

37 Congreso
Nacional
CENTRO DE
CONVENCIONES
INTERNACIONALES

Barcelona
22/25
MAYO 2024

seram
Sociedad Española de Radiología Médica

FERM
FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE RADIOLOGÍA MÉDICA

RC | RADIOLEGS
DE CATALUNYA

Después de la neumonía

COVID-19;

¿signos de fibrosis en TC?

Ana Álvarez Vázquez, Giulia Breccia, Chawar Hayoun, Paloma Arias Baldó, Claudia Pascual
Montero, Julio Fernández Mata, Ana Fernández Alfonso, Vicente Martínez de Vega

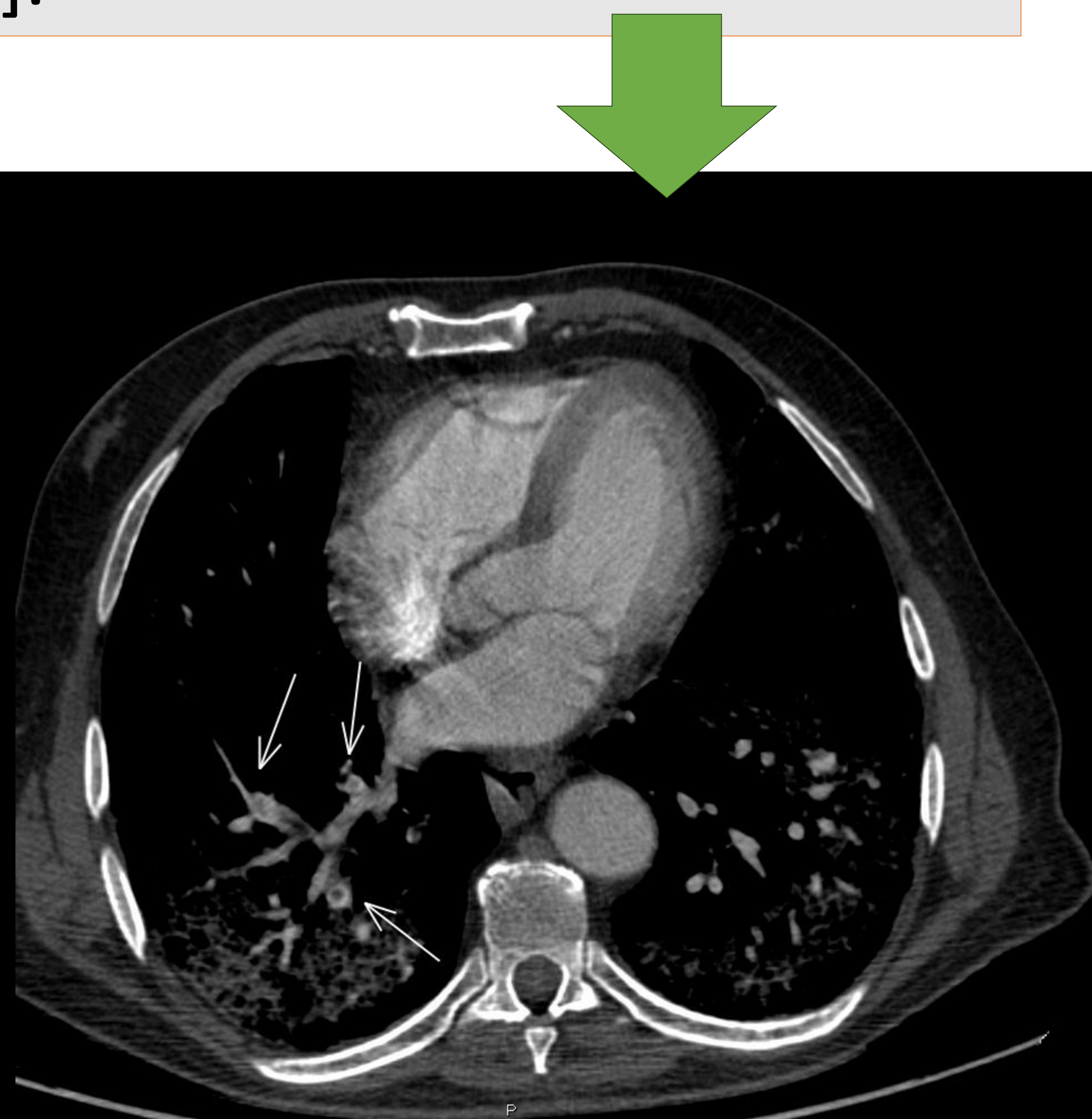
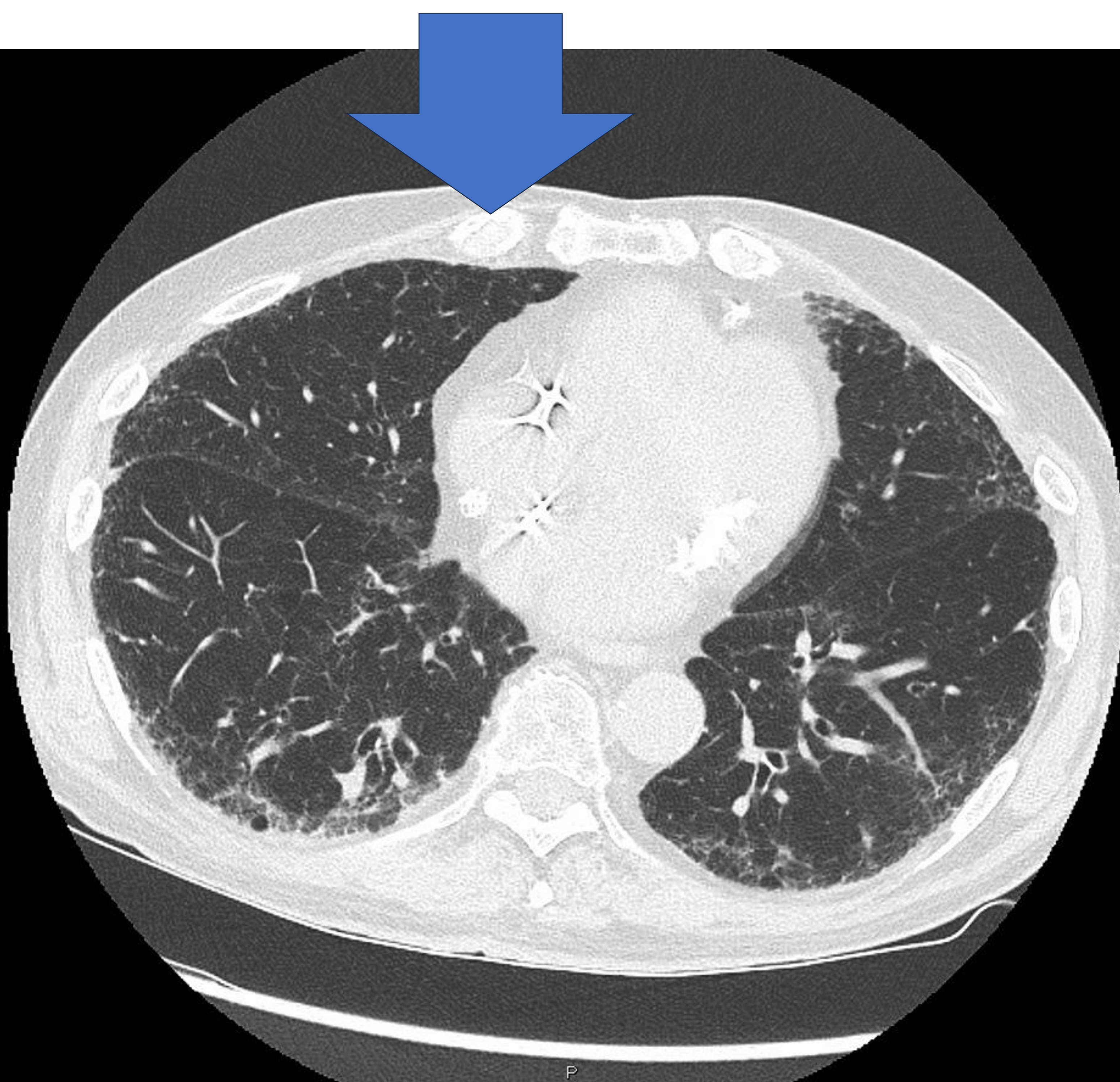
Hospital Universitario Quironsalud Madrid
Madrid



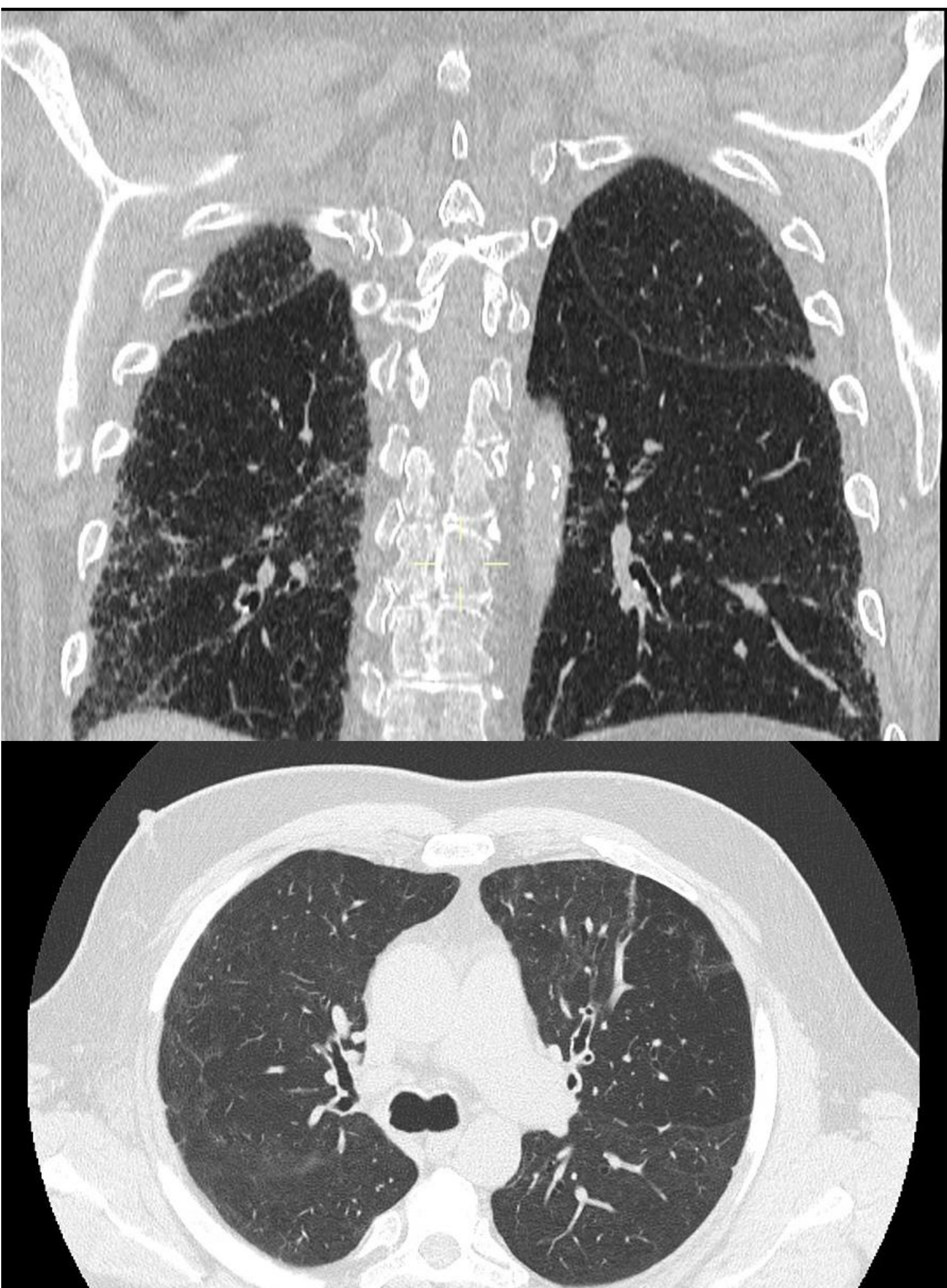
OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio fue determinar la influencia del **tabaco** como factor de riesgo en el desarrollo de signos por imagen de fibrosis pulmonar en pacientes que presentaron una neumonía por COVID-19 en un plazo de tiempo de un año.

Según la OMS el 80% de las infecciones por SARS-CoV-2 son leves, el 14% presenta síntomas graves y el 6% de los pacientes presentarán cuadros severos de la enfermedad[1] Las dos complicaciones más frecuentes que pueden aparecer por COVID-19 son la **enfermedad tromboembólica venosa** y la **fibrosis pulmonar**[2].



En el presente estudio nos centramos en la **fibrosis** por TC ya que puede asociarse a una disfunción pulmonar irreversible a largo plazo.



