



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD RESIDENTADO
MEDICO



TRABAJO ACADEMICO

FACTORES PREDICTIVOS DE FIBROSIS PULMONAR EN
PACIENTES RECUPERADOS DE COVID 19 EN EL HOSPITAL
CAYETANO HEREDIA DE LIMA EN EL AÑO 2021

PROYECTO DE INVESTIGACION

PRESENTADO POR:

JESSICA PILAR ZAPATA LIPE

PARA OPTAR EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PUNO – PERÚ

2021



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROG. S.E. RESIDENTADO MEDICO
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN

ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION

.....
TITULO DEL PROYECTO:

FACTORES PREDICTIVOS DE FIBROSIS PULMONAR EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID 19 EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE LIMA EN EL AÑO 2021.

RESIDENTE:

JESSICA PILAR ZAPATA LIPE

ESPECIALIDAD:

MEDICINA INTERNA

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENTE PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	✓	
Índice	✓	
1. Título de la investigación	✓	
2. Resumen	✓	
3. Introducción	✓	
3.1. Planteamiento del problema	✓	
3.2. Formulación del problema	✓	
3.3. Justificación del estudio	✓	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	✓	
3.5. Marco teórico	✓	
3.6. Hipótesis	✓	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	✓	
4. Marco Metodológico	✓	
4.1. Tipo de estudio	✓	
4.2. Diseño de Contrastación de Hipótesis	✓	
4.3. Criterios de selección	✓	
4.4. Población y Muestra	✓	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	✓	
5. Análisis Estadístico de los Datos	✓	
6. Referencias bibliográficas	✓	
7. Cronograma	✓	
8. Presupuesto	✓	
9. Anexos	✓	



Observaciones:

NINGUNA

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) APROBADO (X)

Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación.

Puno, a los 31 días del mes de Mayo del 2021

The image shows a handwritten signature in black ink. To the left of the signature is a circular stamp with a central emblem and the text "DIRECCION" below it. To the right of the signature is a rectangular stamp with the text "Dr. Julian Salas Portocarrero", "DIRECTOR", and "PROG. S.E. RESIDENTADO MEDICO" stacked vertically.

c.c. Archivo



INDICE	
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
A. Introducción.....	8
B. Enunciado del problema.....	12
C. Delimitación de la Investigación.....	12
D. Justificación de la investigación.....	13
CAPITULO II: REVISION DE LITERATURA	15
A. Antecedentes.....	15
B. Marco teórico.....	19
CAPITULO III: HIPOTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES	28
A. Hipótesis	28
1. General	28
2. Especificas.....	28
3. Estadísticas o de trabajo	28
B. Objetivos.....	29
1. General	29
2. Específicos	29
C. Variables y Operacionalización de variables:.....	30
CAPITULO IV: MARCO METODOLOGICO	33
A. Tipo de investigación:.....	33
B. Diseño de investigación:.....	33
C. Población y Muestra.	33
1. Población:.....	33
2. Tamaño de muestra:	33
3. Selección de la muestra:.....	34
D. Criterios de selección.....	34
1. Criterios de inclusión	34
2. Criterios de exclusión.....	34
E. Material y Métodos:.....	34
F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.	36



1. Instrumentos:.....	36
2. Procedimiento de recolección de datos:	36
G. Análisis estadístico de datos.	37
H. Aspectos éticos:	38
CAPITULO V: CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO.	39
A. Cronograma:	39
B. Presupuesto:.....	39
CAPITULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40
CAPITULO VII: ANEXOS.....	48
Ficha de recolección de datos	48
Consentimiento informado.....	50



RESUMEN

Introducción: Los estudios que han evaluado la presencia de fibrosis pulmonar mediante tomografía computarizada de tórax de seguimiento en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2, señalan la presencia de fibrosis pulmonar después de la tercera semana de seguimiento. **Objetivo:** Determinar los factores predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021. **Metodología:** El estudio será de tipo observacional, analítico y prospectivo, de diseño de cohortes; se realizará cálculo de tamaño de muestra mediante muestreo aleatorio simple para población no conocida; la selección de la muestra será no probalística, por cuotas; ingresarán al estudio en forma consecutiva, los pacientes que vayan ingresando a hospitalización de área covid, desde el mes de mayo 2021 hasta que se complete el tamaño de muestra; al momento del ingreso del paciente, se solicitará todos los exámenes de laboratorio descritos en las variables de estudio, incluyendo la tomografía pulmonar; luego al momento del alta se explicará al paciente sobre el trabajo de investigación, y se solicitará su consentimiento para participar en él estudio, y se le citará dentro de tres meses a consulta externa para tomarle una tomografía y determinar si desarrollo fibrosis pulmonar o no; para el diagnóstico tomográfico de fibrosis pulmonar, se tomara en cuenta la presencia de tres características: panal, las densidades reticulares intralobulillares y bronquiolectasias por tracción; para la recolección de datos se usará una ficha preelaborada, será validada por juicio de expertos; para el análisis estadístico los datos, después del control de calidad, serán ingresados a una base de datos diseñada en el programa Excel 2016; para el análisis descriptivo de las variables categóricas se utilizará distribución de frecuencias absolutas y relativas; para el análisis descriptivo de variables cuantitativas se utilizará medidas de tendencia central, la media y la mediana, con respectivas medidas de dispersión, desviación estándar y rango intercuartíl; para determinar los factores predictivos de fibrosis pulmonar, se utilizará el programa SPSS versión 21. **Resultados esperados:** Identificar el $OR > 1$, de los factores sociodemográficos, clínicos, laboratoriales y tomográficos predictores de fibrosis pulmonar.

PALABRAS CLAVE: Covid 19, fibrosis, pulmonar, tomografía



ABSTRACT

Introduction: Studies that have evaluated the presence of pulmonary fibrosis by follow-up chest computed tomography in patients with SARS-CoV-2 pneumonia; indicate the presence of pulmonary fibrosis after the third week of follow-up.

Objective: To determine the predictive factors of pulmonary fibrosis in patients recovered from covid 19 at the Cayetano Heredia Hospital in Lima in 2021.

Methodology: The study will be observational, analytical and prospective, with a cohort design; sample size calculation will be performed by simple random sampling for unknown population; the selection of the sample will be non-probabilistic, by quotas; Patients who are admitted to hospitalization in the covid area will enter the study consecutively, from May 2021 until the sample size is completed; Upon admission of the patient, all the laboratory tests described in the study variables will be requested, including pulmonary tomography; Then, at the time of discharge, the patient will be explained about the research work, and their consent will be requested to participate in the study, and they will be summoned within three months to an outpatient consultation to take a tomography and determine whether or not they develop pulmonary fibrosis; For the tomographic diagnosis of pulmonary fibrosis, the presence of three characteristics will be taken into account: honeycomb, intralobular reticular densities and traction bronchiolectasis; for data collection, a pre-prepared file will be used, it will be validated by expert judgment; For statistical analysis, the data, after quality control, will be entered into a database designed in the Excel 2016 program; For the descriptive analysis of the categorical variables, absolute and relative frequency distribution will be used; For the descriptive analysis of quantitative variables, measures of central tendency, the mean and the median will be used, with respective measures of dispersion, standard deviation and interquartile range; To determine the predictive factors of pulmonary fibrosis, the SPSS version 21 program will be used. Expected results: Identify the $OR > 1$ of the sociodemographic, clinical, laboratory and tomographic predictive factors of pulmonary fibrosis.

KEY WORDS: Covid 19, fibrosis, pulmonary, tomography



CAPITULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A. Introducción.

El covid 19, es una enfermedad producida por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2), que se originó en la ciudad China de Wuhan se ha extendido a todos los países de la geografía europea y del mundo; al mes de abril de 2021, se han registrado en el mundo alrededor de 132 millones de casos y aproximadamente 3 millones de fallecidos (1).

En la región de las Américas, se tiene 56 países que notifican casos y defunciones; al mes de febrero de 2021, fueron notificados 6.574.308 casos confirmados, con 158.356 defunciones (2).

En el Peru, al mes de marzo se reportó 1.6 millones de casos, con 53,411; y en la ciudad de Lima 745,761 casos con 23,507 defunciones (3).

No se conoce actualmente cuales son las complicaciones respiratorias a largo plazo de la infección por covid-19, pero los estudios realizados indican que muchos pacientes presentan síntomas persistentes meses después de su enfermedad inicial.

La guía publicada por el Servicio nacional de salud del Reyno Unido, establece las posibles necesidades de cuidados posteriores de pacientes que se recuperan de covid-19 e identifica posibles problemas respiratorios, como tos crónica, enfermedad pulmonar fibrótica, bronquiectasia y enfermedad vascular pulmonar. La evidencia de estas posibles secuelas están descritas por las manifestaciones agudas de covid-19, junto con extrapolaciones del brote de 2003 del síndrome respiratorio agudo severo y datos sobre el síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Se informó que aproximadamente el 30% de las personas con SARS o síndrome respiratorio del Medio Oriente tenían anomalías pulmonares persistentes después de su enfermedad aguda.



Al realizar estudios con pruebas de función pulmonar, se evidenció alteraciones restrictivas en la espirometría con capacidad vital forzada menores al 80 % y disminución en las presiones inspiratoria máxima y espiratoria máxima, que se persistían hasta 6 semanas después del alta, con recuperación completa en el 80 % de los casos al año de seguimiento; esta información sugiere la presencia de debilidad muscular como el factor principal para la alteración de la función pulmonar, la cual se atribuye a varios factores, entre los que figuran el uso de dosis altas de esteroides, reposo prolongado, desacondicionamiento físico o efecto sistémico residual de la enfermedad aguda (4).

Se encontró que en el 30 % de pacientes había alteraciones en la capacidad de difusión del monóxido de carbono menor al 80 %, lo cual se recuperó al año de seguimiento, en un 80 % de los casos; esto sugiere que, con el tiempo, la afectación de la función pulmonar causada por el SARS podría mejorar de manera espontánea.

