



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

“ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA
POSTERIOR A NEUMONIA POR SARS-COV-2 EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL CAYETANO HEREDIA DE JUNIO
2021 - SEPTIEMBRE 2021”

"DIFFUSE INTERSTITIAL LUNG DISEASES AFTER PNEUMONIA
CAUSED BY SARS-COV-2 IN PATIENTS CARED FOR AT
CAYETANO HEREDIA HOSPITAL FROM JUNE 2021-
SEPTEMBER 2021"

PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OPTAR POR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

AUTORA
MARIA FERNANDA CASTAÑEDA ULLOA

ASESORA
KARLA TAFUR BANCES
CO- ASESOR
SERGIO VÁSQUEZ KUNZE

LIMA - PERÚ

2021

Tabla de Contenido

RESUMEN	1
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y MÉTODO	7
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	14
ANEXOS	XX

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de enfermedad intersticial pulmonar posterior al alta en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 durante el periodo junio 2021-septiembre 2021, que serán evaluados en consultorio externo del hospital Cayetano Heredia. **Material y métodos:** Estudio observacional, prospectivo, descriptivo. Se enrolará pacientes posteriores a alta de las diferentes salas de hospitalización de áreas COVID, que cursen con neumonía severa. Donde serán evaluados por consultorio a los 6 y 12 meses posterior al alta. **Análisis estadístico:** se trabajará en el paquete estadístico SPSSv21 para Microsoft Windows.

Palabras clave: enfermedad pulmonar intersticial, COVID 19, SARS-CoV-2, neumonía.

INTRODUCCION

En el año 2019 se registró el primer caso de neumonía por COVID-19, donde basto unos meses para que la Organización Mundial de la Salud lo declarara una pandemia. El coronavirus es una afección del sistema respiratorio que trae consigo complicaciones sistémicas, y en algunos casos puede llegar a hospitalización, secuelas posteriores al alta o la muerte del paciente. (1) (2)

Se ha descrito que estas afecciones pulmonares pueden tener manifestaciones clínicas leves hasta severas y pueden determinarse con estudio de imágenes, donde ha tomado

importancia la tomografía de tórax, que con características típicas que se identifican, muchas veces ayuda a llegar al diagnóstico y saber la severidad del cuadro. (2)

La evolución de enfermedad en la fase aguda es un tema de estudio para varios investigadores así mismo se han desarrollado diferentes estudios que han analizado las secuelas a largo plazo, secundarias a infección por COVID 19. (3) Pero rara vez se ha informado si los pacientes dados de alta desarrollan secuelas incluida fibrosis o qué grupo de pacientes tiene más probabilidades de desarrollar fibrosis pulmonar. (2) Estos estudios son importantes para comprender la historia de enfermedad y el impacto que tiene más allá de la hospitalización y mortalidad.

La enfermedad pulmonar intersticial incluye múltiples condiciones que afectan el parénquima pulmonar. Se trata de la remodelación del espacio intersticial, donde está involucrado, el epitelio alveolar y las células endoteliales. Las EPID se clasifican en causa conocida versus no conocidas, ésta última categoría incluye las neumonías intersticiales agudas, donde se incluiría a la neumonía por SARS-CoV-2. (4)

Durante la fase aguda de la neumonía por COVID-19 la lesión pulmonar deriva principalmente de la respuesta inflamatoria a la infección viral. La disfunción endotelial y el daño microvascular que sucede también puede estar relacionada por eventos tromboembólicos locales. Además, se ha observado depósito de fibrina en histopatología por COVID-19 ya sea a pocas semanas del inicio de enfermedad. Los mecanismos de remodelación a largo plazo son inciertos, pero puede estar implicada una reparación que involucra vías profibróticas. Se está realizando estudios donde

plantean tratamiento antifibrotico, aunque los resultados aún no son concluyentes. (5)

Algunos mecanismos biológicos implicados en la cascada de liberación de citoquinas inducida por el SARS-CoV2 se encuentran también en la respuesta profibróticas, como el incremento del factor de necrosis tumoral (TFN-alfa), péptidos de angiotensina como angiotensina II (ANGII) por disminución de la acción de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), factor de crecimiento de transformación beta (TGF)-beta1 y el factor de crecimiento plaquetario (PDGF), éstos cambios fibróticos pulmonares podrían justificarse por estos mecanismos. Además, hay que mencionar que la lesión de células epiteliales alveolares por infección viral ocurre en cualquier pulmón, pero la fibrosis se desarrolla solo en algunos pacientes y no en todos los tipos de infección vírica. (3) (6)