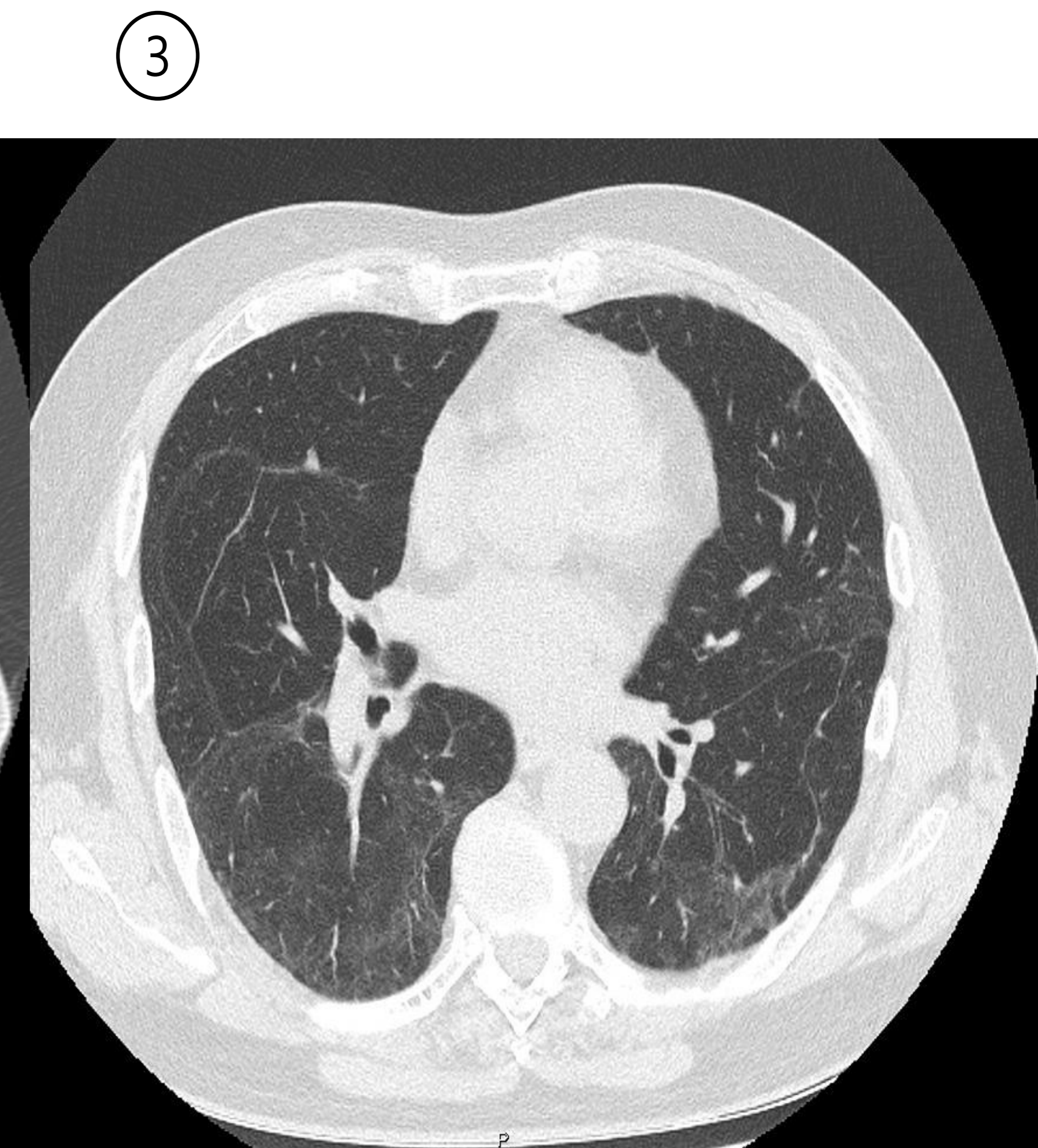
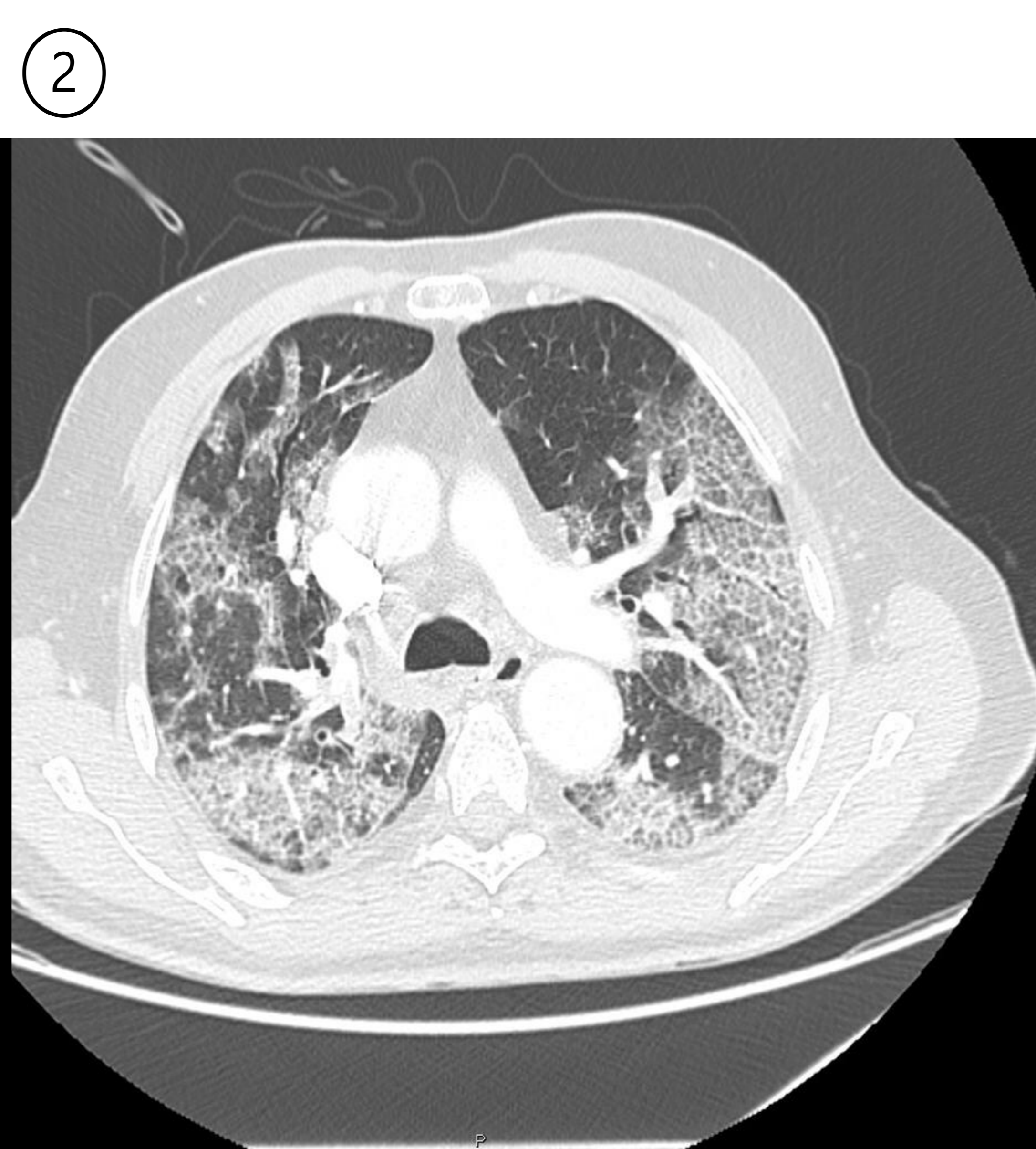
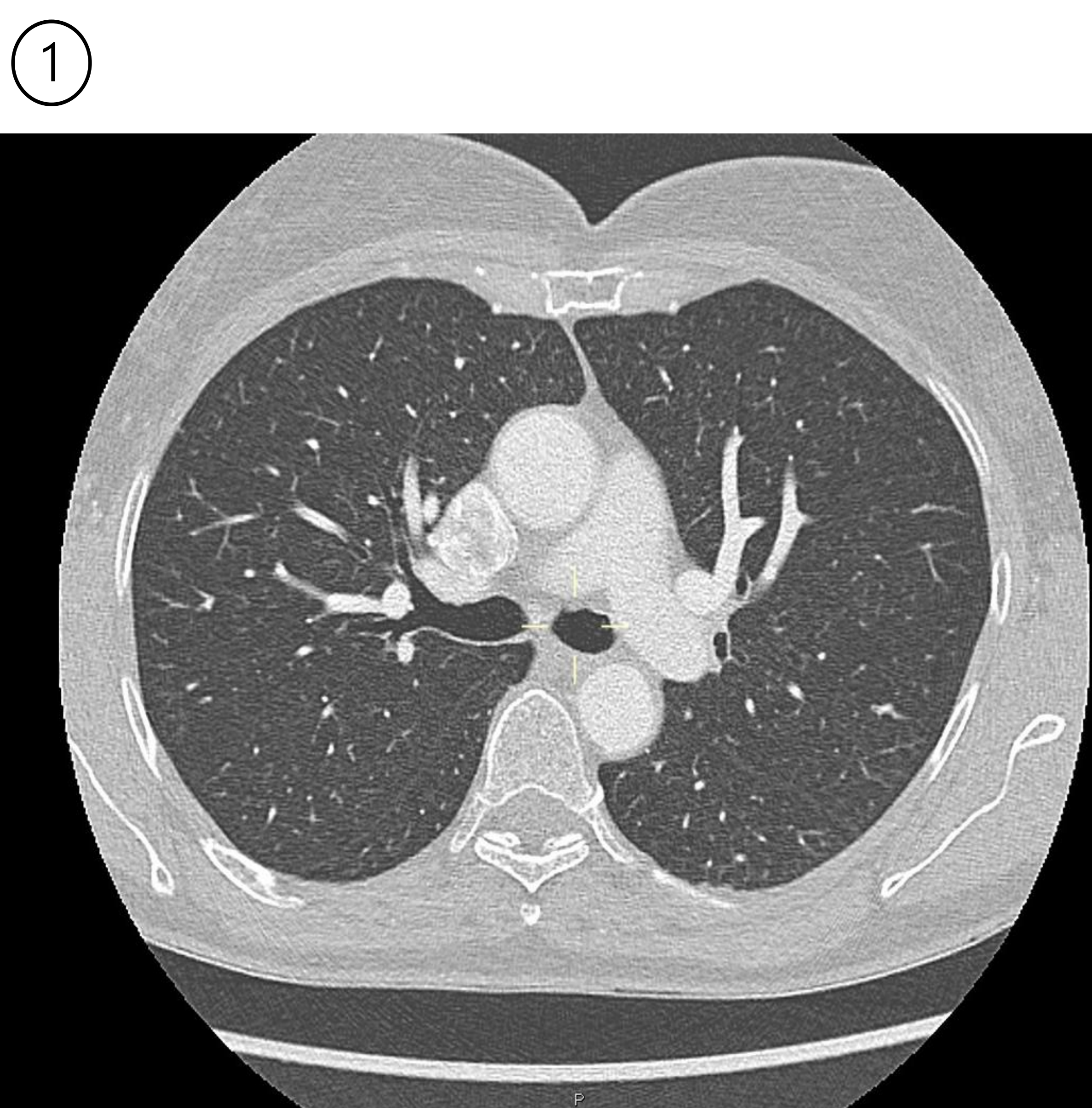
Hipótesis: los fumadores presentan un mayor riesgo de mostrar signos de fibrosis en TC al año de haber presentado una neumonía por COVID-19 respecto a los no fumadores.

La fibrosis pulmonar es una secuela común a varias enfermedades que ocasionan daño pulmonar como las enfermedades granulomatosas crónicas, los trastornos del tejido conectivo, las infecciones respiratorias repetidas y algunos medicamentos [1]

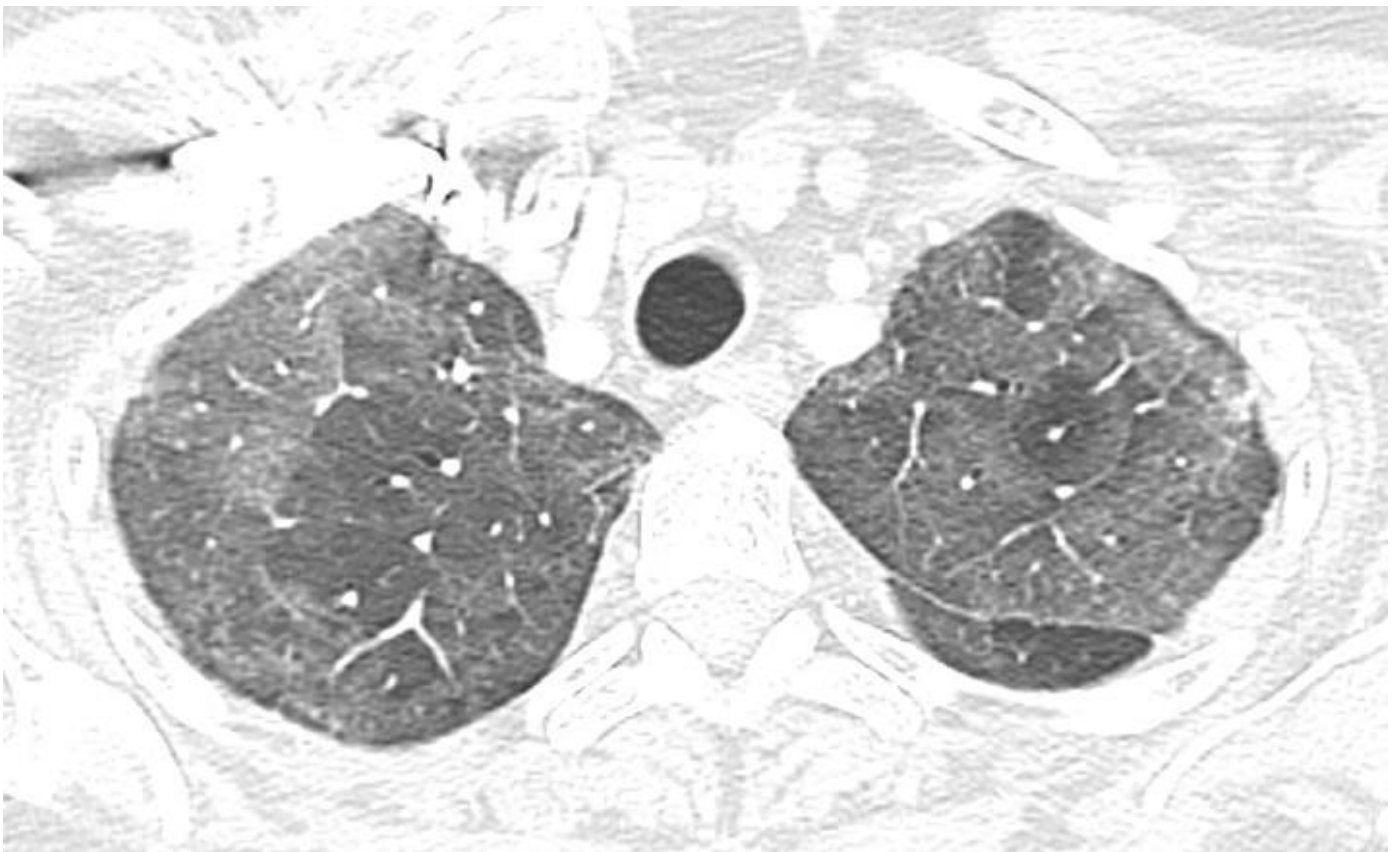
Los cambios fibróticos como secuela de las neumonías por coronavirus ya habían sido evidenciados en estudios anteriores, que constataron que el 8% de pacientes con infección por el SARS-CoV[3] y el 33% con MERS-CoV[4], desarrollaron signos de fibrosis pulmonar a largo plazo.

