

# COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar en un hospital de referencia de Lima, Perú

Yeisson Rivero-Moreno<sup>a\*</sup>, Vanessa García-Gil<sup>b</sup>, Andrea García-Nunes<sup>b</sup>, Miguel Rivas-Pérez<sup>b</sup>, Erinor Montero-Palma<sup>b</sup>, Andrea Chávez-Contreras<sup>b</sup>, Gino Ramírez-Calderón<sup>c</sup>, Nelson Martínez-Merizalde<sup>c</sup>, Antony Gonzales-Uribe<sup>d</sup>, Estefhany Areyan-Gamboa<sup>e</sup>, Kevin Morales-Cornieles<sup>e</sup>, Rafael Lezama-Graterol<sup>e</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina Interna, Montefiore Medical Center, New York, United States of America; <sup>b</sup>Facultad de Medicina, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú; <sup>c</sup>Facultad de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú; <sup>d</sup>Departamento de Medicina Interna, Jacobi Medical Center, New York, United States of America; <sup>e</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Oriente, Barcelona, Venezuela

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN** La emergencia por la pandemia de COVID-19 ha pasado, pero debemos estudiar las posibles secuelas que han quedado en la población. Se han reportado casos de fibrosis pulmonar después de casos severos de COVID-19. Sin embargo, la relación de riesgo entre ambos factores no ha sido ampliamente estudiada en países de Latinoamérica, una de las regiones más afectadas por la pandemia.

**MÉTODOS** Se realizó un estudio de casos y controles con el objetivo de determinar si el antecedente de hospitalización por COVID-19 es un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar. Comparamos pacientes con diagnóstico radiológico de fibrosis pulmonar en tomografía computarizada de alta resolución (casos), frente a aquellos sin dicha alteración (controles). Este proceso se realizó entre marzo de 2021 y junio de 2023, en un hospital de referencia en Lima, Perú.

**RESULTADOS** En el total de pacientes evaluados, la mediana de edad fue de 72 años con predominio del sexo femenino (58,2%). El 7,5% de los pacientes con fibrosis pulmonar tuvieron antecedente de hospitalización por COVID-19, frente al 6,1% del grupo control (*Odds ratio*: 1,24; intervalo de confianza 95%: 0,65 a 2,36). El análisis estratificado arrojó un *Odds ratio* significativo en el grupo de pacientes con hipertensión arterial (*Odds ratio*: 5,9; intervalo de confianza 95%: 1,28 a 27,34). La mediana de seguimiento luego de hospitalización por COVID-19 fue de 315,5 días.

**CONCLUSIONES** El antecedente de hospitalización por COVID-19 no fue un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar a un año del alta médica, excepto en pacientes con hipertensión arterial. La evidencia sugiere que la prevalencia de la fibrosis pulmonar podría disminuir a lo largo del tiempo.

**KEYWORDS** COVID-19, pulmonary fibrosis, risk factor, hypertension, Peru

## INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 inició en China un brote de enfermedad respiratoria aguda que transformaría la historia de la humanidad. Esta se conocería como enfermedad por

coronavirus 2019 (COVID-19). Desde entonces los casos a nivel mundial ascendieron a más de 600 millones, sobrepasando los seis millones de muertes [1].

Las enfermedades pulmonares difusas del parénquima comprenden un grupo heterogéneo de trastornos. Entre esos trastornos tenemos la fibrosis pulmonar idiopática y aquellas secundarias relacionados con la exposición ocupacional o ambiental a drogas, entre otras [2] En un estudio realizado en los Estados Unidos con datos del sistema de registros médicos electrónicos de la Administración de Salud de Veteranos, se calculó que la prevalencia de fibrosis pulmonar idiopática en 2019 fue de 725 casos por cada 100 000 registros [3]. La fibrosis pulmonar comienza con una lesión aguda del parénquima

\* Autor de correspondencia yeissonmbi@hotmail.com

**Citación** Rivero-Moreno Y, García-Gil V, García-Nunes A, Rivas-Pérez M, Montero-Palma E, Chávez-Contreras A, et al. COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar en un hospital de referencia de Lima, Perú. Medwave 2025;25(02):e2962

DOI 10.5867/medwave.2025.02.2962

**Fecha de envío** Jun 3, 2024, **Fecha de aceptación** Dec 20, 2024,

**Fecha de publicación** Mar 17, 2025

**Correspondencia a** 3450 Wayne Avenue, Bronx, New York, USA

**IDEAS CLAVE**

- Se aborda el antecedente del caso severo de COVID-19 como factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar, una relación poco estudiada en la región.
- Las limitaciones incluyen el tamaño de la muestra y la restricción a un solo hospital, lo que puede afectar la generalización de los resultados.
- Este estudio es pionero al abordar el tema de la fibrosis pulmonar después de COVID-19 en la población peruana, permitiendo una aproximación al impacto de la pandemia más allá del cuadro agudo de la enfermedad.

pulmonar que lleva a una inflamación intersticial crónica, luego a la activación y proliferación de fibroblastos. Por último, progresa al punto final común de fibrosis pulmonar y destrucción tisular [4]. La incorporación a la célula del virus causante de COVID-19, resulta en una pérdida de la enzima convertidora de la angiotensina II en la superficie de la célula. Por lo tanto, evita la degradación de la angiotensina II en angiotensina 1-7, que posee acciones vasodilatadoras/antiproliferativa. Ello contribuye al daño pulmonar y la fibrosis asociada a esta enfermedad [5].