Dos estudios han observado la presencia de fibrosis tras COVID-19 en alrededor de 40% de los pacientes. En otras revisiones indica que aún se desconoce si estas secuelas quedaran de forma crónica. Mencionan estudios observacionales, donde indican que algunos supervivientes de la neumonía por SARS-CoV-1, han desarrollado remodelado pulmonar fibrótico, anomalías pulmonares restrictivas, asociadas a la intolerancia de ejercicio y mala calidad de vida, basándose en las numerosas similitudes entre infecciones por SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, planteamos la hipótesis de que la fibrosis pulmonar puede ser una posible consecuencia a largo plazo de la neumonía por SARS-CoV-2. (3)

Como sabemos la enfermedad por COVID-19, al ser nueva, genera incertidumbre con respecto a la evolución de ésta y a las secuelas posteriores a una hospitalización, se ha

realizado diferentes estudios, aun con datos inciertos que tratan de evidenciar las lesiones pulmonares por neumonía por SARS-CoV-2 y no hay información concluyente de cuanto durarían estas lesiones y como es que afecta a la calidad de vida del paciente. Por esta razón realizar este seguimiento a los pacientes, incluso hasta 12 meses posteriores al alta es de nuestro interés.

Sabemos que en los primeros estudios con tomografía computarizada de alta resolución realizados en la fase aguda se observan signos de afectación intersticial. Y aquellos pacientes requieren un abordaje terapéutico antiinflamatorio y de fisioterapia respiratoria que puede alargarse semanas o meses hasta su resolución y, en caso de dejar alguna secuela visible en la TCAR estas no suelen tener repercusión funcional ni presentar limitaciones de la calidad de vida del paciente. (7)

Se ha realizado revisiones sistemáticas, una de ellas hecha por Vineeta Ojha y col, que es una de las más grandes descritas, donde analiza la evolución de lesiones tomográficas en pacientes, luego de haber presentado neumonía COVID 19, el seguimiento luego de 4 semanas del inicio de síntomas, donde menciona las lesiones típicas que fueron encontradas en estas tomografías y determinaron los hallazgos de fibrosis pulmonar.

Además, Minhua Yu y col, realizaron un ensayo clínico donde determinaron que la fibrosis pulmonar en las imágenes de TC de tórax de seguimiento incluía una combinación de hallazgos como bandas parenquimatosas, interfaces irregulares, patrón reticular grueso y bronquiectasias por tracción. Y que era más probable que se

desarrollara fibrosis en pacientes con afecciones clínicas graves, especialmente en pacientes con indicadores inflamatorios elevados. (2)

Este proyecto trata de determinar la presencia y características de la enfermedad pulmonar intersticial difusa en pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía moderada a severa por SARS-CoV-2 y tienen seguimiento por consulta externa a los 6 y 12 meses al alta en el Hospital Cayetano Heredia. El estudio de Han X y col describe el seguimiento de los pacientes post COVID 19, luego de 6 meses y las lesiones que se puede encontrar (9). Hemos tomado este tiempo de referencia y prolongar así el seguimiento por 12 meses. Y además teniendo en cuenta las altas a su domicilio de los pacientes posterior a neumonía COVID, que se encuentran alrededor de 100 por mes, sumando las diferentes áreas COVID del hospital Cayetano Heredia

OBJETIVOS

General

- Determinar la presencia y características de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) a los 6 y 12 meses en aquellos pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 y se encuentran en seguimiento por consultorio externo del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo junio 2021-septiembre 2021.

Secundarios

- Determinar la frecuencia de EPID posterior a neumonía por SARS-CoV-2 en pacientes que estuvieron hospitalizados y se encuentran en seguimiento por consultorio externo de HCH entre junio 2021- septiembre 2021.
- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 y se encuentran en seguimiento por consultorio externo del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo junio 2021- septiembre 2021.
- Determinar las comorbilidades los pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 y se encuentran en seguimiento por consultorio externo del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo junio 2021- septiembre 2021.
- Determinar el uso de oxígeno domiciliario de los pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 y se encuentran en seguimiento por consultorio externo del Hospital Cayetano Heredia durante el junio 2021- septiembre 2021.
- Determinar la presencia de tractos fibróticos, bronquiectasias por tracción y quísticas en TACAR de tórax de los pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 y se encuentran en seguimiento por consultorio externo del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo Junio 2021- septiembre 2021.

- Determinar los metros caminados y saturación mínima alcanzada en el test de caminata de 6 minutos en pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 y se encuentran en seguimiento por consultorio externo del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo Junio 2021- septiembre 2021.

MATERIAL Y MÉTODO

A. Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, prospectivo tipo serie de casos.

