



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**SECUELAS RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
SEVERA POR COVID 19
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2020**

**PRESENTADO POR
ALVARO RAMIRO BEJARANO CACHO**

ASESOR

JOSE SANDOVAL PAREDES

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA**

LIMA – PERÚ

2021



**Reconocimiento - No comercial
CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSGRADO

**SECUELAS RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON
ENFERMEDAD SEVERA POR COVID 19
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2020**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA

PRESENTADO POR

ALVARO RAMIRO BEJARANO CACHO

ASESOR

DR. JOSE SANDOVAL PAREDES

LIMA, PERÚ

2021

ÍNDICE

	Págs.
Portada	1
Índice	2
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 Descripción del problema	4
1.2 Formulación del problema	5
1.3 Objetivos	5
1.4 Justificación	6
1.5 Viabilidad y factibilidad	6
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	12
2.3 Definición de términos básicos	17
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	
3.1 Formulación de la hipótesis	18
3.2 Variables y su operacionalización	18
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	
4.1 Tipos y diseño	20
4.2 Diseño muestral	20
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	21
4.4 Procesamiento y análisis de datos	22
4.5 Aspectos éticos	22
CRONOGRAMA	23
PRESUPUESTO	24
FUENTES DE INFORMACIÓN	25

ANEXOS

1. Matriz de consistencia
2. Instrumento de recolección de datos
3. Consentimiento informado

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

La COVID 19 es una enfermedad generada por un nuevo coronavirus (SARS COV2). Es una infección respiratoria, que se contagia mediante aerosoles y fomites, con un alto riesgo de contagio (1). Esta es una de las causas por las que se ha ido extendiendo durante los últimos meses, con una morbimortalidad que ha generado inestabilidad en el mundo (1).

Los primeros reportes se dieron a conocer en noviembre del 2019 en Wuhan, China. Al poco tiempo, apareció el primer brote en dicha ciudad y posteriormente iniciaron casos en Europa; con alta mortalidad, debido al aumento en la zona y el colapso de sistemas de salud, principalmente en España, Italia, Reino Unido y Alemania (2). El mismo escenario se presentó en todo América del Sur, con tasas altas de contagio en Ecuador, Perú, Brasil, Chile (2).

La enfermedad por COVID- 19 puede manifestarse de forma asintomática o leve en 80% de los casos, con tasas de hasta 15% de enfermedad severa, que va a requerir manejo hospitalario con oxigenoterapia y en casos de síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) será necesario el uso de ventilador mecánico y el manejo especializado en unidad de cuidados intensivos (1).

En el Perú, los casos detectados (mediante PCR o prueba serológica) al día 6 de noviembre de 2020 alcanzaron los 917 503, con una letalidad global de 3.79% (3). De todos los pacientes infectados se encontró que el 57% de los casos se presentaron en adultos (30-59 años) y en este grupo la letalidad correspondía a 1.9%, de esa manera fue posible evidenciar que la población adulta es la que se encuentra con mayor riesgo de secuelas pulmonares, que se traduciría en incapacidad para trabajar y disminución de su calidad de vida (3).

Algunos reportes de epidemias anteriores por coronavirus (SARS, MERS) (4,5) describen alteraciones imagenológicas y funcionales en los pacientes a largo plazo. En la COVID- 19 muchos de los pacientes logran pasar el cuadro de infección aguda y se ha observado en algunos reportes en China y Europa en las pruebas de función respiratoria posteriores al alta, al mes y luego a los 3 meses (6,7,8,9).

Por lo expuesto, el control posterior a la enfermedad por la COVID- 19 es de gran importancia; sin embargo, el desarrollo de complicaciones en el tiempo y secuelas respiratorias en pacientes en nuestro país aún es desconocido.

Los resultados de la investigación permitirán tomar decisiones más acertadas en cuanto al manejo posterior a la enfermedad por la COVID -19.

1.2 Formulación del problema

¿Cuáles son las secuelas respiratorias en pacientes luego de enfermedad severa por COVID- 19 a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período comprendido entre marzo y octubre de 2020?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Determinar las secuelas respiratorias en pacientes con enfermedad severa por COVID-19 a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período comprendido entre marzo y octubre de 2020.

Objetivos específicos

Cuantificar los valores de pruebas función pulmonar en los pacientes luego de enfermedad severa a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período comprendido entre marzo y octubre de 2020

Conocer a los pacientes que presentan limitación en la difusión de monóxido de carbono en los pacientes con enfermedad severa

Medir la tolerancia a las pruebas de función pulmonar en los pacientes luego de enfermedad severa a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período comprendido entre marzo y octubre de 2020.

Describir la evolución tomográfica de los pacientes luego de la enfermedad severa a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Identificar las características sociodemográficas de pacientes con enfermedad severa admitidos en Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período comprendido entre marzo y octubre de 2020

1.4 Justificación

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, pese a ser uno de los hospitales con mayor capacidad, no cuenta con estadística de las secuelas encontradas en los pacientes que estuvieron hospitalizados por la COVID- 19.

Este es un primer paso para realizar investigaciones acerca del abordaje posterior a la enfermedad por COVID- 19 en unidades de cuidados intensivos y pisos de hospitalización de un hospital público. Además, determinar el impacto de la fisioterapia en la recuperación de pacientes con la enfermedad, y así poder estar preparados ante algún brote o aparición de alguna epidemia por virus respiratorios.

Nuestros resultados podrían formar parte y ser incluidos en el protocolo de tratamiento de pacientes con esta enfermedad para poder elegir el tratamiento adecuado.

1.5. Viabilidad de la investigación

Para la viabilidad del estudio se cuenta con autorización del Servicio de Neumología, así como de la Gerencia Clínica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. El servicio de Neumología cuenta con el equipo de función pulmonar para espirometría, difusión pulmonar de monóxido de carbono y pletismografía, así como ambientes y equipamiento para test de marcha de 6 minutos.

En cuanto al recurso humano, se cuenta en el equipo con tres médicos asistentes y cinco residentes para elaborar la base de datos, pruebas de función pulmonar y controles por consultorio.

1.6 Limitaciones del estudio

Dentro de las limitaciones, se encuentra la metodología, por tratarse de un estudio observacional.

Además de contar con la asistencia de los pacientes para acudir a las citas programadas para la realización de las prueba de función pulmonar, que podría verse influencia de manera negativa por factores externos.

CAPITULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Huang L et al. publicaron, en Lancet, en el 2021, un estudio en donde se evalúa a 1276 pacientes posteriores al alta, y se les hace seguimiento a los 6 y 12 meses con cuestionarios de síntomas, calidad de vida, examen físico y pruebas de función pulmonar. Se tuvo un grupo control con pacientes sin antecedente de infección. Entre los resultados se observan que los síntomas persistieron en 68% a los 6 meses y 49% a los 12 meses, la presencia de disnea, evaluada por escala de Medical Council Research modificada (mMRC) fue mayor de 1 y se incrementó de 26% a los 6 meses a 30% en el control de 12 meses. No se encontraron diferencias significativas en el test de caminata de 6 minutos; además, se describe una alta tasa de alteraciones en la difusión a los 12 meses, de 26% en aquellos que requirieron oxígeno y de 54% en los pacientes que necesitaron cánula alto flujo o ventilación mecánica. Los autores concluyen que las alteraciones radiográficas y alteración en difusión, luego de doce meses, es común en pacientes con enfermedad crítica (10). El antecedente apoya la teoría de que existe una relación directa entre la severidad de la enfermedad y el grado de alteración en la función pulmonar.

Huang C et al. divulgaron, en The Lancet, en 2021, un estudio que describe las condiciones de 1733 pacientes posterior a los 6 meses del alta en un hospital en China. Se observaron alteraciones en el test de caminata en 29 % y limitación para difusión (DLCO) en 22% de los pacientes. Los autores concluyen que 6 meses posteriores a la infección, los pacientes dados de alta presentan problemas de fatiga y debilidad muscular. En aquellos con enfermedad severa se establece una relación directa relacionada a la disminución de capacidad de difusión pulmonar (11). El antecedente contribuye en reforzar la teoría de que la alteración funcional persistente en pacientes con enfermedad severa por COVID- 19.

Trinkmann F et al. informaron de una investigación en la que se incluyen 246 pacientes a los que se hacen seguimiento por 68 días, durante este, el 46% persistía con síntomas, 14 % presentaba tos, disnea 32% y dolor torácico en 6%; en cuanto a la función respiratoria los pacientes sintomáticos presentaban una disminución en DLCO con valores de 83% en sintomáticos y 88% en asintomáticos. Se concluye que los primeros presentan alteración en la función respiratoria de control posterior del alta (12). El antecedente permite reforzar la teoría de la relación que existe entre los síntomas persistentes y la alteración en difusión de los sintomáticos.

Anastasio F et al. presentaron resultados de un estudio retrospectivo en el cual evalúan la función respiratoria luego de 4 meses del diagnóstico severo por COVID-19. Se evalúan a través de pruebas de función pulmonar como volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF1), capacidad pulmonar total (TLC), volumen residual (VR), difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), ventilación máxima ventilatoria, presión inspiratoria y espiratoria máxima, tolerancia al ejercicio con test caminata de 6 minutos, encuestas de calidad de vida y nivel de actividad física. Entre los resultados, se encuentran que los pacientes que presentaron neumonía tienen un compromiso en saturación de oxígeno en reposo, test de caminata de 6 minutos alterados y mayor intensidad de disnea por escala Borg o mMRC, comparados con aquellos que no presentaron neumonía. Se encuentra que existe una relación directa entre SatO₂/FiO₂ y escala de severidad de neumonía con saturación de oxígeno en reposo, test de caminata de 6 minutos, TLC y FVC (13). El antecedente refuerza la hipótesis de la relación entre la severidad de la enfermedad aguda y la alteración en la función pulmonar en el tiempo.

En su estudio retrospectivo, Frija-Masson J et al. describen los hallazgos funcionales respiratorios en 50 pacientes, un mes después de la infección por SARS-CoV-2, encontraron que 27 de los 50 pacientes presentan alteraciones restrictivas y relacionadas a la difusión, siendo directamente proporcional a la severidad de la enfermedad. Los valores en porcentaje respecto al predicho de acuerdo a severidad leve, moderada, severa presentados son en TLC : 97.5, 91 y 82.5 y DLCO: 87,81,71 respectivamente (8). El antecedente muestra una relación en cuanto a la restricción y alteraciones en la difusión de acuerdo a la severidad presentada durante la infección.

Asimismo Y.m. Zhao et al. publicó en 2020 una investigación sobre los efectos en imágenes y función pulmonar a largo plazo de 55 pacientes con enfermedad leve, moderada y severa, 3 meses luego de presentar la infección. En los hallazgos imagenológicos describen vidrio deslustrado (7.2%), engrosamiento intersticial (27.2%) y empedrado (5.4%) como los más comunes. En cuanto a la función pulmonar, hubo cambios en 25.4% de la cohorte, hallando alteración, en el TLC de 7%, en VEF1 en un 10%, FVC en un 10% y DLCO en un 9% (14). El antecedente describe la alteración de la función pulmonar, principalmente en cuanto a los volúmenes; sin embargo, el tiempo de control es corto.

En un estudio italiano presentado por Fumagalli A et al. evaluaron la función respiratoria en un periodo de 6 semanas luego del alta en 13 pacientes, encontraron que los resultados en la espirometría al alta estaban disminuidos, el más resaltante fue el FVC. Luego de 6 semanas la función pulmonar mejora, salvo la FVC que permanece menor que el límite inferior de normalidad (7). Dicho antecedente con una población pequeña y con un tiempo de seguimiento corto, tiene resultados sugerentes de restricción en los pacientes.

Hui D et al., en un estudio publicado en Chest Journal, en 2005, completa la evaluación de función pulmonar mediante capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital, volumen residual (RV), espirometría (Capacidad vital forzada (CVF) y Volumen forzado (VEF1) capacidad de difusión (DLCO) fuerza muscular a la inspiración y espiración (PiMax y PeMax), test de caminata de 6 minutos (TM6M), radiografía y calidad de vida en 97 pacientes dados de alta de un hospital en Hong Kong. Reportan que 27.8% presentaban alteraciones radiológicas al año, de lo cuales 4.1%, 5.2% y 23.7% presentaban disminución en FVC, TLC y DLCO, respectivamente, el test de caminata mejoró comparando el de 3 meses y 12 meses; no obstante, se mantuvo menor que pacientes sin infección y la calidad de vida mejoró de acuerdo al paso del tiempo. Se concluye que la alteración del DLCO se da en un 23% y la calidad de vida y capacidad para el ejercicio fue menor que la población no infectada (15). El antecedente refuerza la idea que los principales daños son de difusión y en volúmenes pulmonares, así como la alteración en capacidad de ejercicio mejora con el tiempo.

Uno de los primeros estudios en publicarse acerca de secuelas pulmonares fue de Mo X et al, quienes en el 2020 publicaron una investigación sobre pacientes que no requirieron ventilación mecánica o admisión a cuidados intensivos. Se realizaron pruebas de función pulmonar: espirometría y DLCO, a una población de 110 pacientes y divididos en grupo de enfermedad leve, neumonía y neumonía severa. Aquí describen una alteración en resultados de DLCO (47.2%), capacidad pulmonar total por pletismografía (25%), volumen expirado forzado primer segundo (15%) y capacidad vital forzada (9.1%); sin embargo, la diferencia marcada entre grupos de severidad tanto leve, moderada y severa, se encuentra en DLCO ya que se ve que todos presentaron disminución en 30.4%, 42.4% y 84.2%, respectivamente (6). El antecedente refuerza la hipótesis que el daño pulmonar es un trastorno restrictivo con alteraciones en la difusión principalmente y que guarda relación directa en cuanto a la severidad del cuadro agudo.

Su Mc et al. publicado en Respiration, en 2006. Se evalúan 44 pacientes, de los cuales 27 eran trabajadores de salud, sanos previamente, con evaluación 14 meses después de la recuperación de SARS. Los valores de la espirometría no presentaban alteración, 8 disminuyeron los valores de DLCO y 9 presentaron disminución de capacidad de ejercicio. Concluye que la afectación pulmonar es menor y la capacidad de ejercicio no tiene relación con la función pulmonar encontrada (16). El antecedente describe que en el tiempo la espirometría no presenta alteraciones; sin embargo, se encuentra que los valores de difusión se encuentran alterados.

Otro estudio importante en SARS, es la cohorte presentada por Hui D et al., en el que evalúan a 110 pacientes a los 3 y 6 meses luego de aparición de síntomas. Se encuentra que 30% presentan alteraciones radiográficas y funcionales en FVC, TLC y TLCO en 3.6%, 7.4% y 15.5%, respectivamente. Además, capacidad de ejercicio reflejada en test de caminata de 6 minutos disminuida, así como disminución en la calidad de vida a los 6 meses en aquellos que requirieron manejo en UCI (15). El antecedente describe que en la enfermedad generada por coronavirus, los secuelas en la función pulmonar tienen relación con volumen pulmonar, difusión, con repercusión en la capacidad de ejercicio y calidad de vida.

2.2 Bases teóricas

2.2.1 Enfermedad por COVID- 19

Características clínicas

Los síntomas que fueron descritos durante la infección por coronavirus, en orden de frecuencia, son (3) tos, fiebre, fatiga, disnea, mialgia o artralgia, dolor de garganta, escalofríos, congestión nasal y diarrea .

El Ministerio de Salud del Perú (Minsa) brinda las siguientes definiciones operativas adaptadas del apartado de Vigilancia Global por COVID-19 de la OMS (17):

Caso sospechoso

Persona con infección respiratoria aguda que presente dos o más de los siguientes síntomas: tos, dolor de garganta, dificultad para respirar, congestión nasal y/o fiebre (17).

Todo contacto con un caso confirmado de infección por COVID-19, durante los 14 días previos al inicio de los síntomas (17).

Residencia o historial viaje a algún distrito del Perú con presencia de casos de COVID-19 en los 14 días previos al inicio de síntomas (17).

Historial de viaje o residencia 14 días previos al inicio de síntomas, en países con transmisión comunitaria (17).

Persona con infección respiratoria aguda grave

Personas con fiebre superior a 38°C, tos, dificultad respiratoria y que requiere hospitalización (17).

-Caso probable: Un caso sospechoso con resultado de laboratorio positivos a COVID -19 en una prueba no confirmatoria o con resultado indeterminado (17).

-Caso confirmado: Una persona con prueba confirmatoria de laboratorio a infección por COVID-19, independientemente de los signos y síntomas clínicos (17).

-Caso descartado: Paciente a quien se le ha descartado por resultado de laboratorio la infección por COVID-19 (17).

Diagnóstico por imágenes

Diversos documentos han encontrado que la COVID-19 generalmente se presenta con opacidades en vidrio deslustrado con o sin consolidación, así como un patrón “crazy paving” en una distribución periférica, posterior y difusa o inferior de la zona pulmonar (18).

Las sensibilidades y especificidades informadas de la TC para COVID-19 varían ampliamente (60 a 98% y 25% a 53%, respectivamente) (25, 26). El valor predictivo positivo y negativo de la TC de tórax para COVID-19 se estima en 92% y 42%, respectivamente, en una población con alta probabilidad de la enfermedad y 85% de prevalencia por RT-PCR (18).

En las epidemias previas por familia de coronavirus, tanto en SARS (producida por SARS-CoV) y la de MERS (producida por MERS-CoV) causaron síndromes similares y daño a nivel pulmonar. En SARS se observó en la enfermedad aguda un cuadro de opacidades de vidrio deslustrado con compromiso bilateral que progresan a consolidación. Pero en el tiempo las imágenes reticulares se tornan evidentes y persisten por 4 semanas. Existen reportes de una cohorte de SARS con seguimiento por 15 años, donde se describe una mejoría funcional por dos años con persistencia de compromiso intersticial secular en el 4.6% de los pulmonares (19).

En los casos de MERS los hallazgos tomográficos descritos son opacidades en vidrio deslustrado bilateral basal y no se cuenta con suficiente evidencia. Se cuenta con datos de un estudio de 36 pacientes que 43 días luego del alta aún presentaban hallazgos radiológicos patológicos descritos como fibrosis pulmonar en la tercera parte de los mismos (20).

Pruebas de laboratorio

Las pruebas diagnósticas actualmente disponibles para el diagnóstico de COVID-19 son las siguientes (20):

Moleculares: Método diagnóstico actualmente recomendado por la OMS para identificar casos de COVID-19 mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) (24). Se recomienda la toma de la muestra cuando haya mayor carga viral lo que ocurre entre el día 3 y 9 posterior al contacto (20).

Serológicas: Detectan anticuerpos IgM e IgG y se consideran importantes para el estudio complementario de las muestras de prueba molecular cuyo resultado fue negativo (20). Las metodologías de mayor a menor sensibilidad son quimiluminiscencia, ELISA y cromatografía (20).

