



Efecto de la pirfenidona en el daño pulmonar post-COVID-19: análisis retrospectivo de cohorte hospitalaria

Effect of pirfenidone on post-COVID-19 pulmonary damage: a retrospective hospital cohort study

Brianda Cecilia Silva-Díaz,* Misael Moreno-Trujillo,*[‡] Edmundo Israel Roque-Márquez,^{§,¶} Ruth María del Refugio Durán-Hernández,^{§,||} Erika Nallely Orendain-Jaime**

RESUMEN

Introducción: la fibrosis pulmonar post-COVID-19 se ha identificado como una complicación relevante en pacientes hospitalizados, con impacto en la función respiratoria y la calidad de vida. La pirfenidona, antifibrótico aprobado para fibrosis pulmonar idiopática, podría ofrecer beneficios en este contexto. **Material y métodos:** se realizó un estudio retrospectivo en 30 pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital de segundo nivel. Se conformaron dos grupos: 15 pacientes tratados con pirfenidona y 15 sin tratamiento antifibrótico, emparejados por edad, sexo, comorbilidades y ausencia de vacunación. Se evaluaron variables clínicas, evolución tomográfica (EPPC) y extensión del daño pulmonar (INER). **Resultados:** la mortalidad fue menor en el grupo con pirfenidona (14.3 versus 40%), al igual que el requerimiento de ventilación mecánica (33.3 versus 66.7%), aunque sin significancia estadística. En la evolución tomográfica, los pacientes tratados mostraron mayor proporción de patrones favorables, mientras que en los no tratados predominó el patrón fibrótico y la defunción. El puntaje INER final fue menor en el grupo con pirfenidona (12.8 ± 6.5 versus 15.4 ± 7.0), lo cual sugiere menor extensión del daño estructural. **Conclusión:** la pirfenidona mostró tendencia a mejorar desenlaces clínicos y radiológicos en pacientes hospitalizados por COVID-19, lo que respalda la necesidad de estudios multicéntricos con mayor tamaño muestral.

Palabras clave: COVID-19, pirfenidona, síndrome de dificultad respiratoria aguda, SDRA, fibrosis pulmonar, antifibrótico.

ABSTRACT

Introduction: post-COVID-19 pulmonary fibrosis has been identified as a relevant complication in hospitalized patients, with significant impact on respiratory function and quality of life. Pirfenidone, an antifibrotic agent approved for idiopathic pulmonary fibrosis, may offer potential benefits in this context. **Material and methods:** a retrospective study was conducted in 30 patients hospitalized for COVID-19 in a secondary-level hospital. Two groups were formed: 15 patients treated with pirfenidone and 15 without antifibrotic therapy, matched by age, sex, comorbidities, and absence of vaccination. Clinical variables, tomographic evolution (EPPC), and extent of pulmonary damage (INER) were evaluated. **Results:** mortality was lower in the pirfenidone group (14.3 vs. 40%), as was the requirement for mechanical ventilation (33.3 vs. 66.7%), although without statistical significance. Regarding tomographic evolution, treated patients showed a higher proportion of favorable patterns, while in the untreated group fibrotic pattern and death predominated. The final INER score was lower in the pirfenidone group (12.8 ± 6.5 vs. 15.4 ± 7.0), suggesting less structural damage. **Conclusion:** pirfenidone showed a trend toward improved clinical and radiological outcomes in hospitalized COVID-19 patients, supporting the need for multicenter studies with larger sample sizes.

Keywords: COVID-19, pirfenidone, acute respiratory distress syndrome, ARDS, pulmonary fibrosis, antifibrotic.