La clínica del COVID-19 puede dividirse en tres etapas:

1. El virus invade el tracto respiratorio superior del paciente y en las pruebas de imagen no existe traducción patológica[5] .
2. La segunda etapa es la que se caracteriza por la reacción inflamatoria aguda de la cual, un gran número de células inflamatorias infiltrará el pulmón y en la TC se detectarán los signos de la neumonía [5].
3. La tercera etapa es la de reparación [5] y es aquí donde puede tener lugar la aparición de signos de fibrosis pulmonar, secundarios al intento reparativo del organismo de los daños ocasionados en el pulmón a través de la proliferación de los fibroblastos [1]. Los fibroblastos se encuentran normalmente en el intersticio alveolar y cuando se detecta una agresión alveolar migran al sitio de lesión y allí, proliferan y se diferencian en miofibroblastos. Los miofibroblastos producen una matriz extracelular más densa y desorganizada que los fibroblastos y, además, secretan un tipo de actina que contrae irreversiblemente las fibras musculares provocando así la reorganización de las fibras de colágeno[1] y como consecuencia, de la estructura del pulmón.

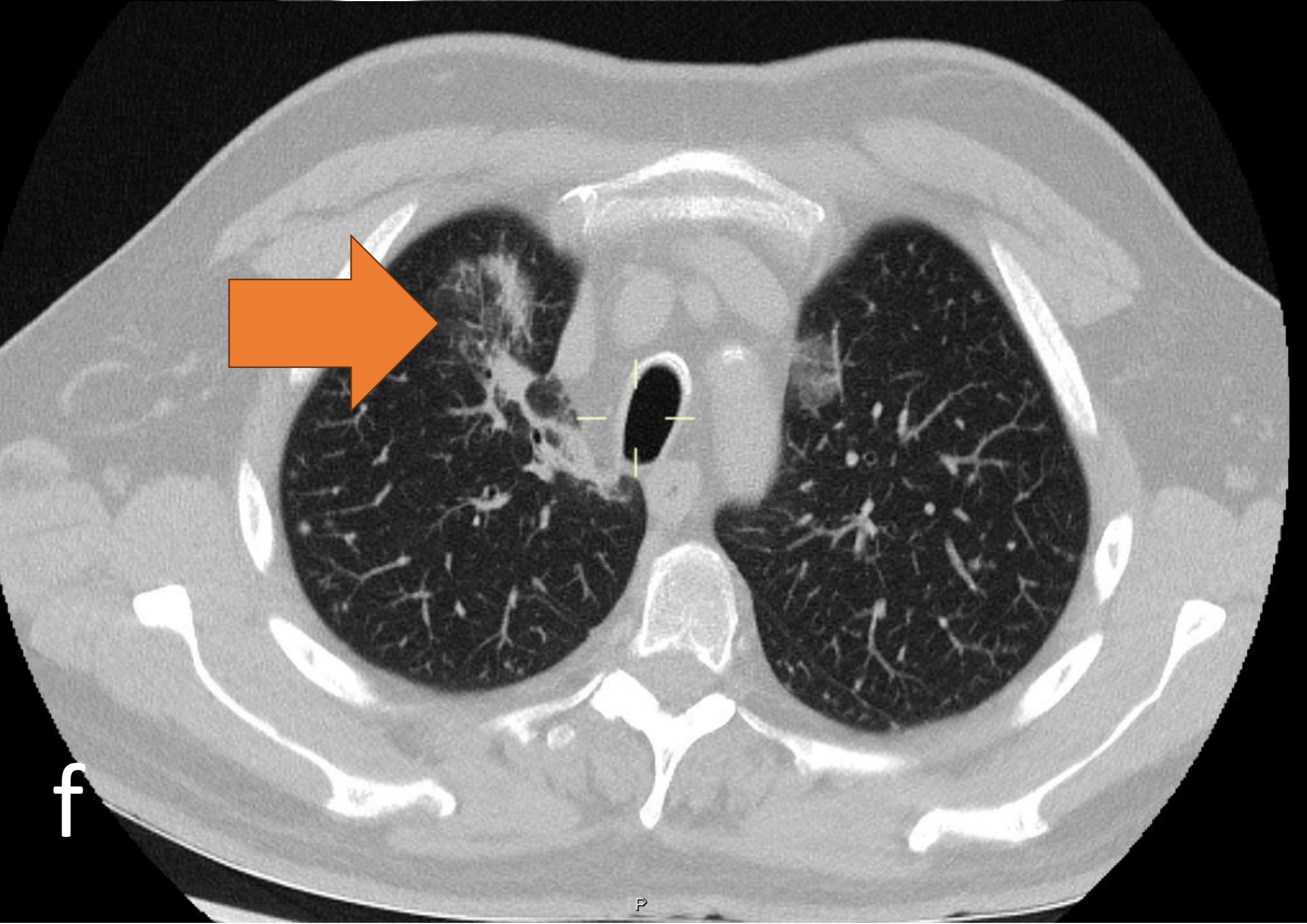
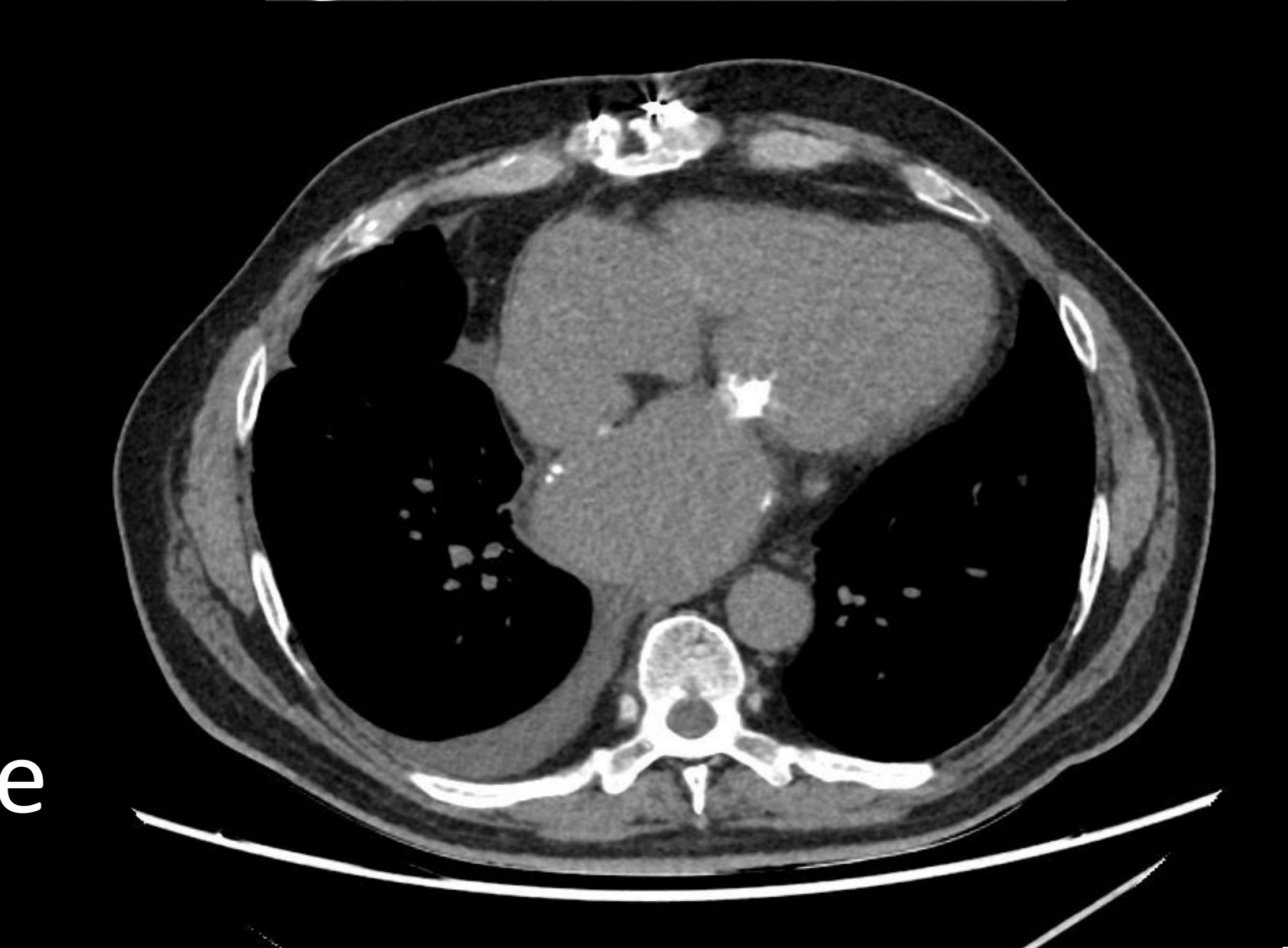
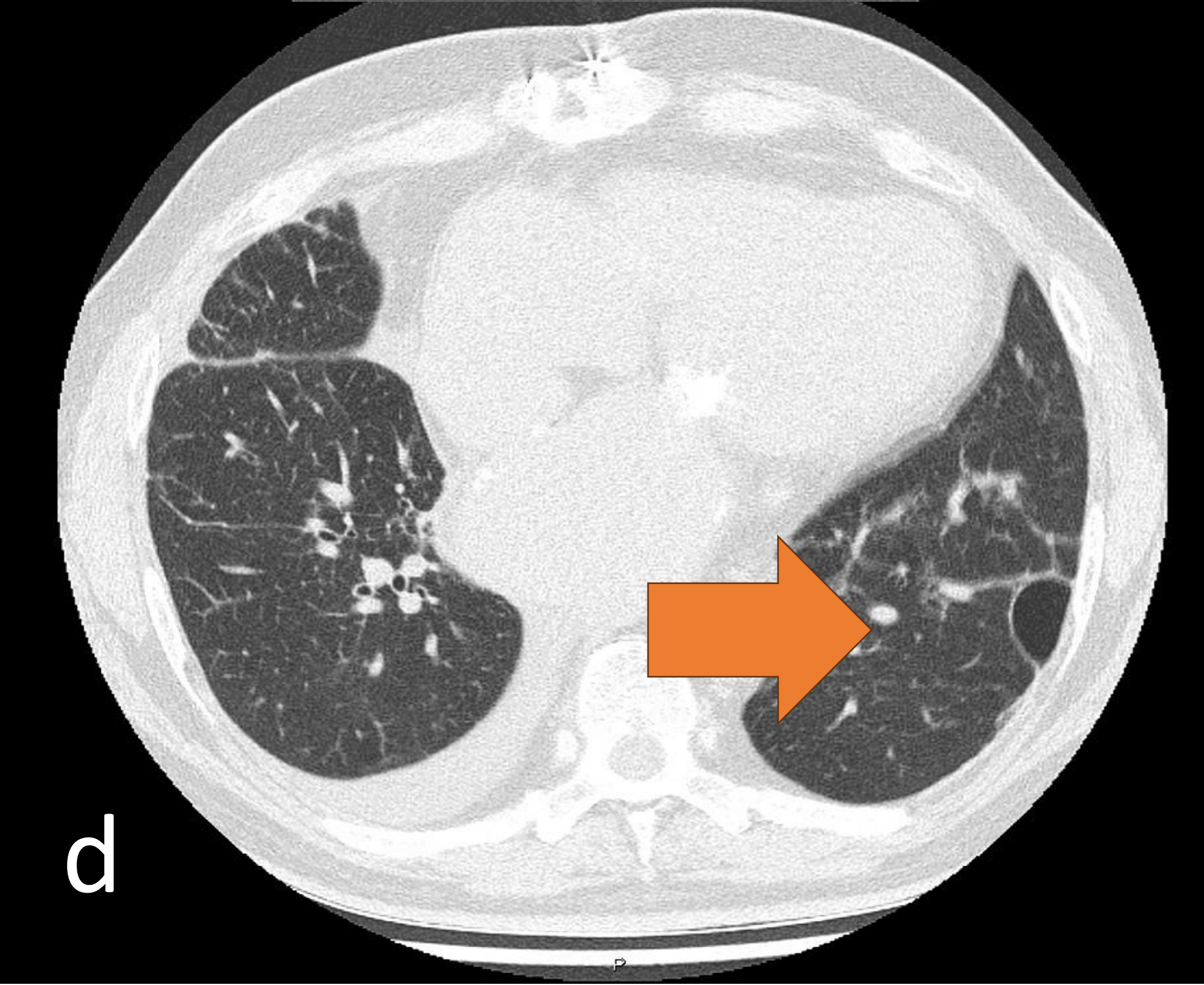
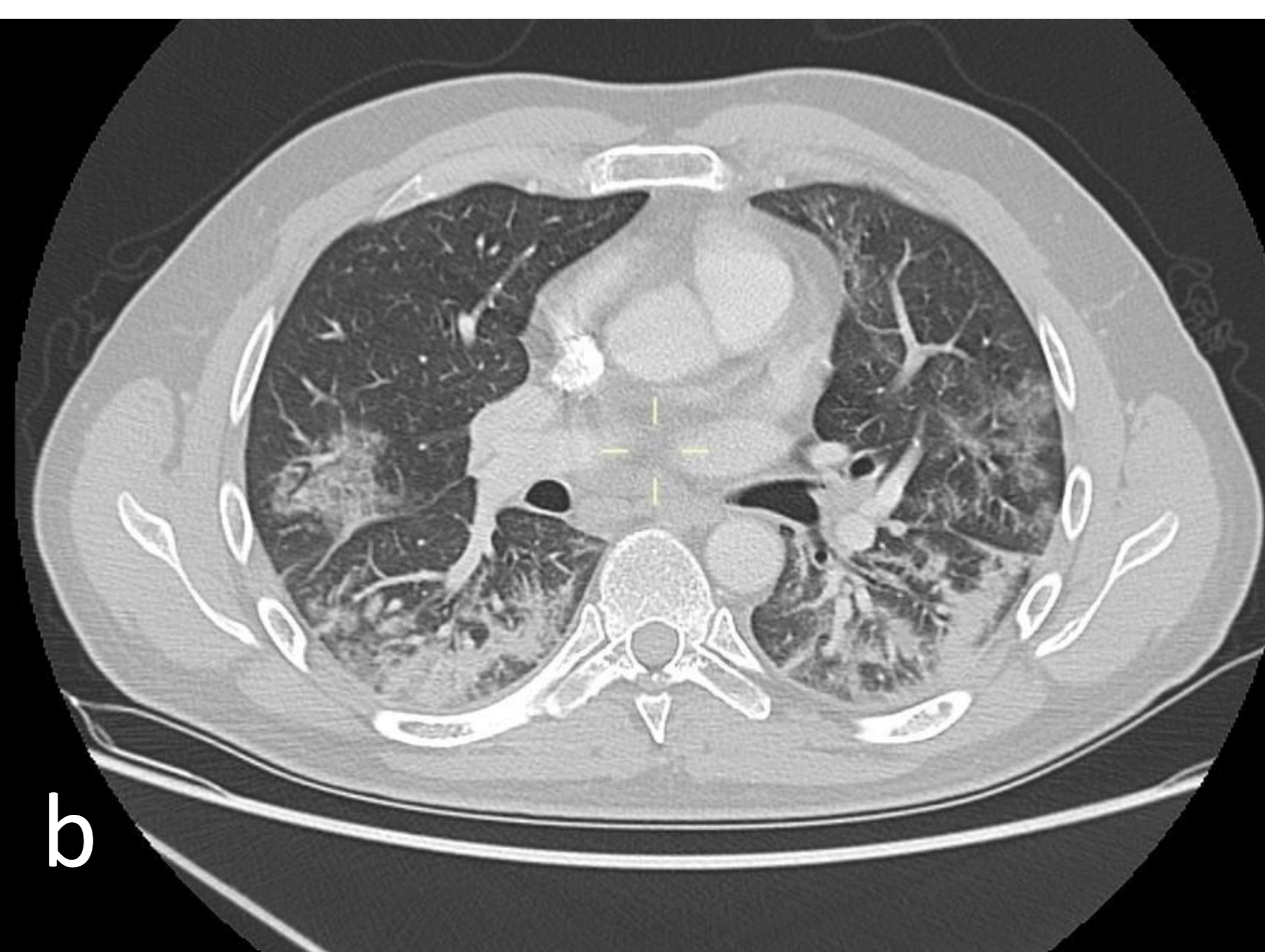
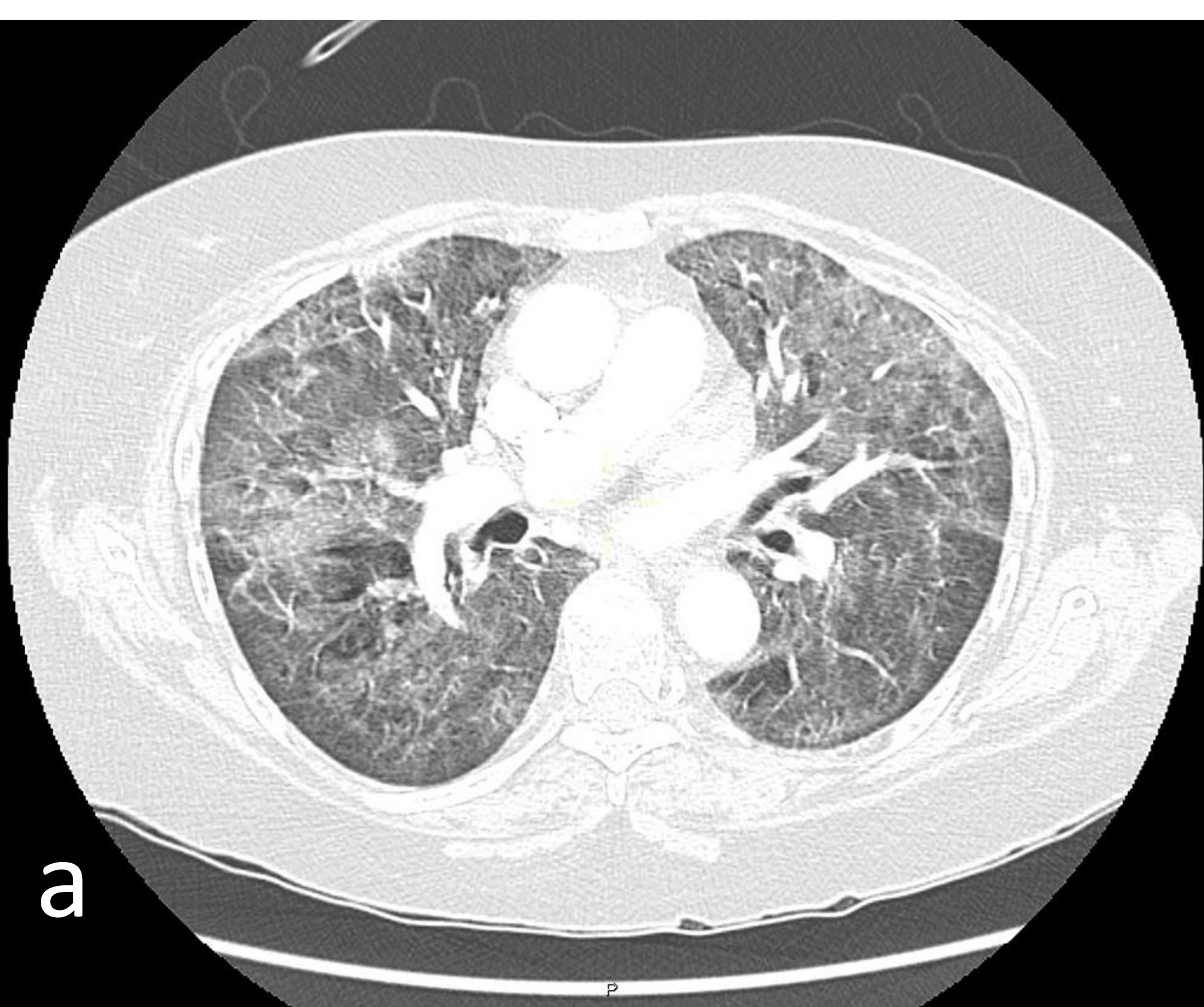


