



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

Factores asociados a la prevalencia de fibrosis pulmonar al alta hospitalaria por COVID-19. Una revisión sistemática

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**

Médico Cirujano

**AUTOR:**

Narro Baltazar, Diego Santiago (orcid.org/0000-0002-2965-5719)

**ASESOR:**

Dr. Tresierra Ayala, Miguel Angel (orcid.org/0000-0003-2351-527X)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Enfermedades no Transmisibles

**LÍNEA DE RESPONSABILIDAD SOCIAL UNIVERSITARIA:**

Promoción de la salud, nutrición y salud alimentaria

**TRUJILLO – PERÚ**

**2022**

## **DEDICATORIA**

A mi madre por acompañarme en este camino de vida, inculcándome sus buenos valores y enseñanzas que conformaron los pilares para el alcance de esta etapa y meta en mi formación.

A mis hermanas, por su apoyo y cariño que convierten en alegría cada momento y tiempo compartido.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres por su esfuerzo, sacrificio y apoyo al alcance de esta meta. A mis tíos por su apoyo incondicional.

A mis pocos amigos por su amistad y buenos momentos compartidos dentro y fuera de nuestra casa de estudios.

A mis docentes por sus buenas enseñanzas en este proceso de formación que fueron necesarios para el alcance de esta meta anhelada.

A mi asesor Dr. Tresierra Ayala Miguel Ángel, por su exigencia y sabias enseñanzas que condujeron al desarrollo y finalización de esta investigación.

## Índice de contenidos

### CARÁTULA

DEDICATORIA.....	ii
AGRADECIMIENTO.....	iii
RESUMEN.....	v
ABSTRACT.....	vi
I. INTRODUCCIÓN: .....	1
II. MARCO TEÓRICO: .....	2
III. MÉTODO.....	4
3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN: .....	5
3.2. BUSQUEDA DE ARTÍCULOS.....	5
3.3. CRITERIO DE SELECCIÓN .....	5
3.4. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD: .....	6
IV. RESULTADOS: .....	9
V. DISCUSIÓN .....	15
VI. CONCLUSIONES: .....	16
VII. RECOMENDACIONES:.....	17
REFERENCIAS.....	18
ANEXOS: .....	22

## RESUMEN

La fibrosis pulmonar es una secuela emergente producido por COVID-19, su prevalencia global aún no se conoce, se estima que un tercio de los pacientes afectados por COVID padecerán de fibrosis pulmonar. La presente revisión sistemático tiene como **objetivo** identificar los factores asociados a la prevalencia de fibrosis pulmonar al alta hospitalaria por COVID-19. **Método:** Se realizo una búsqueda específica en 04 bases de datos, se eliminaron duplicados, la primera selección se examinaron por título y resúmenes, el segundo a texto completo para ser sistematizados y analizados de forma individual, el proceso se graficó con el método prisma, se destinaron criterios de inclusión a los artículos elegidos, como **resultado** se obtuvo 05 estudios de cohorte, 03 de casos y controles con bajo riesgo de sesgo por escala (NOS) y 02 estudios transversales analíticos evaluado por JBI Critical appraisal checklist, más de 25% de los pacientes presentaron fibrosis pulmonar, la edad avanzada fue el grupo con más presencia de fibrosis seguida del sexo masculino, el tabaquismo tiene relación con fibrosis y las comorbilidades más presentes fueron Hipertensión arterial seguida de DM. Se **concluye** que los factores asociados fueron; la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión arterial y DM, la obesidad no guarda relación con fibrosis pulmonar. Se necesitan mas estudios controlados para determinar las asociaciones.

Palabras clave: COVID-19, fibrosis pulmonar, edad, género, diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo.

## ABSTRACT

Pulmonary fibrosis is an emerging sequel produced by COVID-19, its global prevalence is not yet known, it is estimated that one third of patients affected by COVID will suffer from pulmonary fibrosis. The **objective** of this systematic review is to identify the factors associated with the prevalence of pulmonary fibrosis at hospital discharge due to COVID-19. **Method:** A specific search was carried out in 04 databases, duplicates were eliminated, the first selection was examined by title and abstracts, the second full text to be systematized and analyzed individually, the process was graphed with the prism method, Inclusion criteria were assigned to the chosen articles, as a **result** 05 cohort studies were obtained, 03 case-control studies with low risk of bias by scale (NOS) and 02 analytical cross-sectional studies evaluated by JBI Critical appraisal checklist, more than 25% of the patients presented pulmonary fibrosis, advanced age was the group with the greatest presence of fibrosis followed by the male sex, smoking is related to fibrosis and the most present comorbidities were arterial hypertension followed by DM. **It is concluded** that the associated factors were; advanced age, male sex, arterial hypertension and DM, obesity is not related to pulmonary fibrosis. More controlled studies are needed to determine the associations.

Keywords: COVID-19, Pulmonary Fibroses, Age Distributions, Diabetes Mellitus, High Blood Pressures, Obesity, Smoking

## I. INTRODUCCIÓN:

La reciente pandemia ocasionada por el SAR-Cov-2 entidad causante del síndrome de dificultad respiratoria aguda SDRA, es un estado potencialmente mortal por la agresividad de las complicaciones pulmonares que pueden desarrollar <sup>1</sup> La fibrosis pulmonar es la complicación y secuela emergente más común que deja la enfermedad por COVID-19<sup>2,3</sup> . La prevalencia global aún permanece sin conocerse bien <sup>2</sup> .

La neumonía viral es una causa potencial de fibrosis pulmonar, su riesgo aumenta hasta un 20% de desarrollarlo<sup>3</sup>. Los eventos patogénicos desencadenantes se conocen parcialmente, lo más estudiado hasta el momento son los efectos del receptor ACE2 <sup>2</sup>. Las lesiones fibróticas son el resultado final de cambios histológicos que se desarrolla en el periodo de fase aguda de la infección<sup>2</sup> de momento aún no hay medidas preventivas o de tratamiento definitivos aceptadas para esta afección. se atribuye a mayor riesgo de fibrosis en pacientes añosos y aquellos que hayan necesitado soporte ventilatorio.

La infección por SARS-CoV-2 produce fibrosis pulmonar por mecanismos que inducen la proliferación de fibroblastos y acumulación de colágeno en el tejido pulmonar<sup>4, 5</sup>.

Se estima que hasta un tercio de los pacientes afectados por COVID grave presentarán cambios fibróticos posterior al alta hospitalaria, con mayor probabilidad de desarrollarlo en pacientes fumadores y alcohólicos cuyo efecto determinan en la progresión y aumento en el riesgo de desarrollarlo<sup>1</sup>.

La edad de los pacientes y el uso prolongada de ventilador mecánico pueden condicionar al desarrollo de fibrosis pulmonar a largo tiempo y producir limitaciones en su función respiratoria, de tal manera que resulta perjudicial y limitante en la condición de vida de dichos pacientes<sup>6</sup>. Estudios señalan que los adultos mayores afectados por el COVID-19 y que hayan requerido de ventilación mecánica asistida con cuidado en UCI tienen mayor riesgo de desarrollar cambios fibróticos en sus pulmones<sup>7</sup>.

No se sabe con exactitud en qué momento se dan los cambios fibróticos pulmonares, sin embargo, en reportes de casos se ve que el desarrollo de lesiones fibróticas inicia después de un mes de empezar los síntomas pese al manejo con corticoides<sup>8</sup>. Incluso la aparición de fibrosis puede darse meses después del alta hospitalaria por COVID-19 y prolongarse por un tiempo largo y por factores poco conocidos puede resolverse o progresar hasta el deterioro respiratorio, como es en el caso de estudios que reportan la presencia de lesiones fibróticas hasta seis meses después del seguimiento e incluso daño en la función respiratoria<sup>9</sup>. Se

estima que hasta un tercio de los pacientes sobreviviente por COVID-19 luego de seis meses tienen cambios fibrótico pese al alta hospitalaria y el tiempo de recuperación<sup>10</sup>.