Dentro de los resultados de exámenes de laboratorio que ayudan como marcadores de inflamación se encuentra disminución de la albúmina, elevación de ferritina, aumento de la proteína C reactiva, alto contenido de lactato deshidrogenasa, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) (20). Otras alteraciones incluyen trombocitopenia, neutrofilia, disminución de la hemoglobina, e insuficiencia renal (20).

Valoración de la enfermedad

La presentación de la clínica de los casos de COVID-19 varía, con 80% de leves, 14% de severos y 5% con enfermedad crítica (21).

La OMS realiza una clasificación clínica de los casos COVID-19 en (22):

Enfermedad leve

Pacientes con infección viral no complicada del tracto respiratorio superior pueden tener síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, tos (con o sin producción de esputo), anorexia, malestar, dolor muscular, dolor de garganta, disnea, congestión nasal o dolor de cabeza. En raras ocasiones, también pueden presentar diarrea, náuseas y vómitos (22).

Los síntomas debidos a adaptaciones fisiológicas del embarazo o eventos adversos del embarazo (por ejemplo, disnea, fiebre, síntomas gastrointestinales, fatiga) pueden superponerse con los síntomas de COVID-19 (22).

Neumonía

Adultos: Neumonía sin signos de gravedad y sin necesidad de oxígeno suplementario (22).

Neumonía severa

En adultos y adolescentes la presencia de fiebre o sospecha de infección respiratoria más uno de los siguientes signos (22):

- frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / minuto,
- dificultad respiratoria severa,
 - saturación de oxígeno $\leq 93\%$ en aire ambiente,
 - síndrome de dificultad respiratoria aguda,
 - sepsis,
 - shock séptico.

2.2.2 Fibrosis pulmonar

El proceso inflamatorio en la COVID 19 convoca a neutrofilos, linfocitos CD4 y CD8 citotóxicos, células que van a ayudar a controlar la infección del virus, pero generan inflamación importante con extravasación de exudado rico en proteínas al espacio alveolar consistente con las formas de ARDS (23).

Las células del huésped llegan a la apoptosis y liberación de virus, pero continúan con la infección a células epiteliales adyacentes. Tanto las células inflamatorias y la pérdida

de células epiteliales alveolares, desencadenan en daño alveolar difuso, atipia reactiva y eventualmente genera daño microvascular con trombo, fibrina intraalveolar, hasta llegar al síndrome de distress respiratorio (23).

El daño trombótico, tanto por microtrombosis y macrotrombosis se ha observado en 20 - 30 % de los pacientes COVID- 19 y es mayor que otras poblaciones en cuidados críticos, por ejemplo, que llega al 10 %. (23).

La fibrosis pulmonar, como daño intersticial irreversible, se caracteriza por imágenes en tomografía, con síntomas que afectan la función pulmonar del paciente y su calidad de vida (24).

2.2.3 Pruebas de función pulmonar

El seguimiento a los sobrevivientes de COVID- 19 es una prioridad para muchas sociedades científicas y dentro del plan de seguimiento se han presentado diversas guías, muchas de las cuales aún se encuentran en desarrollo (25).

En la guía de la Sociedad Británica del Torax (BTS) presentan algoritmos en los primeros tres meses luego del alta basada en la severidad del cuadro agudo y la necesidad de manejo en cuidados intensivos. El algoritmo para pacientes con enfermedad leve-moderada recomienda evaluación radiografía de tórax en los pacientes a las 12 semanas y considerar pruebas de función pulmonar, test de marcha de 6 minutos, prueba de esputo y ecocardiograma de acuerdo a evaluación médica. En aquellos con enfermedad severa, se sugiere evaluación médica, función respiratoria e imágenes a las 4 a 6 semanas posteriores al alta (25).

Dentro las pruebas de función pulmonar, se incluyen (25):

Mecánica: Espirometría (FVC, VEF1/FVC, VEF1), pletismografía corporal (TLC, RV), fuerza muscular (PiMax, PeMax).

Intercambio Gaseoso: Oximetría (Saturación), gaseometría (pO₂), difusión (DLCO), prueba de desaturación y titulación de oxígeno.

Ejercicio: test de caminata de 6 minutos (distancia recorrida y desaturación) CPET – VO₂ Max (consumo máximo de oxígeno).

2.3 Definición de terminos basicos

Coronavirus: Familia de virus respiratorios que desarrollan enfermedad en algunos mamíferos como caméllos, gatos, murciélagos (3).

COVID 19: Enfermedad generada por el nuevo coronavirus (SARS-CoV2) con compromiso sistémico a predominio de afectación respiratoria (3).

SARS- CoV2: Betacoronavirus, identificado por primera vez en 2019 en Wuhan, Chin. Presenta alta capacidad de contagio por fomites y microgotas respiratorias (3).