B. Población

- **Población de estudio:** todos los pacientes que estuvieron hospitalizados por neumonía por SARS-CoV-2 y se encuentran en seguimiento por consultorio externo del Hospital Cayetano Heredia durante el periodo junio 2021- septiembre 2021.

Criterios de inclusión

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Pacientes diagnosticados con neumonía por COVID-19 por prueba molecular o antigénica positivo o presencia de IgM – IgG en prueba serológica.
- Pacientes que acuden a control a la semana posterior del alta entre 20 de junio al 20 septiembre del 2021.
- Pacientes que cuenten con Seguro Integral de Salud (SIS)

- Paciente que cuenten con TACAR a los 6 meses desde el inicio de síntomas y luego a los 6 meses subsiguientes.

Criterios de exclusión

- Paciente que no tengan disponibilidad de TACAR de tórax por SIS

C. Muestra:

Unidades de análisis y de muestreo:

Pacientes diagnosticada con neumonía por COVID-19 por prueba molecular o antigénica positivo o presencia de IgM – IgG en prueba serológica dado de alta del HCH entre el periodo mayo 2021- septiembre 2021. Se espera un aproximado de 50 pacientes al mes, que se basó según las altas registrada en la base de datos del Hospital Cayetano Heredia.

D. Variables

VARIABLES	INDICADORES	VALORES FINALES	TIPO DE VARIABLE	FORMA DE REGISTRO
Edad	Años cumplidos	Años	Numérica discreta	Ficha de recolección de datos
Sexo	Genero	Femenino Masculino	Catagórica nominal	Ficha de recolección de datos
Tiempo de enfermedad	Inicio de síntomas: Fiebre Malestar general Diarrea Cefalea Dolor faríngeo Disnea	Días	Numérica discreta	Ficha de recolección de datos
Infección por COVID 19	Prueba molecular positiva Prueba para antígeno SARS-CoV-2 reactivo Prueba serológica rápida: IgM o IgM+ IgG	SI NO	Cualitativa nominal	Ficha de recolección de datos

<p>Neumonía por COVID-19 severa – SDRA</p>	<p>Severa: signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min, dificultad respiratoria grave o SpO2 < 90% con aire ambiente</p> <p>Crítica: SDRA a la semana siguiente a una lesión clínicamente conocida (Neumonía) o empeoramiento de síntomas. (10)</p>	<p>Grave</p> <p>Críticamente enfermo</p>	<p>Categoría nominal</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>
<p>Enfermedad pulmonar intersticial</p>	<p>Presencia de bandas parenquimatosas, interfaces irregulares, patrón reticular grueso y bronquiectasias por tracción (2).</p>	<p>SI</p> <p>NO</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

E. Procedimientos y técnicas:

Primero se coordinará con los encargados de salas de hospitalización de áreas COVID y No COVID del Hospital Cayetano Heredia para tener la información diaria de los pacientes que son dados de alta con el diagnóstico de ingreso: Neumonía por SARS-COV-2. Los pacientes que son identificados en esta primera etapa deben cumplir con los criterios de inclusión establecidos en este proyecto, se hará el registro de estos pacientes, tomando en cuenta número telefónico. Los pacientes dados de alta serán contralados por consultorio presencial o virtual, donde se coordinará con el servicio de Neumología, Medicina interna y telemonitoreo, para que en dicha cita se firme consentimiento informado, se llene la ficha de recolección de datos y se entregue orden de TEM de tórax, que debe ser efectivizada a los 6 meses y a los 12 meses, a partir del inicio de síntomas. Esta información será recolectada en la ficha de recolección de datos, que serán 2 por paciente captado. Para poder definir los hallazgos encontrados que correspondan a EPID en los tiempos determinados. Tomando en cuenta que el actualmente el Hospital Cayetano Heredia cuenta con tomógrafo computarizado multicorte (128 cortes), los pacientes harán el seguimiento en nuestro hospital, donde será informado por médicos radiólogos con la experticia en fibrosis pulmonar, la cual serán 2 radiólogos, ciegos a las características clínicas del caso, por lo que se registrara los pacientes

con iniciales de su nombre, donde como expertos buscarán de los hallazgos mencionados en la ficha de recolección de datos.

Una vez realizada la tomografía se hará llamada telefónica a los pacientes para dar fecha de segunda cita control ya sea en por consultorio de Neumología, Medicina interna y telemonitoreo. Donde se recolectará los hallazgos en nueva ficha de recolección de datos. Luego de eso se pasará a realizar el informe final.