Estudios con tomografía axial computada de alta resolución encontraron que en el 62 % de los pacientes presentaban cambios estructurales compatibles con fibrosis pulmonar a las 5 semanas después del alta; el tipo de fibrosis fue irregular, poco extensa y con escaso impacto en la función pulmonar (5).

En otros estudios se encontró fibrosis pulmonar persistente, señalando que el 21 % de los pacientes a los 9 meses continuaban con fibrosis pulmonar, y el 28 % a los 12 meses de seguimiento (6).

La anomalía radiográfica más frecuente en los supervivientes que cursaron con SDRA durante el primer mes de recuperación fue la existencia de opacidades en vidrio esmerilado, y en el control a los 3 y 6 meses se identificaron signos de fibrosis, e infiltrados reticulares en el 36 % y 30 % de los pacientes, respectivamente (7).

Otro estudio de seguimiento temprano de pacientes con SARS, reportaron fibrosis pulmonar después de 37 días posteriores al alta; señala además que los pacientes con mayor riesgo de desarrollar la fibrosis fueron mayores en edad y los que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo; y en un estudio de infección por el



coronavirus del MERS, se encontró evidencia radiográfica de fibrosis pulmonar; de igual manera los factores de riesgo fueron avanzada edad y estancia prolongada en UCI.

Las anomalías en la tomografía axial computarizada en pacientes con SARS, fueron opacidades de vidrio esmerilado, rápidamente progresivas, a veces con consolidación; los cambios reticulares se presentaron 2 semanas después del inicio de los síntomas y persistieron en el 50% de pacientes después de las 4 semanas.

Otro estudio reporta en pacientes con SARS reportó que las anomalías intersticiales y el deterioro funcional se recuperaron durante los primeros 2 años después de la infección; y a los 15 años de seguimiento, el 4.6 % de los pulmones mostraron anomalía intersticial.

En pacientes con MERS las anomalías de la tomografía axial computarizada fueron incluyeron opacidades bilaterales de vidrio esmerilado, sobre todo en las zonas pulmonares basales y periféricas; las radiografías de tórax tomadas 43 días después del alta hospitalaria mostraron anomalías descritas como fibrosis pulmonar en el 30% de casos.

Los estudios que han evaluado la presencia de fibrosis pulmonar mediante tomografía computarizada de tórax de seguimiento en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2; señalan que la presencia de fibrosis pulmonar después de la tercera semana de seguimiento se observó con mayor frecuencia en hombres, mayores de 50 años, con antecedente de ingreso a cuidado intensivo y hospitalización prolongada y con biomarcadores basales de inflamación elevados (8).

La frecuencia de fibrosis pulmonar después de la infección por SARS-COV-2 aún no se conoce completamente; pero parecería ser más frecuente en los pacientes que han cursado con neumonía grave o SDRA.

Se conoce que el SARS-CoV-2 afecta principalmente al sistema respiratorio; y de acuerdo a esto, algunos informes clínicos, radiográficos y de autopsia de neumonía, indican que la fibrosis eran comunes después de SARS y MERS, y La



evidencia actual sugiere que la fibrosis pulmonar podría estar presente después de la infección por SARS-CoV-2 (9).

La fibrosis podría verse como una consecuencia del proceso de cicatrización de heridas y puede estar directamente relacionado con el severidad de la enfermedad.

La fibrosis pulmonar tiene como sustrato histológico el patrón de neumonía intersticial usual (NIU); cuando se identifican los hallazgos característicos, la tomografía computarizada tiene un alto grado de correlación con este patrón histológico, obviando en esos casos la necesidad de realizar biopsia (10).

La exactitud del diagnóstico se basa en la detección de signos de fibrosis con una distribución particular; los signos más específicos de fibrosis son el panal y las densidades reticulares con bronquiolectasias por tracción (11)

Por otro lado, es importante mencionar que el desarrollo de fibrosis pulmonar está relacionado a la gravedad de la enfermedad, y en cuadros graves se presenta la tormenta de citoquinas, en las cuales se encuentra, hiperferritinemia, linfopenia, alteración del tiempo de protrombina, aumento del lactato deshidrogenasa, interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva, y la inducción, en la mayoría de ocasiones del síndrome de distrés respiratorio en adulto (SDRA), eventos protrombótica y fallo orgánico (12, 13).

Un dato relevante es que, a pesar de la mayor prevalencia en la afectación por COVID-19 al compararlo con anteriores epidemias por coronavirus (Síndrome Respiratorio Agudo Severo-SARS, y síndrome respiratorio del Medio Oriente-MERS), la mortalidad en países desarrollados ha sido menor y, por lo tanto, aunque el porcentaje de secuelas pulmonares post-COVID-19 sea bajo, el número total de sujetos que requerirán seguimiento y potencialmente tratamiento de estas secuelas puede ser mayor.



B. Enunciado del problema.

GENERAL

¿Cuáles son los factores predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021?

ESPECIFICOS

1. ¿Cuáles son los factores sociodemográficos predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021?
2. ¿Cuáles son los factores clínicos predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021?
3. ¿Cuáles son los factores laboratoriales predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021?
4. ¿Cuáles son los factores tomográficos predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021?

C. Delimitación de la Investigación.

El estudio se llevará a cabo en el Hospital Cayetano Heredia de la ciudad de Lima; el cual es un hospital docente de alta complejidad y referencia nacional, pertenece al MINSA y tiene la categoría III-1; brinda atención a la población de Lima Norte y Lima metropolitana; Cuenta con las 4 grandes especialidades y otras sub especialidades, brinda atención las 24 horas del día. El servicio de medicina, cuenta con 62 camas, y UCI general con 12 camas. El servicio de neumología cuenta con 7 médicos especialistas. Cuenta con un centro de Atención y Aislamiento temporal con 62 camas de hospitalización y 42 camas UCI. Además cuenta con laboratorio clínico y anatomía patológica certificado; cuenta con un centro de diagnóstico por imágenes con tomografía espiral multicorte.



D. Justificación de la investigación.

En la actualidad hay muchos aspectos del covid 19 que no se conocen ampliamente, se considera que algunos casos pueden llegar a una curación anormal a corto y largo plazo de la lesión pulmonar y con alto riesgo de mortalidad y morbilidad; por lo que es importante establecer una estrategia adecuada en el seguimiento de este tipo de pacientes.

El seguimiento post- COVID-19 en casos severos que requirieron soporte respiratorio, nos va a permitir conocer la evolución de los pacientes que sufrieron daño pulmonar, por otro lado, se ha observado que un 20% de los casos presentan resolución completa a las pocas semanas del alta.

En este sentido, existen diferentes iniciativas enfocadas a entender mejor las secuelas parenquimatosas post-COVID-19, que es de interés de las sociedades médicas neumológicas y equipos de investigación interhospitalarios multidisciplinarios como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y el Barcelona Respiratory Network (BRN), que lideran estudios prospectivos de seguimiento no sólo para identificar las secuelas sino también para entender mejor cómo abordarlas de forma óptima, intentar reducir alteraciones pulmonares irreversibles y progresivas y determinar los factores biológicos predisponentes o asociados a las diferentes consecuencias clínicas por la COVID-19.

Mientras se encuentra un tratamiento eficaz para la infección SARS-CoV2 la existencia de pacientes con secuelas pulmonares que podrían ser invalidantes crece exponencialmente en todo el mundo.

Dirigir recursos sanitarios a la monitorización de estos pacientes y asegurar una asistencia multidisciplinaria en forma continua, es importante para optimizar el resultado en salud sobre las consecuencias respiratorias de la COVID-19.

Como consecuencia de la COVID-19, pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, especialmente vulnerables a presentar peores consecuencias respiratorias con la infección, han sido infra-monitorizados en los últimos meses, en parte por la reorganización de la asistencia ambulatoria al priorizar la hospitalaria en contexto de la



pandemia, y en parte por el miedo de estos pacientes a entrar en hospitales por el mayor riesgo de contagio en algunas épocas de la pandemia; esto ha provocado que, tras el desconfiamento, muchos pacientes que previamente podían ser monitorizados y tratados ambulatoriamente, hayan requerido ingreso por empeoramiento progresivo de la enfermedad de base por demora en su manejo clínico.

Por otro lado, el riesgo de infección por la COVID-19 en pacientes respiratorios no ha sido mayor que en la población general y la mortalidad intrahospitalaria tampoco, pero, sin embargo, las secuelas posteriores tanto de vía aérea como parenquimatosas sí han sido más frecuentes y graves, especialmente en sujetos con enfermedad pulmonar intersticial difusa, quienes tras la infección COVID-19, igual que tras cualquier infección viral, presentan en más de un 50% progresión de la enfermedad.

Es por ello que, en los pacientes respiratorios crónicos, las consecuencias de la pandemia por la COVID-19 han sido especialmente negativas y, probablemente, las dificultades añadidas no podrán ser correctamente corregidas hasta que no se consiga una solución para la crisis mundial de la COVID-19.

Por otro lado tenemos que en el Perú no se ha realizado estudio alguno para identificar los factores predictores de fibrosis pulmonar en los pacientes con la enfermedad del covid 19.

Por todo lo antes mencionado se considera importante realizar la presente investigación, para determinar los factores predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes covid 19, para realizar un seguimiento y tratar de prevenir la fibrosis o en todo caso realizar un manejo adecuada de la misma para prolongar la vida del paciente y mejorar su calidad de vida.



CAPITULO II: REVISION DE LITERATURA.

A. Antecedentes

INTERNACIONALES.