- El patrón típico del COVID-19 en TC se caracteriza por opacidades en vidrio deslustrado de distribución bilateral, periférica y subpleural, de predominio en lóbulos inferiores, acompañadas o no de zonas de consolidación posteriores y periféricas [6,7].
- Sin embargo, estudios adicionales detectaron mucha diversidad de patrones de afectación pulmonar secundaria a COVID-19 como el patrón reticular, el patrón en empedrado, los cambios en la vía aérea o el signo del halo invertido, entre otros [7].



Hallazgos en TC de la neumonía COVID-19

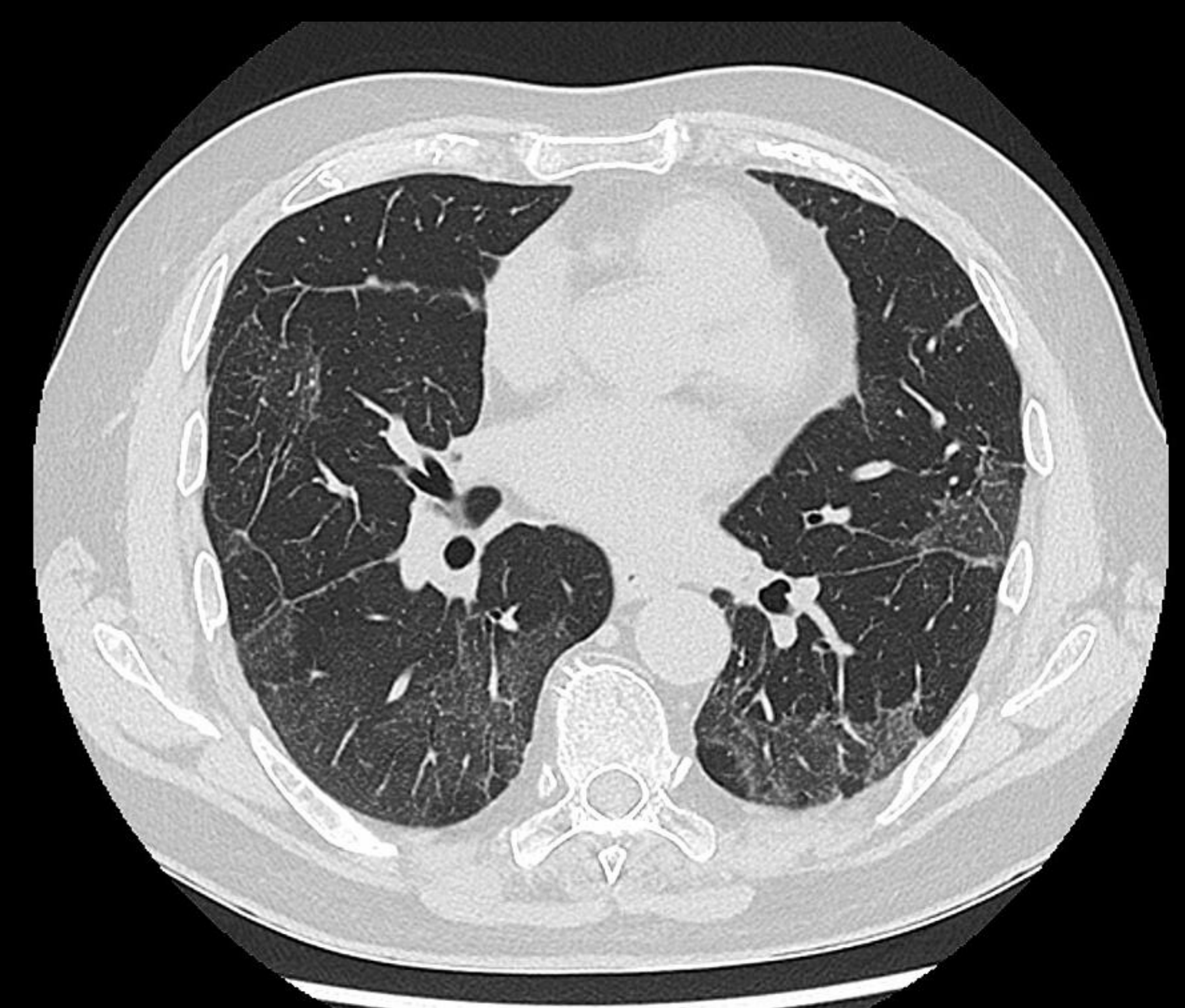
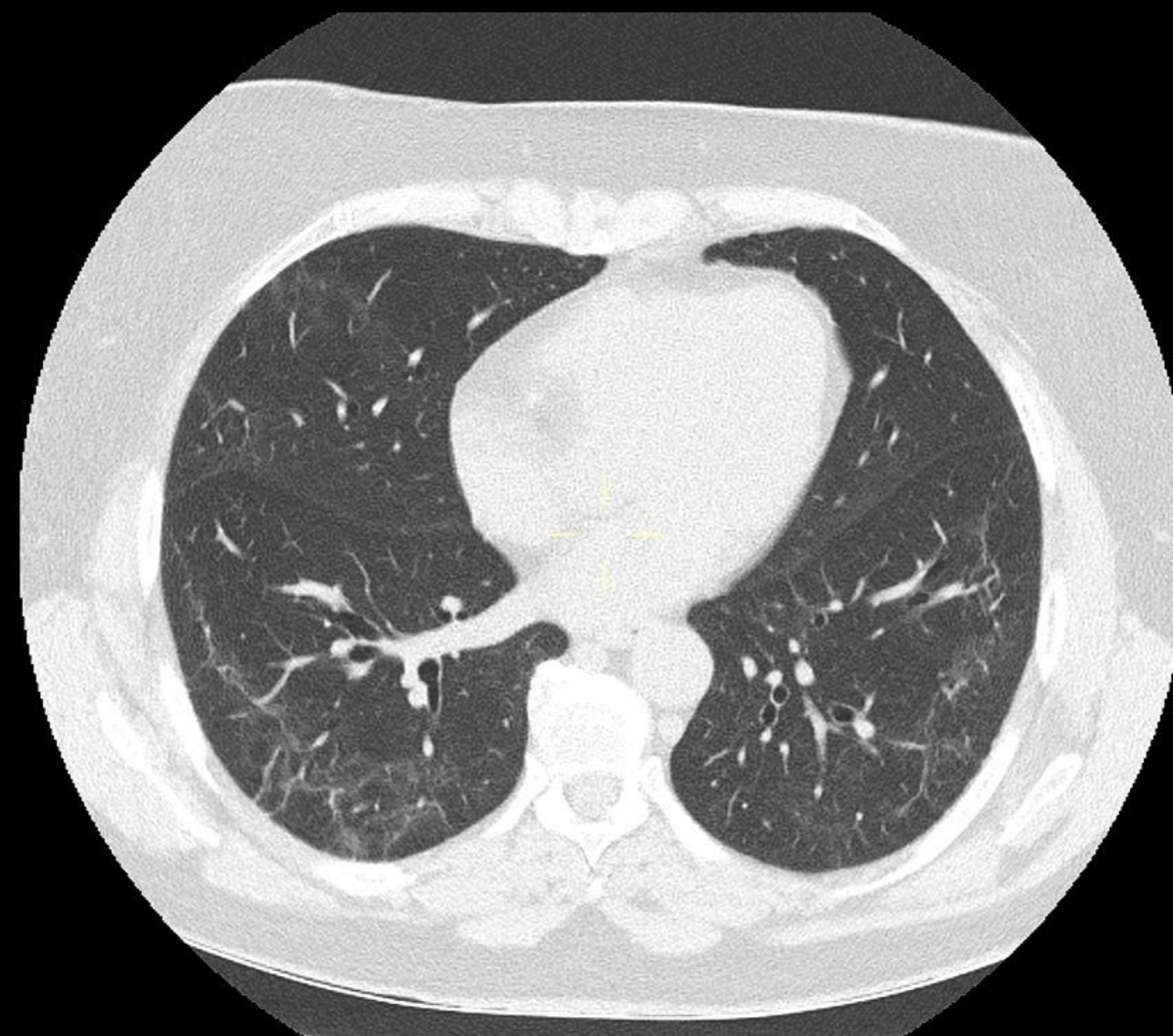
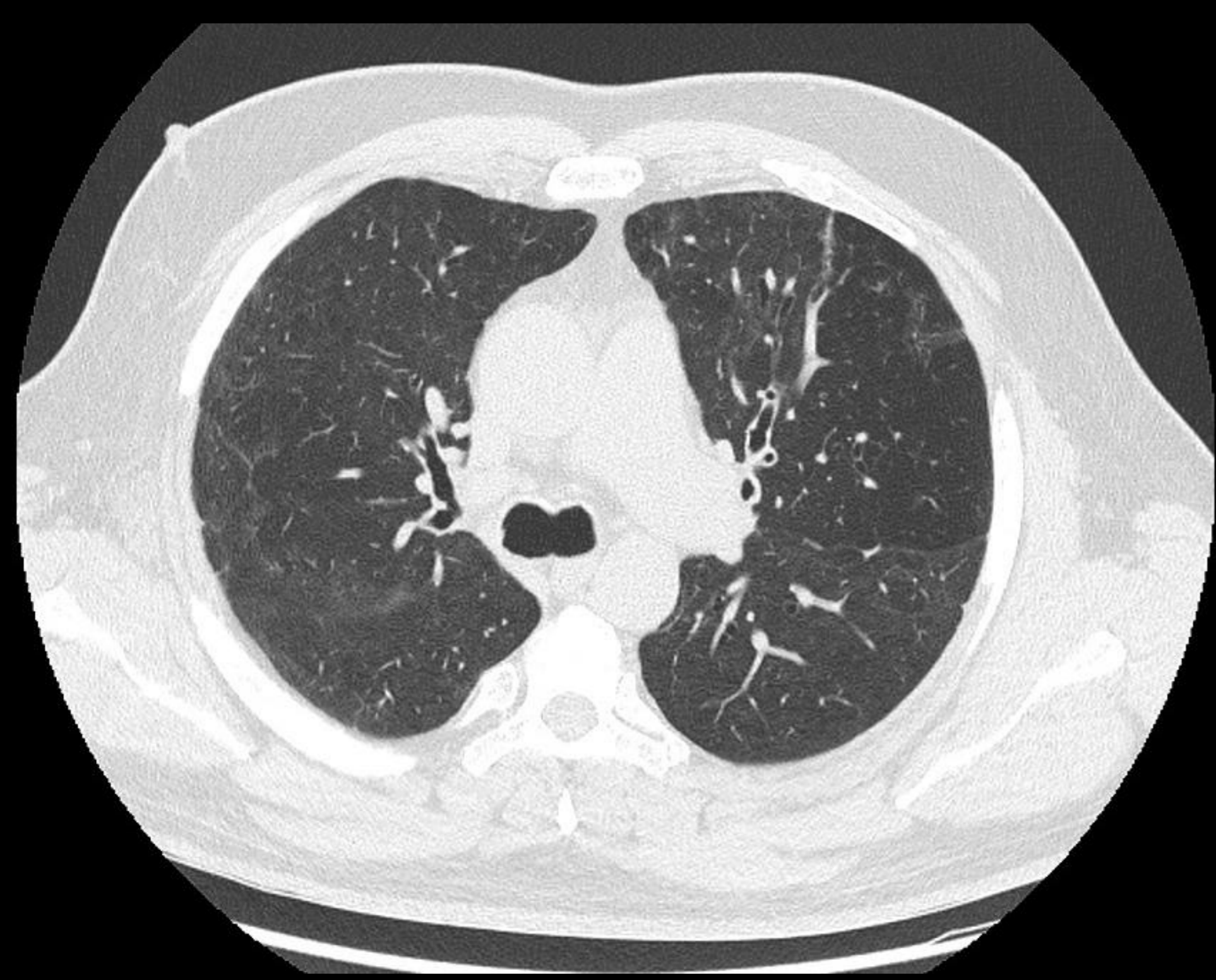
- Opacidades en vidrio deslustrado (a)
- Consolidaciones alveolares (b)
- Patrón reticular (c)
- Patrón en empedrado
- Cambios en la vía aérea (bronquiectasias, bronquiolectasias , engrosamiento de paredes bronquiales)
- Líneas subpleurales
- Bandas fibrosas
- Dilatación de vasos pulmonares intra y perilesionales
- Signo de la burbuja de aire (d)
- Cambios pleurales (Engrosamiento o derrame) (e)
- Signo del halo
- Signo del halo invertido (f)
- Nódulos



Objetivos secundarios

Evaluar la asociación de signos de fibrosis con otros factores de riesgo

- Los factores de riesgo que contribuyen a la aparición de fibrosis pulmonar en el contexto de la infección por COVID-19 aún no se conocen del todo. Algunos estudios sugieren que la edad, la severidad de la enfermedad, la utilización de la ventilación mecánica, el alcoholismo crónico, además del tabaquismo puedan contribuir a la aparición de fibrosis pulmonar [1,5,8].



- En este estudio hemos decidido centrarnos en el tabaquismo como posible factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar. Ya ha sido demostrada su relación con la aparición de diversas enfermedades pulmonares [8], como el enfisema, la bronquitis crónica y la fibrosis pulmonar idiopática siendo esta última la enfermedad fibrótica pulmonar por antonomasia.
- También estudiaremos la asociación de fibrosis en TC con otras variables como edad, hipertensión, ingreso en UCI, Diabetes Melitus, obesidad...

Objetivos secundarios

Evaluar la relación de la fibrosis con la puntuación del “CT severity score” al diagnóstico.

AFECTACIÓN	NORMAL	MÍNIMA	LEVE	MODERADA	SEVERA
%	0	1-25	26-50	51-75	76-100
PUNTUACIÓN	0	1	2	3	4

En nuestro estudio hemos utilizado el “CT severity score” para valorar la gravedad de la neumonía por COVID-19.

Se han propuesto varios “CT score” que son similares en el concepto de evaluar la extensión bipulmonar.

En nuestro caso, el “CT severity score” propuesto por Li K, Fang Y, Li W, et al [9] divide ambos pulmones en cinco lóbulos anatómicos. Cada lóbulo recibirá una puntuación de 0 a 4 dependiendo del porcentaje de afectación del parénquima.

La puntuación será la suma de los puntos de cada lóbulo, siendo 0 la puntuación mínima y 20 la máxima.

Material y métodos

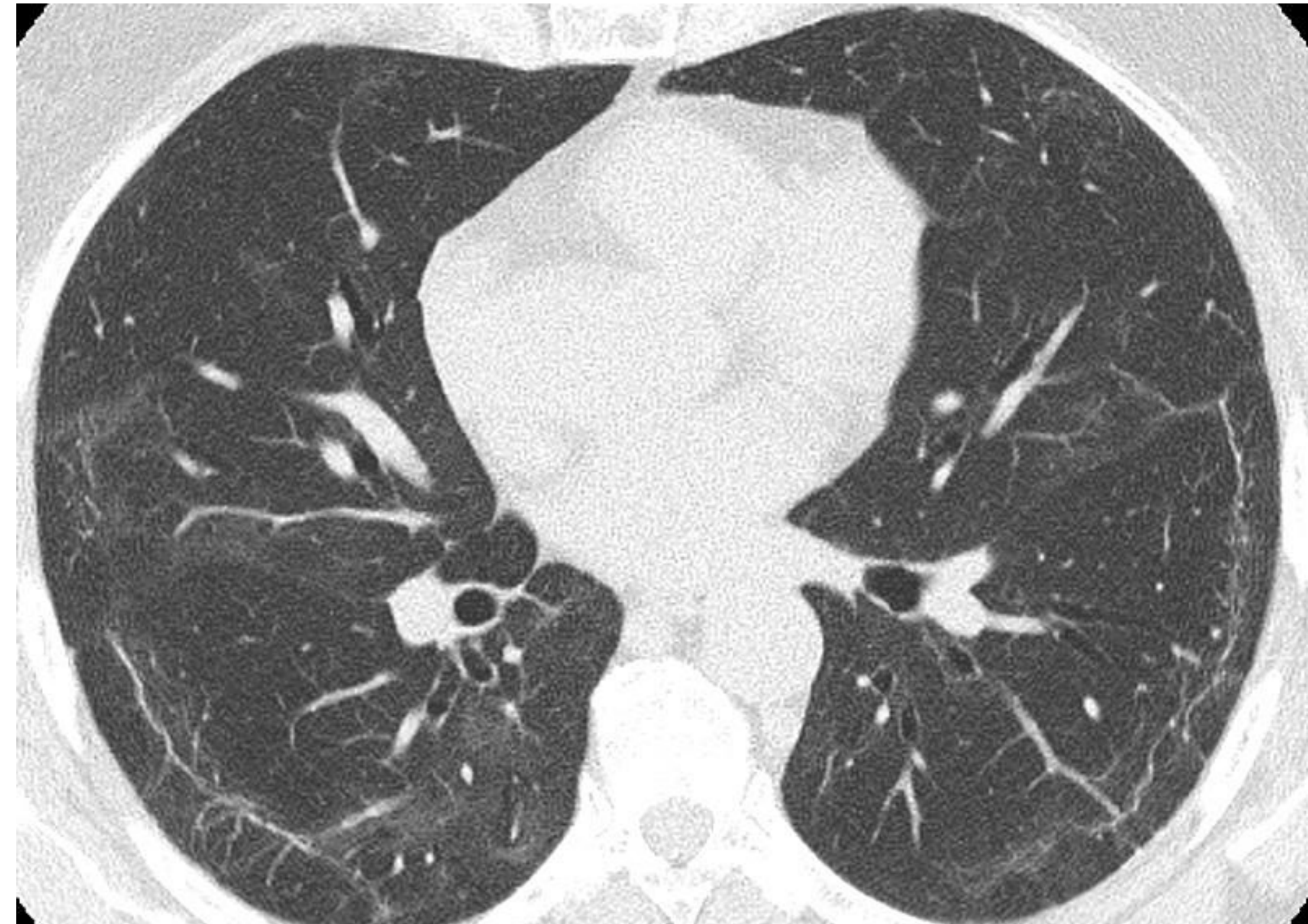
- **Diseño:** estudio de casos y controles, observacional, analítico, retrospectivo y transversal.
 - *Casos:* pacientes que han desarrollado fibrosis detectada por TC al año de haber presentado una neumonía por COVID-19 en el 2020.
 - *Controles:* pacientes que no han desarrollado fibrosis detectada por TC al año de haber presentado una neumonía por COVID-19 en el 2020.
- **Ámbito y población:** el ámbito del estudio ha sido el Hospital Universitario Quirónsalud Pozuelo y la población de estudio fue una muestra de pacientes que presentaron una neumonía por COVID-19 entre los años 2020-2021, de los que disponíamos de un seguimiento radiológico por TC a los 12 meses.
- **Variables principales:** las variables principales son la variable “fibrosis” y la variable “tabaco.
- **Variables secundarias:** como variables secundarias sociodemográficas se han analizado la edad y el sexo. Como variables secundarias clínicas se han analizado la hospitalización, el ingreso en unidad de cuidados intensivos, la presencia de hipertensión arterial, de cardiopatía o insuficiencia cardiaca crónica, de diabetes mellitus, de enfermedad pulmonar previa, de obesidad y de patología autoinmune. Se ha evaluado también como variable el “CT severity score”

Signos de fibrosis por TC

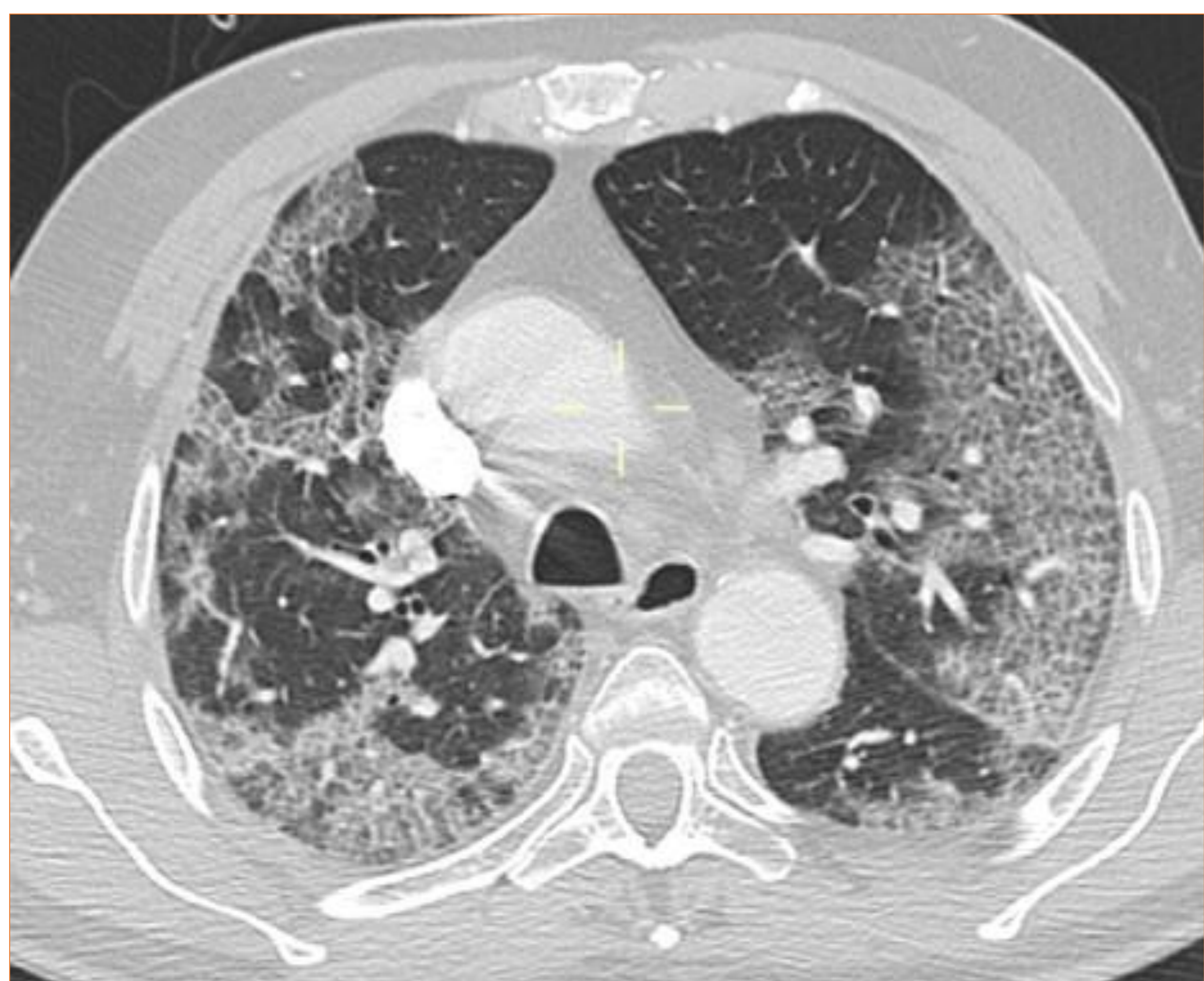
la presencia de uno de los siguientes hallazgos



Patrón reticular: se debe al engrosamiento intersticial a nivel de los septos interlobulares o líneas intralobulares, probablemente causado por la infiltración de los linfocitos intersticiales.