F. Aspectos éticos del estudio:

El presente proyecto antes de ejecutarse deberá ser aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Hospital Nacional Cayetano Heredia. El participante obtendrá información sobre el proyecto y los objetivos de éste, así firmar consentimiento.

G. Plan de análisis:

Mediante el instrumento o Ficha de Recolección de datos se recopilará la información sobre las variables e indicadores considerados en el estudio. Recolectados los datos se estructurará una base de datos en Excel v. 16 con toda la información de la ficha de datos, luego será procesada en el programa estadístico IBM SPSS STATISTICS Versión 25. Los resultados se presentarán en tablas de una entrada por ser un estudio de tipo descriptivo, acompañados con sus respectivos gráficos, la presentación será de forma numérica y porcentual para su

posterior análisis e interpretación en relación a los objetivos propuestos en el trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Huang R, Zhu L, Xue L, Liu L, Yan X, Wang J, Zhang B, Xu T, Ji F, Zhao Y, Cheng J, Wang Y, Shao H, Hong S, Cao Q, Li C, Zhao XA, Zou L, Sang D, Zhao H, Guan X, Chen X, Shan C, Xia J, Chen Y, Yan X, Wei J, Zhu C, Wu C. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: A retrospective, multi-center study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020 May 8;14.
2. Minhua Yu, MD1, Ying Liu, MD1, Dan Xu, MD1, Rongguo Zhang, MD, PhD2, Lan Lan, MD1, Haibo Xu, MD, PhD. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol* 2020;21(6):746-755.
3. Laura Stephanie Llamosas Falcón. SECUELAS A LARGO PLAZO DE COVID-19. *Revista Española de Salud Pública* 2020;94(1): e1-e4
4. Harrison. Principios de medicina interna. Edición 20.
5. EIRINI VASARMIDI1, ELIZA TSITOURA1, DEMETRIOS A. SPANDIDOS, NIKOLAOS TZANAKIS1 and KATERINA M. ANTONIOU. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE* 20: 2557-2560, 2020
6. Delpino MV, Quarleri J. SARS-CoV-2 Pathogenesis: Imbalance in the Renin-Angiotensin System Favors Lung Fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Jun 12;10:340.

7. MARÍA MOLINA-MOLINA. Secuelas y consecuencias de la COVID 19. *Medicina respiratoria*. 2020, 13 (2): 71-77
8. Francesco Gentile¹, Alberto Aimò^{1,2}, Francesco Forfori³, Giosue Catapano¹, Alberto Clemente¹, Filippo Cademartiri⁴, Michele Emdin^{1,2} and Alberto Giannoni. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *European Journal of Preventive Cardiology* 2020, Vol. 27(13) 1442–1446
9. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, Li Y et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021 Apr;299(1):177-186.
10. Organización Mundial de la Salud 2020. Manejo clínico de la COVID-19. 27 de Mayo 2020. OMS

CRONOGRAMA Y PRESUPUESTO

N°	Actividades	Personas	FEBRERO-				JUNIO 2021-				SEPTIEMBR				NOVIEMBRE-			
1	Planificación y elaboración	INVESTIGA	X	X	X	X												
2	Presentación y aprobación del proyecto	INVESTIGA DOR					X											
3	Recolección de Datos	INVESTIGA DOR					X	X	X	X								
4	Procesamiento y análisis de	INVESTIGA DOR									X	X	X	X				
5	Elaboración del Informe Final	INVESTIGA DOR													X	X	X	X

Descripción	Costo Unitario (S/.)	Cantidad	Costo total (S/.)
Estadístico	200	1	200
Impresión	400	A demanda	400
Recursos técnicos	400	A demanda	400
Material bibliográfico	200	A demanda	200
Papelería	200	A demanda	200
Viajes de estudio	200	A demanda	200
Encuadernado	100	2	200

ANEXOS

Ficha de recolección de datos

6 meses ()

12 meses ()

1. Características epidemiológicas

○ **Nombre del paciente:**

○ **Edad:**

○ **Sexo:**

○ **Antecedentes**

Diabetes ()

HTA ()

Asma ()

2. Características clínicas

○ **Neumonía severa ()**

FR mayor a 30rpm, SatO2 menor de 90 % Fio2 21%, requerimiento oxigenatorio

○ **Críticamente enfermo ()**

ARDS ()

ventilación mecánica ()

3. Uso de oxígeno domiciliario

Si ()

No ()

4. Enfermedad pulmonar intersticial difusa

Si ()

No ()

Porcentaje afectado:

Hallazgos encontrados:

Vidrio deslustrado () bronquiectasia de tracción () tractos fibroticos()

Consolidado () interfaz irregular ()

5. Test de caminata

Meta alcanzada: