

## **CAMBIOS DE LA FISIOLÓGÍA RESPIRATORIA EN EL ENVEJECIMIENTO, FACTOR DE MAL PRONÓSTICO EN INFECCIÓN POR SARS-COV-2.**

**Autores:** Dra. Marvelis Suárez Labrada\*. Dra. Inés María Sariego Quintana \*\*. Dra. Marlene Nuevo Pi \*\*\*. Dra Anielka García Rodríguez\*\*\*\*. Alina de las Mercedes Gregorich Suárez\*\*\*\*\*. Elizabeth Claudia Díaz Sariego \*\*\*\*\*

\* Especialista de primer grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor asistente. Dpto. Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba.

\*\* Especialista de segundo grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor asistente. Dpto. Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba.

\*\*\*\* Especialista de segundo grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor auxiliar. Dpto. Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba.

\*\*\*\*\* Especialista de primer grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor asistente. Dpto. Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba.

\*\*\*\*\* Estudiante de cuarto año de la carrera de medicina, Facultad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba.

\*\*\*\*\* Estudiante de quinto año de la carrera de medicina, Facultad de Ciencias Médicas de Granma. Cuba.

**Email:** [marvels@infomed.sld.cu](mailto:marvels@infomed.sld.cu)

**Resumen:** El sistema respiratorio es capaz de mantener un adecuado intercambio gaseoso durante toda la vida experimentando modificaciones en el adulto mayor. Se realizó una revisión bibliográfica con objetivo de profundizar en estos cambios y su repercusión como factor de mal pronóstico en la enfermedad COVID-19 en personas de la tercera edad, donde se afectan los factores que determinan la mecánica de la ventilación pulmonar y como consecuencias: disminuye la distensibilidad de todo el sistema pulmonar; aumenta el trabajo de la respiración necesario para expandir los pulmones contra las fuerzas elásticas del pulmón y del tórax; modificaciones en los volúmenes de aire en los pulmones y del patrón respiratorio pudiendo desarrollar anomalías en la relación ventilación perfusión con cierto grado de hipoxia. Otros cambios morfológicos disminuyen la superficie de intercambio y la distancia a recorrer por el oxígeno y el dióxido de carbono con disminución del cociente ventilación-perfusión. Con la edad también se reduce el transporte mucociliar y el porcentaje de macrófagos, como mecanismos defensivos del sistema. Además las células endoteliales de los vasos de la circulación pulmonar presentan factores capaces de favorecer la fibrinólisis que puede depurar émbolos pulmonares y potentes anticoagulantes, paradójicamente contienen sustancias que pueden iniciar el proceso de coagulación si se lesiona el endotelio vascular. Estas modificaciones explicarían la mayor susceptibilidad de los senescentes a desarrollar complicaciones graves como la inducción, en la mayoría de las ocasiones del síndrome de distrés respiratorio en adulto (SDRA), eventos protrombóticos y fallo orgánico.

**Palabras clave:** fisiología respiratoria, envejecimiento, SARS-CoV2, secuelas respiratorias, eventos trombóticos.

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento en los seres humanos es un proceso que se inicia desde la concepción y culmina con la muerte, descrito como un declive endógeno y progresivo en la eficacia de los procesos fisiológicos, en la que hay una evidente capacidad disminuida en el mantenimiento de la homeostasia y está determinado por factores genéticos y ambientales <sup>(1)</sup>.

Según datos de las Naciones Unidas, las proyecciones demográficas indican que en el año 2000 había alrededor de 600 millones de ancianos, cifra que prácticamente se duplicará en 2025. Cuba se convertirá en el país más envejecido de América Latina con un 23.4% de su población y, por primera vez, habrá más ancianos que niños; se pronostica que uno de cada cuatro cubanos tendrá 60 años o más, lo que puede considerarse como un logro social extraordinario y un importante desafío. <sup>(2)(3)(4)</sup>

Los cambios fisiológicos que ocurren con el envejecimiento afectan a todos los sistemas y órganos; el sistema respiratorio es uno de los más afectados por este proceso.