Se requiere una biopsia pulmonar abierta o toracoscopia para establecer un diagnóstico definitivo de fibrosis pulmonar. Sin embargo, el papel de la biopsia pulmonar en el contexto de los hallazgos de tomografía computarizada de alta resolución, característicos de entidades patológicas específicas, sigue siendo controvertido. Esto, porque algunos sugieren renunciar a la biopsia cuando están presentes las características clínicas y de tomografía típicas de enfermedad intersticial pulmonar [2]. Dichas características radiológicas pueden referirse como el patrón de neumonía intersticial usual, descrito por miembros de la Sociedad de Fleischner y cuyos hallazgos histológicos coinciden con los de la fibrosis pulmonar [6]. Además, dichos miembros respaldan la idea de que la tomografía computarizada permitiría el diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática sin necesidad de la biopsia, cuando se muestre el mencionado patrón de neumonía intersticial usual [7].

Según la Sociedad Española de médicos generales y de familia se define como secuelas de COVID-19, denominadas frecuentemente post COVID, cuando existe el antecedente de una afectación grave por dicha enfermedad que frecuentemente ha requerido hospitalización y se presentan síntomas derivados de secuelas posteriores al daño estructural de las complicaciones sufridas. Este espectro de secuelas incluye el desarrollo de cambios fibróticos en el pulmón [8].

La fibrosis pulmonar no es común después de neumonías virales y casi nunca se ha informado después de la neumonía H1N1. Sin embargo, se han informado cambios fibróticos en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda y con influenza H7N9 [9]. Se han reportado casos de fibrosis pulmonar posterior a cuadros severos de COVID-19 sin antecedentes previos [10]. No obstante, la proporción exacta de pacientes con COVID-19 que desarrollan fibrosis pulmonar sigue siendo especulativa, debido a la escasez de datos sobre el curso de esta patología en el contexto postpandemia [11]. Mientras algunos estudios sugieren que el daño al tejido pulmonar por

COVID-19 podría revertirse rápidamente [12], otros indican que dichos cambios podrían mantenerse hasta un año luego del alta médica [13–15].

El seguimiento de cohortes de sobrevivientes a COVID-19 ya está en marcha en varios centros para determinar si los cambios fibróticos pulmonares persisten o mejoran gradualmente, o incluso empeoran con el paso del tiempo [16]. Actualmente en Perú, uno de los países más afectados por la pandemia de COVID-19, se han registrado más de 4,4 millones de casos con más de 210 mil muertes [17]. Se estima que el 5% de todos estos casos han ingresado a unidades de cuidados intensivos [18]. Aunque el número de casos ha disminuido, especialmente los más graves, es necesario prestar atención a las secuelas con las que el sistema de salud público deberá lidiar en la etapa postpandemia. Diferentes instituciones plantean ya una seria preocupación por el alto número de pacientes con fibrosis pulmonar, especialmente en aquellos pacientes que cursaron con cuadros más graves [19].

Sin embargo, no se cuenta con trabajos publicados relacionados con la fibrosis pulmonar post COVID-19 en Perú. Por ello, el objetivo de este estudio fue determinar si el antecedente de hospitalización (casos graves) por COVID-19 es un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar en pacientes de un hospital de referencia en Lima, Perú.

**MÉTODOS**

Se realizó un estudio de casos y controles, con pacientes cuyos estudios de tomografía computarizada de alta resolución de tórax fueron realizados entre marzo de 2021 (un año luego del inicio de la pandemia) y junio de 2023, en un hospital de referencia en Lima, Perú. El establecimiento es parte de la red del Seguro Social de Salud (EsSalud). El análisis de la información se inició en agosto de 2023.

Los casos fueron aquellos pacientes en cuyos reportes de tomografía computarizada de alta resolución de tórax se presentó un patrón radiológico de neumonía intersticial usual según los criterios de la sociedad de Fleischner [7], que es un equivalente al diagnóstico de la fibrosis pulmonar [6]. En vista de no contar con resultados de biopsia pulmonar, se usaron dichos criterios y nos referiremos a los “casos” como aquellos pacientes con “diagnóstico radiológico de fibrosis pulmonar”. Este enfoque ha sido usado en la metodología de estudios anteriores que buscaron describir la asociación entre COVID-19 y fibrosis pulmonar [14,20]. El tamaño muestral fue calculado

siguiendo las recomendaciones para el cálculo muestral en estudios de casos controles de Pita-Fernández. Por ello se consideró un nivel de confianza del 95%, un poder estadístico del 85% y una prevalencia aproximada del factor de exposición en el grupo control (COVID-19 moderado severo en la población de Lima, Perú) del 8%, con un *Odds ratio* previsto de 2,0 [21].

