesgo-beneficio en cada paciente (28).

### **Discusión**

Se revisó una serie de artículos de en distintas bases de datos disponibles en internet en donde se recolectó información de relevancia acerca del tema “fibrosis pulmonar como secuela parenquimatosa provocada por el Covid 19”. La enfermedad del Covid 19 ha sido conocido como relevante en la historia mundial ya que ha provocado una gran morbimortalidad en pacientes que contrajeron la enfermedad y según la Organización mundial de la salud muestra un gran número de contagios en este lapso desde su aparición hasta la actualidad. Entre las principales secuelas de esta enfermedad se encuentra la fibrosis pulmonar parenquimatosa debido a que afecta la cicatrización normal del tejido pulmonar disminuyendo su elasticidad y flexibilidad lo que disminuye el flujo sanguíneo y consiguiente dificultando la respiración siendo este el principal cuadro clínico de los pacientes (17). Revisando la etiología de la enfermedad nos encontramos que personas con necesidad de ventilación mecánica durante la estancia hospitalaria, comorbilidades, hábitos tóxicos como el alcohol, el tabaco y la edad son factores que inciden en el progreso a fibrosis pulmonar. Cabe destacar que la edad y el antecedente de una enfermedad pulmonar es un predilecto de mal pronóstico para SARS-CoV-2 sumado a esta el envejecimiento biológico y la replicación viral tiene mayor predilección por células senescentes. Todo este proceso patológico va de la mano con la gravedad que presenta el cuadro clínico y el tiempo que transcurre de la enfermedad (21, 34). Si bien la recuperación del SARS-CoV-2 es lenta los estudios de imagen nos ayudan a detectar, monitorear y evaluar la eficacia del tratamiento a implementarse siendo a tomografía computarizada y la radiografía de tórax los recomendados (31). El tratamiento para la

fibrosis pulmonar es un desafío y debe ir de la mano multidisciplinariamente en fisioterapia respiratoria, uso de fármacos como nuevos estudios recomiendan el uso de 2 fármacos en especial como el nintedanib y pirfenidona que actúan como antiinflamatorios e inhiben el deterioro pulmonar, además que se debe implementar una educación saludable al evitar el consumo de tabaco y alcohol y la implementación de deporte diario, todo esto ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente posterior a padecer la enfermedad del Covid 19 (32).

### **Conclusiones**

La nueva enfermedad inducida por Covid 19 ha presentado un gran desafío para el área de salud ya que desde su aparición repentina y rápida propagación se ha desatado una serie de conflictos en la calidad de vida del paciente especialmente en aquellos que han superado la enfermedad inicial, es importante identificar las secuelas más representativas como son en este caso las pulmonares parenquimatosas destacando la fibrosis pulmonar, la misma que se debe a un curso de la enfermedad inicial grave que se asocia a la unidad de cuidados intensivos o uso de ventilación mecánica que junto a factores asociados desencadenan con frecuencia la fibrosis.

Un diagnóstico oportuno de la enfermedad es esencial por lo que es importante identificarlo mediante estudios imagenológicos como la radiografía y tomografía de tórax que son de gran ayuda para detectar esta patología.

El manejo de la fibrosis pulmonar mediante los nuevos tratamientos son indispensables de manera oportuna al inicio de la sintomatología clínica y detección de la enfermedad para su actuación de manera eficaz y así mejorar la calidad de vida de los pacientes postcovid 19.

## **CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **3.1 Conclusiones**

- En conclusión, la fibrosis es el resultado de la lesión tisular causada por los miofibroblastos que ocasionan un reemplazo de células parenquimatosas repetitivamente que desencadenan la acumulación de los miofibroblastos y por consiguiente la fibrosis pulmonar, a este proceso influyen las comorbilidades del paciente, hábitos tóxicos y la duración de la estancia hospitalaria.
- Los métodos diagnósticos han demostrado ser útiles al momento de determinar la presencia de fibrosis pulmonar ya que en los estudios revisados la presencia de consolidaciones o patrón en vidrio deslustrado se han asociado con un factor predisponente de fibrosis, también el uso de métodos de imagen ayuda en la identificación y control de la disminución de anomalías fibróticas en el seguimiento de la enfermedad.
- En la práctica médica el tratamiento a base de fármacos antifibróticos ayudan a prevenir el desarrollo y reducir la progresión de la fibrosis pulmonar como resultado adverso del Covid-19, además de mejorar su calidad de vida, siendo estos los principales pilares que se deben tomar en cuenta en este tipo de pacientes.

### **3.2 Recomendaciones**

- Se recomienda realizar nuevas investigaciones a futuro sobre la fibrosis pulmonar como secuela del Covid-19 como actualización de información y avance en el manejo de la enfermedad ya que con el avance de nuevas variantes y cumplimiento del esquema de vacunación propuesto por la Organización mundial de la salud.
- Es imprescindible que el personal de salud desarrolle destrezas, así como dominio de la enfermedad inicial su manejo tanto ambulatorio como hospitalario y recomendar el seguimiento de los pacientes que salen de la unidad de cuidados intensivos por ser más vulnerables al progreso de secuelas pulmonares.
- El tratamiento oportuno y eficaz ayuda a detener la progresión de la enfermedad, por lo que es imprescindible que el personal que se encuentra a cargo de los pacientes durante su manejo hospitalario, actúe de manera rápida para prevenir el

desarrollo de secuelas como en este caso las pulmonares.