En ausencia de enfermedad respiratoria, se reportan una serie de modificaciones del sistema respiratorio que son consecuencias del proceso de envejecimiento y que predisponen a la insuficiencia respiratoria. Las consecuencias de lo que pudiera constituir una agresión insignificante en una persona joven pueden manifestarse de manera mucho más grave en un adulto mayor.

La infección viral SARS-CoV2 (COVID-19) es una amenaza global que afecta ya a millones de personas en todo el mundo y se asocia a una mortalidad variable dependiendo del país <sup>(5) (6) (7)</sup>. La edad y la existencia de enfermedad pulmonar previa se consideran factores de mal pronóstico en la infección viral SARS-CoV2 (COVID-19).

La mayoría del personal de salud está familiarizado con las enfermedades más comunes y prevalentes que se presentan en la población geriátrica, pero son insuficientes los estudios sobre los cambios fisiológicos normales en este sistema relacionado con el envejecimiento, en nuestro país. Pensamos con la realización de este trabajo lograr un acercamiento en este tema, a los estudiantes y profesionales de la salud encargados de la asistencia de esta población tan vulnerable.

¿Por qué los cambios fisiológicos del sistema respiratorio, como resultado del proceso de envejecimiento se consideran factores de mal pronóstico en la enfermedad COVID-19 en personas de la tercera edad?

**Objetivo:** Profundizar en los cambios de la función respiratoria que se producen durante el envejecimiento y su repercusión como factor de mal pronóstico en la enfermedad COVID-19 en personas de la tercera edad?.

**Método:** Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de profundizar en los cambios de la función respiratoria que se producen durante el envejecimiento y su repercusión como factor de mal pronóstico en la enfermedad COVID-19 en personas de la tercera edad. Se revisaron varias fuentes bibliográficas como libros, revistas en la internet y materiales electrónicos que hacen referencia al tema. Para el procesamiento de la información se utilizaron métodos teóricos de análisis de documentos, síntesis e histórico-lógico y los resultados descritos utilizando la didáctica de las ciencias médicas.

### **Desarrollo.**

La función del sistema respiratorio es básicamente la respiración externa proceso que permite proporcionar oxígeno a los tejidos y retirar el dióxido de carbono de los mismos. Además los pulmones cumplen varias funciones no respiratorias especializadas necesarias en el mantenimiento de la homeostasia.

El proceso de la ventilación pulmonar ocurre en virtud de la mecánica respiratoria que aborda los cambios de volumen del tórax y los pulmones, el desplazamiento de aire dentro de las vías aéreas

y los pulmones, así como las fuerzas asociadas a dichos movimientos. La tendencia de la caja torácica a la expansión depende de la forma en que se articulan las costillas a la columna y el esternón, y la disposición de los músculos en la parrilla costal<sup>(8)</sup>. En la senectud ocurre una disminución de la distensibilidad del tórax debido a las calcificaciones articulares costo vertebrales y de los discos intervertebrales. Por otra parte, el tórax cambia de forma por la osteoporosis y por la ocurrencia de aplastamientos vertebrales (frecuencia estimada en 2,5% y 7,5% en mujeres entre 60 y 80 años) y por fracturas vertebrales parciales, presentes en mucho menor porcentaje en hombres que en mujeres. Por otro lado, la cifosis en diversos grados, afecta hasta 77% de las personas mayores de 75 años.<sup>(9)</sup>

También se produce una disminución de la fuerza muscular que no escapa a los músculos respiratorios y aumenta el trabajo de los músculos respiratorios por mayor resistencia de la vía aérea. Los factores involucrados en esta disminución de la fuerza muscular son múltiples. Los factores propios del músculo que explican esto serían: la hipoplasia de fibras musculares y la disminución del número de neuronas periféricas, interferencias en el transporte activo del ión calcio en el retículo sarcoplásmico, la disminución de la síntesis de miosina de cadena pesada y la disminución de la generación de ATP mitocondrial.<sup>(9) (10) (11)</sup>