Líneas subpleurales: Las líneas subpleurales se definen como opacidades curvilíneas de 1-3 mm de espesor, situadas a menos de 1 cm de la superficie pleural y paralelas a ella [6]. Algunos estudios informaron que alrededor del 20% de los pacientes con COVID-19 presentaron este hallazgo relacionado con la aparición de fibrosis pulmonar [6]



Patrón en empedrado: llamado también “crazy paving”, es la superposición de un patrón reticular sobre un patrón en vidrio deslustrado

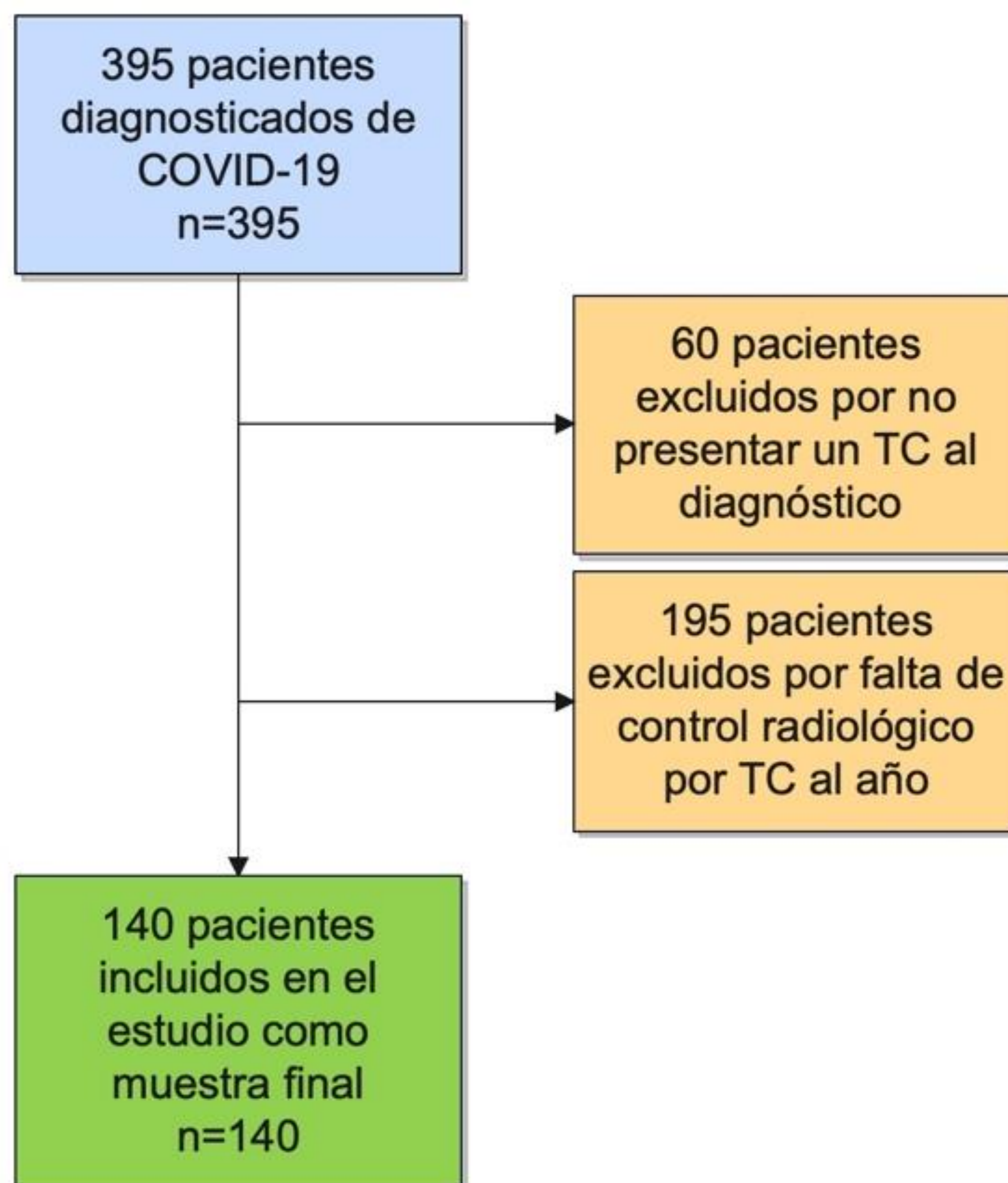


Bandas fibrosas: son el signo más claro de fibrosis pulmonar establecida y se han encontrado en un 17% de pacientes con COVID-19 [6]

Análisis estadístico

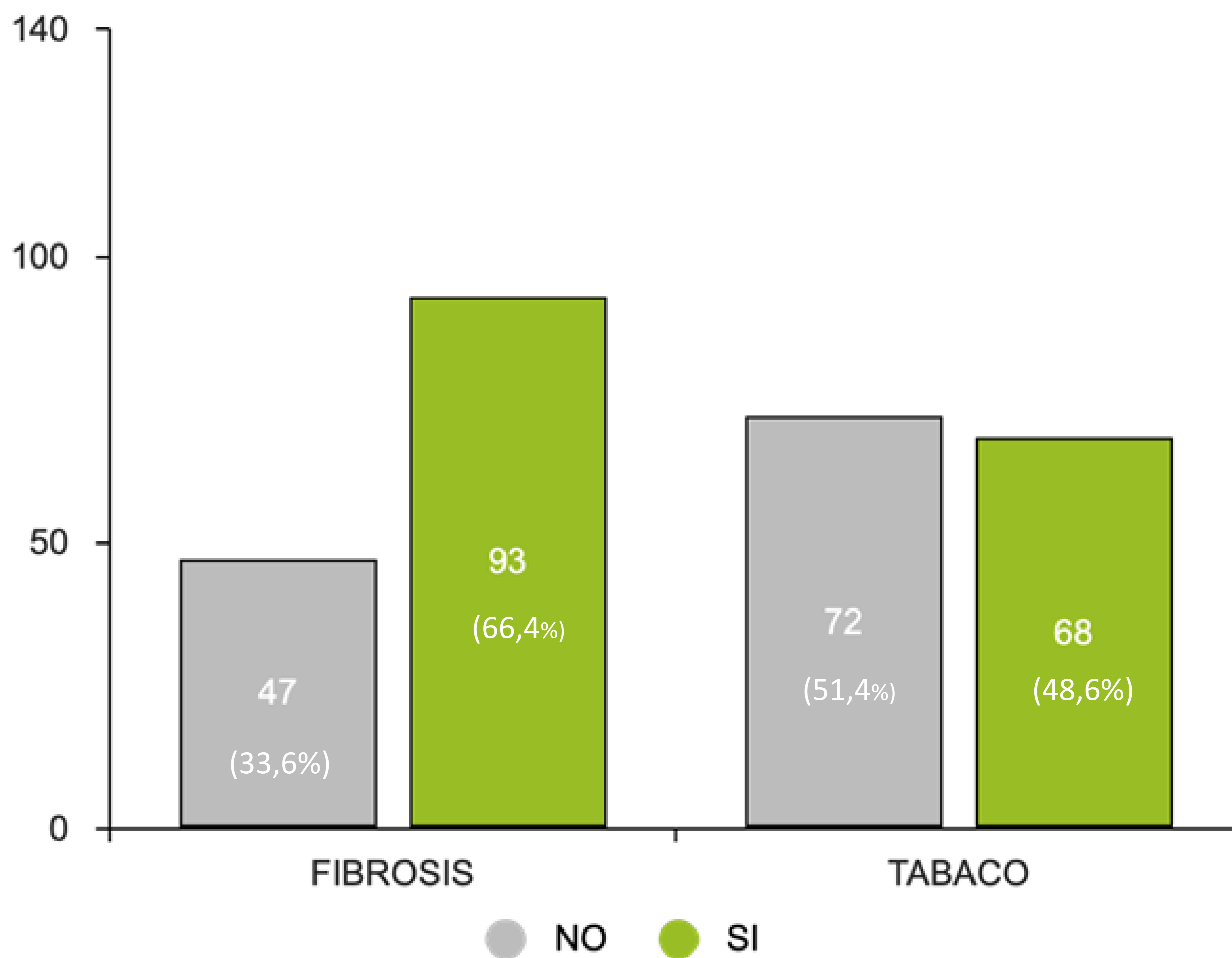
- Para el análisis descriptivo los resultados cuantitativos se han descrito como promedio y desviación estándar en caso de seguir la normalidad, en caso contrario se ha utilizado la mediana y los percentiles; los datos cualitativos se han expresado como frecuencia absoluta (n) y frecuencia relativa (%). Para comprobar la normalidad de las variables cuantitativas se han utilizado métodos gráficos y el test de Kolmogorov Smirnov.
- En el análisis estadístico para llevar a cabo el objetivo principal de determinar y comparar la proporción de pacientes fumadores / ex-fumadores entre los casos (pacientes que han desarrollado fibrosis) y controles (los que no han desarrollado fibrosis), al ser dos variables cualitativas dicotómicas independientes se ha utilizado la prueba Chi cuadrado.
- Para llevar a cabo el objetivo secundario de evaluar la proporción entre casos y controles de otros factores de riesgo como: la edad, el sexo, la hospitalización, la hipertensión arterial, la cardiopatía, la diabetes, la enfermedad pulmonar previa o la puntuación del “CT severity score”, se ha utilizado el test Chi cuadrado cuando se ha medido la asociación entre la fibrosis que es una variable cualitativa dicotómica con otra variable cualitativa dicotómica como el sexo o la presencia de una enfermedad de base del paciente, las únicas dos variables que han representado una excepción al ser cuantitativas discretas han sido la edad y el “CT severity score”, para medir la asociación de la fibrosis con estas, se ha utilizado la T de student en caso de seguir la normalidad o U de Mann Whitney en caso contrario.
- El “p” valor que se ha considerado estadísticamente significativo ha sido $p < 0,05$
- El estudio se ha realizado conforme a la legislación de la UE sobre datos personales, en concreto la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Real Decreto 1720/2007, la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Resultados



140 pacientes de los cuales 102 (72,9%) eran hombres y 38 (27,1%) mujeres. La mediana de edad es 66,5 años (56-75) (p25-p75)