Ashtari S, et al, realizaron un estudio para evaluar las características de la TC en los casos confirmados con COVID-19. Fue de tipo retrospectivo, la muestra fue de 363 casos confirmados con COVID-19; conformaron tres grupos en función de los resultados clínicos de los pacientes; grupo no crítico con 194 casos, grupo crítico con 65 casos, y grupo de muerte con 104 casos; los resultados de la TC se obtuvieron de las historias clínicas; para el análisis estadístico utilizaron regresión logística multinomial. Encontraron que las opacidades mixtas en vidrio esmerilado, la lesión de consolidación, la lesión de derrame pleural, presencia de opacidad difusa, más de 2 lóbulos afectados y las puntuaciones de opacidad fueron significativamente mayores en los grupos crítico y de muerte en comparación al grupo no crítico ($p < 0.05$); así mismo la GGO mixta con consolidación, derrame pleural, falta de GGO pura, opacidad más difusa, afectación de más de 2 lóbulos y alta puntuación de opacidad fueron factores de riesgo independientes de grupos críticos y de muerte. Concluyeron que la exploración por TC tiene importancia para la detección temprana de la neumonía por COVID-19; y los hallazgos iniciales de la TC pueden ser útiles para estratificar a los pacientes (14).

Chérrez I, et al, realizaron un estudio cuyo objetivo fue determinar las posibles secuelas que se pueden presentar en los pacientes después de una neumonía por COVID-19 y cuáles son los exámenes complementarios que se deben solicitar para el seguimiento de los. Fue un metanálisis de 5 estudios. Encontraron que en los pacientes dados de alta, el 47.2 % tuvieron disminución de la DLCO, mayor pacientes con neumonía grave; a los tres meses del alta hospitalaria, las anomalías residuales de la función pulmonar fueron reportadas en 25.4 % de los pacientes, siendo la DLCO la más frecuentemente afectada; en la TAC se observó resolución completa de las lesiones pulmonares en 53 % de los pacientes; sin embargo, en esta misma serie se reportó que hasta 40 % mostraba anomalías pulmonares residuales después de tres semanas del alta médica. Concluyeron que existen complicaciones respiratorias debido a neumonía por COVID-19, las cuales pueden ser tempranas o a largo plazo (15).



Merdjia H, et al, realizaron un estudio para describir las alteraciones histopatológicas cronológicas en los pulmones de los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a COVID-19. Fue un estudio prospectivo de cohortes, en la unidad de cuidados intensivos de un hospital terciario; la muestra fue de 22 muertes consecutivas por COVID-19; realizaron biopsias pulmonares y análisis histopatológicos; evaluaron los datos clínicos y la evolución médica: Encontraron que la mediana de edad fue de 66 años y el 73% eran varones; la mediana de la duración de la ventilación mecánica fue de 17 días; la lesión pulmonar se caracterizó por una fase exudativa durante la primera semana de la enfermedad, seguida de una fase proliferativa/organizativa en la segunda y tercera semana y, por último, una fase de fibrosis en fase terminal tras la tercera semana de evolución; detectaron proteínas y ARN vírico en neumocitos y macrófagos en una fase muy temprana de la enfermedad, pero estos ya no se volvieron a detectar a partir de la segunda semana. Concluyeron que la evolución cronológica de las lesiones histopatológicas pulmonares asociadas al COVID-19 parece ser similar a la de otras formas de SDRA; los daños pulmonares son coherentes con las lesiones potencialmente sensibles a los corticosteroides (16).

Pineda D, et al, realizaron un estudio para determinar el impacto del COVID-19 en la capacidad funcional respiratoria y calidad de vida de los pacientes post alta hospitalaria. Fue un estudio retrospectivo, cuantitativo, descriptivo, no experimental transversal; la muestra fue de 82 pacientes COVID-19 del hospital General Monte Sináí Guayaquil, Ecuador. Encontraron que la comorbilidad previa más frecuente fue hipertensión. Los síntomas persistentes después de la estancia hospitalaria, independiente de la edad fueron: fatiga 100%, disnea 84%, anosmia y/o ageusia 43%, dolor errático 63%, debilidad muscular MMII 51%, parestesia 33%. El Sit To Stand Test presentó predominio de bajo rendimiento, la escala de Borg modificada reflejó 33% esfuerzo moderado, la escala modified Medical Research Council registró 30% disnea grado II, el Inventario Breve sobre la Fatiga reflejó 56% fatiga moderada, el COPD Assessment Test evidenció 67% de impacto alto – medio de la CVRS, demostró una correlación lineal positiva entre la capacidad funcional respiratoria e impacto de la CVRS. Concluyeron que el COVID-19 tiene un impacto medio – alto en la capacidad funcional respiratoria y CVRS de los pacientes post alta hospitalaria, la misma que se



refleja en los niveles de disnea y fatiga moderada; sintomatología que junto a las patologías preexistentes afectan el bienestar y calidad de vida (17).

Reyes L, et al, realizaron un estudio para evaluar tres marcadores de inflamación en pacientes recuperados de COVID-19 con y sin daño pulmonar, así como el efecto del tratamiento en dichos marcadores. Fue un estudio piloto longitudinal prospectivo, la muestra fue de 49 pacientes recuperados de COVID-19, de los cuales 20 tenían daño pulmonar y 29 sin daño; realizaron hemograma completo, obteniéndose el conteo absoluto de neutrófilos (N), linfocitos (L) y plaquetas (P), para el análisis de la razón neutrófilos/linfocitos (NLR), la razón plaquetas/linfocitos (PLR) y el índice de inflamación inmune sistémica (SII). Encontraron que el PLR y el SII estuvieron aumentados en los pacientes con daño pulmonar, el PLR fue el mejor índice para predecir el daño, niveles superiores o igual a 112.07, se asoció con un incremento de 7 veces el riesgo; el tratamiento con prednisona disminuyó el PLR en los pacientes recuperados al mes de tratados. Concluyeron que el PLR y el SII son marcadores predictivos del daño pulmonar, siendo el PLR el que mejor discrimina a los pacientes con daño; esto sugiere que pudiera emplearse el tratamiento con prednisona en los pacientes recuperados con daño pulmonar y PLR superior o igual a 112.07 (18).

Tabernerero E, et al, realizaron un estudio para conocer la repercusión funcional de la neumonía por COVID-19 en pacientes que no precisaron ventilación mecánica invasiva ni UCI. Fue un estudio prospectivo; la muestra fue de 104 pacientes consecutivos con neumonía por COVID-19 que no habían precisado ingreso en UCI, tras negativización de PCR y previo consentimiento; realizaron exploración funcional siguiendo la normativa SEPAR; la espirometría forzada se realizó en situación basal. La técnica de medición de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) se realizó mediante el método de respiración única. Encontraron que el 78,8% presentaron una DLCO normal $> 80\%$ sobre el valor teórico, 7 pacientes presentaron una DLCO $< 70\%$, y solo un paciente presentó afectación moderada con DLCO $< 60\%$; la FVC fue normal en el 96% y la FEV1 en el 93%; el 11% presentó FEV1/FVC $< 70\%$. Concluyeron que en pacientes con neumonía por COVID-19 que no precisan ventilación mecánica invasiva las secuelas funcionales pasado un mes no son frecuentes, y en cualquier caso



son leves; la afectación funcional moderada fue rara y se relaciona con la gravedad de la neumonía (19).

Ojo A, et al, realizaron un estudio para explorar la literatura actual sobre la patogenia de la lesión pulmonar en la infección por COVID-19. Fue una revisión sistemática. Encontraron que Sin una terapia dirigida de eficacia probada contra la fibrosis pulmonar, las medidas de reducción del riesgo deben estar dirigidas a limitar la gravedad de la enfermedad y proteger los pulmones de otras lesiones incidentales. los predictores de fibrosis pulmonar en la infección por COVID-19 son la edad avanzada, la gravedad de la enfermedad, la duración de la estancia en la UCI y la ventilación mecánica, el tabaquismo y el alcoholismo crónico. Concluyeron que los predictores de fibrosis pulmonar en la infección por COVID-19 son la edad avanzada, la gravedad de la enfermedad, la duración de la estancia en la UCI y la ventilación mecánica, el tabaquismo y el alcoholismo crónico (20).

Sanz J. realizo una investigación en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en pacientes con Fibrosis Pulmonar en el segundo semestre del 2014; cuyo objetivo fue conocer la prevalencia, los factores de riesgo y el promedio de edad de los pacientes atendidos. Fue de corte transversal, retrospectivo, de revisión de historias clínicas. Se encontró que la prevalencia de fibrosis pulmonar fue de 0.04%; los factores de riesgo fueron el 57% con antecedentes de tabaquismo, el 19% fueron afectados por el medio donde viven, el 13% son fumadores pasivos, el 7% no presentó un factor de riesgo aparente y el 4% tuvo antecedente de aspiración de secreciones (reflujo gastroesofágico); el promedio de edad fue de 72 años y el 58% fueron de sexo masculino; concluyeron que los factores de riesgo fueron antecedentes de tabaquismo, antecedente de aspiración de secreciones (21).

NACIONALES

López V, realizo un estudio para determinar los factores de riesgo asociados a fibrosis pulmonar en el Hospital La Caleta de Chimbote durante el 2018. Fue un estudio cuantitativo, observacional, analítico y retrospectivo; la muestra fue de 75 pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar y 150 pacientes sin fibrosis pulmonar; excluyeron a pacientes con enfermedad mental y al diagnóstico de cáncer pulmonar. Encontraron que



el 100% tuvieron antecedente de fibrosis pulmonar, el 96.1% tuvieron Iras a repetición, el 80.3% presentaron tuberculosis pulmonar en un 80.3%, el 53.5% tuvieron exposición al humo de leña y fueron de sexo masculino; los factores asociados fueron las IRAs a repetición con OR de 34.3 ($p<0.0001$), el antecedente de tuberculosis con OR de 11.01 ($p<0.0001$), el tabaquismo con OR de 2.08 ($p<0.05$) y la exposición al humo de leña con OR de 2.001 ($p<0.05$). Concluyeron que las IRAs a repetición, el antecedente de tuberculosis pulmonar, el tabaquismo y la exposición al humo de leña fueron factores de riesgo para fibrosis pulmonar (22).