En la mecánica ventilatoria resultan importantes los factores que tienden al colapso pulmonar: la presencia de fibras reticulares, elásticas y colágeno dispuestas entre los tabiques de los alvéolos y que le brindan propiedades elásticas al pulmón; y la tensión superficial generada por el líquido que recubre los alveolos<sup>(9)</sup>

Las propiedades elásticas del pulmón dependen en parte de la elastina y del colágeno, que son proteínas extracelulares insolubles, cuyas características son su longevidad, fuerza y resistencia a la degradación. Estas proteínas forman una red fibrosa la cual está en continuidad desde el hilio a los ductos alveolares. En el bronquio y grandes bronquiolos las fibras están organizadas de forma longitudinal, más distal, a nivel de los bronquiolos respiratorios y ductos alveolares se organizan de forma helicoidal. Con el envejecimiento se produce un incremento en los entrecruzamientos del colágeno pulmonar que producen cambios a este nivel, entre los cuales se encuentran: aumento en el tamaño de los ductos alveolares, reducción en el área de superficie y disminución en la capacidad de difusión.<sup>(12)</sup>

La elastina amorfa proporciona rigidez mecánica y fuerza tensional en las fibras elásticas pulmonares, por lo que es elevada desde el inicio del desarrollo fetal y disminuye al final de la maduración pulmonar. La mayor cantidad de elastina se genera durante los primeros años de vida y llega a 90% en la edad adulta. Las alteraciones moleculares de la matriz extracelular de la elastina aparecen por diversos factores internos y externos que modifican la distensibilidad, la elasticidad, la funcionalidad y la edad pulmonar del individuo. Los cambios relacionados con el envejecimiento han demostrado un aumento de la concentración de la elastina, incrementándose con la edad la relación elastina-colágeno. La elastina compromete el retroceso elástico debido a modificaciones en la disposición espacial, el entrecruzamiento de la red de fibras y a la presencia de pseudoelastina.<sup>(12)</sup>

Tensión superficial: Cuando el agua forma una interfase con el aire, en las superficies internas de los alvéolos las moléculas de agua tienden a contraerse, lo que favorece al colapso alveolar, generando una fuerza contráctil elástica de todo el pulmón, que se denomina fuerza elástica de la tensión superficial. El surfactante es un agente activo, que reduce la tensión superficial y es secretado por las células epiteliales alveolares de tipo II, que constituyen aproximadamente el 10% del área superficial de los alvéolos.<sup>(10)</sup> Con el envejecimiento no se han detectado alteraciones significativas del surfactante pulmonar, por lo que la disminución de la presión de retracción elástica, ha sido atribuida a cambios en la configuración del colágeno y a la presencia de pseudoelastina.<sup>(9)</sup>

Los cambios en la distensibilidad del pulmón y del tórax hacen que en un adulto mayor en el momento de la inspiración, la fuerza de los músculos inspiratorios deba vencer no sólo la resistencia elástica del pulmón, sino también la resistencia elástica del tórax, ya que a diferencia de lo que ocurre en un adulto joven, el tórax del senescente tiende a retraerse en la inspiración. Esto hace aumentar la capacidad residual funcional en relación al adulto joven, colocando al pulmón en una situación de hiperinflación y de desventaja mecánica para los músculos inspiratorios. <sup>(13)</sup>

En reposo, un ser humano sano respira de 12 a 15 veces por minuto. En cada respiración se inspiran y espiran 500 ml de aire o de 6 a 7 litros por minutos que se mezclan con el gas alveolar. A nivel de los alvéolos ocurre el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono entre la sangre de los capilares y el aire de los alvéolos. De esta manera entran al cuerpo 250 ml de O<sub>2</sub> por minuto y se excretan 200 ml de CO<sub>2</sub>. <sup>(14)</sup>