Claro está la influencia de factores que van determinar a la progresión o resoluciones de esta entidad en los pacientes recuperados por COVID-19, la identificación de estos factores puede resultar beneficioso para intervenciones preventivas que podría reducir su progresión<sup>11, 12</sup>.

Por lo expuesto anteriormente el problema de investigación planteado es **¿Qué factores se asocian a la prevalencia de fibrosis pulmonar al alta hospitalaria por COVID-19?**

Considerando que los cambios fibróticos pulmonares pueden desarrollar desde la fase aguda de la enfermedad y persistir a largo plazo por la influencia de diferentes factores, que son las variables a estudiar en esta investigación, para ello se contara con evidencia de registro en seguimiento de los cambios fibróticos después del alta hospitalaria, por ende el objetivo principal es identificar qué factores se asocian a la fibrosis pulmonar al alta hospitalaria por COVID-19 y para responder dicho objetivo se plantea los siguientes objetivos específicos: identificar características sociodemográficas, comorbilidades presentes, características del alta hospitalaria por COVID-19.

La identificación de dichos factores permitirá a desarrollar y a contribuir a un abordaje preventivo y de rehabilitación en dichos pacientes afectados por esta entidad como secuelas de la enfermedad por COVID-19, de esta manera se espera que este estudio contribuya a tomar acciones preventivas para reducir la progresión de esta secuela.

## **II. MARCO TEÓRICO:**

Fibrosis pulmonar es una enfermedad que afecta al intersticio del pulmón de curso crónico, caracterizado por inflamación y cambios de la arquitectura del tejido pulmonar<sup>12</sup>. Esta entidad paso a ser la secuela emergente más común de la neumonía por COVID-19<sup>13</sup> y se estima que hasta un 1/3 de los pacientes hospitalizados por COVID padecen de fibrosis pulmonar<sup>14</sup>.

La respuesta fibrótica a la infección es un cambio anormal de cicatrización, resultado de una inflamación y un proceso fibroproliferativo que promueven el depósito de fibrina<sup>15</sup>, de manera características ocasiona daño endotelial y alveolar difuso que inicia en aumento de la permeabilidad y edema pulmonar<sup>15</sup>

Se sabe que el SAR-CoV-2 invade a su célula huésped a través de su proteína S "Spiga" al fusionarse con su receptor ACE2; luego de invadir a su célula huésped el virus inicia su replicación terminando en la diseminación con la muerte celular<sup>16</sup>.

El ACE2 se encarga de la conversión de la angiotensina II a angiotensina 1-7 péptido que regula funciones cardiovasculares; ACE2 al estar ocupado por el virus ocasiona un aumento de la angiotensina II, esta ejerce cambios fibróticos



al aumentar diversos mediadores como son; el factor de crecimiento transformante de citocinas pro fibrosis  $\beta$  (TGF- $\beta$ 1) que inicia la proliferación de fibroblastos en miofibroblastos y el acumulo exógeno de colágeno<sup>16,17</sup>. Hay dos fenotipos de fibrosis pulmonar por COVID-19 el primero caracterizado por el síndrome de dificultad respiratoria aguda, que destaca un patrón histológico de daño alveolar difuso fibrótico junto a una fase exudativa con acumulación de fibrina plasmática que infiltra el intersticio y forma membranas hialinas; seguidamente de una fase proliferativa con gran proliferación fibroblásticas y miofibroblásticas con notable acumulación de matriz extracelular<sup>18</sup>. El segundo fenotipo es caracterizado por los propios cambios fibrótico ya establecidos post COVID luego de la fase aguda, en lo cual el diagnóstico es clínico radiológico<sup>18</sup>.

Otras infecciones virales diferentes a COVID-19 pueden aumentar el riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar<sup>19</sup> como causa de una exacerbación aguda, un pulmón envejecido por la edad durante la infección viral aguda es susceptible a cambios fibróticos; de tal manera la infección viral puede ser un factor de riesgo potencial y más por COVID-19 por ser un virus respiratorio<sup>19</sup>.

El diagnóstico de infección por COVID-19 reúne tanto criterios clínicos como epidemiológicos, apoyado por técnicas de laboratorio que identifican el virus<sup>20</sup>.

Estos son y deben cumplir con antecedentes epidemiológicos como son, viaje o residencia en la ciudad de Wuhan y áreas circundantes, u otras comunidades donde se hayan informado casos de COVID-19 en los últimos 14 días antes del inicio de los síntomas<sup>20</sup>; antecedentes de contacto con casos de SARS-CoV-2 (con prueba de ácido nucleico positiva)<sup>20</sup>, historial de contacto con pacientes con fiebre o síntomas respiratorios en comunidades donde se haya informado casos positivos por COVID-19 en los últimos 14 días antes del inicio de los síntomas<sup>20</sup>.

O bien antecedentes de contacto con casos confirmados ( $\geq 2$  casos con temperatura mayor a  $>37^\circ$  o síntomas respiratorios ocurridos dentro de dos semanas en áreas pequeñas, como el hogar, oficinas, la clase de la escuela<sup>20</sup>.

Las manifestaciones clínicas de COVID-19 son las siguientes; fiebre, síntomas respiratorios en su forma leve a grave, hallazgos radiológicos compatibles, alteraciones de laboratorio como un recuentos totales de glóbulos blancos que muestran recuentos de linfocitos normales, disminuido o reducido en la etapa de inicio temprano<sup>20</sup>.

Fibrosis pulmonar debe sospecharse en un paciente con síntomas de cansancio al esfuerzo que eventualmente es progresivo, crépitos secos en la auscultación característicamente de tipo velcro, caída de los parámetros respiratorios CVF, TLC y coeficiente VEF1/CVF  $>0,8$  que no están atribuidos a otras causas<sup>21</sup>.

Eventualmente hay una alta frecuencia de síntomas respiratorios tras el alta de COVID-19 como es la disnea, presente en una prevalencia del 42% a los 60 a

100 días de seguimiento<sup>22</sup> y por ello es un potencial factor en cuenta en el desarrollo de fibrosis pulmonar<sup>23</sup>.

Un tercio de los pacientes que hayan padecido COVID-19 presentan fibrosis pulmonar como consecuencia acorto plazo de la neumonía por SARS-CoV-2<sup>12</sup> y de los cuales hasta un 6.7% presentan un grado moderado a grave y un DELCO alterado, dichas lesiones guardan relación con el cuadro clínico, índices radiológicos y alteraciones laboratoriales.

Oros estudios sugieren que fibrosis pulmonar es más evidente en la fase avanzada de la enfermedad por COVID-19, presente a los 8 a 14 días después del inicio de los síntomas que en la fase temprana inferior a los 7 días, de los cuales hay cambios fibróticos hasta en 33.9% de los pacientes y en otros 56.6% presentan estrías fibróticas, así como alteraciones laboratoriales como niveles de proteína C reactiva elevadas y disminución del recuento de linfocitos<sup>24</sup>.

El 86.87% de los pacientes afectados por COVID-19 pueden presentar cambios fibróticos en los primeros 30 días<sup>25</sup> de haber adquirido la enfermedad, los hallazgos son evidentes en los controles por TAC pulmonar durante el transcurso de la recuperación y alta hospitalaria por COVID-19; incluso las lesiones fibróticas son persistentes a un tiempo más prolongado estando presente a los 31-60 días 74.40%, 61 a 90 días 79.56%, 91 a 120 días 68.12% y pasados los 120 días más del 62.03%<sup>25</sup>. Un estudio de cohorte aporta que las anomalías fibróticas pulmonares son persistentes hasta las cuatro meses del alta por COVID, estos patrones fueron comunes en pacientes cuyo estado requirieron de ventilación mecánica a diferencia a los que no, estimándose en un 72 % frente a 20 %<sup>26</sup>, así también revela que el desarrollo de patrones similares a la fibrosis tiene más probabilidades de desarrollarse en pacientes hombres así como puntuaciones altas en Falla Orgánica SOFÁ, niveles altos de LDH y haber recibido tratamiento con esteroides o anti-interleucina 6 , fibrosis se correlaciona con fragilidad, tos y disminución de la función respiratoria<sup>26</sup>. Otro estudio adicional revelan que en aquellos pacientes recuperados tienen un grado de afección en su función respiratoria y menos de la mitad de estos pacientes podrían volver a sus condiciones normal después de los tres meses de recuperación<sup>25</sup>. De tal manera que un deterioro respiratorio interpretado con un DLCO (capacidad de difusión de monóxido de carbono) inferior del 60%, en pacientes afectados por COVID-10 tiene mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar así como un deterioro funcional definido con un puntaje PASB<11<sup>27</sup>.