Resultados

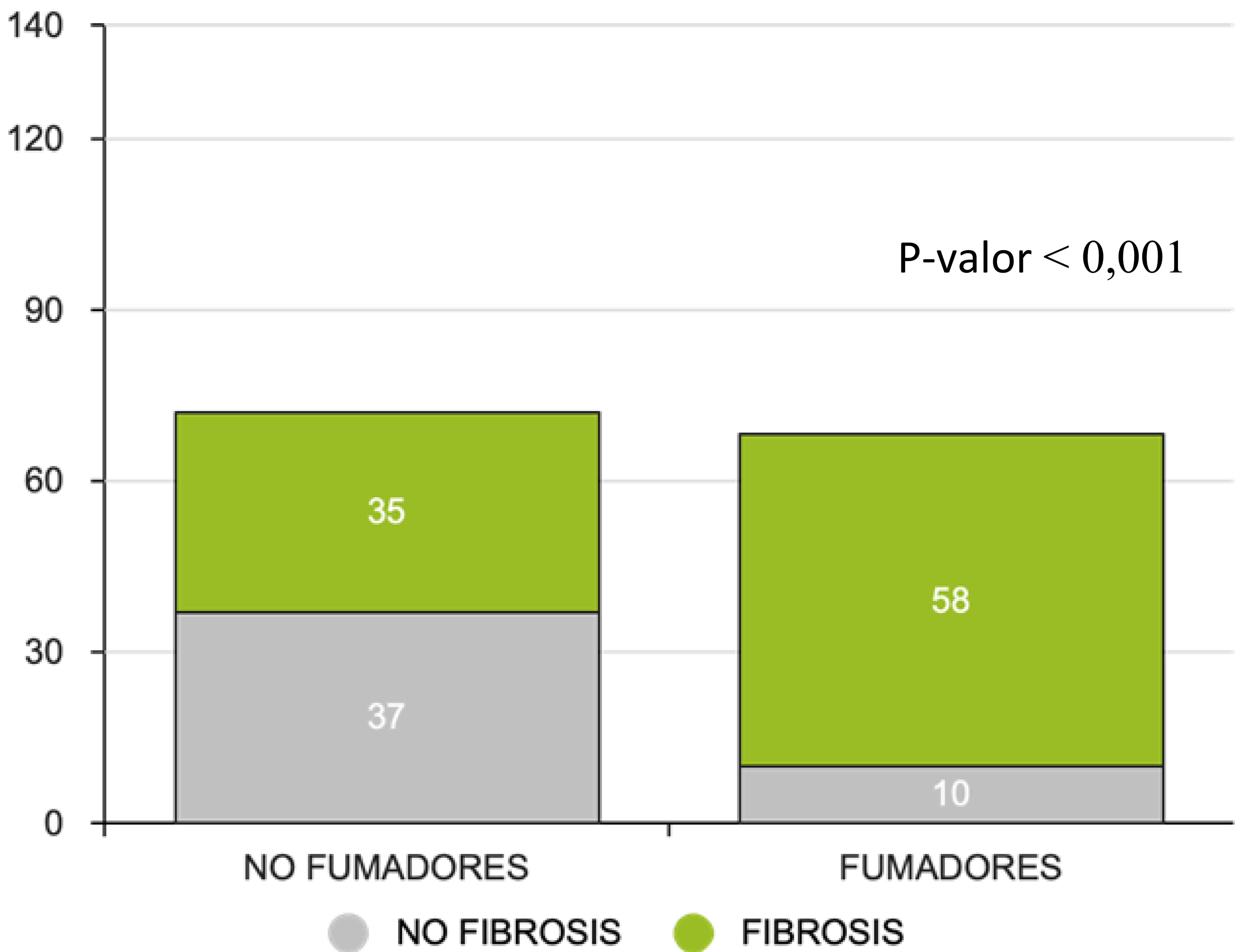


Descriptivo de las dos variables principales del estudio

Resultados

		<i>n (%)</i>
<i>Hospitalización</i>	<i>Ambulante</i>	32 (22,9)
	<i>Hospitalizado</i>	108 (77,1)
<i>UCI</i>	<i>no</i>	131 (93,6)
	<i>sí</i>	9 (6,4)
<i>HTA</i>	<i>no</i>	82 (57,9)
	<i>sí</i>	59 (42,1)
<i>Cardiopatía o ICC</i>	<i>no</i>	124 (88,6)
	<i>sí</i>	16 (11,4)
<i>DM</i>	<i>no</i>	122 (87,1)
	<i>sí</i>	18 (12,9)
<i>Neumopatía</i>	<i>no</i>	121 (86,4)
	<i>sí</i>	19 (13,6)
<i>Obesidad</i>	<i>no</i>	129 (92,1)
	<i>sí</i>	11 (7,9)
<i>Patología autoinmune</i>	<i>no</i>	136 (97,1)
	<i>sí</i>	4 (2,9)

Resultados

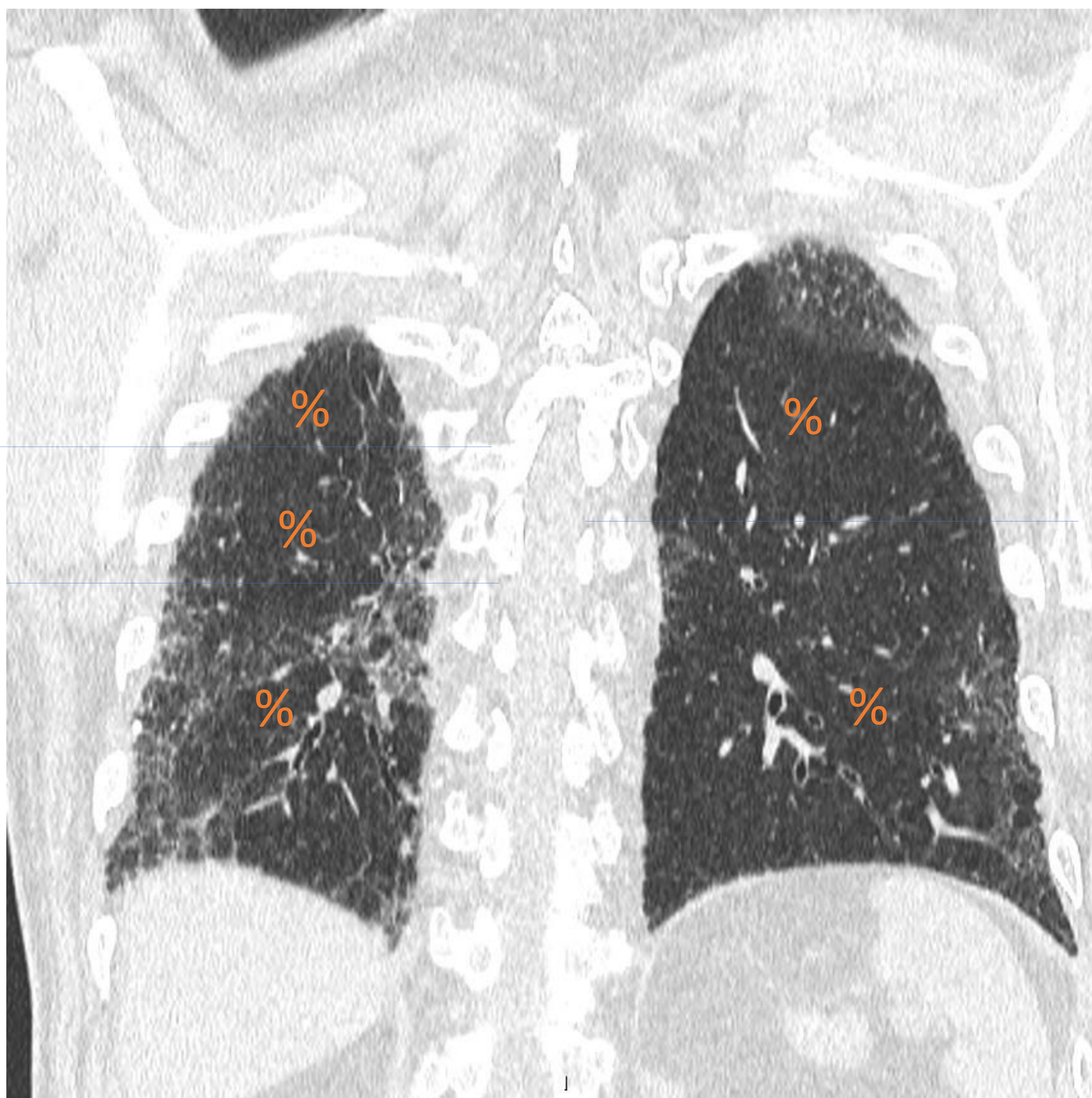


Resultados

FIBROSIS					
		no	sí	Total	p-valor
Sexo	M	31 (66,0)	71 (76,3)	102 (72,9)	0,192
	F	16 (34,0)	22 (23,7)	38 (27,1)	
Edad	Mediana (p25-p75)	58 (51 – 70)	71 (60 – 77)		< 0,001
Hospitalización	no	18 (38,3)	14 (15,1)	32 (22,9)	0,002
	sí	29 (61,7)	79 (84,9)	108 (77,1)	
UCI	no	46 (97,9)	85 (91,4)	131 (93,6)	0,140
	sí	1 (2,1)	8 (8,6)	9 (6,4)	
HTA	no	33 (70,2)	48 (51,6)	81 (57,9)	0,035
	sí	14 (29,8)	45 (48,4)	59 (42,1)	
Cardiopatía o ICC	no	44 (93,6)	80 (86,0)	124 (88,6)	0,182
	sí	3 (6,4)	13 (14,0)	16 (11,4)	
DM	no	43 (91,5)	79 (84,9)	122 (87,1)	0,275
	sí	4 (8,5)	14 (15,1)	18 (12,9)	
Neumopatía	no	39 (83,0)	82 (88,2)	121 (86,4)	0,397
	sí	8 (17,0)	11 (11,8)	19 (13,6)	
Obesidad	no	45 (95,7)	84 (90,3)	129 (92,1)	0,260
	sí	2 (4,3)	9 (9,7)	11 (7,9)	
Patología autoinmune	no	47 (100,0)	89 (95,7)	136 (97,1)	0,149
	sí	0 (0,0)	4 (4,3)	4 (2,9)	

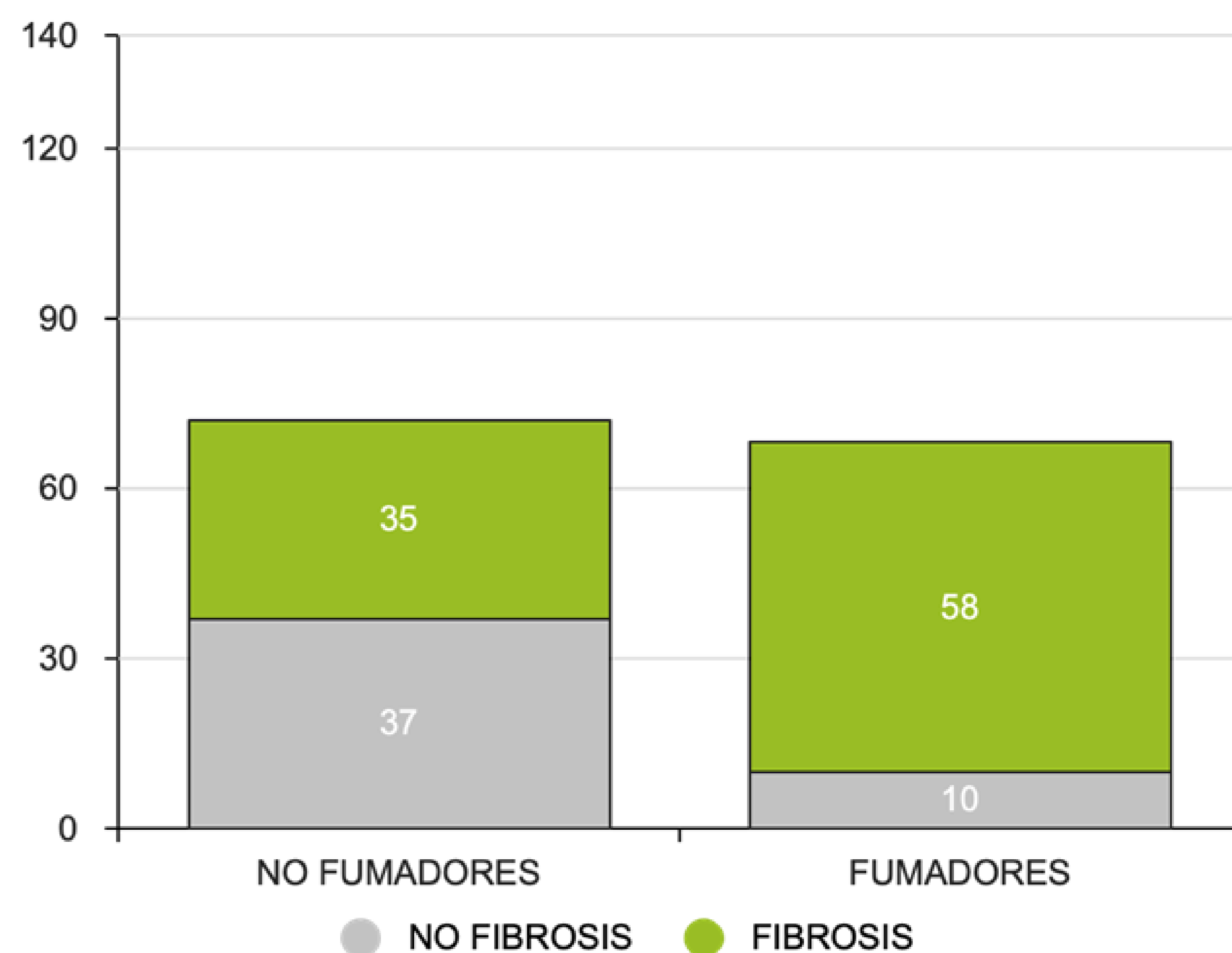
Resultados

	No FIBROSIS	Si FIBROSIS	P-valor
CT SEVERITY SCORE Mediana (p25-p75)	6 (4-8)	9 (6-12)	< 0,001