Con la edad la elasticidad pulmonar disminuye, alterando la capacidad de retroceso elástico de la pared torácica, el resultado es un atrapamiento de aire, incrementando la capacidad funcional residual, lo que conlleva a una disminución de la capacidad vital y de la capacidad inspiratoria. Un estudio reciente demostró que esta última decrece 28 y 24 ml/año en hombres y mujeres, respectivamente. <sup>(13,17)</sup> La capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), luego de alcanzar su valor máximo entre los 20 y 25 años disminuyen con la edad. Por ello es muy importante tener en cuenta en los estudios de espirometría, la edad del paciente por las modificaciones que experimentan estas variables con el curso de los años.

El pulmón humano tiene cerca de 300 millones de alvéolos, cuyo número no disminuye con el envejecimiento; sin embargo, la geometría pulmonar se distorsiona en parte por los cambios en la forma de los alvéolos, los que tienden a dilatarse y aplanarse. El aplanamiento de la superficie interna del alvéolo está asociado con una disminución en la superficie alveolar, (después de los 70 años de edad, la reducción es de 0.27 m<sup>2</sup> por año). De forma consistente, estudios morfológicos han encontrado un aumento en el promedio de la distancia entre las paredes y una disminución en el área de superficie de la vía aérea por unidad de volumen pulmonar, la cual se inicia alrededor de la tercera década de la vida. Las membranas del tabique alveolar degeneran lo que da lugar a una hiperinsuflación (enfisema senil) y probablemente guarda relación con la reducción de la elasticidad pulmonar y por tanto reducción de la expansión pulmonar en los ancianos. <sup>(8)(12)</sup>.

Oyarzún en una revisión de estudios de medición de la relación ventilación/flujo sanguíneo encontró que la capacidad de difusión medida disminuye linealmente con los años de edad.

Las personas mayores de 60 años tienen en ocasiones una pobre percepción de la falta de aire, por lo que en muchas ocasiones no demandan asistencia sanitaria. <sup>(9)(15)</sup> La presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) disminuye con los años pero la de dióxido de carbono no varía. En los ancianos, la respuesta ventilatoria a la hipoxia o la hipercapnia está disminuida notablemente. Habitualmente en los sujetos de 60 años y más se encuentra una PaO<sub>2</sub> de 70 mmHg y con pocas posibilidades de sobrevivir a una caída de la saturación de oxígeno. <sup>(9)(16)</sup>

La regulación de la respiración se produce por el control neurológico a través de los receptores del glomus carotídeo y su relación con el centro respiratorio que controlan las respuestas ventilatorias a la hipoxia y la hipercapnia respectivamente y que en los ancianos presentan una respuesta ventilatoria deficitaria. <sup>(12)</sup>

En el estudio de Kronenberg y Drage cuando la PO<sub>2</sub> alveolar disminuyó bruscamente a 40 mmHg, la ventilación en adultos jóvenes alcanzó 40 L/min, en tanto que en adultos mayores sólo alcanzó 10 L/min. En estos mismos sujetos, el aumento de la PCO<sub>2</sub> alveolar a 55 mmHg produjo una menor hiperventilación en los adultos mayores (2 L/min) que en los adultos jóvenes (3,4 L/min). <sup>(9)</sup>. Los seres humanos al alcanzar la tercera edad disminuye su percepción de la disnea por obstrucción de la vía aérea. <sup>(9)</sup>

La mayoría de las publicaciones indican que la depuración mucociliar disminuye en función de la edad. Estudio en un grupo de ancianos (promedio edad: 74 años y rango 70-80 años) tuvo un porcentaje mayor de neutrófilos y bajo porcentaje de macrófagos al comparar con el grupo de personas jóvenes. Los macrófagos alveolares constituyen la primera línea de defensa a nivel local, pues además de ser fagocitos son células efectoras en la inmunidad innata y adaptativa y si la población de los mismos disminuye con la edad podría explicar el alto riesgo que tienen los ancianos de presentar infecciones del tracto respiratorio inferior.<sup>(9)</sup>