Enfermedad severa COVID 19: Se desarrolla en un paciente con saturación de oxígeno menor o igual a 93% al nivel del mar, compromiso tomográfico pulmonar mayor a 50% y frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto (22).

SDRA: Síndrome dificultad respiratoria aguda, que son infiltrados pulmonares de reciente aparición, que dificulta la difusión adecuada de oxígeno (22).

Secuelas pulmonares: Afecciones pulmonares generadas luego de la infección por coronavirus, tanto sintomatológico como mediante pruebas de función pulmonar e imágenes radiológicas (24).

Fibrosis pulmonar: Compromiso pulmonar restrictivo con aumento de intersticio alveolar capilar, además de deterioro de la calidad de vida y aumento de morbimortalidad (23).

Pruebas de función pulmonar: Pruebas diagnósticas que permiten conocer tanto la mecánica, intercambio gaseoso y capacidad de ejercicio de un paciente (24).

Variable	Definicion	Tipo por naturaleza	Indicador	Escala de Medicion	Categorías y sus valores	Medio de verificacion
Neumonía	Daño a nivel alveolar que genera infiltrados y secreciones	Cualitativa	Severidad	Ordinal	Leve Moderada Severa	Historia clínica
Oxígeno	Tipo de apoyo oxigenatorio recibida por el paciente durante hospitalización	Cualitativa	Dispositivo	Ordinal	Bajo flujo Alto Flujo Ventilación invasiva	Hoja de terapeutica
Edad	Tiempo transcurrido desde el inicio de un individuo	Cuantitativa	Años	Razon	18-30 31-50 51-64 >65	DNI
Comorbilidades	Enfermedades preexistentes a COVID 19	Cualitativa	Presencia	Nominal	Hipertension arterial Diabetes Mellitus Asma	Historia clínica
Fumar	Uso de productos inhalatorios con ignición	Cualitativa	Uso	Nominal	Sí No	Historia clínica
Tomografía	Estudio de imágenes que permite evaluar a detalle el parénquima pulmonar	Cualitativa	Severidad	Ordinal	Leve Moderada Severa	Historia clínica
Espirometría	Prueba función pulmonar para evaluar trastorno obstructivo	Cuantitativa	Valores de volúmenes	Ordinal	Normal Obstructivo Sugerente restricción	Historia clínica
Pletismografía	Prueba función pulmonar para evaluar volúmenes pulmonares	Cuantitativa	Valores	Razon	1-100% del predicho	Historia clínica

DLCO	Prueba para medir la difusión de monóxido de carbono	Cuantitativa	Valores	Razon	1-100% del predicho	Historia clínica
Test de Caminata 6 minutos	Prueba para valorar respuesta al ejercicio	Cuantitativa	Valores	Razon	1-100% del predicho	Historia clínica
Calidad de vida	Cuestionario acerca de Calidad de vida en pacientes con enfermedad pulmonar	Cuantitativa	Valores	Razón	1-100 % predicho	EuroQol

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulacion de la hipótesis

Se plantea que los pacientes con enfermedad severa por la COVID 19 y presencia de factores de riesgo genético, edad y/o alteraciones metabólicas tienen un rol importante en el fenotipo fibrosante y desarrollo a largo plazo de secuelas respiratorias. Además, los pacientes que requirieron apoyo con el uso de ventilador mecánico, presentan secuelas a largo plazo caracterizadas por patrón restrictivo y alteración en la difusión, afectando de manera considerable su calidad de vida.

3.2 Operacionalización de variables

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes hospitalizados por COVID- 19 en un hospital.

Poblacion de estudio

Pacientes hospitalizados con diagnostico COVID- 19 en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, de marzo a octubre del 2020.

Tamaño de la muestra

Se hará el seguimiento a un total de 150 pacientes con diagnóstico por COVID- 19, atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, de marzo a octubre del 2020.

Muestreo

Censal, ya que el número de la poblacion es igual al de la muestra.

Criterios de selección

Inclusión:

Pacientes

- mayores de 18 años,
- con diagnóstico de COVID 19, mediante prueba molecular positiva,
- con enfermedad severa, que requieren oxígeno flujo alto o admitidos a UCI.

Exclusión

Pacientes

- con diagnóstico COVID- 19 por prueba serologica o por criterios imagenológicos,
- con enfermedad pulmonar previa,
- fumadores,
- con limitaciones para poder realizar prueba función pulmonar.
- mujeres gestantes.

4.3 Técnicas y procedimientos de recolección datos

Se seleccionara a los pacientes que cumplan los criterios de inclusion, en base a la revisión de ls historias clínicas.

Se realizará una entrevista mediante llamada telefónica a los pacientes, donde se explicará los objetivos del estudio y en caso de aceptar, poder coordinar la firma del consentimiento informado para participar del estudio.

Se obtendrán los datos epidemiológicos medianta revisión la historia clínica electrónica.