## MATERIALES DE REFERENCIA

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hama B, Kakamad F, Ahmed G, Ahmed S, Abdulla B, Mohammed S, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond)* [Internet]. 2022 [Cited 2022 July 10]; 77(103590):Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2049080122003508>
2. Palacios M, Santos E, Velázquez M, León M. Covid-19, una emergencia de salud pública mundial. *Rev Clin Esp* [Internet]. 2020 [Cited 2022 July 10] ;221(1):55–61. Disponible en: <https://medicinainterna.net.pe/sites/default/files/Covid-19%20Emergencia%20Publica%20Mundial.pdf>
3. Maguiña C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. *Rev Medica Hered* [Internet]. 2020;31(2):125–31. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v31n2/1729-214X-rmh-31-02-125.pdf>
4. Nabahati M, Ebrahimpour S, Khaleghnejad R, Mehraeen R. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis and its predictive factors: a prospective study. *Egypt J Radiol Nucl Med* [Internet]. 2021 [Cited 2022 July 10];52(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s43055-021-00632-9>
5. Jun 15. Alerta Epidemiológica Brotes recurrentes de Covid-19. 15 de junio de 2022 [Internet]. Paho.org. [citado el 10 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-brotes-recurrentes-covid-19-15-junio-2022>
6. Farghaly S, Badedi M, Ibrahim R, Sadhan MH, Alamoudi A, Alnami A, et al. Clinical characteristics and outcomes of post-Covid19 pulmonary fibrosis: A case-control study: A case-control study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022 [Cited 2022 July 10];101(3):e28639. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000028639>
7. Ahmad Alhiyari M, Ata F, Islam Alghizzawi M, Bint I Bilal A, Salih Abdulhadi A, Yousaf Z. Post Covid-19 fibrosis, an emerging complication of SARS-CoV-2 infection. *IDCases* [Internet]. 2021 [Cited 2022 July 10];23; e01041. Available from: [https://www.scienceopen.com/document\\_file/9c51ee2d-a2c6-4f75-ac2c-aa97260f811e/PubMedCentral/9c51ee2d-a2c6-4f75-ac2c-aa97260f811e.pdf](https://www.scienceopen.com/document_file/9c51ee2d-a2c6-4f75-ac2c-aa97260f811e/PubMedCentral/9c51ee2d-a2c6-4f75-ac2c-aa97260f811e.pdf)



8. Cocconcelli E, Bernardinello N, Giraudo C, Castelli G, Giorgino A, Leoni D, et al. Characteristics and prognostic factors of pulmonary fibrosis after Covid-19 pneumonia. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2021 [citado el 10 de julio de 2022];8:823600. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2021.823600>
9. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and Covid-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(8):807–15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260020302253>
10. Guedes B, Erico S. Pulmonary fibrosis and follow-up of Covid-19 survivors: an urgent need for clarification. *J Bras Pneumol.* [Internet]. 2021 2021 [citado el 10 de julio de 2022];47(4):e20210213 Available from: <https://dx.doi.org/10.36416/1806-3756/e20210213>
11. Vishnupriya M, Naveenkumar M, Manjima K, Sooryasree NV, Saranya T, Ramya S, et al. Post-Covid pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells - How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2021 [citado el 10 de julio de 2022];25(6):2748–51. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.26355/eurrev\\_202103\\_25438](http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202103_25438)
12. Cimas J. Criterios de seguimiento de los pacientes con afectación respiratoria grave por SARS-CoV-2. (2021). [cited 2022 Apr 15] 8(5):266-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8114519/>
13. Pachar J, Rodríguez G, Pachar M, Saldaña L y López S. Hallazgos pulmonares en un caso de muerte inesperada por infección de Covid-19. *Revista Española de Medicina Legal* 47 (2021) 41-44. [cited 2022 Apr 15] . Disponible en: <https://scihub.se/10.1016/j.reml.2020.08.001>
14. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (Covid-19). [Internet]. (2021). [cited 2022 Apr 15] Disponible en: <https://www.paho.org/es/file/101858/download?token=HEsHgJNk>
15. Covid tracker actualización. Reuters. [Internet]. (2021). [cited 2022 Apr 15] Disponible en: <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/es/countries-and-territories/ecuador/>
16. Monitoreo del coronavirus covid-19 en Ecuador. Observatorio Social del Ecuador. (2021). [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.covid19ecuador.org/ecuador>