Los leucocitos, macrófagos y otras células, liberan inhibidores de las proteasas (la más conocida la alfa1 anti-tripsina) componente esencial de toda respuesta inflamatoria, constituyendo otro mecanismo de defensa del sistema respiratorio. Estas enzimas que incluyen elastasas y colagenasas, probablemente son importantes contribuyentes a la destrucción de los tejidos inflamados. Sin embargo, también se reconoce que se encuentran presentes, inhibidores de las proteasas en los exudados inflamatorios. esta importante observación llevó a la creencia de que los inhibidores de las proteasas sirven para frenar las exuberantes reacciones inflamatorias desactivando la acción de las proteasas que digieren el tejido pulmonar ocasionando lesiones enfisematosas típicas.<sup>(17)</sup>

Es posible que la deficiencia de estos inhibidores de las proteasas en algunos sujetos, sea un factor de mal pronóstico en la infección viral SARS-CoV2 (COVID-19) al ser susceptible a desarrollar estas lesiones pulmonares, que disminuyen la difusión de los gases respiratorio a lo cual se le añadirían las complicaciones de la infección viral.

Las series iniciales de casos reportados, especialmente en China, con la infección viral SARS-CoV2 (COVID-19) ,identificaron las características del síndrome de tormenta de citoquinas (CSS), y la inducción, en la mayoría de ocasiones del síndrome de distrés respiratorio en adulto (SDRA), eventos protrombóticos y fallo orgánico La mayoría de los pacientes hospitalizados en unidades de críticos o semicríticos presentan SDRA o eventos trombóticos pulmonares, siendo el principal factor de riesgo asociado a la mortalidad por SARS-CoV2. <sup>(18, 19, 20)</sup>

La COVID-19, deja potenciales secuelas, las dos consecuencias respiratorias más prevalentes son, alteraciones parenquimatosas y vasculares pulmonares. En aproximadamente un tercio de los pacientes se desarrolla SDRA, que puede conducir a la muerte del paciente o provocar complicaciones y lesiones pulmonares de lenta recuperación. <sup>(20-21)</sup> En esta recuperación, los pacientes más jóvenes suelen reparar las anomalías inducidas, pero en los adultos mayores existe un porcentaje de casos no despreciable que cicatrizan anormalmente en forma de bandas cicatriciales o fibrosis a las 2-3 semanas <sup>(22,23)</sup>.

Esta fibrosis pulmonar podría mantenerse estable por años, o por el contrario, progresar con empeoramiento en la calidad de vida y un mayor riesgo de mortalidad a medio y largo plazo. Algunos mecanismos biológicos implicados en la cascada de liberación de citoquinas inducida por el SARS-CoV2 se encuentra también en la respuesta profibrótica. <sup>(24,25-26)</sup>

Durante el proceso de envejecimiento, se afectan los factores que determinan la mecánica de la ventilación pulmonar y como consecuencia disminuye la distensibilidad de todo el sistema pulmonar (los pulmones y la caja torácica en conjunto),por lo que aumenta el trabajo de la respiración necesario para expandir los pulmones contra las fuerzas elásticas del pulmón y del tórax, superar la viscosidad de las estructuras del pulmón y de la pared torácica y el trabajo necesario para vencer la resistencia de las vías aéreas al movimiento de entrada de aire hacia los pulmones. Trayendo como consecuencia modificaciones en los volúmenes de aire en los pulmones, del patrón respiratorio (respiraciones menos profundas y más frecuentes) que en dependencia del grado de afectación pudiera desarrollar anomalías en la relación ventilación perfusión con cierto grado de hipoxia. Además los cambios morfológicos que se producen con la edad a nivel de la membrana respiratoria, disminuyen la superficie de intercambio y la distancia a recorrer por el oxígeno y el dióxido

de carbono, factores que determinan la capacidad de difusión de los mismos a través de la membrana respiratoria y esto provoca disminución del cociente ventilación-perfusión, alterándose el proceso de hematosis lo que conlleva a una disminución de la presión parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) sin variar la de dióxido de carbono al tener este mayor coeficiente de difusión (20 veces más difusible que el oxígeno). Con la edad también se reduce el transporte mucociliar, y el porcentaje de macrófagos. Estas modificaciones explicarían la mayor susceptibilidad de los senescentes a desarrollar complicaciones graves del sistema respiratorio al padecer la infección viral SARS-CoV2 (COVID-19).

Secuelas pulmonares vasculares tras el daño inducido por SARS-CoV2 y eventos tromboticos vasculares periféricos y pulmonares asociados a la infección SARS-CoV2 han sido mucho más prevalentes de lo esperado. El incremento de procoagulabilidad vascular asociada a la COVID-19 puede deberse a varios factores, incluyendo las diferentes cascadas celulares inducidas tras la inoculación vírica celular y la afectación proliferativa del endotelio vascular, aunque el mecanismo exacto sigue por dilucidar. Es probable que algunos casos de muerte súbita intrahospitalaria puedan deberse a eventos tromboticos o tromboembólicos pulmonares masivos, por lo que específicamente la afectación pulmonar vascular asociada a la COVID-19 pueda estar infra diagnosticada.<sup>(27)</sup>

En los casos que superan un evento trombotico pulmonar, existen secuelas posteriores que pueden quedar crónicas, principalmente hipertensión pulmonar y limitación al esfuerzo, o resolverse tras meses de mantener el tratamiento anticoagulante<sup>(27)</sup>. En este sentido es importante destacar que además de la función respiratoria los pulmones cumplen otras funciones específicas importantes en el mantenimiento de la homeostasia, tales como: regulación del equilibrio ácido – base, mecanismos de defensas específicos y no específicos y en transformaciones bioquímicas de diferentes sustancias.

Una de estas funciones es de servir de filtro de la sangre venosa de todo el organismo. De acuerdo con el concepto de que continuamente se producen cierto grado de coagulación, aun en personas sanas, los pulmones poseen un sistema fibrinolítico para desintegrar pequeños coágulos. En las células endoteliales de todos los vasos de la circulación pulmonar se han identificados factores capaces de favorecer la fibrinólisis como el activador del plasminógeno, este sistema puede depurar émbolos pulmonares patológicos, además los pulmones están protegidos contra la coagulación local por reservas de un potente anticoagulantes, la heparina. Paradójicamente los pulmones contiene sustancias que pueden iniciar el proceso de coagulación. Se han encontrado en las membranas de las células endoteliales de la arteria pulmonar y sus vasos vasorum un factor tisular o tromboplastina. lo que pudiera explicar que en lesiones pulmonares difusas la liberación local de tromboplastina del parénquima pulmonar dañado podría ocasionar la formación de trombos en los pequeños vasos pulmonares.<sup>(17)</sup>

La existencia de pacientes con secuelas pulmonares que podrían ser invalidantes crece en todo el mundo. Dirigir recursos sanitarios al seguimiento de estos pacientes y brindarle una asistencia médica especializada es fundamental para mejorar el estado de salud de los mismos.

### **Conclusiones**

El sistema respiratorio es capaz de mantener un adecuado intercambio gaseoso durante toda la vida aunque experimenta modificaciones en el proceso de envejecimiento. Los cambios de la fisiología respiratoria en la senectud predisponen a la insuficiencia respiratoria y esta pudiera sobrevenir ante cualquier agresión como la infección viral SARS-CoV2 (COVID-19) debido a la incapacidad disminuida para lograr los cambios adaptativos que evitarían la pérdida de la homeostasis por tanto las secuelas posteriores tanto de vía aérea como parenquimatosa pueden ser más frecuentes y graves, especialmente en sujetos de la tercera edad

## Bibliografía:

1. Camps Calzadilla E. Características antropométricas, funcionales y nutricionales de los centenarios cubanos. [tesis doctoral]. La Habana: Ed.2012.
2. Brito Sosa G, Iraizoz Barrios AM. Valoración biopsicosocial del adulto mayor desde un enfoque bioético en una población cubana. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2012 [citado 2 Oct 2014];28(4):630-648. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mgi/v28n4/mgi07412.pdf>
3. Organización panamericana de la salud. Aspectos clínicos en la atención del envejecimiento. Washington, D.C. Fundación Novartis. Agosto 2001: 2-4.
4. Benítez Pérez MO. Envejecimiento poblacional: actualidad y futuro. Medisur. Vol. 15 No. 1. 2017
5. García Castañeda H, Valdés Díaz S, García Silvera E, Fernández García S, Fernández Fernández M. Problemas de Salud Pulmonar en Adultos Mayores. Hogar de Santovenia. GEROINFO. RNPS. 2110. Vol. 4 No. 3. 2009.
6. Rojas Pérez MM, Díaz de Villegas Reguera V, Sacramento Pedraza I, Rodríguez Marañón M, Martínez Rojas L, Delgado Pagán G. Mortalidad por enfermedades respiratorias en el adulto mayor. Evolución en un año. Acta Médica del Centro / Vol. 10 No. 3 2016. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>.
7. García Castañeda H, Valdés Díaz S, García Silvera E, Fernández García S, Fernández Fernández M. Problemas de Salud Pulmonar en Adultos Mayores. Hogar de Santovenia. GEROINFO. RNPS. 2110. Vol. 4 No. 3. 2009.
8. Colectivo de autores. Morfofisiología. Tomo III. 2da Ed. La Habana: Ecimed; 2015.
9. Oyarzún G M. Función respiratoria en la senectud. Rev. méd. Chile [Internet]. 2009 Mar [citado 2020 Abr 27]; 137( 3 ): 411-418. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872009000300014&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872009000300014&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872009000300014>.
10. Walshe Th M. Manual de problemas clínicos en medicina geriátrica. Ciudad de la Habana. Ed: Ecimed; 1987.
11. JANSSENS JP, PACHE JC, NICOD LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. EurRespir J 1999; 13: 197-205. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/13/1/197.full.pdf>
12. Ocampo JM, Darío Aguilar C, Fernando Gómez J. Envejecimiento del Sistema Respiratorio. Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/neumologia/vn-173/neumologia17305-envejecimiento/>
13. LISBOA C, BORZONE G, DÍAZ O. Hiperinflación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: importancia funcional y clínica. RevChilEnfRespir 2004; 20: 9-20.
14. Ganong W F. Fisiología Médica. 18<sup>va</sup> Ed. México, DF: El manual moderno. 2018. Cap.34. Pág.705.
15. Pérez-Pacareu M, González-Paredes A, Zamora-Puerta R, García-Torres D. Estudio de algunos parámetros de inmunidad humoral en pacientes asmáticos de la tercera edad. Medisur [re-

- vista en Internet]. 2008 [citado 2020 May 11]; 6(3): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/548>
16. Navaratnarajah A, Jackson S. Fisiología del envejecimiento. *Medicine* 41:1 May 2013. Elsevier Ltd. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=82140>
  17. Smith Thier. Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad. Edición Revolucionaria. 1983. Tomo I. Cap. X. Pág 1089.
  18. Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez O, Luján Torné M, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-1. *Arch Bronconeumol*. 2020. S0300-2896(20)30083-1.
  19. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (CO-VID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 13:200370.
  20. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)30673-5.
  21. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):P507-P513.
  22. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016. 14(8):523-34.
  23. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. aFollow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017.
  24. 25. Chambers RC, Mercer PF. Mechanisms of alveolar epithelial injury, repair, and fibrosis. In: *Annals of the American Thoracic Society*. 2015. Suppl 1:S9-15.
  25. 29. Uhal BD, Dang M, Dang V, et al. Cell cycle dependence of ACE-2 explains downregulation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):198-210.
  26. 36. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N SA. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020.
  27. 40. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and FollowUp: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950-2973.