Se programará la realización de encuestas sobre calidad de vida, pruebas de función pulmonar e imágenes radiológicas a los pacientes a las 12, 24, 52 semanas del alta. Dichas pruebas serán realizados por personal capacitado y siguiendo normativas internacionales.

Las pruebas de espirometría serán realizadas siguiendo la guía de la Sociedad Americana Tórax (ATS) y Sociedad Europea Respiratoria (ERS). Las pruebas de capacidad de difusión pulmonar (DLCO) se realizarán según las recomendaciones de ATS y ERS (2017); las pruebas de test de caminata de 6 minutos seran realizados bajo la guías ATS/ERS (2014) .

Se aplicará el cuestionario respiratorio EQ – 5L para medir la calidad de vida en pacientes con enfermedades respiratorias.

Se necesitará la preparacion de un ambiente con condiciones adecuadas para toma de pruebas de pacientes. Además, contar con la infraestructura adecuada con el uso

de un área exclusiva, que permite la bioseguridad, la implementación de la sala de espera y el laboratorio que deben tener ventilación adecuada.

En cuanto al equipo y dispositivos, se deberá mantener la higiene mediante lavado, desinfección y esterilización de dispositivos reusables. Conviene usar filtros virus/bacteriano que aseguren eficiencia de 99.9%. Todos los dispositivos descartables deben eliminarse con medidas adecuadas.

Sobre el uso de equipo de protección personal, se coordinará con el área de bioseguridad y mantenimiento para contar con el equipo de protección tipo 3 y tipo 4.

El seguimiento telefónico de los pacientes que forman parte de la muestra para programar sus citas de función pulmonar en las fechas correspondientes.

Ordenar resultados obtenidos para la posterior elaboración de tablas y gráficos en base a los resultados.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

La información que se obtenga se procesará en el programa de Microsoft Office Excel 2019 y el paquete estadístico por medio el programa IBM SPSS versión 20.0.0 en español para Windows.

La presentación de resultados será en cuadros estadísticos de frecuencias y porcentajes categorizados. Se utilizará la media, la mediana y la desviación estándar para variables continuas; así como los valores mínimos y máximos.

Para comparar los grupos se utilizará, en caso las variables sean cualitativas, la prueba Chi-cuadrado de Pearson, y para las variables cuantitativas la no paramétrica de Mann-Whitney.

4.5 Aspectos éticos

Se enviará solicitud de permiso dirigido al director del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Por otro lado, será necesario contar con la aprobación para la realización de la investigación por el Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Además, todo paciente incluido en el estudio deberá firmar un consentimiento informado previamente a la realización de pruebas. En anexos se adjunta documento de consentimiento informado

CRONOGRAMA

PASOS	2020		2021											
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic
Redacción final del Proyecto de investigación	X	X												
Aprobación del proyecto de investigación			X											
Recolección de datos				X	X	X	X	X	X	X	X	X		
Procesamiento y análisis de datos													X	
Correcciones del trabajo de investigación													X	

Aprobación de trabajo de investigación														X	
Publicación de artículo científico															X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Filtro para pruebas de función pulmonar	2000.00
Pilas para equipos de oximetría	60.00
Dispositivos de memoria para datos	150.00
Impresiones	300.00
Logística	400.00
Traslados	600.00
Total	3510.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020; 3(1) 507-513.
2. Du Toit A. Outbreak of a novel coronavirus. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;18(3):123-132.
3. Sala Situacional COVID 19 en Perú. Instituto Nacional de Salud y Centro Nacional de Epidemiología, Control y Prevención de Enfermedades. Minsa. Revisado el 06/11/20. Disponible en <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/>
4. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, Sung JJY. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005; 128(4):2247–2261.
5. Hui DS et al., The 1-Year Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in a Cohort of Survivors. *Thorax* 2005;60:401–409.
6. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal*. 2020;55(6):2001- 2017.

7. Fumagalli A, Misuraca C, Bianchi A, Borsa N, Limonta S, Maggiolini S et al. Pulmonary function in patients surviving to COVID-19 pneumonia. *Infection*. 2020;49(1):153-157.
8. Frija-Masson J, Debray M, Gilbert M, Lescure F, Travert F, Borie R et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *European Respiratory Journal*. 2020;56(2):1-10.
9. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respiratory Research*. 2020;21(1).
10. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2021;398(1):747-758.
11. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–232.
12. Trinkmann F, Müller M, Reif A, et al. Residual symptoms and lower lung function in patients recovering from SARS-CoV-2 infection. *Eur Respir J* 2021; 57.
13. Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, Cosma P, Fugagnoli A, Rossi G et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *European Respiratory Journal*. 2021;58(3):1-11.
14. Zhao Y, Shang Y, Song W, Li Q, Xie H, Xu Q et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *Clinical Medicine*. 2020;25.
15. Hui D, Wong K, Ko F, Tam L, Chan D, Woo J et al. The 1-Year Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome on Pulmonary Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in a Cohort of Survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247-2261.