Los controles fueron aquellos pacientes cuya tomografía computarizada de alta resolución no presentó características del patrón radiológico antes mencionado. Los pacientes del grupo control se seleccionaron de forma aleatoria, dentro de la lista de pacientes del mismo periodo de tiempo y del mismo centro de salud de donde fueron obtenidos los casos. Para la selección, se realizó un emparejamiento 1 a 1 con los casos, realizado directamente con el Software estadístico SPSS.

El factor de exposición evaluado fue el antecedente de hospitalización por COVID-19, confirmado por pruebas moleculares.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con estudio de tomografía computarizada de alta resolución de tórax, debidamente informada por médico radiólogo. Se excluyeron pacientes sin historia clínica digital, con estudio de tomografía computarizada de alta resolución de tórax realizado durante el cuadro agudo de COVID-19 y aquellos con diagnóstico de fibrosis pulmonar previo al ingreso hospitalario por COVID-19. Se obtuvo la aprobación del Comité de ética correspondiente al centro del cual se tuvo acceso a los datos de los pacientes.

Se realizó la descripción de los pacientes en función de edad, sexo, comorbilidades, días y lugar de hospitalización, ingreso a unidad de cuidados intensivos, hallazgos radiológicos encontrados, diagnósticos en el grupo de controles, entre otros. Las descripciones fueron realizadas en virtud de la presencia o no del diagnóstico radiológico de fibrosis pulmonar (casos versus controles) y de forma secundaria en función del antecedente de hospitalización por COVID-19.

Se usó la prueba de Kolmogórov-Smirnov para determinar normalidad. Las variables cuantitativas fueron expresadas en mediana y rango intercuartílico y analizadas mediante la prueba de U de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron en proporciones y se analizaron mediante la prueba Chi-cuadrado y prueba exacta de Fisher. Se usó el *Odds ratio* con un intervalo de confianza al 95%, como medida de asociación.

Se realizó un análisis estratificado en virtud de la edad, sexo y comorbilidades, para identificar posibles factores confusores en el *Odds ratio* de la asociación entre el antecedente de hospitalización por COVID-19 y el diagnóstico radiológico de fibrosis pulmonar. Se consideró un valor estadísticamente significativo  $p < 0,05$ . El manejo estadístico se realizó con el software estadístico SPSS V27 y la herramienta web Open Epi.

El presente estudio se desarrolló siguiendo las normas e indicaciones de las guías *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)* [22].

Se informa que este estudio involucró la participación de sujetos humanos y se aseguró el cumplimiento de los estándares éticos internacionales. Se obtuvo la aprobación del Comité

de Ética Institucional correspondiente, identificado como AUT. N° 046 -CE-GHNERM-GRPR-ESSALUD-2024. Este comité evaluó y aprobó el protocolo de investigación, garantizando el respeto a los derechos y la seguridad de los participantes. Se proporcionará prueba de esta aprobación si así lo solicita el Comité Editorial.

## RESULTADOS

En el periodo estudiado se filtraron 46 474 registros de estudios de tomografía computarizada de alta resolución según el diagnóstico de enfermedad intersticial pulmonar (código J84.9, de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10° edición, CIE10), encontrando 393 registros. Luego de aplicar criterios de exclusión, se incorporaron finalmente 293 pacientes (Figura 1). Se seleccionó de forma aleatoria el mismo número de controles, emparejados por edad y sexo, de la población de pacientes con estudios de tomografía computarizada de alta resolución del mismo centro de salud y durante el mismo periodo de tiempo.

El odds de padecer fibrosis pulmonar fue 24% mayor en pacientes con hospitalización por COVID-19 comparado con los pacientes del grupo control. Sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo (*Odds ratio*:1,24; intervalo de confianza 95%: 0,65 a 2,36) (Tabla 1 y Tabla 2).

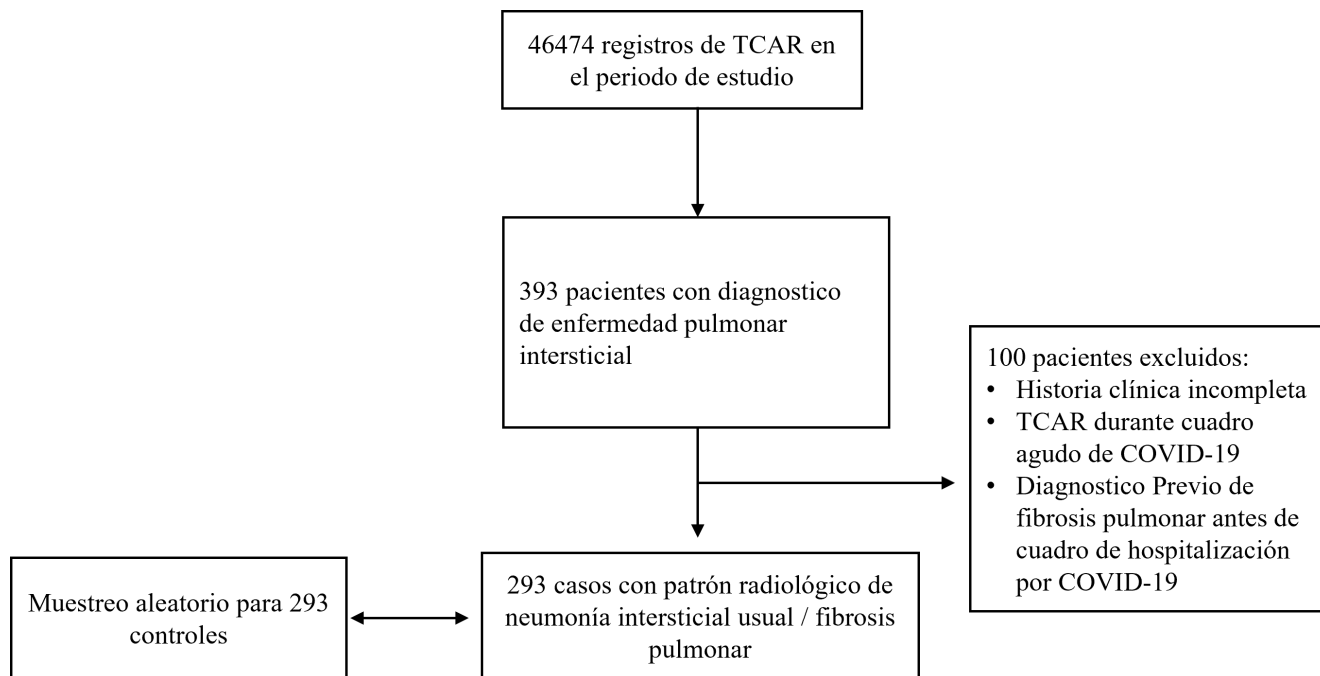
Las características clínico-epidemiológicas del total de pacientes y la comparación de casos y controles se presenta en la Tabla 2.

El grupo control reportó mayor frecuencia en el diagnóstico de cáncer de cualquier localización ( $< 0,001$ ), pues en muchos de estos pacientes la indicación de tomografía computarizada de alta resolución es en el contexto del estudio de enfermedades neoplásicas. Los 10 diagnósticos más comunes en el grupo control se muestran en la Figura 2.

Se realizó un análisis estratificado en virtud de la edad, sexo y comorbilidades para evaluar la presencia de posibles factores confusores o modificadores de efecto en la asociación entre antecedente de hospitalización por COVID-19 y diagnóstico radiológico de fibrosis pulmonar. En pacientes con antecedente de hipertensión arterial (modificador de efecto) se encontró un *Odds ratio* de 5,9 (intervalo de confianza 95%: 1,28 a 27,34), mientras que en los pacientes sin hipertensión arterial el *Odds ratio* fue de 0,17 (intervalo de confianza del 95% de 0,04 a 0,78). Por lo tanto, aunque en general no se observó que el antecedente de hospitalización por COVID-19 fuera un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar, en el caso específico de los pacientes con hipertensión arterial, el odds de fibrosis pulmonar fue 490% mayor en aquellos con antecedente de hospitalización por COVID-19 en comparación con los pacientes del grupo control. El sexo, grupo etario mayor o menor de 65 años, el antecedente de diabetes mellitus, cáncer de cualquier localización, hipotiroidismo y enfermedad renal crónica, fueron identificados como modificadores de efecto. Sin embargo, en ninguno de los casos se encontró un *Odds ratio* estadísticamente significativo.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de los pacientes del estudio.

TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.



TCAR= Tomografía computarizada de alta resolución

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Tabla 1. Tabla de contingencia presentando desenlace versus factor de exposición.

Factor de exposición	Desenlace		
	Casos de FP	Controles	
Antecedente de hospitalización por COVID-19	22 (7,5)	18 (6,1)	40
Sin Antecedente de hospitalización por COVID-19	271 (93,5)	275 (93,9)	546
	293	293	
<i>Odds ratio</i>	1,24 (0,65 a 2,36)		

FP: Fibrosis pulmonar.

Los datos de muestras como valor absoluto y porcentaje, n (%).

Fuente: tabla diseñada por los autores a partir de los resultados.

Entre los pacientes con casos de fibrosis pulmonar que estuvieron previamente hospitalizados por COVID-19 (n = 22), el tiempo entre la hospitalización y el estudio de tomografía computarizada de alta resolución que evidenció fibrosis pulmonar fue de 315,5 días como mediana, con un rango intercuartil de 259,5 a 574 días. Detalles sobre las frecuencias de los diferentes patrones radiológicos en este grupo de pacientes se describen en la Tabla 3.

## DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue evaluar el antecedente de hospitalización por COVID-19 y el desarrollo de fibrosis

pulmonar, mediante la comparación de un grupo de pacientes con diagnóstico radiológico de fibrosis pulmonar por tomografía computarizada de alta resolución y un grupo control., El análisis consideró sus historiales de hospitalización por COVID-19, encontrándose falta de asociación significativa entre ambas variables.

### Fibrosis pulmonar y COVID-19

Najjar-Debbiny *et al*, en su estudio de casos y controles anidado de 2023, compararon los hallazgos de 1284 pacientes con fibrosis pulmonar de la cohorte original con 12 840 controles emparejados. El análisis reveló que el *Odds ratio* para la fibrosis pulmonar fue de 1,80 (intervalo de confianza 95%: 1,47 a 2,19) en pacientes con COVID-19 en comparación con aquellos sin COVID-19 a los 60 días después del alta médica [20]. Nuestro análisis mostró un *Odds ratio* similar, aunque no alcanzó significación estadística (*Odds ratio* : 1,24; intervalo de confianza del 95%: 0,65 a 2,36). Esta disparidad podría atribuirse a varios factores, como la diferencia en el tamaño de la muestra, ya que Najjar-Debbiny *et al* manejaron una muestra 4,3 veces mayor en cuanto a los "casos", aumentando su poder estadístico. Además, su análisis se realizó en un periodo más cercano al alta por COVID-19 en comparación con nuestro estudio (60 días versus 315,5 días) [20].

Tabla 2. Características clínico-epidemiológicas de pacientes con casos de fibrosis pulmonar y sus controles.

Características <sup>1</sup>	Total (n = 586)	Casos de FP (n = 293)	Controles (n = 293)	Valor de p
Edad – años	72 (62 a 79)	72 (62 a 79)	72 (62 a 79)	0,873 <sup>2</sup>
Sexo femenino	341 (58,2)	178 (60,8)	163 (55,6)	0,209 <sup>3</sup>
Comorbilidades <sup>1</sup>				
HTA	210 (11,9)	106 (12,1)	104 (11,8)	0,883 <sup>2</sup>
Cáncer de cualquier localización	172 (9,8)	(3,4)	142 (16)	<b>&lt;0,001<sup>1</sup></b>
DM 2	75 (4,3)	29 (3,3)	46 (5,2)	<b>0,044<sup>3</sup></b>
Hipotiroidismo	49 (2,8)	33 (3,8)	16 (1,8)	<b>0,014<sup>3</sup></b>
ERC	45 (2,6)	29 (3,3)	16 (1,8)	0,049 <sup>3</sup>
En pacientes con antecedente de hospitalización por COVID-19				
Días de hospitalización	18,5 (9,25 a 48,75)	22 (13 a 53,5)	14,5 (7 a 31,5)	0,488 <sup>2</sup>
Hospitalización en EsSalud (versus otros centros)	29 (72,5)	12 (54,5)	17 (94,4)	<b>0,01<sup>3</sup></b>
Ingreso a UCI	12 (30)	7 (31,8)	5 (27,8)	0,781 <sup>3</sup>

DM 2: diabetes mellitus tipo 2. ERC: enfermedad renal crónica. HTA: hipertensión arterial. UCI: unidad de cuidados intensivos. EsSalud: red asistencial del Seguro Social de Salud . FP: fibrosis pulmonar.

<sup>1</sup> Los datos continuos se muestran como mediana y rango Inter cuartil y los datos categóricos como número (%).

<sup>2</sup> Test U de Mann-Whitney.

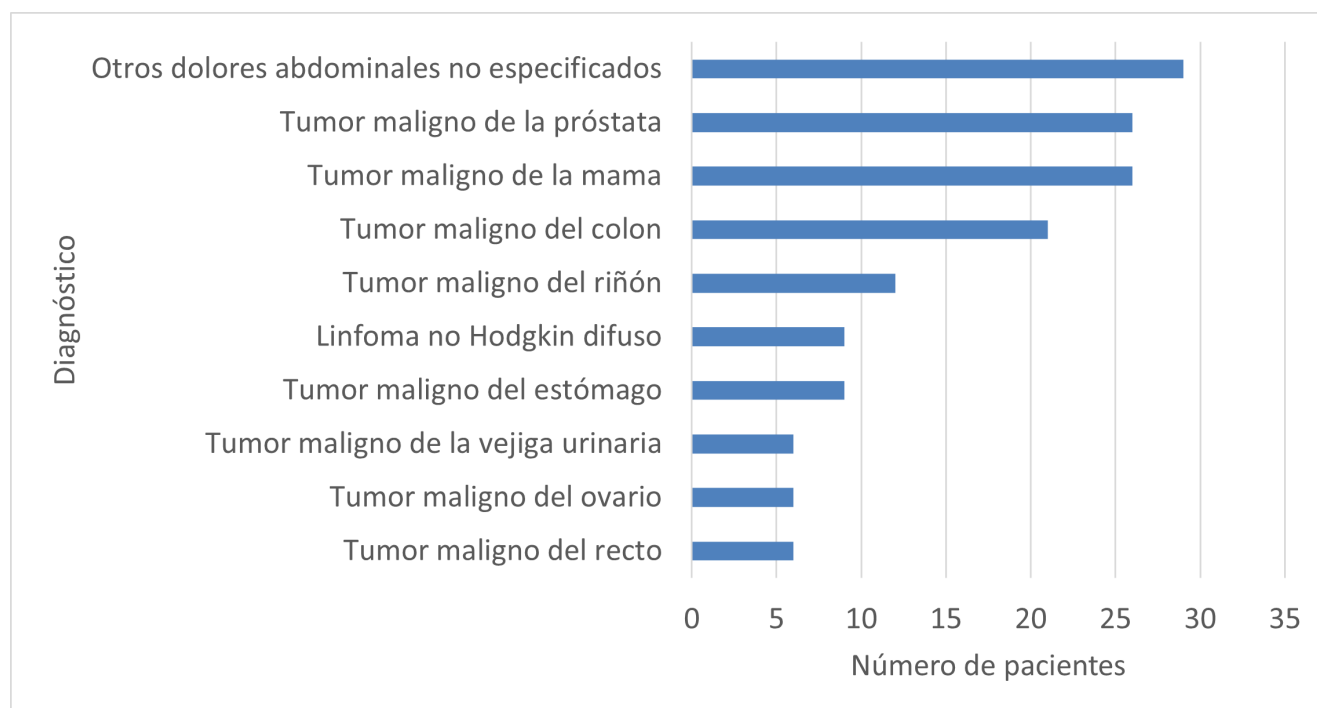
<sup>3</sup> Test de Chi-cuadrado.

<sup>4</sup> Los porcentajes de comorbilidades por grupo se calcularon en función del total de comorbilidades reportadas. Un paciente pudo reportar más de una comorbilidad.

Los valores en negrita fueron estadísticamente significativos.

Fuente: tabla diseñada por los autores a partir de los resultados.

Figura 2. Diagnósticos más comunes en el grupo control.



Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Asimismo, estos autores informaron resultados hasta los 180 días, con un *Odds ratio* de 1,35 (1,03 a 1,78), sugiriendo una posible reducción del riesgo al extender el periodo de seguimiento [20]. Esta hipótesis podría respaldarse con los hallazgos de Vijayakumar *et al* en 2022, quienes en su estudio de

cohorte prospectivo con supervivientes de COVID-19 evaluados mediante tomografía computarizada de tórax, encontraron signos inequívocos indicativos de fibrosis establecida en el 12% de sus pacientes a los tres meses del alta médica. Además, informaron una mejora estadísticamente significativa en la

Tabla 3. Características radiológicas en pacientes con fibrosis pulmonar y antecedente de hospitalización por COVID-19.

Patrón radiológicos en TCAR <sup>1</sup>	Casos de FP con antecedente de COVID-19 (n = 22) <sup>2</sup>
Solo incremento del intersticio pulmonar	13 (59,1)
Bronquiectasias	11 (50)
Engrosamientos septales intra o interlobulillar	9 (40,9)
Engrosamientos pleurales y subpleurales	7 (31,8)
Imagen en vidrio deslustrado	6 (27,3)
Signos de consolidación	2 (9,1)
Áreas de panelización	2 (9,1)
Atelectasia	2 (9,1)

FP: fibrosis pulmonar. TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

<sup>1</sup> Los datos continuos se muestran como mediana y rango Inter cuartil y los datos categóricos como número (%).

<sup>2</sup> Los valores expresados reflejan los hallazgos en las TCAR de 22 pacientes. Un paciente pudo tener de forma simultánea varios de los hallazgos presentados.

Fuente: tabla diseñada por los autores a partir de los resultados.

extensión global de las anomalías registradas y la extensión de opacificación en vidrio esmerilado y bandas fibrosas en el seguimiento de un año, sin progresión de los hallazgos en ninguno de los participantes del estudio [14]. Aunque nuestros resultados no consideraron la extensión de las lesiones, también observamos una tendencia hacia la reducción en el número de lesiones a partir del primer año. Hallazgos similares han sido reportados en otros estudios, como el de Wu *et al* en 2021, quienes realizaron el seguimiento de 83 pacientes con COVID-19 no ventilados luego de un año del alta médica, encontrando mejora progresiva en las anomalías radiológicas en la mayoría de los casos [23]. La evidencia parece indicar que la prevalencia de lesiones sugerentes de fibrosis pulmonar varía según el tiempo de seguimiento.

Se ha informado que los pacientes con ciertas comorbilidades tienen un mayor riesgo de complicaciones por COVID-19 [24]. En nuestro estudio, el análisis estratificado mostró que los pacientes con hipertensión arterial tenían un mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar después de la hospitalización por COVID-19. Este hallazgo concuerda con lo reportado por Zhao *et al*. en 2020, en pacientes de China. Ellos observaron una mayor frecuencia de estas comorbilidades en pacientes con tomografía computarizada de alta resolución anormales a los tres meses después del alta por COVID-19 [13]. Asimismo, Abdel-Hamid *et al* en 2021 informaron que pacientes de mayor edad, del género masculino y con un índice de masa corporal elevado, presentaban con mayor frecuencia lesiones pulmonares residuales después de COVID-19, incluyendo fibrosis pulmonar [25].

Curiosamente, en nuestro estudio los pacientes que estuvieron hospitalizados por COVID-19 y requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos no mostraron mayor frecuencia de cambios radiológicos indicativos de fibrosis pulmonar. Esto difiere de informes previos donde una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos y la duración de la ventilación mecánica, representaban factores de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar [11]. Esta discrepancia podría atribuirse a la baja cantidad de pacientes analizados con antecedentes de hospitalización por COVID-19 en nuestra

muestra, pudiendo limitar el hallazgo de diferencias significativas.

### Limitaciones y fortalezas del estudio

Aunque en este estudio se intentó proporcionar uniformidad y claridad en lo relacionado con el cuadro radiológico considerado como fibrosis pulmonar según criterios internacionales [6,7], el uso de términos radiológicos no específicos y la amalgama de diferentes signos radiológicos (como bandas parenquimatosas, bronquiectasias de tracción y panelización), bajo el rótulo genérico de "lesiones fibróticas"; justifica un escrutinio y la realización de estudios más detallados y precisos. Finalmente la variabilidad entre observadores al interpretar signos no específicos, añadió un desafío adicional al momento de interpretar los resultados de la tomografía computarizada de alta resolución.

Por otro lado, el reducido número de pacientes con antecedente de COVID-19 en ambos grupos (casos versus controles), limitó la posibilidad de llegar a conclusiones más sólidas sobre el tema. No obstante, es importante destacar que este estudio es pionero al abordar el tema de la fibrosis pulmonar después de COVID-19 en la población peruana, permitiendo una aproximación al impacto de la pandemia más allá del cuadro agudo de la enfermedad.

En vista de la amplia proporción de la población mundial afectada durante la pandemia, y del especial impacto en Perú [17], es recomendable realizar estudios prospectivos con seguimientos a largo plazo (más allá de un año), no solo por medio de imágenes sino también por biopsias pulmonares en la medida de lo posible. Así, se podría evaluar la real prevalencia de lesiones fibróticas a lo largo del tiempo en sobrevivientes de cuadros severos de COVID-19.

### CONCLUSIONES

El antecedente de hospitalización por COVID-19 no demostró ser un factor de riesgo para el desarrollo de fibrosis pulmonar en virtud de la presencia de patrones radiológicos específicos en la tomografía computarizada de alta resolución, luego del seguimiento de aproximadamente un año. Sin embargo,



la asociación fue significativa en el grupo de pacientes con hipertensión arterial.

La evidencia sugiere que la prevalencia de la fibrosis pulmonar podría disminuir a lo largo del tiempo. Los pacientes estudiados con fibrosis pulmonar presentaron similitudes en edad, sexo y comorbilidades con estudios previos realizados en el país y en Latinoamérica. No obstante, la frecuencia de lesiones radiológicas fue mayor en comparación con registros internacionales.

Dado el impacto de la pandemia en Perú, es recomendable llevar a cabo estudios prospectivos con seguimientos a largo plazo. Con ello se podrá evaluar la verdadera prevalencia de lesiones fibróticas a lo largo del tiempo, en sobrevivientes de cuadros severos de COVID-19.

**Autoría YRM:** conceptualización, metodología, análisis formal, redacción - revisión y edición, administración del proyecto y supervisión. VGG, AGN, MRP y EMP: Investigación y redacción - revisión y edición. ACC, GRC, NMM, AGU: investigación. EAG, KMC y RLG: investigación, curaduría de datos, redacción - revisión y edición.

**Agradecimientos** Agradecemos a la directiva del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins" por su apoyo invaluable en este estudio.

**Conflictos de intereses** Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia del artículo.

**Financiamiento** El presente estudio no recibió financiamiento directo de ninguna institución. Los gastos fueron asumidos por los investigadores.

**Idioma del envío** Español.

**Origen y revisión por pares** No solicitado. Con revisión externa por tres pares revisores y con revisión estadística interna por la revisora estadística de la revista, a doble ciego en todos los casos.

## REFERENCIAS

- JHU. In: Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Summerhill EM. In: Interstitial (Nonidiopathic) Pulmonary Fibrosis Workup: Laboratory Studies, Imaging Studies [Internet]. <https://emedicine.medscape.com/article/301337-workup#c5>
- Kaul B, Lee JS, Zhang N, Vittinghoff E, Sarmiento K, Collard HR, et al. Epidemiology of Idiopathic Pulmonary Fibrosis among U.S. Veterans, 2010-2019. *Ann Am Thorac Soc.* 2022;19: 196–203. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202103-295OC>
- Belloli EA, Beckford R, Hadley R, Flaherty KR. In: Idiopathic non-specific interstitial pneumonia [Internet]. <https://read.qxmd.com/read/26564810/idiopathic-non-specific-interstitial-pneumonia>
- Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler.* 2021;33: 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
- Giménez Palleiro A, Franquet T. Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología.* 2013;14: 97–105. <https://doi.org/10.1016/j.semreu.2013.05.002>
- Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med.* 2018;6: 138–153. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30433-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30433-2)
- Sociedad Española de Medicos Generales y de Familia [Internet]. In: Guía clínica para la atención al paciente LONG COVID/COVID persistente [Internet]. <https://www.sem.org/index.php/consensos-guias-y-protocolos/363-guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente>
- Chang Y-C, Yu C-J, Chang S-C, Galvin JR, Liu H-M, Hsiao C-H, et al. Pulmonary Sequelae in Convalescent Patients after Severe Acute Respiratory Syndrome: Evaluation with Thin-Section CT. *Radiology.* 2005;236: 1067–1075. <https://doi.org/10.1148/radiol.2363040958>
- Bharat A, Querrey M, Markov NS, Kim S, Kurihara C, Garza-Castillon R, et al. Lung transplantation for pulmonary fibrosis secondary to severe COVID-19. *medRxiv.* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.26.20218636>
- Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post covid 19 pulmonary fibrosis. Is it real threat? *Indian J Tuberc.* 2021;68: 330–3. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2020.11.003>
- Liu C, Ye L, Xia R, Zheng X, Yuan C, Wang Z, et al. Chest Computed Tomography and Clinical Follow-Up of Discharged Patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17: 1231–1237. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-324OC>
- Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020;25. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
- Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, Philip KEJ, Orton CM, Desai SR, et al. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 Months and 1 Year after Hospital Discharge. *Radiology.* 2022;303: 444–454. <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211746>
- 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. *Eur Respir J.* 2020;55. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
- Rumende CM, Susanto EC, Sitorus TP. The Management of Pulmonary Fibrosis in COVID-19. *Acta Med Indones.* 2021;53: 233–241. <https://doi.org/https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34251354>
- Oxford University. COVID-19 Data Explorer. In: Our World in Data [Internet]. <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>
- Ministerio de Salud. In: COVID-19 en el Perú, 2020 [Internet]. [https://covid19.minsa.gob.pe/sala\\_situacional.asp](https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp)
- Seguro Social de Salud [Internet]. In: EsSalud advierte fibrosis pulmonar en pacientes COVID-19 que salieron de UCI [Internet]. <http://noticias.essalud.gob.pe/?inno-noticia=essalud-advierde-fibrosis-pulmonar-en-pacientes-covid-19-que-salieron-de-uci>

20. Najjar-Debbiny R, Barnett-Griness O, Khoury J, Gronich N, Weber G, Adir Y, et al. Association Between COVID-19 Infection and Pulmonary Fibrosis: A Nested Case-Control Study. *Am J Med.* 2023;136: 1087–1093.. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.07.020>
21. Pértegas-Díaz S, Pita-Fernández S. Determinación del tamaño muestral en estudios de casos y controles. *Cadernos de Atencion Primaria* 2002; 9: 148-150
22. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. *Ann Intern Med.* 2007;147: 573. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-8-200710160-00010>
23. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9: 747–754. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0)
24. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 69: 458–464. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
25. Abdel-Hamid HM, Rizk HI, Magdy S. Occurrence of pulmonary residuals as one of the sequelae of COVID-19 and it's predictors among moderate and severe cases. *Indian J Tuberc.* 2021;68: 450–456. <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2021.01.006>



# COVID-19 as a risk factor for the development of pulmonary fibrosis in a referral hospital in Lima, Peru

## ABSTRACT

**INTRODUCTION** The emergency caused by the COVID-19 pandemic has passed, but we must study the potential sequelae left in the population. Cases of pulmonary fibrosis have been reported after severe COVID-19. However, the association between these factors has not been widely studied in Latin American countries, one of the regions most affected by the pandemic.

**METHODS** A case-control study was conducted to determine whether a history of hospitalization due to COVID-19 is a risk factor for developing pulmonary fibrosis. We compared patients with a radiological diagnosis of pulmonary fibrosis on high-resolution computed tomography (cases) with those without such findings (controls), conducted between March 2021 and June 2023 in a referral hospital in Lima, Peru.

**RESULTS** Among the total number of patients evaluated, the median age was 72 years, with a predominance of females (58.2%). 7.5% of patients with pulmonary fibrosis had a history of hospitalization due to COVID-19, compared to 6.1% in the control group (OR 1.24; 95% CI 0.65 to 2.36). The stratified analysis revealed a significant odds ratio for the group of patients with arterial hypertension (OR 5.9; 95% CI 1.28 to 27.34). The median follow-up after hospitalization for COVID-19 was 315.5 days.

**CONCLUSIONS** Hospitalization due to COVID-19 was not a risk factor for developing pulmonary fibrosis one year after medical discharge, except in patients with hypertension. Evidence suggests that the prevalence of pulmonary fibrosis may decrease over time.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.