17. Zou J, Sun L, Wang B, Zou Y, Xu S, Shen, L, Huang W, Jiang X, Ding Y, Che S. The characteristics and evolution of pulmonary fibrosis in Covid-19 patients as assessed by AI-assisted chest HRCT. *Plos one*. (2021) 16(3). [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7987145/>
18. Kiener M, Roldan N, Machahua C, Segupta A, Geiser T, Guenat O, Funke M, Human-Based Advanced in vitro Approaches to Investigate Lung Fibrosis and Pulmonary Effects of Covid-19. *Frontiers in medicine*. (2021) 8, 644678. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8139419/>
19. Ojo A, Balogun S. Williams O, Ojo O. Pulmonary Fibrosis in Covid-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulmonary Medicine*. (2020) 6175964. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://downloads.hindawi.com/journals/pm/2020/6175964.pdf>
20. George P, Wells A, Jenkins R. Pulmonary fibrosis and Covid-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet. Respiratory medicine* (2020) 8(8), 807–815. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228727/>
21. Anés de Contreras A. Fibrosis pulmonar: secuela de la infección por covid 19. *Revista de Bioética Latinoamericana*. (2020). Vol. 25. Disponible en: [http://www.saber.ula.edu.ve/bitstream/handle/123456789/47110/articulo11\\_c.pdf?sequence=5&isAllowed=y](http://www.saber.ula.edu.ve/bitstream/handle/123456789/47110/articulo11_c.pdf?sequence=5&isAllowed=y)
22. Lucas M, Zambrano D, García Ch, Pincay V. Risks and consequences of patients infected with Covid-19. *Revista científica mundo de la investigación y el conocimiento*. (2020). Vol 4, pag 217-225. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/841/1347>
23. Terán R, Guerrero T, Erazo C, Romero J, Zurita J, Salinas C. Texto académico de actualización pandemia por Covid - 19 en Ecuador. (2020). [cited 2022 Apr 15]. Disponible en: [https://edipuce.edu.ec/wp-content/uploads/2020/05/PANDEMIA\\_POR\\_COVID-19\\_EN\\_ECUADOR.pdf](https://edipuce.edu.ec/wp-content/uploads/2020/05/PANDEMIA_POR_COVID-19_EN_ECUADOR.pdf)
24. Li Z, Niu S, Guo B, Gao T, Wang L, Wang Y, Wang L, Tan Y, Wu J, Hao J Stem cell therapy for Covid-19, ARDS and pulmonary fibrosis. *Cell Proliferation*. (2020) e12939. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7645923/>

25. Zhang C, Wu Z, Li J, Tan K, Yang W, Zhao h, Whang G. Discharge may not b the end of treatment: Pay attention topulmonary fibrosis caused by severe Covid-19. *Medical Virology*. (2020). [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.26634>
26. Yim, J., Lim, H. H., & Kwon, Y. Covid-19 and pulmonary fibrosis: therapeutics in clinical trials, repurposing, and potential development. *Archives of pharmacal research*. (2021). 44(5), 499–513. [cited 2022 Apr 15]. <https://doi.org/10.1007/s12272-021-01331-9>
27. Wong A, Fidler L, Marcoux V, Johansson K, Assayang D, Fisher J, Hambly N. Practical Considerations for the Diagnosis and Treatment of Fibrotic Interstitial Lung Disease During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. Volume 158, Issue 3, September (2020), 1069-1078. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001236922030756X>
28. Gentile F, Aimo A, Forfori F. Covid-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *European Journal of Preventive Cardiology*. (2020).Vol 27, Issue 13. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2047487320932695>
29. Peng D, Luo Y, Huang L , Liao F, Liu Y, Tang P, Hu H, Chen W. Correlation of Krebs von den Lungen-6 and fibronectin with pulmonary fibrosis in coronavirus disease 2019. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. (2021). 517, 48–53. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898973/>
30. Xue M, Zhang T, Chen H, Zeng Y, Lin R, Zhen Y, Li N. Krebs Von den Lungen-6 como indicador predictivo del riesgo de fibrosis pulmonar secundaria y su reversibilidad en pacientes con COVID-19. *Int J Biol Sci*. (2021). 17 (6): 1565-1573. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8071769/>
31. Falcon L. Secuelas a largo plazo de Covid-19. *Revista Española de Salud Pública*. (2020). [cited 2022 Apr 15]. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas12\\_llamosas.pdf](https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/Suplementos/Perspectivas/perspectivas12_llamosas.pdf)
32. Ferrara, F., Granata, G., Pelliccia, C. et al. The added value of pirfenidone to fight inflammation and fibrotic state induced by SARS-CoV-2. *Eur J Clin Pharmacol*

- 76, 1615–1618 (2020). [cited 2022 Apr 15]. Available from <https://doi.org/10.1007/s00228-020-02947-4>
33. Bari E, Ferrarotti I, Saracino L, Perteghella S, Torre M, Richeldi L. Mesenchymal Stromal Cell Secretome for Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: A New Therapy to Treat the Long-Term Lung Sequelae?. *Cells* (2021), 10(5), 1203. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/5/1203/htm>
34. Molina M. Secuelas y consecuencias de la Covid-19. *Rev Medicina respiratoria*. (2020), 13 (2): 71-77. [cited 2022 Apr 15]. Available from: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R13/R132-8.pdf>