16. Su MC, Hsieh YT, Wang YH, et al. Exercise capacity and pulmonary function in hospital workers recovered from severe acute respiratory syndrome. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*. 2007 ;74(5):511-516
17. Vigilancia, Prevención y Control del COVID-19 - CDC MINSA [Internet]. CDC MINSA. 2021 [citado 17 Octubre 2020]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/covid-19/vigilancia-prevencion-y-control-del-covid-19/>.
18. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020;296(2):115-117.
19. Brown K, Martinez F, Walsh S, Thannickal V, Prasse A, Schlenker-Herceg R et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*. 2020;55(6).
20. World Health Organization. Laboratory testing strategy recommendations for COVID-19: interim guidance, 21 March 2020. World Health Organization. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331509>.
21. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122.
22. World Health Organization. (2020). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 .March 2020. World Health Organization .
23. Klok F, Kruip M, van der Meer N, Arbous M, Gommers D, Kant K y col . Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;191:145-147.
24. Zhang, P., Li, J., Liu, H. et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 8, 8 (2020).

25. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia Thorax 2020;75:1009-1016.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Titulo	Pregunta de investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Secuelas respiratorias en pacientes con enfermedad severa por COVID 19 hospital nacional edgardo rebagliati martins en el periodo marzo - octubre 2020.</p>	<p>¿Cuáles son las secuelas respiratorias en pacientes luego de enfermedad severa por COVID 19 a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo comprendido entre marzo y octubre del 2020?</p>	<p>General Determinar las secuelas respiratorias en pacientes con enfermedad severa por COVID 19 a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo comprendido entre marzo y octubre del 2020.</p>	<p>Descriptivo, observacional, longitudinal y retrospectivo.</p>	<p>Todos los pacientes con diagnostico COVID 19, con enfermedad severa hospitalizados en un Hospital Nacional entre marzo y octubre 2020.</p>	<p>Historia clínica.</p>
		<p>Específicos Cuantificar los valores de pruebas función pulmonar en los pacientes luego de enfermedad severa a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo comprendido entre marzo y octubre del 2020</p>			
		<p>Conocer a los pacientes que presentan limitación en la difusión de monóxido de carbono en los pacientes con enfermedad severa</p> <p>Medir la tolerancia a las pruebas de función</p>			

		<p>pulmonar en los pacientes luego de enfermedad severa a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período comprendido entre marzo y octubre del 2020.</p> <p>Describir la evolución tomográfica de los pacientes luego de la enfermedad severa a las 12, 24 y 52 semanas en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.</p> <p>Identificar las características sociodemográficas de pacientes con enfermedad severa admitidos en Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el período comprendido entre marzo y octubre del 2020.</p>			
--	--	---	--	--	--

2. Instrumento de recolección de datos

Estudio secuelas respiratorias COVID- 19

Caso.....

Nro.....

Nombre y apellidos.....

Edad

Comorbilidad: HTA (). DM (.) Obesidad (.) Tabaco (.)

Tomografía		Uso de oxígeno		Tiempo de hospitalización	
Compromiso leve		Bajo flujo		1-5 días	
Compromiso moderado		Alto flujo		6-15 días	
Compromiso severo		Ventilador mecánico		>15 días	

Citas control

	Variable	12 semanas	24 semanas	52 semanas
Espirometría	VEF1 / CVF			
	VEF1			
	CVF			
Pletismografía	TLC			
	VR			
Difusión	DLCO %			
	VA			
TM6M	Distancia			
	Sat% menor			
	Borg			
Calidad vida	EQ 5D-5L			
Síntomas	Tos			
	Disnea al esfuerzo			
	Dolor toracico			

Observaciones

3. Consentimiento informado

**SECUELAS RESPIRATORIAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD
SEVERA POR COVID- 19
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2020**

Rellene y firme el formulario siguiente en caso de querer participar en el estudio.

- Su decisión de participar en este estudio es voluntaria
- No tendrá ninguna consecuencia negativa si decide no participar en el estudio o retirarse del mismo.
- Podrá retirar su consentimiento para participar en este estudio en cualquier momento.
- Al aceptar participar, se compromete a seguir las recomendaciones de su médico
- Recibirá una copia de este formulario firmado por ambas partes

Me han asegurado que la normativa sobre la protección de datos y confidencialidad del paciente en este estudio son respetadas.

Yo (nombres y apellidos), identificado con DNI Nro
.....

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente informacion sobre el estudio.

He hablado con (nombre y apellido del investigador)

Comprendo que mi participacion es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio: Cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin generar repercusiones en el cuidado de mi salud.

Firmo libremente la conformidad para participar en el estudio

Lima, de del

FIRMA Y DNI

HUELLA DIGITAL