Abreviaturas:

ACE2 = *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (enzima convertidora de la angiotensina 2)

COVID-19 = *CO*rona*V*irus *D*isease 2019 (enfermedad por coronavirus 2019)

CTGF = *Connective Tissue Growth Factor* (factor de crecimiento del tejido conectivo)

EPPC = Escala de Patrón Pulmonar COVID

gl = grados de libertad

IC95% = intervalo de confianza de 95%

PCR = *Polymerase Chain Reaction* (reacción en cadena de la polimerasa)

PDGF = *Platelet Derived Growth Factor* (factor de crecimiento derivado de plaquetas)

SARS-CoV-2 = *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave)

TGF- β = *Transforming Growth Factor-beta* (factor de crecimiento transformante beta)

TNF- α = *Tumor Necrosis Factor alpha* [factor de necrosis tumoral alfa]

INTRODUCCIÓN

El daño pulmonar persistente tras la infección por SARS-CoV-2 se ha consolidado como una de las secuelas más relevantes en pacientes hospitalizados, especialmente en aquellos que cursaron con cuadros graves. Diversos estudios han documentado que, aun después de la resolución de la fase aguda, un número considerable de sobrevivientes presenta alteraciones funcionales y radiológicas compatibles con un proceso fibrosante progresivo, caracterizado por disnea, reducción de la capacidad de difusión y patrones tomográficos de tipo intersticial.^{1,2} Estas manifestaciones sugieren que la COVID-19 puede actuar como desencadenante de mecanismos de reparación anómala del tejido pulmonar, semejantes a los observados en la fibrosis pulmonar idiopática.

Se reconoce que las infecciones respiratorias graves, tanto bacterianas como virales, pueden dañar el epitelio de la vía aérea y desencadenar respuestas inmunológicas desreguladas que favorecen la progresión hacia fibrosis pulmonar.³ En el caso de la COVID-19, los patrones tomográficos iniciales de opacidades en vidrio esmerilado pueden evolucionar hacia áreas de consolidación y, posteriormente, a cambios fibróticos permanentes, contribuyendo al deterioro fun-

* Hospital General 5 de Diciembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Mexicali, Baja California, México.

[‡] ORCID: 0000-0002-9894-6835

[§] Hospital General de Zona No. #1, Instituto Mexicano del Seguro Social. Aguascalientes, Aguascalientes, México.

[¶] ORCID: 0000-0003-1539-3903

^{||} ORCID: 0009-0005-3063-9846

** Universidad Autónoma de Baja California. Mexicali, Baja California, México. ORCID: 0000-0002-2994-9549

Recibido: 22/10/2025. Aceptado: 06/02/2026.

Citar como: Silva-Díaz BC, Moreno-Trujillo M, Roque-Márquez EI, Durán-Hernández RMR, Orendain-Jaime EN. Efecto de la pirfenidona en el daño pulmonar post-COVID-19: análisis retrospectivo de cohorte hospitalaria. Med Crit. 2026;40(1):49-53. <https://dx.doi.org/10.35366/123040>

cional y, en casos graves, a insuficiencia respiratoria y mortalidad.⁴

La tormenta de citocinas descrita en la fase aguda de la enfermedad se asocia con la liberación excesiva de mediadores proinflamatorios, lo que acelera el daño alveolar y la remodelación fibrótica.⁴ En este contexto, el uso de agentes con acción antifibrótica e inmunomoduladora ha cobrado interés como estrategia terapéutica para prevenir o atenuar estas complicaciones.

La fibrosis pulmonar post-COVID-19 comparte similitudes fisiopatológicas con la fibrosis pulmonar idiopática, particularmente en la sobreexpresión de citocinas como factor de crecimiento transformante beta (TGF- β 1), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La pirfenidona, un antifibrótico aprobado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática, ha mostrado capacidad para modular estas vías, además de actuar como eliminador de especies reactivas de oxígeno y regulador negativo de la expresión del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), principal puerta de entrada del SARS-CoV-2 a la célula.⁵⁻⁷

Actualmente, las estrategias terapéuticas contra la neumonía por COVID-19 se centran en antivirales, corticosteroides y cuidados de soporte. Sin embargo, no existe hasta el momento un tratamiento preventivo específico contra la fibrosis pulmonar postinfecciosa. La evidencia emergente sugiere que los agentes antifibróticos podrían desempeñar un papel relevante en escenarios caracterizados por inflamación desregulada y remodelación tisular, como ocurre en la infección por SARS-CoV-2.⁷⁻⁹

En este trabajo se analiza la asociación entre el uso de pirfenidona y la evolución clínica y radiológica de pacientes hospitalizados por COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes en pacientes hospitalizados por COVID-19 dentro de un hospital de segundo nivel de la ciudad de Mexicali. La recolección de datos se llevó a cabo mediante revisión de expedientes clínicos correspondientes al periodo comprendido entre noviembre de 2020 y noviembre de 2023.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o antígeno, que presentaron criterios de hospitalización y contaron con seguimiento clínico y tomográfico documentado. Los pacientes fueron divididos en dos cohortes: los que recibieron tratamiento antifibrótico con pirfenidona durante su estancia hospitalaria, y aquellos a quienes no se administró dicho tratamiento.