Discusión

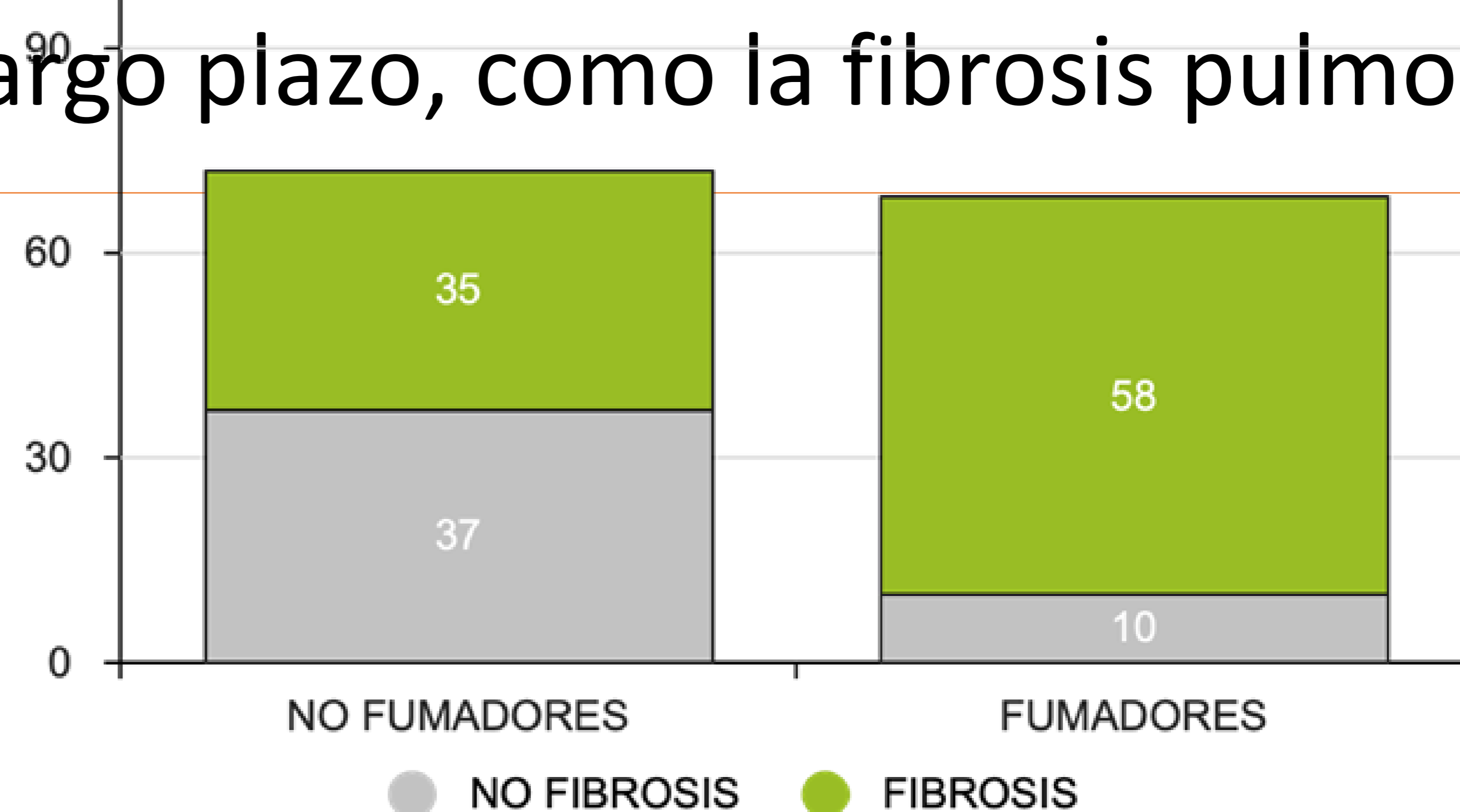
- Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre antecedente tabáquico con el desarrollo de signos de fibrosis en TC al año de la neumonía por COVID-19.
- La explicación de como el tabaco podría actuar como factor de riesgo en el desarrollo de fibrosis pulmonar en el contexto de una neumonía por el SARS-CoV-2 parece **radicar en su efecto inflamatorio** para el organismo, debido a que el fumar se ha relacionado con un estado de estrés oxidativo crónico y un aumento de la secreción de citoquinas inflamatorias [7], mecanismos patogénicos que acabarían produciendo daño pulmonar de manera crónica, y que, en un contexto de infección por el SARS-CoV-2 que provoca de por sí un estado de hiperinflamación sistémica y sobre todo a nivel pulmonar, favorecería la cascada de eventos que acaban provocando el desarrollo de fibrosis pulmonar.



Discusión

Además, en una revisión sistemática realizada en el Hospital Universitario Gregorio Marañón mostraron que ser **fumador** o exfumador incrementa un 96% las posibilidades de tener una evolución grave de la enfermedad y aumenta un 79% las posibilidades de que a lo largo de la evolución de la enfermedad sea necesario el ingreso en UCI, la intubación o que se produzca la muerte [10].

En dicha revisión **la hipótesis por la cual el tabaco** aumenta la gravedad de la enfermedad se basa en la sobreexpresión del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en los macrófagos alveolares y en los neumocitos tipo 2 de los pacientes fumadores [10] y como se ha explicado anteriormente, esta enzima actúa como puerta de entrada en las células huésped para el virus y además tiene un papel pro-inflamatorio convirtiendo la angiotensina I en angiotensina II. Todos estos mecanismos explicarían por qué la infección por el SARS-CoV-2 fuese más severa en los fumadores y tuviese peor evolución, lo que nos parece concordante con los resultados de nuestro estudio, ya que, si los fumadores presentan cuadros más severos de la enfermedad y una evolución peor, es lógico pensar que tendrán también mayor riesgo de desarrollar secuelas a largo plazo, como la fibrosis pulmonar.



Discusión

- Otros factores de riesgo que han mostrado una asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de fibrosis en nuestro estudio han sido: la edad (a mayor edad más riesgo de fibrosis), la hospitalización y la presencia de hipertensión arterial.
- Se desconoce la razón exacta de la asociación con la edad, hospitalización e hipertensión arterial, aunque parece una correlación lógica ya que son más susceptibles a las infecciones por coronavirus y, además, presentan más riesgo de padecer cuadros severos de la enfermedad.

FIBROSIS					
		no	sí	Total	p-valor
Sexo	M	31 (66,0)	71 (76,3)	102 (72,9)	0,192
	F	16 (34,0)	22 (23,7)	38 (27,1)	
Edad	Mediana (p25-p75)	58 (51 – 70)	71 (60 – 77)		< 0,001
Hospitalización	no	18 (38,3)	14 (15,1)	32 (22,9)	0,002
	sí	29 (61,7)	79 (84,9)	108 (77,1)	
UCI	no	46 (97,9)	85 (91,4)	131 (93,6)	0,140
	sí	1 (2,1)	8 (8,6)	9 (6,4)	
HTA	no	33 (70,2)	48 (51,6)	81 (57,9)	0,035
	sí	14 (29,8)	45 (48,4)	59 (42,1)	

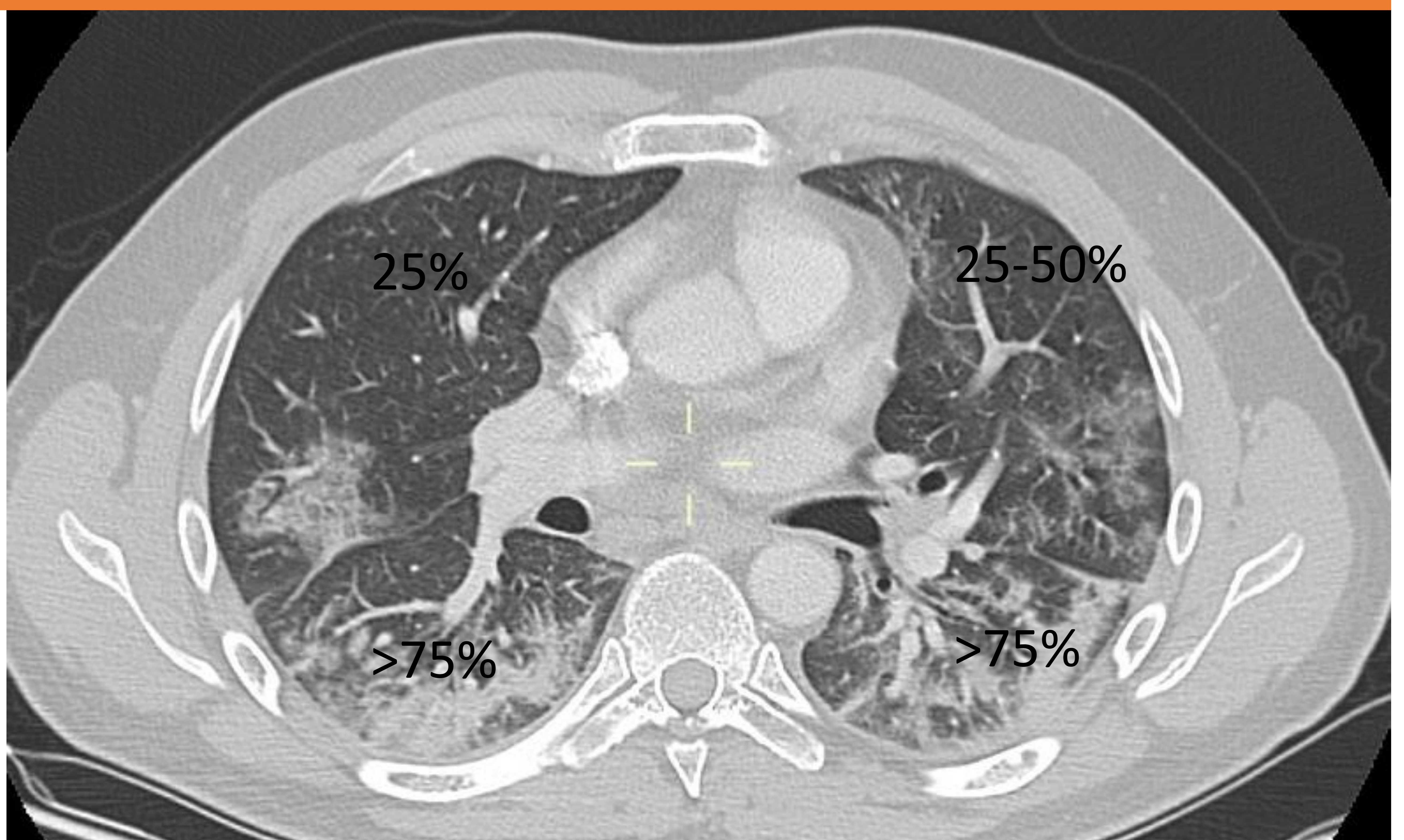
Discusión

- A pesar de las asociaciones que hemos podido observar en nuestro estudio, otros factores de riesgo que se han analizado como el sexo, haber estado en la unidad de cuidados intensivos, la presencia de cardiopatía o insuficiencia cardiaca crónica, de diabetes mellitus, de neumopatía, de obesidad y de patología autoinmune no han mostrado una asociación estadísticamente significativa, aunque, una razón podría ser que estas características clínicas se dan en pocos pacientes de nuestra muestra.

FIBROSIS					
		no	sí	Total	p-valor
Sexo	M	31 (66,0)	71 (76,3)	102 (72,9)	0,192
	F	16 (34,0)	22 (23,7)	38 (27,1)	
Edad	Mediana (p25-p75)	58 (51 – 70)	71 (60 – 77)		< 0,001
Hospitalización	no	18 (38,3)	14 (15,1)	32 (22,9)	0,002
	sí	29 (61,7)	79 (84,9)	108 (77,1)	
UCI	no	46 (97,9)	85 (91,4)	131 (93,6)	0,140
	sí	1 (2,1)	8 (8,6)	9 (6,4)	
HTA	no	33 (70,2)	48 (51,6)	81 (57,9)	0,035
	sí	14 (29,8)	45 (48,4)	59 (42,1)	

Discusión

- Por último, hemos obtenido que la mediana de puntuación del “CT severity score” al diagnóstico en el 2020 se relacionaba con la presencia de fibrosis, ya que los pacientes que habían desarrollado fibrosis, presentaban una mediana de puntuación más alta respecto al grupo control y estas diferencias han sido estadísticamente significativas.
- Esto nos parece relevante sobre todo para tener en cuenta esta puntuación al diagnóstico, ya que justificaría controles evolutivos a aquellos pacientes con mayor puntuación en el “CT severity score” para determinar si los cambios en TC que observamos inicialmente se resuelven.



Discusión

- **Limitaciones** de este estudio ha sido el no poder observar una relación entre la fibrosis pulmonar y otros factores de riesgo como el sexo, el ingreso en UCI y la presencia de otras comorbilidades importantes en los pacientes como la presencia de cardiopatía o ICC, diabetes, neumopatía, obesidad o patología autoinmune, debido probablemente a la escasez de pacientes en la muestra que presentaban estas características clínicas.
- En este sentido, nuestras **sugerencias** para nuevos estudios son de analizar la posible relación entre el desarrollo de fibrosis pulmonar post-COVID y estos otros factores de riesgo.
- Otros estudios que serían muy interesantes podrían ser sobre la evolución clínica y por imagen a largo plazo de esos pacientes que han desarrollado fibrosis pulmonar después de una neumonía por el COVID-19, valorar la sintomatología y las consecuencias que podrá provocar en un futuro a largo plazo las secuelas en imagen.

Conclusión

- Los pacientes fumadores presentan un 24,8% más de riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar al cabo de un año de haber presentado una neumonía por COVID-19 que los no fumadores, por tanto, podemos decir que el tabaco actúa como factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar post-COVID.
- Otros factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar al año de haber presentado una neumonía por COVID-19 son la edad, la hospitalización y la presencia de hipertensión arterial.
- Por último, hemos observado que la puntuación de la escala “CT severity score” utilizada para valorar la gravedad de la infección por el SARS-CoV-2 se relaciona con la presencia de fibrosis pulmonar al año.

Bibliografía

- 1.Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med*. 2020 Aug 10;2020:6175964. doi: 10.1155/2020/6175964.
- 2.Alarcón-Rodríguez J, Fernández-Velilla M, Ureña-Vacas A, Martín-Pinacho JJ, Rigual-Bobillo JA, Jaureguizar-Oriol A, Gorospe-Sarasúa L. Radiological management and follow-up of post-COVID-19 patients. *Radiologia (Engl Ed)*. 2021 May-Jun;63(3):258-269. doi: 10.1016/j.rx.2021.02.003. Epub 2021 Feb 27.
- 3.Udwadia, Z., Pokhariyal, P., Tripathi, A. R., & Kohli, A. 2021. Fibrotic interstitial lung disease occurring as sequelae of COVID-19 pneumonia despite concomitant steroids. *Lung India*, 38(7), 61.
- 4.Das, K. M., Lee, E. Y., Singh, R., Enani, M. A., al Dossari, K., van Gorkom, K., Larsson, S. G., & Langer, R. D. 2017. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 27(3), 342–349.
5. Rumende CM, Susanto EC, Sitorus TP. The Management of Pulmonary Fibrosis in COVID-19. *Acta Med Indones*. 2021 Apr;53(2):233-241. PMID: 34251354.
- 6.Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y., Huang, Z., & Song, B. (n.d.). Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review.
- 7.Chung, M., Bernheim, A., Mei, X., Zhang, N., Huang, M., Zeng, X., Cui, J., Xu, W., Yang, Y., Fayad, Z. A., Jacobi, A., Li, K., Li, S., & Shan, H. (2020). CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV). *Radiology*, 295(1), 202–207.
- 8.George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020 Aug;8(8):807-815. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3. Epub 2020 May 15. PMID: 32422178; PMCID: PMC7228727.
- 9.Li K, Fang Y, Li W, Pan C, Qin P, Zhong Y, Liu X, Huang M, Liao Y, Li S. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020 Aug;30(8):4407-4416.
- 10.Jiménez-Ruiz CA, López-Padilla D, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R, Solano-Reina S, de Granda-Orive JI. COVID-19 y tabaquismo: revisión sistemática y metaanálisis de la evidencia [COVID-19 and Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence]. *Arch Bronconeumol*. 2021 Jan;57:21-34.