Otro estudio con un control temporal similar de la evolución de lesiones tipo fibróticas en pacientes al alta por COVID, revela que el 40% de pacientes que padecieron COVID-19 tienen anomalías intersticiales persistentes a los dos meses del primer control<sup>28</sup>, subgrupos pueden alcanzar las resoluciones de los cambios fibróticos a los 8 a 9 meses de seguimiento<sup>28</sup>.

### **III. MÉTODO**

### **3.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN:**

Tipo de investigación: Revisión sistemática, conducido siguiendo la guía PRISMA y las recomendaciones del Manual Cochrane como referencias para su elaboración. El protocolo fue registrado en la plataforma PROSPERO con ID 368614, previamente a la ejecución del estudio.

Para el desarrollo, se identificaron los siguientes componentes PECR:

- a. Participantes (P): Usuarios de los servicios de salud, sobrevivientes de COVID-19 diagnosticados por técnica molecular PCR.
- b. Exposición (E): Edad > 60 años, sexo masculino, tabaquismo (+), obesidad (+), diabetes mellitus (+), hipertensión arterial (+).
- c. Comparación (C): Edad < 60 años, sexo femenino, tabaquismo (-), obesidad (-), diabetes mellitus (-), hipertensión arterial (-).
- d. Resultado (R): Ocurrencia de fibrosis pulmonar de algún grado

### **3.2. BUSQUEDA DE ARTÍCULOS**

Como estrategia de búsqueda se tomó como base, los términos MeSH relevantes para dar respuesta al cuestionamiento, generando con esos términos en inglés, algoritmos de búsqueda genéricos ajustados a título, resumen y abstract, para luego en cada uno de los buscadores correspondientes a PubMed, Scopus, Proquest y Web of Science, se construyeron algoritmos de búsqueda específicos para cada una de estas bases de datos, descrito en la tabla 1.

### **CRITERIO DE SELECCIÓN**

Una vez obtenidos los artículos se elaboró una base de datos con campos similares, para cada base de datos y se procedió a aplicar los siguientes criterios de selección:

Inclusión:

- a. Estudios que aborden los componentes PECR.

Exclusión:

- a. Publicaciones que no reporten diseño o método de estudio (Correspondencia), resúmenes extendidos, presentaciones, notas claves, capítulos de libros, libros, publicaciones in extenso inaccesibles.
- b. Artículos en idioma cuya traducción se encuentren dificultades o no se pueda garantizar corrección gramatical.

c. Artículos duplicados.

d. Estudios en los que no se haga comparación de grupos, con diseño de investigación que difieran de los transversal correlacional, cohorte o caso-controles.

Depurando así los hallazgos iniciales y procediendo a la lectura completa de los estudios relevantes para, posteriormente, realizar la evaluación de calidad.

### 3.3. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD:

La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se evaluó utilizando la herramienta The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para los estudios de cohorte y casos controles, en estudios transversales se usó JBI Critical appraisal checklist (<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>). La evaluación se realizó por dos autores de la revisión.

### ALGORITMO GENÉRICO:

Se elaboró una fórmula de búsqueda electrónica avanzada, utilizando operadores booleanos AND, OR y NOT en combinación de términos Mesh y términos libres en idioma inglés; (((Pulmonary Fibroses) OR (Pulmonary Fibroses)),((COVID 19) OR (SARS-CoV-2 Infection))), ((Age Distributions) OR (Distribution, Age), ((sex) OR (gender)), (((Smoking Habit) OR (Smoking Habits)), AND (((Obesity, Abdominal) OR (Obesity, Morbid)) OR (Obesity)), Diabetes Mellitus), ((Blood Pressure, High) OR (High Blood Pressures)).

Tabla 1 ALGORITMO DE BÚSQUEDA

WEB OF SCIENCE	((ALL=(Pulmonary Fibroses)) OR ALL=(Fibroses, Pulmonary)) OR ALL=(Fibrosis, Pulmonary) AND ((ALL=(COVID 19)) OR ALL=(SARS-CoV-2 Infection)) OR ALL=(Infection, SARS-CoV-2) AND ((ALL=(Age Distributions)) OR ALL=(Distribution, Age)) AND ((ALL=(Pulmonary Fibroses)) OR ALL=(Fibroses, Pulmonary)) AND ((ALL=(COVID 19)) OR ALL=(SARS-CoV-2 Infection)) OR ALL=(Infection, SARS-CoV-2) AND (ALL=(sex)) OR ALL=(gender), ((ALL=(Pulmonary Fibroses)) OR
----------------	---

	<p>ALL=(Fibroses, Pulmonary)) OR  ALL=(Fibrosis, Pulmonary) AND  ((ALL=(COVID 19)) OR ALL=(SARS-CoV-2  Infection)) OR ALL=(Infection, SARS-CoV-2)  AND (((ALL=(Smoking Behaviors)) OR  ALL=(Behavior, Smoking)) OR  ALL=(Behaviors, Smoking)) OR  ALL=(Smoking Habit), ((ALL=(Pulmonary  Fibroses)) OR ALL=(Fibroses, Pulmonary))  OR ALL=(Fibrosis, Pulmonary) AND  ((ALL=(COVID 19)) OR ALL=(SARS-CoV-2  Infection)) OR ALL=(Infection, SARS-CoV-2)  AND ((ALL=(Diabetes Insipidus)) OR  ALL=(Diet, Diabetic)) OR ALL=(Diabetes  Mellitus), ((ALL=(Pulmonary Fibroses)) OR  ALL=(Fibroses, Pulmonary)) OR  ALL=(Fibrosis, Pulmonary) AND  ((ALL=(COVID 19)) OR ALL=(SARS-CoV-2  Infection)) OR ALL=(Infection, SARS-CoV-2)  AND ((ALL=(Obesity, Abdominal)) OR  ALL=(Obesity, Morbid)) OR ALL=(Obesity),  ((ALL=(Pulmonary Fibroses)) OR  ALL=(Fibroses, Pulmonary)) OR  ALL=(Fibrosis, Pulmonary) AND  ((ALL=(COVID 19)) OR ALL=(SARS-CoV-2  Infection)) OR ALL=(Infection, SARS-CoV-2)  AND ((ALL=(Blood Pressure, High)) OR  ALL=(Blood Pressures, High)) OR ALL=(High  Blood Pressure).</p>
<p>PUBMED</p>	<p>((Pulmonary Fibroses) OR (Pulmonary  Fibroses)) AND ((COVID 19) OR (SARS-  CoV-2 Infection))) AND ((Age Distributions)  OR (Distribution, Age)), ((Pulmonary  Fibroses) OR (Pulmonary Fibroses)) AND  ((COVID 19) OR (SARS-CoV-2 Infection)))  AND ((sex) OR (gender)), ((Pulmonary  Fibroses) OR (Pulmonary Fibroses)) AND  ((COVID 19) OR (SARS-CoV-2 Infection)))  AND (((Smoking Habit) OR (Habits,  Smoking)) OR (Smoking Habits)),  ((Pulmonary Fibroses) OR (Pulmonary  Fibroses)) AND ((COVID 19) OR (SARS-  CoV-2 Infection))) AND (((Obesity,  Abdominal) OR (Obesity, Morbid)) OR  (Obesity)), ((Pulmonary Fibroses) OR  (Pulmonary Fibroses)) AND ((COVID 19) OR  (SARS-CoV-2 Infection))) AND (Diabetes  Mellitus), ((Pulmonary Fibroses) OR  (Pulmonary Fibroses)) AND ((COVID 19) OR  (SARS-CoV-2 Infection))) AND ((Blood</p>

	Pressure, High) OR (High Blood Pressures))
PROQUEST CORONAVIRUS RESEARCHDATABASE	((noft(Pulmonary Fibroses) OR noft(Fibroses, Pulmonary)) AND PEER(yes)) AND ((noft(COVID 19) OR noft(SARS-CoV-2 Infection)) AND PEER(yes)) AND ((noft(Age Distributions) OR noft(Distribution, Age)) AND PEER(yes)), ((noft(Pulmonary Fibroses) OR noft(Fibroses, Pulmonary)) AND PEER(yes)) AND ((noft(COVID 19) OR noft(SARS-CoV-2 Infection)) AND PEER(yes)) AND ((noft(Sex) OR noft(gender)) AND PEER(yes)), ((noft(Pulmonary Fibroses) OR noft(Fibroses, Pulmonary)) AND PEER(yes)) AND ((noft(COVID 19) OR noft(SARS-CoV-2 Infection)) AND PEER(yes)) AND ((noft(Smoking Behaviors) OR noft(Smoking)) AND PEER(yes)), ((noft(Pulmonary Fibroses) OR noft(Fibroses, Pulmonary)) AND PEER(yes)) AND ((noft(COVID 19) OR noft(SARS-CoV-2 Infection)) AND PEER(yes)) AND ((noft(Obesity) OR noft(Obesity, Abdominal)) AND PEER(yes)), ((noft(Pulmonary Fibroses) OR noft(Fibroses, Pulmonary)) AND PEER(yes)) AND ((noft(COVID 19) OR noft(SARS-CoV-2 Infection)) AND PEER(yes)) AND ((noft(diabetes mellitus) OR noft(Diabetes Mellitus, Type 2)) AND PEER(yes)), ((noft(Pulmonary Fibroses) OR noft(Fibroses, Pulmonary)) AND PEER(yes)) AND ((noft(COVID 19) OR noft(SARS-CoV-2 Infection)) AND PEER(yes)) AND ((noft(Blood Pressure, High) OR noft(Blood Pressures, High) OR noft(High Blood Pressures)) AND PEER(yes))
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY ( pulmonary AND fibrosis AND due AND to AND covid 19 ) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH ( age AND distributions OR distribution, AND age ), TITLE-ABS-KEY ( pulmonary AND fibrosis AND due AND to AND COVID 19 ) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH ( sex ), TITLE-ABS-KEY ( pulmonary AND fibrosis AND due AND to AND COVID 19 ) AND TITLE-ABS-

	<p>KEY-AUTH ( blood AND pressure, AND high OR high AND blood AND pressures ), TITLE-ABS-KEY(pulmonary fibrosis due to COVID 19) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH(Diabetes Insipidus OR Diabetes Mellitus), TITLE-ABS-KEY(pulmonary fibrosis due to COVID 19) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH(Smoking Behaviors OR Habit, Smoking), TITLE-ABS-KEY(pulmonary fibrosis due to COVID 19) AND TITLE-ABS-KEY-AUTH(Obesity).</p>
--	--

Se elaboró una base datos con la información recolectada.

Para la selección de los artículos se empleó la herramienta Rayyan de acceso libre que aceleró la selección de resúmenes y títulos. Con ello, se inició el primer tamizaje de documentos útiles para la revisión propuesta, proceso que se realizó por dos personas (el autor de la tesis y un par estudiantil)

Se contó con dos revisores independientes no relacionados entre sí, quienes se encargaron de buscar y seleccionar los artículos incluidos en el presente trabajo. En esta fase de revisión se seleccionaron los artículos por título y resumen; luego se hizo una revisión a texto completo, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad. Lo realizado en estas dos fases se plasmó en el flujograma PRISMA.

### **3.4. METODO DE ANALISIS DE DATOS:**

El análisis de los datos recolectados se procesó estadísticamente con ayuda de una aplicación de Cochrane de acceso libre que permitirá clasificar y organizar mediante tablas considerando el objetivo de estudio de cada documento, así como; método de estudio, lugar, resultados y referencias publicadas que hayan sido encontradas en las bases datos.

En caso se disponga de estudios poblacionales, la prevalencia se obtendrá utilizando un modelo de efectos aleatorios. De lo contrario, se siguió un enfoque de síntesis cualitativo. Para el estudio de factores asociados a la fibrosis pulmonar en pacientes con alta por COVID-19 se siguió con un enfoque de síntesis cualitativo para la presentación de resultados.

### **3.5. ASPECTOS ÉTICOS:**

Se trabajó con fuente secundaria garantizando la autoría de cada una de las investigaciones realizadas y recopiladas, el protocolo de investigación fue eximido de revisión ética.

## **IV. RESULTADOS:**

Se realizó una búsqueda sistemática en las cuatro bases de datos arrojando un total de 631 estudios con potencial relevancia, antes de

continuar con la selección se eliminaron 112 textos duplicados. Se analizaron por títulos y resúmenes 519 artículos en el primer tamizaje de los cuales fueron excluidos por irrelevancia 486 artículos, obteniendo 33 artículos de contenido relevante para el análisis a texto completo. Como resultado de la lectura a texto completo se evaluó minuciosamente y excluyeron 23 artículos que no cumplieron criterios de elegibilidad por lo cual no mostraron relación con las variables a estudiar y metodología no fue clara, obteniendo 10 artículos que se incluyeron en la síntesis de selección, seguidamente se inició la evaluación en busca de sesgo. El flujo de la sistematización de los estudios es verificable en el gráfico 1.

La evaluación de riesgo de sesgo se identificó cinco estudios de cohorte, cuatro fueron de bajo riesgo y uno de riesgo moderado, tres estudios de casos controles de bajo riesgo fueron evaluados por The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) verificable en la tabla 1. También se evaluaron dos estudios transversales con JBI Critical appraisal checklist, se excluyó uno<sup>29</sup> por baja calidad.

GRAFICO 1 DIAGRAMA DE FLUJO DE SISTEMATIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS

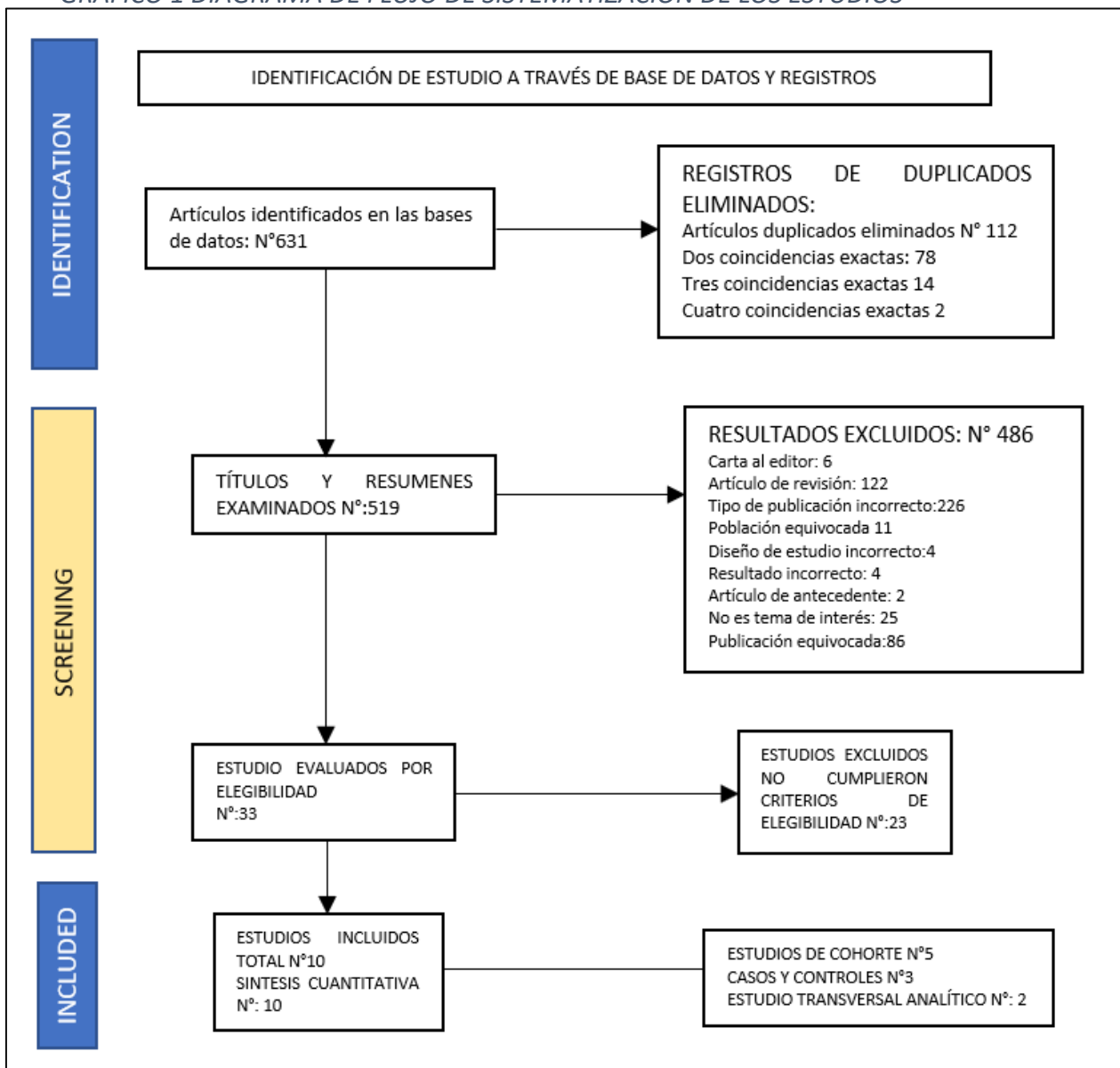




Tabla 2 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES INCLUIDOS

CC: Casos y Controles, C: Estudio de Cohorte

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	SELECCIÓN				COMPARABILIDAD	EXPOSICIÓN			PUNTAJE FINAL	
		1	2	3	4		1	2	3		
Siyao Du, Si Gao <sup>30</sup> (2020)	C	*	_	*	*	*	*	_	*	3, 1, 2	BAJO
Damiano Caruso <sup>31</sup> (2021)	C	_	*	*	*	*	*	*	*	3, 1, 3	BAJO
Rabab Y. Tamer G <sup>32</sup> (2021)	C	*	*	_	*	*	_	*	*	3, 1, 3	BAJO
Xiaoyu Han <sup>9</sup> (2021)	C	*	_	*	*	**	*	*	*	3, 2, 3	BAJO
Julia Tarraso <sup>33</sup> (2022)	C	_	_	*	*	*	*	*	*	2,1,3	MODERADO
Ozlem D. Derya. K <sup>34</sup> . (2022)	CC	_	*	*	*	*	_	*	*	3, 1, 3	BAJO
Maurizio Marvisi <sup>35</sup> (2020)	CC	*	*	*	*	*	_	*	*	4, 1, 3	BAJO
Shereen Farghaly <sup>36</sup> (2022)	CC	*	*	*	*	**	*	_	*	4, 2, 3	BAJO

Tabla 3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS ANALÍTICOS INCLUIDOS

TIPO DE ESTUDIO	AUTOR AÑO	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	TOTAL
	Mahesh Kumar <sup>29</sup> . Et al (2022)	SI	Unclear	Not applicable	Unclear	Not applicable	Not applicable	SI	SI	3/8
ESTUDIO TRANSVERSAL ANALÍTICO	Rasha Mostafa. Et al <sup>37</sup> (2021)	SI	SI	SI	SI	Unclear	SI	SI	SI	7/8

CRACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS: Se realizaron dos estudios en China<sup>30</sup>, dos en Italia<sup>35, 31</sup>, dos en Egipto<sup>37, 32</sup> y uno en cada países de Arabia Saudita<sup>36</sup>, Turquía<sup>34</sup>, India<sup>29</sup> y España<sup>33</sup>. El periodo de seguimiento de todos los estudios incluidos fue de >2 semanas y < 6 meses, dos estudios no informan seguimiento<sup>34, 29</sup> y las muestras tenían edades iniciales de >18 años. El número de pacientes incluidos varían desde 147 a 210 pacientes, todos los pacientes fueron diagnosticados con COVID 19 con técnica molecular PCR. La fibrosis pulmonar se informó a través de Tomografía de tórax. Todos los estudios se desarrollaron en entorno hospitalario y todos se publicaron entre 2020 y 2022.

SÍNTESIS: se realizaron cinco estudios de cohorte<sup>30,31,9,33</sup>, tres casos y controles<sup>34,35,36</sup> conformado por 202 casos y 1761 controles, dos transversales<sup>29, 37</sup> uno excluido<sup>29</sup> por baja calidad. Los estudios reflejan un total de 640 pacientes con fibrosis pulmonar, registrando una proporción de fibrosis desde más de 25% de los pacientes, la edad avanzada fue el grupo con más presencia de fibrosis pulmonar seguida del sexo masculino.

El tabaquismo está relacionado a desarrollo de fibrosis pulmonar<sup>34, 35, 36, 31, 9, 33, 37</sup>, entre las comorbilidades más presentes en pacientes con fibrosis esta hipertensión arterial seguida de la DM, solo un estudio informa casos de fibrosis en pacientes con obesidad<sup>36</sup>. Los resultados se especifican en la tabla 3.

Tabla 4 SISTEMATIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

SISTEMATIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS																				
AUTOR	PAIS	TIP O	AÑO	POBLACIÓN Y CARACTERISTICA DE ESTUDIO	N° PACIENT ES CASOS/C ONTROL ES	EDAD	CRITER IOS DX	PACIENTES CON FIBROSIS	EDAD		GÉNERO		TABAQUISMO		OBESIDAD		DIABETES MELLITUS		HIPERTENSIÓN	
									>60	<60	M	F	CON	SIN	CON	SIN	CON	SIN	CON	SIN
Ozlem D. Derya K <sup>34</sup>	Turquia	CC	2022	Pacientes >18 años con PCR positivo entre 03/2020 a 02/2021 evaluados por TC, estadística descriptiva, correlación person y valor p<0,05 se consideró significativo	147/1662 TOTAL: 1809	63	Confirmación por PCR, TAC	147 (100%)	103	44 C.Person n -0.397 Sig: 0.024	84 C. Person: 0.230 Sig.: 0.005	63	60 C. Person: 0.302 Sig: 0.01	87	—	—	—	—	64 C. Person: 0.270 Sig: 0.04	83
Maurizio. M Francesco o M <sup>35</sup>	Italia	CC	2020	Pacientes adultos con PCR positivo, evaluados por TC de tórax, valor p<0,05 se tomó como significativo y las variables continuas se compararon con la prueba U	23/67 TOTAL: 90	75-61	Confirmación por PCR, TAC	23(25%)	23/23 p<0.0 01	0	15/23	8./23	14 /23 p<0,001	9/23	—	—	8 /23p<0, 001	15/23	11 /23 p<0,001	12./23
Shereen F. Mohamed B. <sup>36</sup>	Arabia Saudita	CC	2022	Pacientes adultos con PCR positivo evaluados con TC de tórax, analizados por estadística descriptiva, chi cuadrado, correlación person, IC del 95% y p<0.05 se consideró significativo	32/32 TOTAL: 64	59 ± 13,7	Confirmación por PCR, TAC	64 (100%)	28/64	35/64	46/64(71 ,9%)	18/64 (28,1%)	12/64(2 0,0)	40/64 (66,7%)	27/64 (42,2%)	37/64 (57,8%)	42/64 (65,6%)	22/64 (34,4%)	42/64 (65,6%)	22/64 (34,4%)
Siyao Du, Si Gao <sup>30</sup>	China	C	2020	Pacientes adultos recuperado por COVID-19, todos se sometieron a TAC a 1 a 3 días después de la segunda PCR negativo, El valor p <0,05 se consideró significativo	125	48 +/-13	Confirmación por PCR, TAC	53 (68%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Damiano C <sup>31</sup>	Italia	C	2021	Pacientes adultos fueron evaluados por TC de seguimiento, se analizaron con estadística descriptiva, chi cuadrado y se tomó valor de p<0.05 como significativo	118	65 ± 12	Confirmación por PCR, TAC	85/118 (72%)	p<0,001	56/118	62/118	24/118(20%)	94 (79.6)	11/118 (9.3%)	107/118 (90.6%)	40/118 (34%)	78/118(66.1)	
Rabab Y. Tamer G <sup>32</sup>	Egipto	C	2021	Todos los pacientes contaron con TC durante la estancia hospitalaria y al seguimiento, los datos se analizaron con estadística descriptiva, prueba T y U, valor de p<0.05 se consideró significativo	210	53,85±14,84	Confirmación por PCR, TAC	101/210 (48%)	Media DE: 58.81±14.82 t: 4.91 P:<0.001	73 p:0.65	28 p:0.65							
Xiaoyu H. Yanqing F. <sup>9</sup>	China	C	2021	Pacientes adultos se sometieron a una TC de tórax y pruebas de función pulmonar al ingreso y seguimiento, los datos se analizaron con estadística descriptiva, prueba T y U, regresión logística de pasos y valor de p<0.05 se consideró significativo.	114	24–82	Confirmación por PCR, TAC	40/114 (35%)	9/40 p:0,004	31/40	10/40 p:0,41	9/40 p:0,05	31/40	9/40 p:0,01		17/40 p:0,01	23/40	
Julia T. Belen S. <sup>33</sup>	España	C	2022	Conformado por pacientes >18 años con Diagnóstico molecular de COVID-19, 156 se realizó TC a los 12 meses	156	60.5	Confirmación por PCR, TAC	102 (65.3%)		156/156 IC:95%		155/156 IC:95%		156/156 IC:95%		156/156 IC:95%		
Rasha M. Mai B. <sup>37</sup>	Egipto	ETA	2021	Todos los pacientes se realizaron una TC de tórax, el análisis se expresó en porcentaje y gráficos de barras	80	43.2	Confirmación por PCR, TAC	25/80 (31.2%)		13/25	12./25	15./25	10./25	18/25				

## V. DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio es identificar qué factores están asociados a fibrosis pulmonar al alta por COVID-19, hay pocos estudios que informen acerca de estos factores.

Los estudios de esta revisión revelaron la presencia de fibrosis pulmonar post COVID-19 en más del 25%<sup>35</sup> a 68%<sup>30</sup> de los pacientes durante el alta hospitalaria y al seguimiento. Los resultados no guardan semejanzas en las proporciones de fibrosis pulmonar, como es el estudio de Mauricio M. et al.<sup>35</sup> que demuestra la presencia de fibrosis en 23 de 90 pacientes, representado por un 25% del total, a la evaluación con TC de tórax y de seguimiento; a comparación de Ozlem D et al.<sup>34</sup> que solo incluyo a 147 pacientes del total con diagnóstico de fibrosis por TC de tórax, por lo que representa una proporción mayor a 100% especificados por grados de fibrosis 17.7% grado I, 17% grado II, 51.7% grado III y 13.6% grado IV de tal manera que se obtiene un resultado sobrestimado del total real. Por otro lado, otros estudios que incluyeron en sus análisis a toda su población total, partiendo desde una población menor que va desde 80 a 210 pacientes, reflejan un proporción de fibrosis en asenso partiendo de 31.2%<sup>37</sup> a 72%<sup>31</sup>. Por ende, una población menor de estudio, solo la inclusión de pacientes con fibrosis pulmonar del total real, el mal seguimiento con técnicas de imagen, así como la disponibilidad del paciente pueden hacer reflejar resultados alejado de lo óptimo.

Entre los factores que pueden estar asociados a fibrosis pulmonar, los resultado sugirieren mayor casos de desarrollo de fibrosis en pacientes > 60 años<sup>34, 35, 30</sup> así también en el estudio de Ozlem et al.<sup>34</sup> refleja a 147 pacientes con fibrosis de los cuales 103 son mayores de 60 años, otro estudio como el de Xiaoyu H et al.<sup>9</sup> representa una similitud, registró 40 pacientes con fibrosis pulmonar de los cuales 31 son mayores de 60 años. De modo que la edad esta correlacionada con el desarrollo de fibrosis en estos pacientes, estudio adicionales también demuestran que el desarrollo de fibrosis es mayor en paciente de edad avanzada<sup>11</sup>, esta mayor afección en este grupo de edad puede estar potenciada a múltiples comorbilidades ya existentes ante la infección por COVID-19, Leuschner et al.<sup>38</sup> demuestra que los pacientes ancianos que tienen fibrosis pulmonar tienen mayor número de comorbilidades frente a pacientes más jóvenes y además muestra una calidad de vida reducida.

El género masculino fue el grupo con mayor casos de fibrosis, un estudio en particular registro que todos los casos de fibrosis eran hombres<sup>33</sup> así mismo Shereen et al.<sup>36</sup> registro más casos de fibrosis en el sexo masculino constituidos por 46 varones de 76 pacientes con fibrosis representando por un 71.9% de los casos lo cual refleja a más de la mitad de la población, Ozlem D et al. determino mayor correlación de fibrosis pulmonar en el sexo masculino de los pacientes afectados por COVID-19 conformado por 84 de 147, así también los datos guardan relación con el estudio de Karuna M et al.<sup>39</sup> que demostró la presencia de mayor casos de fibrosis en pacientes varones afectados por el MERS-CoV misma familia de coronavirus, representado por el 29.2% de

pacientes a lo que permite inferir que el sexo masculino está sujeto a desarrollar fibrosis pulmonar por COVID-19.

En cuanto al tabaquismo se encuentra presente en pacientes que han desarrollado fibrosis pulmonar, en un estudio incluido determino una mayor correlación de tabaquismo con puntuaciones más altas de fibrosis pulmonar a la evaluación por TC de tórax<sup>33</sup>, Abramson et al<sup>40</sup> determino que el fumar tabaco alguna vez se asocia a mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar, estos cambios fibrótico se pueden explicar al efecto directo del tabaco en aumentar la actividad de los fibroblastos a una respuesta enfisematosa y al aumento de metaloproteinasa de matriz<sup>41</sup>, estos efectos también se ve incrementados durante la infección por COVID de modo tal que pueden potenciarse durante la infección por COVID<sup>5</sup>.

La hipertensión arterial y la diabetes mellitus son las comorbilidades más encontradas en pacientes con fibrosis pulmonar, los resultados de los estudios son similares y guardan relación<sup>34, 36, 31, 33</sup>, los resultado son semejantes con Mohamed et al<sup>42</sup> que determino que la diabetes mellitus, la hipertensión y la obesidad se asocian significativamente con mortalidad en pacientes con COVID-19, esta estado puede ser significativo a la progresión de lesiones y cambios fibróticos pulmonares en dichos pacientes. El desarrollo de estos cambios pueden explicarse a la relación que guarda la obesidad y la diabetes mellitus que desencadena un estado de hiperglicemia sostenida; dicho estado promueve factores proinflamatorios y profibróticos directamente a las células epiteliales y alveolares que terminan desencadenando remodelado de tipo fibrótico<sup>43</sup>.

Hasta donde se ha encontrado; hay pocos artículos publicados que informen y registren sobre factores relacionados a esta entidad, así como sus características y su abordaje terapéutico. Por ende, el presente estudio tiene de importancia, en la identificación de grupos con ciertos factores que predispongan al desarrollo de esta afección; de tal manera que sirva para el fomento e implementación de medidas de detección temprana y de rehabilitación que prevenga o modifique el desarrollo de esta patología.