Ribbeck L. realizó un estudio para describir las características epidemiológicas, clínicas, tomográficas, antecedentes patológicos, y tiempo de enfermedad en paciente con EPID. Fue un estudio de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo; revisaron historias clínicas de pacientes de consultorios externos durante el año 2017; ingresaron a la muestra 113 pacientes. Encontraron que la frecuencia fue de 58%; el 65% fueron de sexo masculino, la edad media fue de 65 años; las ocupaciones fueron, la minería con 28.3%, ama de casa con 20.4%; los antecedentes patológicos fueron con HTA con 39.8%; los signos y síntomas fueron tos y disnea en 83.2% y 73.5% respectivamente; el patrón tomográfico tipo NINE se encontró en el 38.1% y tipo NIU en el 21.1%; la mortalidad fue de 26%. Concluyeron que el género masculino es predominante de esta patología con una edad media de 65 años. La clínica hallada son la tos, disnea con elevada frecuencia en etapas iniciales y dolor torácico con mayor frecuencia en etapas iniciales como en etapas avanzadas de esta enfermedad (23).

B. Marco teórico.

Definición

La fibrosis pulmonar es una enfermedad pulmonar intersticial que se caracteriza por la sustitución de tejido pulmonar por tejido colágeno; mediante radiología se observa cicatrices en los pulmones; esta sustitución produce cambios en las características físicas de los pulmones, ocasionando importantes cambios hemodinámicos y clínicos que pueden conducir a la muerte.



Fisiopatología de fibrosis pulmonar en SARS.

Se produce lesión epitelial alveolar y formación de focos de miofibroblastos activos, lo que desencadena los procesos fibróticos pulmonares.

Después de iniciado el daño en el tejido pulmonar, los factores de crecimiento y citoquinas se incrementan y los neumocitos tipo II desencadenan la proliferación de fibroblastos que van a conformar los núcleos fibróticos y su diferenciación en miofibroblastos; los cuales son los responsables de la acumulación de matriz extracelular en las membranas basales y tejidos intersticiales, lo que conlleva a la pérdida de la función alveolar (24).

Una de las moléculas más importantes en el desarrollo de fibrosis es el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), que es citoquina que actúa como regulador del crecimiento, diferenciación y muerte celular, así como antiinflamatorio y estimulador de la migración y remodelación de la matriz extracelular. El TGF- β incrementa la secreción de inhibidores de proteasa (PAI-1 y TIMP) y reduce la secreción de proteasa. También produce la transición de las células epiteliales para formar fibroblastos y, por lo tanto, miofibroblastos a través de un proceso denominado transición epitelio-mesénquima (25).

En el caso de la infección por SARS-CoV-2 se encontraron concentraciones séricas elevadas de TGF- β en las células epiteliales alveolares, las epiteliales bronquiales, los monocitos y los macrófagos. El mecanismo preciso es desconocido; sin embargo, se postula un mecanismo de regulación vinculado con los niveles del receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2). El TGF- β sérico, que induce la proliferación de fibroblastos (26).

El receptor ECA2 es un componente del sistema renina-angiotensina, esencial para la infección por el SARS-CoV-2, dado que la proteína S del virus se une a él en la superficie celular, lo que permite la entrada viral en la célula. Esto hiperactiva el sistema renina angiotensina con regulación negativa de ECA2 y disminución de las cantidades circulantes de angiotensina II, por un aumento de su acción patogénica al actuar sobre



los receptores AT1, que induce el TFG- β implicado en la inflamación pulmonar, cardiaca y renal (27,28).

El incremento de TFG- β es el principal mecanismo del desarrollo de fibrosis pulmonar y está implicado en otras enfermedades pulmonares de larga duración, como hipertensión arterial pulmonar. Así mismo, el descenso en la ECA2 lleva a un incremento profibrótico, proliferativo y vasoactivo en los casos más graves. También, se ha sugerido que la fibrosis pulmonar en el SARS-CoV-2 produce una respuesta hiperactiva del paciente a la lesión pulmonar mediada por el receptor del factor de crecimiento.

Se ha encontrado que las concentraciones séricas de ácido hialurónico y procolágeno tipo III estaban elevadas en pacientes críticos; estos marcadores se han relacionado con reparación tisular y fibrosis.

El proceso inflamatorio desregulado durante el SDRA puede producir la proliferación fibroblástica y un posterior desarrollo de fibrosis pulmonar.

En la mayoría de los estudios de seguimiento que han incluido medidas fisiológicas y escanografía de tórax, las anomalías radiográficas persistentes después del SDRA tienen poca relevancia clínica y se han vuelto menos comunes en la era de la ventilación pulmonar protectora (29,30).

En un metanálisis se encontró que las infecciones virales aumentan casi cuatro veces el riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar (OR: 3,48; IC95 %: 1,61-7,52; p = 0,001) (31).

Tomografía computarizada en la fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar tiene como sustrato histológico el patrón de neumonía intersticial usual (NIU). Cuando se identifican los hallazgos característicos, la tomografía computarizada tiene un alto grado de correlación con este patrón histológico, obviando en esos casos la necesidad de realizar biopsia (32).

Para un óptimo rendimiento diagnóstico de la tomografía computada, es esencial obtener imágenes de alta calidad (33).



Se debe tomar las imágenes en inspiración profunda, con cortes finos (< 2 mm) y reconstrucción de alta resolución espacial. La inspiración inadecuada puede aumentar la atenuación pulmonar y producir falsas imágenes de vidrio esmerilado o retículo fino. Para una mejor delimitación de la extensión de la enfermedad y de la distribución de las alteraciones, se prefiere la adquisición volumétrica a la adquisición seriada. Se recomiendan imágenes en decúbito prono cuando hay densidades periféricas en zonas dependientes en las imágenes en decúbito supino. Pueden ser de utilidad los cortes en espiración para confirmar atrapamiento aéreo.

Patrón neumonia intersticial usual

La exactitud del diagnóstico de NIU se basa en la detección de signos de fibrosis con una distribución particular. Los signos más específicos de fibrosis son el panal y las densidades reticulares con bronquiolectasias por tracción.

Panal

Es la agrupación de espacios quísticos de contenido aéreo, de diámetros relativamente similares, con tamaño de 3 a 10 mm (pueden alcanzar hasta 25 mm de diámetro).

La sobreposición de vidrio esmerilado en zonas de enfisema, puede generar imágenes de difícil interpretación al acentuar los bordes de los espacios enfisematosos y simular panal (34).

Se debe revisar que las características de panal estén presentes, es decir, que las formaciones quísticas estén adosadas a la superficie pleural y que compartan sus paredes.

Son de difícil diagnóstico aquellos casos en que el panal se dispone en una hilera de quistes pudiendo ser confundido con enfisema paraseptal (35).

Para evitar el sobrediagnóstico, se considera panal, sólo cuando los quistes se ubican en los lóbulos inferiores, son de tamaño relativamente uniforme, de paredes gruesas, compartidas y no se identifica áreas de enfisema en el parénquima adyacente.



Patrón reticular intralobulillar

Se presentan líneas finas entrecruzadas en forma de red, las líneas son de distintos grosores y los espacios entre ellas son irregulares, en contraste con el retículo de la neumonía intersticial inespecífica, en general de grosor más homogéneo y espacios regulares.

Bronquiolectasias por tracción

El panal de abejas es la etapa final de una neumonía intersticial; el panal se asocia a opacidades en vidrio esmerilado y retículo intralobulillar, que histológicamente corresponden a una mezcla de dilatación de la vía aérea terminal y fibrosis periacinar. Con el transcurrir del tiempo, el retículo intralobulillar aumenta y gradualmente aparecen bronquiolectasias por tracción, que corresponden a dilatación de bronquios y bronquiólos dentro del lobulillo por la fibrosis retráctil del parénquima circundante

La dilatación se produce por proliferación anormal del epitelio bronquiolar, como parte de un espectro de remodelación bronquiolar. El panal correspondería a la etapa final de este proceso, de modo que la separación conceptual entre bronquiolectasias y panal sería un error (36).

Las bronquiolectasias son un signo altamente específico de fibrosis pulmonar, incluso en presencia de enfisema; también pueden presentarse como formaciones quísticas con contenido aéreo difíciles de distinguir del panal (37).

Por este motivo nos parece que la distinción no es relevante desde el punto de vista diagnóstico pues histológicamente ambas corresponden a fibrosis y su presencia y extensión tiene igual pronóstico que el panal (38).

Distribución de las lesiones

La localización de las lesiones predomina en la periferia de los sectores basales y posteriores de los pulmones, es la característica más específica de la NIU junto con los signos de fibrosis. En estos sitios del pulmón es donde se produce el mayor estrés mecánico en los movimientos respiratorios, pudiendo desencadenar así la formación de



desgarros microscópicos que pueden dar lugar a pequeñas cicatrizaciones y, eventualmente, a la formación de panal de abeja (39).

Se considera que el colapso alveolar secundario al daño de sus paredes sería el principal evento fisiopatológico responsable de la fibrosis, de acuerdo a esto, los segmentos basales posteriores de los lóbulos inferiores debieran ser los más gravemente implicados, ya que es aquí donde están los alvéolos más pequeños en las posiciones vertical y supina y, por lo tanto, los más propensos a colapsar (40).

Inicialmente el compromiso periférico se distribuye en forma heterogénea a lo largo de la pleura, observándose con frecuencia áreas no afectadas, se puede encontrar asimetría en el compromiso pulmonar.

El panal subpleural en las bases se acompaña de densidades reticulares en las zonas pulmonares superiores, produciéndose un gradiente con mayor compromiso de las bases.

La lesión pulmonar se basa en el hallazgos de fibrosis subpleural en las bases pulmonares, con una distribución heterogénea y al menos retículo en las regiones superiores; la distribución heterogénea es la visualización de todos los estados de la enfermedad en un mismo corte de la tomografía, alternando zonas normales, con otras de retículo y panal; si los elementos de fibrosis tienen una distribución categóricamente subpleural y heterogénea, será irrelevante intentar diferenciar entre panal y bronquiolectasias; sin embargo, en etapas avanzadas, estas características de distribución tienden a desaparecer observándose un compromiso más homogéneo y con mayor extensión hacia el centro del pulmón.

En esos casos sí es importante diferenciar el panal de las bronquiolectasias por tracción, pues el compromiso homogéneo asociado solo a bronquiolectasias por tracción es altamente sugerente de Neumonía intersticial no específica fibrosante, principalmente si presenta distribución peribroncovascular y con respeto subpleural



Factores de riesgo de fibrosis pulmonar después de una infección por SARS-CoV-2

Edad

La fibrosis pulmonar es más frecuente en personas de edad avanzada; se ha encontrado la mediana de edad para el diagnóstico de fibrosis pulmonar de 65 años y es menos frecuente antes de los 50 años (41).

El hallazgo de fibrosis pulmonar se correlaciona con la edad en el SARS; en un estudio de seguimiento, la edad avanzada se correlacionó con el riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar a los 6 meses después del alta.

Las personas mayores tienen más probabilidades de desarrollar fibrosis pulmonar después del MERS según un estudio de seguimiento de 230 días (15).

Se desconoce la razón exacta de esta asociación; sin embargo, las personas mayores son más susceptibles tanto al SARS como al MERS, similar a la infección por SARS-CoV-2 y es más probable que presenten síntomas graves (42).

Gravedad de la enfermedad

La OMS señala que el 80% de las infecciones por SARS-CoV-2 son leves, el 14% desarrolla síntomas graves y el 6% se enferma gravemente; siendo factores asociados a la gravedad de la enfermedad las comorbilidades como hipertensión, diabetes y enfermedad de las arterias coronarias (43).

Los datos de laboratorio de linfopenia, leucocitosis y lactato deshidrogenasa (LDH) elevada se correlacionan con una mayor gravedad de la enfermedad (44).

El nivel sérico de LDH se ha utilizado como marcador de la gravedad de la enfermedad después de lesiones pulmonares agudas; es un indicador de destrucción del tejido pulmonar y se correlaciona con el riesgo de mortalidad.

La extensión de la lesión pulmonar y la respuesta inflamatoria se correlacionan con la respuesta fibroblástica necesaria para reparar la lesión; se encontró que el nivel



máximo de LDH se correlaciona significativamente con el riesgo de fibrosis pulmonar después de la infección por MERS-CoV.

En un estudio de seguimiento a los 6 meses después del alta en pacientes con SRAS muestra una relación significativa entre los niveles elevados de LDH durante la enfermedad aguda y un mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar.

Tiempo de permanencia en UCI y ventilación mecánica

Se conoce que del 5 al 12% de pacientes con COVID-19 requieren atención en y los criterios de admisión en la UCI varían de una región a otra (45).

Los pacientes con enfermedad grave, que necesitan soporte ventilatorio, son los que ingresan a UCI; en un estudio de 1300 pacientes con COVID-19 confirmados por laboratorio que ingresaron en la UCI en Lombardía, Italia, el 88.4% necesitaron intubación con ventilación mecánica (46).

La gravedad de la enfermedad está relacionada con la permanencia en UCI, y la ventilación mecánica presenta un riesgo de lesión pulmonar inducida por el ventilador, la cual es una lesión pulmonar aguda que aparece o se ve agravada por la ventilación mecánica.

Se desconoce la incidencia exacta; sin embargo, se asocia con un aumento de la mortalidad en la UCI en el SDRA.

Las anomalías de los ajustes de presión o volumen, están presentes en esta lesión y producen la liberación de moduladores proinflamatorios, empeorando la lesión pulmonar aguda e incrementan la mortalidad o fibrosis pulmonar en los supervivientes.

En un estudio de seguimiento de 27 pacientes que recibieron ventilación mecánica por SDRA, 110 a 267 días después de la extubación, el 85% presentaron fibrosis pulmonar con una relación significativa con la duración de la ventilación de razón inversa controlada por presión.

Tabaquismo



El tabaquismo se ha relacionado con la patogenia de muchas enfermedades pulmonares como enfisema, bronquitis crónica y fibrosis pulmonar; los estudios epidemiológicos muestran una alta incidencia de fibrosis pulmonar y esporádica en fumadores en comparación con no fumadores.

El tabaquismo se asocia con estrés oxidativo crónico, aumento de la expresión de citocinas inflamatorias y fibrosis pulmonar intersticial (47).

La lesión asociada con el tabaquismo permanece incluso después de dejar de fumar. Una revisión sistemática encontró que los fumadores tenían 1.4 veces más probabilidades (IC: 0.98-2.00) para tener síntomas graves de COVID-19 y 2.4 veces más probabilidades ingresar a UCI y recibir ventilación mecánica o morir en comparación con los no fumadores (IC: 1.4-4.04) (48).

El análisis logístico multivariable de un estudio encontró que el factor modificable para determinar la progresión de la enfermedad entre los factores examinados en COVID-19 es el tabaquismo actual (IC: 1.6-25.0) (49).

Alcoholismo

El alcoholismo crónico es un factor predisponente para las infecciones respiratorias graves. El abuso de alcohol se asocia con neumonía recurrente por aspiración gástrica. También hay evidencia de daño adicional al pulmón. Los estudios clínicos y experimentales muestran que causa depleción de glutatión, estrés oxidativo crónico, inflamación e inducción de TGF- β en los pulmones, lo que aumenta el riesgo de lesión pulmonar aguda y fibrosis pulmonar.

Aumenta el riesgo de SDRA de tres a cuatro veces. En un metanálisis de 13 estudios y 177.674 personas muestra que el abuso de alcohol aumenta significativamente el riesgo de SDRA (OR: 1.8; IC: 1.4-2.4). Al aumentar el riesgo de lesión pulmonar y la expresión de TGF- β , una potente citosina fibroproliferativa, el abuso crónico de alcohol podría aumentar potencialmente la posibilidad de desarrollar fibrosis pulmonar (50).



CAPITULO III: HIPOTESIS, OBJETIVOS Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

A. Hipótesis

1. General

Los factores predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021, son de tipo sociodemográfico, clínico, laboratorial y tomográfico.

2. Especificas

1. Los factores sociodemográficos predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021, son edad, sexo y hábitos nocivos.
2. Los factores clínicos predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021, son grado de enfermedad, nivel de saturación de oxígeno, servicio de hospitalización, oxigenoterapia y comorbilidades.
3. Los factores laboratoriales predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021, son linfopenia, leucocitosis, trombocitopenia, índice neutrófilo/linfocito, PCR, Dímero D, IL-6, procalcitonina, deshidrogenasa láctica.
4. El factor tomográfico predictivo de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021, es la extensión de lesión pulmonar.

3. Estadísticas o de trabajo

Ho: Factores sociodemográficos predictivos = Edad, sexo, hábitos nocivos

Ha: Factores sociodemográficos predictivos \neq Edad, sexo, hábitos nocivos



Ho: Factores clínicos predictivos = Grado de enfermedad, nivel de saturación de oxígeno, servicio de hospitalización, oxigenoterapia y comorbilidades.

Ha: Factores clínicos predictivos \neq Grado de enfermedad, nivel de saturación de oxígeno, servicio de hospitalización, oxigenoterapia y comorbilidades.

Ho: Factores laboratoriales predictivos = Linfopenia, leucocitosis, trombocitopenia, índice neutrófilo/linfócito, PCR, Dímero D, IL-6, procalcitonina, deshidrogenasa láctica.

Ha: Factores laboratoriales predictivos \neq Linfopenia, leucocitosis, trombocitopenia, índice neutrófilo/linfócito, PCR, Dímero D, IL-6, procalcitonina, deshidrogenasa láctica.

Ho: Factor tomográfico predictivo = Extensión de lesión pulmonar.

Ha: Factor tomográfico predictivo \neq Extensión de lesión pulmonar.

B. Objetivos

1. General

Determinar los factores predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021.

2. Específicos

1. Identificar los factores sociodemográficos predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021.
2. Precisar los factores clínicos predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021.
3. Describir los factores laboratoriales predictivos de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021.
4. Determinar el factor tomográfico predictivo de fibrosis pulmonar en pacientes recuperados de covid 19 en el Hospital Cayetano Heredia de Lima en el año 2021.



C. Variables y Operacionalización de variables:

Variable dependiente:

Fibrosis pulmonar

Variables independientes:

- Factores sociodemográficos: edad, sexo y hábitos nocivos.
- Factores clínicos: grado de enfermedad, nivel de saturación de oxígeno, servicio de hospitalización, oxigenoterapia y comorbilidades.
- Factores laboratoriales: linfopenia, leucocitosis, trombocitopenia, índice neutrófilo/linfocito, PCR, Dímero D, IL-6,, procalcitonina, deshidrogenasa láctica.
- Factor tomográfico: extensión de lesión pulmonar.