Para cada paciente se recolectaron variables demográficas (ID, sexo, edad), terapéuticas (uso de pirfenidona), y de desenlace clínico (estado vital a los 30 días, días de estancia hospitalaria, requerimiento de oxígeno suplementario o ventilación mecánica). Se documentaron también comorbilidades relevantes, incluyendo enfermedades metabólicas, cardiovasculares, neurológicas, respiratorias, y antecedentes de consumo de sustancias. La evolución estructural pulmonar se evaluó mediante puntajes tomográficos obtenidos con la escala INER (desarrollada por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México) y la clasificación EPPC (Escala de Patrón Pulmonar COVID), registrando valores iniciales y finales durante la hospitalización.

Para reducir el sesgo de selección y controlar el efecto potencial de la vacunación contra COVID-19 en los desenlaces clínicos, se realizó una selección emparejada de pacientes. El grupo tratado con pirfenidona incluyó 15 pacientes hospitalizados entre noviembre de 2020 y noviembre de 2023, todos mayores de 18 años y sin antecedente de vacunación contra SARS-CoV-2.

Para conformar el grupo comparativo (sin pirfenidona), fueron seleccionados 15 pacientes con características similares en cuanto a edad, sexo, comorbilidades y ausencia de vacunación, mediante emparejamiento clínico manual, con el objetivo de mantener homogeneidad entre cohortes. Esta estrategia permitió controlar parcialmente el efecto temporal y epidemiológico asociado al inicio de campañas de vacunación masiva.

La interpretación de los estudios tomográficos fue realizada por médicos especialistas en imagenología, utilizando dos sistemas complementarios: la Escala Tomográfica INER, que asigna un puntaje semicuantitativo de 1 a 25 según la extensión del daño pulmonar por lóbulos, y la clasificación EPPC, que categoriza los hallazgos en tres patrones evolutivos: A (vidrio despulido), B (empedrado) y C (fibrótico). Estas escalas permitieron evaluar la progresión estructural pulmonar durante la estancia hospitalaria.¹⁰

Los datos fueron registrados en una base estructurada para su análisis estadístico, empleando pruebas comparativas entre grupos (tratados versus no tratados con pirfenidona), con énfasis en desenlaces clínicos y evolución tomográfica.

El estudio se realizó en apego a las normas establecidas por la Declaración de Helsinki y cumplió con los lineamientos éticos estipulados en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de México. La investigación fue clasificada como «sin riesgo», ya que no se modificaron los esquemas terapéuticos de los pacientes, sino que se documentó su evolución clínica y tomográfica bajo protocolos de atención establecidos institucionalmente.

Se garantizó la confidencialidad de los datos y el respeto a los derechos de los pacientes, protegiendo su

identidad y asegurando el uso exclusivo de la información con fines científicos y académicos. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital ISSSTE 5 de Diciembre, bajo el número de registro 0375/2023.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes hospitalizados por COVID-19, divididos en dos grupos: 15 que recibieron tratamiento con pirfenidona y 15 que no. La edad promedio fue 58.3 ± 12.1 años, con predominancia masculina en ambos grupos. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica y obesidad, sin diferencias significativas entre grupos. Ambos grupos fueron comparables en cuanto a edad, sexo y comorbilidades, y ninguno de los pacientes incluidos contaba con antecedente de vacunación contra COVID-19 (Tablas 1 y 2).

Mortalidad por grupos. La mortalidad fue de 14.3% en el grupo tratado con pirfenidona (2/14) y de 40% en el grupo no tratado (6/15). Aunque esta diferencia sugiere una posible reducción en el riesgo de muerte con el uso de pirfenidona, la prueba de chi-cuadrada ($\chi^2 = 2.40$, $gl = 1$, $p = 0.122$) y el test exacto de Fisher ($p = 0.215$) no mostraron una asociación estadísticamente significativa. El riesgo relativo fue de 1.43 (IC95% 0.897-2.27), lo que indica un mayor riesgo en el grupo no tratado.

Tabla 1: Características descriptivas de los pacientes hospitalizados por COVID-19, divididos según tratamiento con pirfenidona (N = 30, 15 pacientes en cada grupo, 0 perdidos).

Variable	Grupo	Media	Mediana	W (Shapiro-Wilk)	p
Edad (años)	Sí	56.93	59	0.933	0.300
	No	62.73	63	0.970	0.860
Sexo masculino (n, %)	Sí	8 (53.3)	-	-	-
	No	9 (60)	-	-	-
Defunciones (n, %)	Sí	2 (13.3)	-	-	-
	No	7 (46.7)	-	-	-
Ventilación mecánica (n, %)	Sí	5 (33.3)	-	-	-
	No	10 (66.7)	-	-	-
Requerimiento de oxígeno (n, %)	Sí	15 (100)	-	-	-
	No	15 (100)	-	-	-
INER inicial	Sí	19.73	20	0.909	0.131
	No	20.00	21	0.914	0.156
INER final	Sí	12.80	12	0.917	0.173
	No	15.40	15	0.822	0.007
EPPC inicial*	Sí	2.13	2	0.790	0.003
	No	2.07	2	0.763	0.001
EPPC final*	Sí	2.60	3	0.883	0.052
	No	3.33	3	0.766	0.001
Estancia hospitalaria (días)	Sí	29.27	26	0.933	0.305
	No	27.67	17	0.770	0.002

DE = desviación estándar. EPPC = Escala de Patrón Pulmonar COVID.

* EPPC codificada como: A = 1 (vidrio despolido), B = 2 (empedrado), C = 3 (fibrótico), D = 4 (defunción).

Tabla 2: Comorbilidades por grupos.

Comorbilidad	Pirfenidona N = 15 n (%)	Sin pirfenidona N = 15 n (%)
Diabetes mellitus tipo 2	5 (33.3)	6 (40.0)
Hipertensión arterial sistémica	9 (60.0)	7 (46.7)
Tabaquismo	3 (20.0)	3 (20.0)
Obesidad	6 (40.0)	1 (6.7)

Uso de ventilación mecánica. Se observó que 33.3% de los pacientes tratados con pirfenidona requirieron ventilación mecánica, frente a 66.7% en el grupo no tratado. Aunque esta diferencia sugiere una posible reducción en el requerimiento de soporte ventilatorio, la prueba de chi-cuadrada ($\chi^2 = 1.22$, $gl = 1$, $p = 0.269$) y el test exacto de Fisher ($p = 0.462$) no mostraron una asociación estadísticamente significativa. El riesgo relativo fue de 0.625 (IC95% 0.265-1.47), lo que indica una reducción relativa de 37.5% en el riesgo de ventilación mecánica en el grupo tratado.

Evolución tomográfica (EPPC). Al ingreso hospitalario, ambos grupos presentaron un grado similar de afectación estructural según la escala EPPC, con medias cercanas a 2 (pirfenidona: 2.13; no tratamiento: 2.07), lo que corresponde predominantemente a un patrón B. Esto indica que los pacientes iniciaron con un compromiso intersticial comparable en extensión y severidad.

Al final de la hospitalización, la evolución tomográfica mostró una distribución más favorable en el grupo tratado con pirfenidona, con mayor proporción de patrones tipo 1 y 2 (mejoría o estabilidad), mientras que en el grupo sin tratamiento predominó la presencia de patrones tipo 3 y defunción. La prueba de chi-cuadrada ($\chi^2 = 6.86$, $gl = 3$, $p = 0.077$) y el test exacto de Fisher ($p = 0.073$) no alcanzaron significancia estadística, aunque ambos resultados sugieren una tendencia clínicamente relevante hacia mejor evolución en el grupo tratado (Figura 1).

Extensión del daño (INER). En la evaluación inicial mediante la escala INER, ambos grupos mostraron puntajes elevados y comparables (pirfenidona: media 19.73; no tratamiento: media 20.00), reflejando una afectación pulmonar extensa y homogénea al ingreso.

Al final de la hospitalización, el puntaje INER fue menor en el grupo tratado con pirfenidona (media 12.8 ± 6.54) en comparación con el grupo sin tratamiento (15.4 ± 7.03). Aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($U = 93.5$, $p = 0.436$), podría reflejar una tendencia hacia menor daño estructural en pacientes tratados. La distribución de puntajes también mostró diferencias relevantes: los pacientes tratados presentaron mayor frecuencia en rangos bajos de extensión (≤ 12 puntos), mientras que los no tratados se

concentraron en puntajes más altos (≥ 15 puntos). La prueba de chi-cuadrada ($\chi^2 = 15.7$, $gl = 10$, $p = 0.110$) y el test exacto de Fisher ($p = 0.060$) no fueron significativos, aunque este último se aproximó al umbral convencional (Figura 2).

Egreso hospitalario. El tiempo de estancia hospitalaria fue ligeramente menor en el grupo tratado con pirfenidona (media 13.2 ± 4.1 días) en comparación con el grupo sin tratamiento (14.7 ± 5.3 días). La diferencia no fue estadísticamente significativa ($t = 0.268$, $p = 0.790$; $U = 106$, $p = 0.802$).

DISCUSIÓN

Los hallazgos del estudio indican que el grupo tratado con pirfenidona presentó desenlaces clínicos más favorables en comparación con el grupo no tratado. Se observó reducción en la mortalidad hospitalaria, menor necesidad de ventilación mecánica y una proporción más baja de pacientes con EPPC tipo 3-4, lo que sugiere un posible efecto modulador sobre la progresión inflamatoria y la fibrosis pulmonar. Estos resultados respaldan la hipótesis de que la intervención antifibrótica temprana puede modificar el curso clínico en pacientes con daño pulmonar agudo.

El puntaje INER final fue significativamente menor en el grupo tratado, lo que refleja una mejor integración estructural y funcional al egreso. Aunque la estancia hospitalaria mostró una reducción moderada, ésta no fue estadísticamente significativa, posiblemente debido a factores logísticos o comorbilidades no controladas. La disminución en la escala INER puede interpretarse como un marcador indirecto de recuperación funcional, mientras que la duración de la hospitalización debe analizarse en conjunto con el tipo de egreso y la carga terapéutica.

El egreso hospitalario favorable fue más frecuente en el grupo tratado, lo que refuerza la posible utilidad

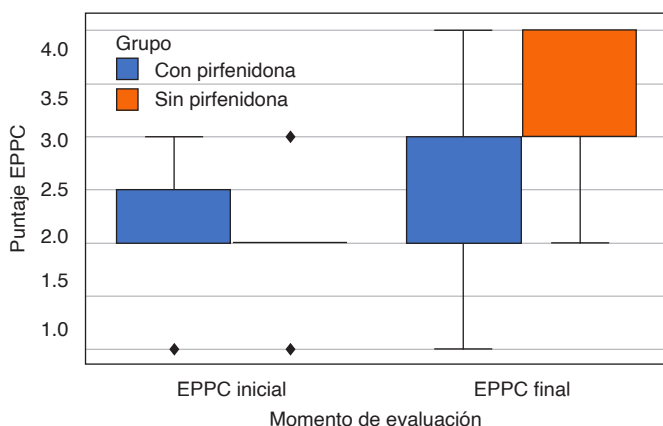


Figura 1: Comparación del puntaje EPPC entre grupos. EPPC = Escala de Patrón Pulmonar COVID.

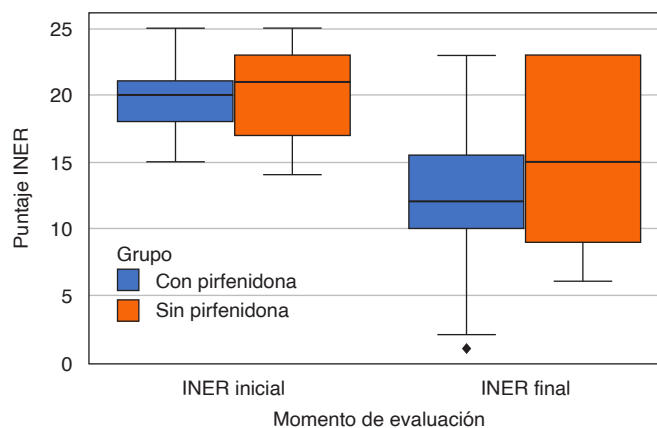


Figura 2: Comparación de puntaje escala INER entre grupos.

clínica de la pirfenidona en contextos de alta complejidad. Este desenlace, aunque multifactorial, podría estar vinculado a una mejor respuesta inflamatoria y menor deterioro funcional.

Entre las limitaciones destacan el tamaño muestral, la heterogeneidad de criterios de ingreso y el uso de escalas internas como EPPC e INER, que requieren mayor validación externa. Se recomienda realizar estudios longitudinales con modelos mixtos para evaluar desenlaces postegreso y calidad de vida.

CONCLUSIONES

Más allá de la supervivencia, el tratamiento con pirfenidona parece favorecer un egreso hospitalario con menor carga estructural y mayor viabilidad funcional, lo que podría traducirse en una mejor calidad de vida posthospitalaria y menor riesgo de fibrosis persistente. Estos resultados abren la posibilidad de considerar esquemas antifibróticos como parte del manejo integral en infecciones virales severas, especialmente en pacientes con factores de riesgo para daño pulmonar progresivo.

Se requieren estudios prospectivos que evalúen la evolución funcional a mediano y largo plazo, así como el impacto del tratamiento en la reversibilidad de las secuelas pulmonares.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a los pacientes y familiares por aceptar entrar en el estudio y al Hospital Regional 5 de Diciembre ISSSTE por las facilidades para el desarrollo del mismo.

REFERENCIAS

- Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first

- results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003690. doi: 10.1183/13993003.03690-2020.
2. Seeble J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1191-1198. doi: 10.1093/cid/ciab611.
 3. Udwadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: the tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021;38(Supplement):S41-S47. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_818_20.
 4. Ferrara F, Granata G, Pelliccia C, La Porta R, Vitiello A. The added value of pirfenidone to fight inflammation and fibrotic state induced by SARS-CoV-2: anti-inflammatory and anti-fibrotic therapy could solve the lung complications of the infection? *Eur J Clin Pharmacol*. 2020;76(11):1615-1618. doi: 10.1007/s00228-020-02947-4.
 5. Al-Kuraishy HM, Batiha GE, Faidah H, Al-Gareeb AI, Saad HM, Simal-Gandara J. Pirfenidone and post-COVID-19 pulmonary fibrosis: invoked again for realistic goals. *Inflammopharmacology*. 2022;30(6):2017-2026. doi: 10.1007/s10787-022-01027-6.
 6. Giménez-Candela RM, González-Freire L, Veiga-Villaverde AB, Crespo-Diz C. Efectividad y seguridad de pirfenidona en la fibrosis pulmonar idiopática. *Rev OFIL-ILAPHAR*. 2022;32(2):189-192. doi: 10.4321/s1699-714x2022000200012.
 7. Seifirad S. Pirfenidone: a novel hypothetical treatment for COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020;144:110005. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110005.
 8. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147-157. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30341-8.
 9. Qiu Y, Ye W. Therapeutic efficacy of pirfenidone and nintedanib in pulmonary fibrosis; a systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Med*. 2025;20(3):145-152. doi: 10.4103/atm.atm_132_25.
 10. Juárez-Hernández F, García-Benítez MP, Fariás-Contreras JP, Rojas-Varela R, Hurtado-Duarte AM, Sotelo-Robledo R, et al. Escala tomográfica para evaluar la gravedad de COVID-19 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Neumol Cir Torax*. 2022;81(1):6-12. doi: 10.35366/105526.

Financiamiento: ninguno.

Conflicto de intereses: ninguno.

Correspondencia:

Misael Moreno Trujillo

E-mail: misael.moreno@issste.gob.mx