## **VI. CONCLUSIONES:**

Los factores de riesgo asociados a fibrosis pulmonar post COVID-19 son la edad avanzada, sexo masculino, hipertensión y DM, la obesidad no guarda relación con fibrosis pulmonar. Se necesitan de más estudios controlados para determinar las asociaciones.

## **VII. RECOMENDACIONES:**

Se recomiendan más investigación y seguimiento a corto y a largo plazo de esta creciente entidad, puesto que hay pocos estudios publicados que aborden en este tema y que permita determinar asociación con ciertos factores.

Con la identificación de ciertos factores asociados a esta entidad, desarrollar actividades de detección temprano, seguimiento y rehabilitación integral en aquellos pacientes afectados por el COVID-19 con el objetivo de reducir su progresión y mejor la calidad de vida del paciente.

## REFERENCIAS:

1. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, Ahmed SF, Abdulla BA, mohammed SH, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg.* mayo de 2022; 77:103590. Doi: 10.1016/j.amsu.2022.103590
2. Shen H, Zhang N, Liu Y, Yang X, He Y, Li Q, et al. The Interaction Between Pulmonary Fibrosis and COVID-19 and the Application of Related Anti-Fibrotic Drugs. *Front Pharmacol.* 5 de enero de 2022; 12:805535. Doi: 10.3389/fphar.2021.805535
3. Shojaee A, Siner JM, Zinchuk A, Aryan Y, Kaminski N, Cruz CSD. Viral Pneumonia is Associated with Increased Risk and Earlier Development of Post-Inflammatory Pulmonary Fibrosis [Internet]. *medRxiv*; 2021 [citado 11 de September de 2022]. p. 2021.03.08.21252412. Doi: 10.1101/2021.03.08.21252412
4. John AE, Joseph C, Jenkins G, Tatler AL. COVID-19 and pulmonary fibrosis: A potential role for lung epithelial cells and fibroblasts. *Immunol Rev.* julio de 2021;302(1):228-40. Doi: 10.1111/imr.12977
5. Vianello A, Guarnieri G, Braccioni F, Lococo S, Molena B, Cecchetto A, et al. The pathogenesis, epidemiology and biomarkers of susceptibility of pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 23 de febrero de 2022;60(3):307-16. Doi: 10.1515/cclm-2021-1021
6. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc.* julio de 2021;68(3):330-3. Doi: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003.
7. Udawadia Z, Pokhariyal P, Tripathi AR, Kohli A. Fibrotic interstitial lung disease occurring as sequelae of COVID-19 pneumonia despite concomitant steroids. *Lung India.* 2021;38(7):61. Doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_533\_20
8. Nabahati M, Ebrahimpour S, Khaleghnejad Tabari R, Mehraeen R. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis and its predictive factors: a prospective study. *Egypt J Radiol Nucl Med.* diciembre de 2021;52(1): 248. Doi: 10.1016/j.amsu.2022.103590
9. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* Abril de 2021;299(1): E177-86. Doi: 10.1148/radiol.2021203153
10. Mohammadi A, Balan I, Yadav S, Matos WF, Kharawala A, Gaddam M, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Cureus [Internet].* 2 de marzo de 2022 [citado 11 de junio de 2022]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/87859-post-covid-19-pulmonary-fibrosis> Doi: 10.1016/j.amsu.2022.103590
11. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. 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. Doi: 10.3348/kjr.2020.0215
12. Boari GEM, Bonetti S, Braglia-Orlandini F, Chiarini G, Faustini C, Bianco G, et al. Short-Term Consequences of SARS-CoV-2-Related Pneumonia: A Follow Up Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* Julio de 2021;28(4):373-81. Doi: 10.1007/s40292-021-00454-w



13. Rai D, Kumar S, Sahay N. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: A case series and review of literature. *J Fam Med Prim Care*. 2021;10(5):2028. Doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc\_2126\_20
14. Post COVID-19 fibrosis, an emerging complication of SARS-CoV-2 infection. *ID Cases*. 1 de enero de 2021;23:e01041. Doi: 10.1016/j.idcr. 2020.e01041
15. Pannone G, Caponio VCA, De Stefano IS, Ramunno MA, Meccariello M, Agostinone A, et al. Lung histopathological findings in COVID-19 disease – a systematic review. *Infect Agent Cancer*. 17 de mayo de 2021;16(1):34. Doi: 10.1186/s13027-021-00369-0
16. Tran S, Ksajikian A, Overbey J, Li P, Li Y. Pathophysiology of Pulmonary Fibrosis in the Context of COVID-19 and Implications for Treatment: A Narrative Review. *Cells*. enero de 2022;11(16):2489. Doi: 10.3390/cells11162489
17. Tanni SE, Fabro AT, de Albuquerque A, Ferreira EVM, Verrastro CGY, Sawamura MVY, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a narrative review. *Expert Rev Respir Med*. 3 de Junio de 2021;15(6):791-803. Doi: 10.1080/17476348.2021.1916472
18. Kostopanagiotou K, Schuurmans MM, Inci I, Hage R. COVID-19-related end stage lung disease: two distinct phenotypes. *Ann Med*. 31 de diciembre de 2022;54(1):588-90. Covid: 10.1080/07853890.2022.2039954
19. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, Chu J, Zhao J, et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest*. mayo de 2020;157(5):1175-87. Doi: 10.1016/j.chest.2019.10.032
20. Wang YY, Jin YH, Ren XQ, Li YR, Zhang XC, Zeng XT, et al. Updating the diagnostic criteria of COVID-19 “suspected case” and “confirmed case” is necessary. *Mil Med Res*. 4 de abril de 2020;7(1):17. Doi: 10.1186/s40779-020-00245-9
21. Molina-Molina M, Buendia-Roldan I, Castillo D, Caro F, Valenzuela C, Selman M. Novedades diagnósticas y terapéuticas en fibrosis pulmonar progresiva. *Arch Bronconeumol*. mayo de 2022;58(5):418-24. Doi: 10.1016/j.arbres.2021.12.006
22. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev*. 31 de marzo de 2022;31(163):210185. Doi: 10.1183/16000617.0185-2021
23. Fernández-Plata R, Higuera-Iglesias AL, Torres-Espíndola LM, Aquino-Gálvez A, Velázquez Cruz R, Camarena Á, et al. Risk of Pulmonary Fibrosis and Persistent Symptoms Post-COVID-19 in a Cohort of Outpatient Health Workers. *Viruses*. septiembre de 2022;14(9):1843. Doi: 10.3390/v14091843
24. Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *Am J Roentgenol*. Junio de 2020;214(6):1287-94. Doi: 10.2214/AJR.20.22975
25. Li X, Shen C, Wang L, Majumder S, Zhang D, Deen MJ, et al. Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res*. diciembre de 2021;22(1):203. Doi: 10.1186/s12931-021-01798-6
26. McGroder CF, Zhang D, Choudhury MA, Salvatore MM, D’Souza BM, Hoffman EA, et al. Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood

- leucocyte telomere length. *Thorax*. diciembre de 2021;76(12):1242-5. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-217031
27. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppego P, Avanzi GC, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 27 de enero de 2021;4(1):e2036142. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142
  28. Poerio A, Carlicchi E, Lotrecchiano L, Praticò C, Mistè G, Scavello S, et al. Evolution of COVID-19 Pulmonary Fibrosis–Like Residual Changes Over Time — Longitudinal Chest CT up to 9 Months After Disease Onset: a Single-Center Case Series. *SN Compr Clin Med*. diciembre de 2022;4(1):57. Doi: 10.1007/s42399-022-01140-1
  29. Mahesh kumar choudary, Shalinij Jain, Surendra Meena. Co-morbidities and Complications in COVID-19 Recovered Patients in Bhilwara District, Rajasthan, India: A Descriptive Study [Internet]. Disponible en: 10.7860/JCDR/2022/52205.16159
  30. Du S, Gao S, Huang G, Li S, Chong W, Jia Z, et al. Chest lesion CT radiological features and quantitative analysis in RT-PCR turned negative and clinical symptoms resolved COVID-19 patients. *Quant Imaging Med Surg*. junio de 2020;10(6):1307-17. Doi: 10.7860/JCDR/2022/52205.16159
  31. Caruso D, Guido G, Zerunian M, Polidori T, Lucertini E, Pucciarelli F, et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. *Radiology*. noviembre de 2021;301(2):E396-405. Doi: 10.1148/radiol.2021203153
  32. Yasin R, Gomaa AAK, Ghazy T, Hassanein SA, Ibrahim RA latif, Khalifa MH. Predicting lung fibrosis in post-COVID-19 patients after discharge with follow-up chest CT findings. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 3 de mayo de 2021;52(1):118. Doi: 10.1186/s43055-021-00495-0
  33. Tarraso J, Safont B, Carbonell-Asins JA, Fernandez-Fabrellas E, Sancho-Chust JN, Naval E, et al. Lung function and radiological findings 1 year after COVID-19: a prospective follow-up. *Respir Res*. 12 de septiembre de 2022;23(1):242. Doi: 10.1186/s12931-022-02166-8
  34. Demircioglu O, Kocakaya D, Cimsit C, Cimsit NC. New grading system for post-COVID-19 pulmonary fibrosis based on computed tomography findings. *Medicine (Baltimore)*. 2 de septiembre de 2022;101(35):e30146. Doi: 10.1097/MD.00000000000030146
  35. Marvisi M, Ferrozzi F, Balzarini L, Mancini C, Ramponi S, Uccelli M. First report on clinical and radiological features of COVID-19 pneumonitis in a Caucasian population: Factors predicting fibrotic evolution. *Int J Infect Dis*. October de 2020; 99:485-8. Doi: 10.1016/j.ijid.2020.08.054
  36. Farghaly S, Badedi M, Ibrahim R, Sadhan MH, Alamoudi A, Alnami A, et al. Clinical characteristics and outcomes of post-COVID-19 pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)*. 21 de enero de 2022;101(3): e28639. Doi: 10.1097/MD.00000000000028639
  37. Ali RMM, Ghonimy MBI. Post-COVID-19 pneumonia lung fibrosis: a worrisome sequela in surviving patients. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 13 de Abril de 2021;52(1):101. Doi: 10.1186/s43055-021-00484-3 Doi: 10.1186/s43055-021-00484-3

38. Leuschner G, Klotsche J, Kreuter M, Prasse A, Wirtz H, Pittrow D, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Elderly Patients: Analysis of the INSIGHTS-IPF Observational Study. *Front Med.* 16 de November de 2020; 7:601279. Doi: 10.3389/fmed.2020.601279
39. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Dossari KA, Gorkom KV, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* Julio de 2017;27(03):342-9. Doi: 10.4103/ijri.IJRI\_469\_16
40. Abramson MJ, Murambadoro T, Alif SM, Benke GP, Dharmage SC, Glaspole I, et al. Occupational and environmental risk factors for idiopathic pulmonary fibrosis in Australia: case-control study. *Thorax.* 1 de octubre de 2020;75(10):864-9. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2019-214478
41. Oh CK, Murray LA, Molino NA. Smoking and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pub Med.* 2012; 2012:808260. Doi: 10.1155/2012/808260
42. Badedi M, Makrami A, Alnami A. Co-morbidity and blood group type risk in coronavirus disease 2019 patients: A case-control study. *J Infect Public Health.* Abril de 2021;14(4):550-4. Doi: 10.1016/j.jiph.2020.12.035
43. Wang D, Ma Y, Tong X, Zhang Y, Fan H. Diabetes Mellitus Contributes to Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Review from Clinical Appearance to Possible Pathogenesis. *Front Public Health.* 3 de junio de 2020; 8:196. Doi: 10.3389/fpubh.2020.00196

## **ANEXOS:**

**Técnica:** Se realizó una búsqueda bibliográfica avanzada en bases de datos Web of Science, ProQuest, Scopus, Pubmed; usando los mejores términos descriptores adecuados; se aplicó un filtro para obtener material bibliográfico adecuado sobre el tema, con acceso abierto y disponible en idiomas inglés y español y que sean estudios tipo observacionales desde el 2020 al 2022. La selección de los estudios fue dado a base del diagrama de flujo de una Revisión Sistemática PRISMA.

Formulado por medio de la estrategia PICO se planteó el siguiente problema: ¿Qué factores se asocian a la prevalencia de fibrosis pulmonar al alta hospitalaria por COVID-19?

Los artículos que fueron objetos de nuestra búsqueda, sus investigaciones fueron dadas en población de pacientes al alta hospitalario por COVID-19.

Las variables de nuestro estudio que buscaremos son:

**EXPOSICIÓN:** Edad, sexo, tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial.

**RESULTADO:** Fibrosis pulmonar

Elaboración de base de datos: La recolección de datos se realizó en dos fases; la primera a través de un revisor que inicio la búsqueda en las bases de datos Web of Science, ProQuest coronavirus researchdatabase, Scopus, Pubmed; que exporto los articulo a un gestor de referencias bibliográficas de licencia abierta que permite guardar y ordenar los estudios más relevantes clasificando por título de los estudios, resúmenes y características de la población, así como resultados encontrados. Una segunda fase en que se registró todo material recolectado en una hoja de cálculo, que permitió registrar las características de los estudios y a su vez nos sirvió como una base de datos.

### **PROCEDIMIENTOS:**

El protocolo fue registrado en la plataforma PROSPERO u otra similar previamente a la ejecución del estudio. La evaluación de la calidad de los estudios incluidos se evaluó utilizando la herramienta The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para los estudios de cohorte y casos controles, en estudios transversales se usó JBI Critical appraisal checklist (<https://jbi.global/critical-appraisal-tools>).La evaluación se realizó por dos autores de la revisión

Se elaboró una fórmula de búsqueda electrónica avanzada, utilizando operadores booleanos AND, OR y NOT en combinación de términos Mesh y términos libres en

idioma inglés; (((Pulmonary Fibroses) OR (Pulmonary Fibroses)),((COVID 19) OR (SARS-CoV-2 Infection))), ((Age Distributions) OR (Distribution, Age), ((sex) OR (gender)), (((Smoking Habit) OR (Smoking Habits)), AND (((Obesity, Abdominal) OR (Obesity, Morbid)) OR (Obesity)), Diabetes Mellitus), ((Blood Pressure, High) OR (High Blood Pressures)), especificados en la siguiente table.



**UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA**

### **Declaratoria de Autenticidad del Asesor**

Yo, TRESIERRA AYALA MIGUEL ANGEL, docente de la FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD de la escuela profesional de MEDICINA de la UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO SAC - TRUJILLO, asesor de Tesis titulada: "FACTORES ASOCIADOS A LA PREVALENCIA DE FIBROSIS PULMONAR AL ALTA HOSPITALARIA POR COVID-19. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA", cuyo autor es NARRO BALTAZAR DIEGO SANTIAGO, constato que la investigación tiene un índice de similitud de 10.00%, verificable en el reporte de originalidad del programa Turnitin, el cual ha sido realizado sin filtros, ni exclusiones.

He revisado dicho reporte y concluyo que cada una de las coincidencias detectadas no constituyen plagio. A mi leal saber y entender la Tesis cumple con todas las normas para el uso de citas y referencias establecidas por la Universidad César Vallejo.

En tal sentido, asumo la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión tanto de los documentos como de información aportada, por lo cual me someto a lo dispuesto en las normas académicas vigentes de la Universidad César Vallejo.

TRUJILLO, 13 de Enero del 2023

<b>Apellidos y Nombres del Asesor:</b>	<b>Firma</b>
TRESIERRA AYALA MIGUEL ANGEL <b>DNI:</b> 17815831 <b>ORCID:</b> 0000-0003-2351-527X	Firmado electrónicamente por: MTRESIERRA el 13- 01-2023 22:38:43

Código documento Trilce: TRI - 0519628