Operacionalización de variables:

VARIABLE DEPENDIENTE

Variable	Indicador	Unidad/Categoría	Escala	Tipo de Variable
Fibrosis pulmonar	Informe TAC	Si No	Nominal	Cualitativa

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Indicador	Unidad/Categoría	Escala	Tipo de Variable
Edad	Años	< 20 21 a 30 31 a 40 41 a 50 51 a 60 >60	De razon	Cuantitativa
Sexo	Historia clínica	Masculino Femenino	Nominal	Cualitativa
Hábitos nocivos	Historia clínica	Ninguno Tabaco Alcohol	Nominal	Cualitativa
Grado de enfermedad	Historia clínica	Moderada Severa	Nominal	Cualitativa



Nivel de saturación de oxígeno	Historia clínica	Porcentaje	De razon	Cualitativa
Servicio de hospitalización	Historia clínica	Aislamiento temporal UCI	Nominal	Cualitativa
Oxigenoterapia	Historia clínica	Canula nasal Ventilación mecánica invasiva no Ventilación mecánica invasiva	Nominal	Cualitativa
Comorbilidades	Historia clínica	Obesidad Hipertensión arterial Diabetes mellitus Cardiopatía EPOC Insuficiencia renal Cronica Enfermedad tiroidea	Nominal	Cualitativa
Linfopenia	Celulas/uL	< 800 ≥ 800	De razon	Cuantitativa
Leucocitosis	Leucocitos/m ³	> 12000 ≤ 12000	De razon	Cuantitativa
Trombocitopenia	Plaquetas /uL	≤ 150000 > 150000	De razon	Cuantitativa
Índice neutrófilo/linfocito	Informe de laboratorio	< 1.5 ≥ 1.5	De razon	Cuantitativa
Ferritina serica	Ng/ml	> 300 ≤ 300	De razon	Cuantitativa
PCR	Mg/dL	> 10 ≤ 10	De razon	Cuantitativa
Dímero D	Ng/mL	> 100 ≤ 100	De razon	Cuantitativa
IL-6	Pg/ml	> 70 ≤ 70	De razon	Cuantitativa
Procalcitonina	ng/mL.	< 0.5 ≥ 0.5	De razon	Cuantitativa
Deshidrogenasa láctica	U/L	> 350 ≤ 350	De razon	Cuantitativa



Extensión de lesión pulmonar	Porcentaje de afectación	< 25 25 a 50 50 a 75 >75	Ordinal	Cuantitativa
---------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	---------	--------------



CAPITULO IV: MARCO METODOLOGICO

A. Tipo de investigación:

El estudio será de tipo observacional, analítico y prospectivo. Observacional porque solo se observará la ocurrencia de los eventos y no se manipulará ninguna variable; analítico porque se determinará los factores predictivos de la fibrosis pulmonar; y prospectivo porque la información se recopilará en el futuro tal como vayan presentándose los pacientes a lo largo del estudio.

B. Diseño de investigación:

El estudio será de diseño de cohortes, porque al inicio del estudio se evaluara, en los pacientes, los factores sociodemográficos, clínicos, laboratoriales y tomográficos, luego se hará el seguimiento a tres meses del alta y se evaluara la presencia de fibrosis pulmonar.

C. Población y Muestra.

1. Población:

Todos los pacientes hospitalizados en el área covid del Hospital Cayetano Heredia de Lima en el periodo de mayo a setiembre del 2021.

2. Tamaño de muestra:

Se realizará cálculo de tamaño de muestra mediante muestreo aleatorio simple para población no conocida, se utilizará la siguiente formula:

$$n = \frac{z^2 pq}{E^2}$$

Dónde:

n= muestra

p= 0.5

q= 1-p = 0.5

E= grado de error = 0.05

Z = 1.96



De acuerdo a esta fórmula el tamaño de muestra será de 384 pacientes.

3. Selección de la muestra:

La selección de la muestra será no probalística, por cuotas, debido que ingresaran al estudio en forma consecutiva, los pacientes que vayan ingresando a hospitalización de área covid, desde el mes de mayo 2021 hasta que se complete el tamaño de muestra.

D. Criterios de selección.

1. Criterios de inclusión

- Pacientes de cualquier edad y sexo con diagnóstico de covid 19.
- Pacientes hospitalizados en el área covid (aislamiento temporal o UCI) del hospital Cayetano Heredia de Lima, en el periodo de mayo a setiembre del 2021.
- Pacientes que, al momento de su alta, firmen el consentimiento informado.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes fallecidos.
- Pacientes perdidos en el seguimiento.
- Pacientes que no tengan los exámenes de laboratorio completos
- Pacientes que no tengan tomografía pulmonar durante su hospitalización
- Pacientes que, al momento del alta, no firmen el consentimiento informado.

E. Material y Métodos:

Se realizará una reunión de sensibilización con médicos y los residentes del área covid (aislamiento temporal y UCI) y del servicio de neumología del hospital Cayetano Heredia de Lima, para darles a conocer sobre el estudio de investigación y pedirles su colaboración para participar en la ejecución del mismo.

Al momento del ingreso del paciente, se solicitará todos los exámenes de laboratorio descritos en las variables de estudio, incluyendo la tomografía pulmonar; luego al momento del alta se explicara al paciente sobre el trabajo de investigación, y se solicitara su consentimiento para participar en el estudio, si acepta, se le hará firmar el



consentimiento informado; y se le citará dentro de tres meses a consulta externa para tomarle una tomografía y determinar si desarrollo fibrosis pulmonar o no.

Para el diagnóstico tomográfico de fibrosis pulmonar, se tomará en cuenta la presencia de tres características: panal, las densidades reticulares intralobulillares y bronquiolectasias por tracción (51).

Para medir el grado de severidad clínica se tomará en cuenta lo descrito en el documento técnico de prevención, diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por covid 19 en el Peru, aprobado con RM No. 193-2020-MINSA. Dicho documento clasifica el covid 19 de la siguiente manera (52):

Moderado: IRA más alguno de los siguientes criterios:

- Disnea o dificultad respiratoria
- Frecuencia respiratoria > 22 RPM
- Saturación de $O_2 < 95\%$
- Alteración del nivel de conciencia (desorientación, confusión)
- Hipotensión arterial o Shock
- Signos clínicos de Neumonía
- Recuento linfocitario < 1000 cel/uL

Severo: IRA con 2 o más de los siguientes criterios:

- Frecuencia respiratoria > 22 RPM
- $PaCO_2 < 32$ mm Hg
- Alteración del nivel de conciencia
- Presion arterial sistolica < 100 mm Hg



- Presion arterial media < 65 mm de Hg
- PaO₂ < 60 mm de Hg
- PaFi < 300
- Signos clínicos de fatiga muscular: aleteo nasal, uso de músculos accesorios, desbalance toraco abdominal
- Lactato sérico > 2 mOsm/L

Para evaluar la extensión de daño pulmonar mediante TAC, dividiremos visualmente en cuatro partes cada pulmón siendo la mitad el hilio pulmonar, cada cuadro corresponderá al 25% del área pulmonar (53).

F. Instrumentos y procedimientos de recolección de datos.

1. Instrumentos:

Se usará una ficha de recolección de datos preelaborada, en la cual se consignarán los datos de las variables en estudio, que fue elaborada en base a otros estudios consignados en los antecedentes de este proyecto, y luego será validada por juicio de expertos especialistas en neumología del hospital Cayetano Heredia de Lima.

2. Procedimiento de recolección de datos:

Para la recolección de datos se solicitará la autorización de la Dirección del hospital, del Jefe del área covid, del jefe de UCI, y del servicio de neumología.

Luego de ser ingresado el paciente a hospitalización (aislamiento temporal o UCI), y de acuerdo a la condición de salud que se encuentre, se le tomarán en forma paulatina y en el momento oportuno los exámenes de laboratorio y la tomografía de pulmones, con los resultados de los exámenes de laboratorio, tomografía pulmonar y las historias clínicas se procederá al llenado de la ficha de recolección de datos.

G. Análisis estadístico de datos.

Los datos registrados en las fichas, después del control de calidad de la información, serán ingresados a una base de datos diseñada en el programa Excel 2016.

Para el análisis descriptivo de las variables categóricas se utilizará distribución de frecuencias absolutas y relativas.

Para el análisis descriptivo de variables cuantitativas se utilizará medidas de tendencia central, la media y la mediana, con respectivas medidas de dispersión, desviación estándar y rango intercuartíl.

Para determinar los factores predictivos de fibrosis pulmonar, se utilizará el programa SPSS versión 21, primero se construirá tablas de contingencia de 2 por 2; luego se calculará el Riesgo relativo, el Intervalo de Confianza, y el valor de p de Fisher, de la siguiente manera:

FACTOR EN ESTUDIO	FIBROSIS PULMONAR		
	SI	NO	
PRESENTE	A	B	A+B
AUSENTE	C	D	C+D
	A+C	B+D	

Dónde:

A: Fibrosis pulmonar y factor en estudio presente

B: No Fibrosis pulmonar y factor en estudio presente

C: Fibrosis pulmonar y factor en estudio ausente

D: No Fibrosis pulmonar y factor en estudio ausente



Riesgo relativo (RR):

$$RR = \frac{\frac{A}{A+B}}{\frac{C}{C+D}}$$

P de Fisher:

$$p = \frac{(A+B)!(C+D)!(B+C)!(A+C)}{n!A!B!C!D!}$$

Interpretación: Si RR es mayor a 1, el IC no contiene la unidad, y el valor de p es menor a 0.05, el factor en estudio será considerado predictivo de riesgo de fibrosis pulmonar. Si RR es menor a 1, el IC no contiene la unidad, y el valor de p es menor a 0.05, el factor en estudio es buen predictor protector de fibrosis pulmonar. Si RR es igual o menor a 1, el IC contiene la unidad, y el valor de p es mayor 0.05, el factor en estudio no es predictor de fibrosis pulmonar.

H. Aspectos éticos:

Se respetara la dignidad de la persona y la confidencialidad, independientemente del diagnóstico de cada paciente y de la información que se obtendrá.

El proyecto será presentado al Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, para su aprobación.

Se tendrá en cuenta los criterios éticos de la declaración de Helsinki, para lo cual se solicitara el consentimiento informado a cada paciente para su participación en el estudio.



CAPITULO V: CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO.

A. Cronograma:

ACTIVIDAD	2021		2022		
	ABR	MAY -DIC	ENE	FEB	MAR
1. Planteamiento del Problema y revisión de Bibliografía					
2. Elaboración del proyecto					
3. Presentación del Proyecto					
4. Recolección de datos					
5. Procesamiento de datos					
6. Elaboración de informe Final					
7. Presentación del Informe final					

B. Presupuesto:

GASTO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/)	COSTO TOTAL (S/)
PAPEL BOND 80 grs.	MILLAR	4	20.00	80.00
FOTOCOPIADO	CIENTO	5	20.00	100.00
LAPICEROS	UNIDAD	10	3.00	30.00
LAPIZ	UNIDAD	10	1.00	10.00
FOLDERES	UNIDAD	10	10.00	100.00
MOVILIDAD LOCAL	UNIDAD	100	20.00	2000.00
TOTAL				2320.00

El estudio será autofinanciado por el investigador.



CAPITULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. COVID-19: número acumulado de casos en el mundo 2020-2021 [Internet] Publicado por Abigail Orús [citado 2021 Abr 14]. 2021. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>
2. OPS Actualización Epidemiológica: Enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet] 9 de febrero de 2021 [citado 2021 Abr 14]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-9-febrero-2021>
3. JHU CSSE COVID-19. Data Enfermedad por el nuevo coronavirus [Internet] Perú 2020. [citado 2021 Abr 14]. Disponible en: https://www.google.com/search?q=casos+covid+19+en+el+peru&sxsrf=ALeKk02OaPCIJvEFjK3Ro0_IB3i05RPdKg%3A1617922759270&ei=x4pvYOrpD6Pl_QbutZCIDQ&oq=casos+covid+19+en+el+peru&gs_lcp=Cgdnd3Mtd2l6EAMyAggAMgYIABAHEB4yBggAEAcQHjIICAAQBxAKEB4yCAgAEAcQBRAeOgcIIxCwAxAnUMsoWJdGYI1LaAFwAHgBgAH-BIgb9hKSAQkyLTluMS4yLjGYAQCgAQGqAQdnd3Mtd2l6yAEBwAEB&sclicnt=gws-wiz&ved=0ahUKEwiq6dv63-vAhWjct8KHe4aBNEQ4dUDCA0&uact=5
4. Xie L, Liu Y, Fan B, Xiao Y, Tian Q, Chen L, et al. Cambios dinámicos de la IgG sérica del coronavirus del SARS, la función pulmonar y la radiografía en pacientes que se recuperan del SARS después del alta hospitalaria. Respir Res. [Internet] 2005 [citado 2021 Abr 14]; 6(1):5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15638943/>
5. Antonio G, Wong K, Hui D, Wu A, Lee N, Yuen E, et al. TC de sección delgada en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo tras el alta hospitalaria: experiencia preliminar. Radiology. [Internet] 2003 [citado 2021 Abr 14]; 228(3):810-815. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12805557/>
6. Hwang D, Chamberlain D, Poutanen S, Low D, Asa S, Butany J. Patología pulmonar del síndrome respiratorio agudo severo en Toronto. Mod Pathol. [Internet] 2005 [citado 2021 Abr 14]; 18(1):1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15272286/>



7. Hui D, Wong K, Ko F, Tam L, Chan D, Woo J, Sung J. El impacto de un año del síndrome respiratorio agudo severo en la función pulmonar, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida en una cohorte de sobrevivientes. *Chest*. [Internet] 2005 [citado 2021 Abr 14]; 128(4):2247-2261. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16236881/>
8. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L. Perspectiva radiológica de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19): lecciones del síndrome respiratorio agudo severo y el síndrome respiratorio de Oriente Medio. *Am J Roentgenol*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 214(5):1078-82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32108495/>
9. Zumla A, Hui D, Azhar E, Memish Z, Maeurer M, Reducir la mortalidad por 2019-nCoV: las terapias dirigidas por el huésped deberían ser una opción. *Lancet*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 395(10224):35-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32035018/>
10. Sundaram B, Gross B, Mart F, Oh E, Müller N, Schipper M, et al. Precisión de la TC de alta resolución en el diagnóstico de enfermedad pulmonar difusa: efecto del predominio y distribución de los hallazgos. *AJR Am J Roentgenol* [Internet] 2008 [citado 2021 Abr 14]; 191(4): 1032-1039. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806139/>
11. Mayo J. Evaluación por TC de la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa: consideraciones de dosis y técnica óptima. *J Thorac Imaging*. [Internet] 2009 [citado 2021 Abr 14]; 24(4): 252-259. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935222/>
12. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L et al. Evolución temporal de los cambios pulmonares en la TC de tórax durante la recuperación de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Radiology*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 295(3). Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2020200370>
13. Rubin G, Ryerson C, Haramati L, Sverzellati N, Kanne J, Raoof S, et al. El papel de las imágenes de tórax en el manejo de pacientes durante la pandemia de COVID-19: una declaración de consenso multinacional de la Sociedad Fleischner. *Chest*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 158(1):106-116. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275978/>



14. Ashtari S, Vahedian A, Shojaee S, Pourhoseingholi M, Jafari R, Bashar F, Zali, M. Características tomográficas computarizadas de la neumonía por coronavirus-2019 (COVID-19) en tres grupos de pacientes iraníes: estudio de un solo centro Radiología. [Internet] 2021 [citado 2021 Abr 14]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7955942/>
15. Chérrez I, Gochicoa L, Salles A, Mautong H. Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. Secuelas pulmonares. Rev Alerg Mex. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 67 (4): 350-369. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/349275996_Seguimiento_de_los_pacientes_despues_de_neumonia_por_COVID-19_Secuelas_pulmonares
16. Merdjia H, Mayeurc S, Schenckd M, Oulehrie W, Clere R, Cunata S, et al. Características histopatológicas en el síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a COVID-19 mortal. Medicina Intensiva. [Internet] 2021. [citado 2021 Abr 14]. Disponible en: <https://www.medintensiva.org/es-histopathological-features-in-fatal-covid-19-articulo-S0210569121000231>
17. Pineda D, Abril T, Guzmán G, Morán L. Impacto del covid-19 en la capacidad funcional respiratoria y calidad de vida de los pacientes post alta hospitalaria Centro Sur. Social Science Journal. [Internet] 2021 [citado 2021 Abr 14]; 4:455-464. Disponible en: <http://centroseditorial.com/index.php/revista>
18. Reyes L, Lage A, Macías C. Índices de inflamación como predictores de daño pulmonar en pacientes recuperados de COVID-19. Aniversario cimeq. [Internet] 2021. [citado 2021 Abr 14]. Disponible en: <https://aniversariocimeq2021.sld.cu/index.php/ac2021/Cimeq2021/paper/view/71>
19. Tabertero E, Urrutia A, Ruiz L, Serrano L, Marina N, Iriberry M, Zalacain R. Alteración funcional pulmonar en el seguimiento precoz de pacientes con neumonía por COVID-19. Archivos de bronconeumología. [Internet] 2021 [citado 2021 Abr 14]; 57(1):75–76. Disponible en: <https://medes.com/publication/158570>.
20. Ojo A, Balogun S, Williams O, Ojo O. Fibrosis pulmonar en supervivientes de COVID-19: factores predictivos y estrategias de reducción del riesgo. Pulm Med. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]: 6175964. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32850151/>



21. Sáenz J. Índice de prevalencia y factores de riesgo de fibrosis pulmonar en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el segundo semestre del 2014. Tesis pregrado. [Internet] Universidad de Guayaquil. Ecuador 2015. [citado 2021 Abr 14]. Disponible en: <https://1library.co/document/zww9kpz-universidad-de-guayaquil.html>
22. López V. Factores de riesgo de Fibrosis Pulmonar en el Hospital La Caleta de Chimbote, 2018. Tesis pregrado. [Internet] Universidad San Pedro. Chimbote Perú 2019. [citado 2021 Abr 14]. Disponible en: <http://repositorio.usanpedro.edu.pe/handle/USANPEDRO/10729>
23. Ribbeck L. Características epidemiológicas, clínicas, tomográficas, antecedentes patológicos, y tiempo de enfermedad en paciente con enfermedad pulmonar intersticial difusa en el Hospital Nacional Ramiro Priale Priale Huancayo 2017. Tesis pregrado. [Internet] Universidad Continental. Huancayo Peru 2017. [citado 2021 Abr 14]. Disponible en: <https://repositorio.continental.edu.pe/handle/20.500.12394/5230>
24. Zuo W, Zhao X, Chen Y. Coronavirus del SARS y fibrosis pulmonar. Molecular biology of the SARS coronavirus. [Internet] 2009 [citado 2021 Abr 14]:247-258. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7176214/>
25. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β y la familia TGF- β : funciones dependientes del contexto en la fisiología celular y tisular. Cold Spring Harb Perspect Biol. [Internet] 2016 [citado 2021 Abr 14]; 8(5):a021873. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27141051/>
26. Santa Cruz A, Mendes A, Oliveira A, Dias L, Matos A, Carvalho A, et al. La interleucina-6 es un biomarcador para el desarrollo del síndrome respiratorio agudo grave mortal por coronavirus 2. Frontier en inmunología. [Internet] 2021. [citado 2021 Abr 14]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.613422/full>
27. Wu, Y. Compensación de la función ACE2 para el posible manejo clínico de la lesión pulmonar aguda inducida por nCoV por 2019. Virol. Pecado. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 35:256-258. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12250-020-00205-6#citeas>



28. González N, Low N, Franco O. La doble carga de enfermedad del COVID-19 en pacientes cardiovasculares: las condiciones superpuestas podrían llevar a tratamientos superpuestos. *Eur J Epidemiol*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 35(4):335-337. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158753/>
29. Ding M, Zhang Q, Li Q, Wu T, Huang Y. Análisis de correlación de la gravedad y el pronóstico clínico de 32 casos de pacientes con COVID-19. *Respirat Med*. [Internet]. 2020 [citado 2021 Abr 14]:167. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7167578/>
30. Burnham E, Janssen W, Riches D, Moss M, Downey G. La respuesta fibroproliferativa en el síndrome de dificultad respiratoria aguda: mecanismos e importancia clínica. *Eur Respir J*. [Internet] 2014 [citado 2021 Abr 14]; 43(1):276-285. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23520315/>
31. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, Chu J, Zhao J, et al. La infección viral aumenta el riesgo de fibrosis pulmonar idiopática: un metanálisis. *Chest*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 157(5):1175-1187. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730835/>
32. Díaz J, Tamara B, Pereira G. Tomografía computada de alta resolución en el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. *Rev Chil Enferm Respir*. [Internet] 2019 [citado 2021 Abr 14]; 35: 268-274. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcher/v35n4/0717-7348-rcher-35-04-0268.pdf>
33. Mayo J. Evaluación por TC de la enfermedad pulmonar infiltrativa difusa: consideraciones de dosis y técnica óptima. *J Thorac Imaging*. [Internet] 2009 [citado 2021 Abr 14]; 24(4):252-259. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19935222/>
34. Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, Yamamoto S, Arai T, Toyokawa K. Neumonía intersticial habitual y neumonía intersticial inespecífica con y sin enfisema concurrente: hallazgos de TC de corte delgado. *Radiology*. [Internet] 2009; 251(1):271-279. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19221055/>
35. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Variabilidad interobservador en la evaluación por TC del panal de abejas en los pulmones.



- Radiology. [Internet] 2013 [citado 2021 Abr 14]; 266(3):936-944. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23220902/>
36. Piciucchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. De la “bronquiectasia por tracción” al panal de abejas en la fibrosis pulmonar idiopática: ¿un espectro de remodelado bronquiolar también en radiología?. BMC Pulm Med. [Internet] 2016 [citado 2021 Abr 14]; 16(87). Disponible en: <https://bmcpulmmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12890-016-0245-x>
37. Staats P, Kli S, Todd N, Tavora F, Xu L, Burke A. Estudio comparativo de panalización en tomografía computarizada de alta resolución con remodelado histológico pulmonar en explantes con neumonía intersticial habitual. Pathol Res Pract. [Internet] 2015 [citado 2021 Abr 14]; 211(1):55-61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25433993/>
38. Edey A, Devaraj A, Barker R, Nicholson A, Wells A, Hansell D. Neumonías intersticiales idiopáticas fibróticas: hallazgos de la TCAR que predicen la mortalidad. Eur Radiol. [Internet] 2011 [citado 2021 Abr 14]; 21(8):1586-1593. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21380740/>
39. Carloni A, Poletti V, Fermo L, Bellomo N, Chilosi M. Distribución heterogénea del estrés mecánico en el pulmón humano: un enfoque matemático para evaluar la remodelación anormal en la FPI. J Theor Biol. [Internet] 2013 [citado 2021 Abr 14]; 332:136-140. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23665208/>
40. Galvin J, Frazier A, Franks T. Evaluación colaborativa radiológica e histopatológica de la enfermedad pulmonar fibrótica. Radiology. [Internet] 2010 [citado 2021 Abr 14]; 255(3): 692-706. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20501710/>
41. Richeldi L, Collard H, Jones M. Fibrosis pulmonar idiopática. The Lancet. 2017 [citado 2021 Abr 14]; 389(10082):1941-1952. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28365056/>
42. Hernández J, Tamayo F. COVID-19 en adultos mayores: Contexto clínico y social de la enfermedad en Colombia. Saltem Scientia Spiritus. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 6(1):67-75. Disponible en: <https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/saltemscientiaspiritus/article/view/2328>.



43. Zhou F, Yu T, Du R, de Guohui F, Liu Y, Liu Z, et al. Evolución clínica y factores de riesgo de mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lancet*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 395(10229):1054–1062. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32171076/>
44. Liu X, Zhou X, Zhou Y, et al., Factores de riesgo asociados con la gravedad de la enfermedad y la duración de la estancia hospitalaria en pacientes con COVID-19, *The Journal of Infection*. [Internet] 2020; 81(1):e95- e97.
45. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou Ch, He J, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *The New England Journal of Medicine*. 2020 [citado 2021 Abr 14]; 382(18):1708-1720. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2002032>
46. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Características iniciales y resultados de 1591 pacientes infectados con SARS-CoV-2 ingresados en UCI de la Región de Lombardía, Italia, *JAMA*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 323(16):1574-1581. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7136855/>
47. Strzelak A, Ratajczak A, Adamiec A, Feleszko W. El humo del tabaco induce y altera las respuestas inmunitarias en el pulmón provocando inflamación, alergia, asma y otras enfermedades pulmonares: una revisión mecanicista", *International Journal of Environmental Research y Salud Pública*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 15(5):1033. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29883409/>
48. Jiménez C, López D, Alonso A, Aleixandre R, Solano S, de Granda J. COVID-19 and Smoking: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Evidence. COVID-19 y tabaquismo: revisión sistemática y metanálisis de la evidencia. *Archivos de bronconeumología*, [Internet] 2021 [citado 2021 Abr 14]; 57(Suppl1):21–34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7381922/>
49. Liu W, Tao Z, Wang L, et al. Análisis de los factores asociados con los resultados de la enfermedad en pacientes hospitalizados con la enfermedad del nuevo coronavirus de 2019. *Chinese Medical Journal*. [Internet] 2020 [citado 2021 Abr 14]; 133(9):1032-1038. Disponible en:



- <https://temas.sld.cu/coronavirus/2020/03/09/analisis-de-factores-asociados-con-la-progresion-de-la-enfermedad-en-pacientes-hospitalizados-con-covid-19/>
50. Simou E, Leonardi J, Britton J. El efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de SDRA: una revisión sistemática y un metanálisis. *Chest*. [Internet] 2018 [citado 2021 Abr 14]; 154(1):58-68. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29288645/>
51. Díaz P, Tamara B, Gonzalo R. Tomografía computada de alta resolución en el diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática. *Rev. chil. enferm. respir.* [Internet]. 2019 Dic [citado 2021 Abr 10]; 35(4): 268-274. Disponible en:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-73482019000400268&lng=es.
52. MINSA. Documento técnico de prevención diagnóstico y tratamiento de personas afectadas por covid 19 en el Peru. RM No. 193-2020- MINSA [Internet]. Peru 2020 [citado 2021 Feb 01]. Disponible en:
<https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/473575-193-2020-minsa>
53. Wong H, Lam H, Fong A, Leung S, Chin T, Lo C, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020 [citado 2021 Feb 01]; 296(2):E72-E78. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216717/>



CAPITULO VII: ANEXOS.

ANEXO 1

Ficha de recolección de datos

FACTORES PREDICTIVOS DE FIBROSIS PULMONAR EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID 19 EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE LIMA EN EL AÑO 2021

1. Nombre:

2. N° Historia Clínica:

3. Fibrosis pulmonar

Si ()

No ()

4. Edad:..... años

5. Sexo

Masculino ()

Femenino ()

6. Hábitos nocivos

Ninguno ()

Tabaco ()

Alcohol ()

Otro:

7. Grado de enfermedad: (de acuerdo a la clasificación clínica)

Moderada ()

Severa ()

8. Nivel de saturación de oxígeno: cm, ¿cuántos días? (tomar el valor más bajo durante su hospitalización)

9. Servicio de hospitalización

Aislamiento temporal ()

UCI ()

Otro:



10. Oxigenoterapia:

Canula nasal ()

Ventilacion mecanica no invasiva () ¿Cuál?

Ventilacion mecanica invasiva () ¿Cuál?

Otra:

11. Comorbilidades:

Ninguna ()

Obesidad ()

Hipertension arterial ()

Diabetes mellitus ()

Cardiopatía ()

EPOC ()

Insuficiencia renal Cronica ()

Enfermedad tiroidea ()

Otra:

12. Exámenes de laboratorio:

Linfocitos Celulas/uL

Leucocitos Leucocitos/mm3

Plaquetas Plaquetas /uL

Índice neutrófilo/ linfocito

Ferritina serica Ng/ml

PCR Mg/dL

Dímero D Ng/mL

IL-6 Pg/ml

Procalcitonina ng/mL.

Deshidrogenasa láctica U/L

13. Extensión de lesión pulmonar % (De acuerdo a la Tac de Hospitalizacion)



ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo....., acepto participar voluntaria y anónimamente en la investigación **FACTORES PREDICTIVOS DE FIBROSIS PULMONAR EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID 19 EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE LIMA EN EL AÑO 2021**, dirigida por **JESSICA PILAR ZAPATA LIPE**, Investigadora Responsable, medica Residente de la Especialidad de Medicina Interna, de Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Altiplano de Puno.

Declaro haber sido informado/a de los objetivos y procedimientos del estudio y del tipo de participación, en relación a ello, acepto formar parte de este estudio a realizarse en el Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca.

Declaro haber sido informado que mi participación no involucra ningún daño o peligro para mi salud física o mental, soy voluntario y que puedo negarme a participar o dejar de participar en cualquier momento sin dar explicaciones o recibir sanción alguna.

Declaro saber que la información entregada será confidencial.

Este documento se firma en dos ejemplares, quedando uno en poder de cada una de las partes.

.....
Firma Participante	Firma del Medico
Nombre:	Nombre:
DNI:	CMP No.:

Cualquier pregunta que Usted desee hacer durante el proceso de investigación podrá contactar con la investigadora responsable, **JESSICA PILAR ZAPATA LIPE**, Médico Residente de Medicina Interna. Celular: 938250009.