



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS**

**COVID-19 en pacientes con Enfermedad Pulmonar
Intersticial Difusa en el Instituto Nacional de
Enfermedades Respiratorias**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:

NEUMOLOGÍA

PRESENTA:

ANA KAREM SAUCEDO PRUNEDA

TUTORA: DRA. IVETTE BUENDÍA ROLDÁN



Ciudad de México, Agosto 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Ciudad De México, Octubre 2023

Secretaría de Salud

Dirección de Enseñanza

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Neumología

Dr. Juan Carlos Vázquez García

Director de Enseñanza

Profesor titular de la Especialidad de Neumología

Dra. María del Carmen Cano Salas

Subdirectora de Enseñanza

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter

Jefa del Departamento de Formación de Posgrado

Dra. Ivette Buendía Roldán

Tutora de tesis para obtener el título de Especialista en Neumología

AGRADECIMIENTOS

“Todos tenemos sueños. Pero para convertir los sueños en realidad, se necesita una gran cantidad de determinación, dedicación, autodisciplina y esfuerzo”, Jesse Owens.

Esta tesis es el reflejo de un esfuerzo compartido, sin ellos, llegar aquí no hubiera sido posible.

A mi mamá y a mi hermana, los pilares de mi vida, quienes caminaron todo este camino en días buenos y malos y me animaron cuando más lo necesité para cumplir mis sueños.

A mi papá, que desde el cielo me cuidó todos los días y me motivó a hacer la diferencia en los días más cansados.

A mi tutora, la doctora Ivette, quien siempre me exigió lo suficiente para dar lo mejor todos días.

A Priscila, mi mejor amiga y compañera de aventuras durante estos 4 años, gracias por tus palabras de aliento y ser una guía en el camino.

CONTENIDO

Agradecimientos.....	3
Índice.....	4
Abreviaturas.....	5
Resumen.....	6
Introducción.....	7
Planteamiento del problema.....	14
Justificación.....	15
Objetivo.....	16
Hipótesis.....	17
Materiales y Métodos.....	18
Definiciones.....	22
Análisis estadístico.....	24
Consideraciones éticas.....	26
Resultados.....	27
Discusión.....	36
Conclusiones.....	39
Bibliografía.....	40

ABREVIATURAS

COVID-19	Enfermedad por coronavirus del 2019
EPID	Enfermedades pulmonares intersticiales difusas
ECA	Enzima convertidora de angiotensina
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
ETC	Enfermedades del tejido conectivo
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PCR:	Proteína C reactiva
TAC	Tomografía axial computarizada
INER	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
FVC	Capacidad vital forzada
DlCo	Difusión de monóxido de carbono
IMC	Índice de masa corporal
OMS	Organización mundial de la salud
FPP	Fibrosis pulmonar progresiva
NINE	Neumopatía intersticial no específica

RESUMEN

Introducción: Desde el primer caso de COVID-19 grave, su impacto en los pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales difusas ha sido incierto. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 grave o crítico y comparar su mortalidad durante su hospitalización.

Métodos: Estudiamos pacientes con EPID + COVID-19 y un grupo control de pacientes con COVID-19 sin enfermedades pulmonares, pareados por edad 1:2. A su ingreso, se recabaron sus resultados de laboratorio y variable sociodemográficas. Posteriormente se clasificaron en graves y críticos y se compararon sus características basales y mortalidad. Adicionalmente, se realizó un subanálisis de los pacientes que fallecieron vs los supervivientes.

Resultados: Se analizaron 41 pacientes del grupo EPID + COVID-19 y 82 controles. Encontramos las siguientes diferencias en el grupo EPID: mujeres 65 versus 33% ($p < 0.001$), niveles más bajos de leucocitos (9 ± 6 vs 11 ± 7 , $p = 0.01$), neutrófilos (8 ± 5 vs 10 ± 6 , $p = 0.02$). En cuanto a mortalidad, los pacientes con COVID-19 crítico + EPID fallecían (63 vs 33%, $p = 0.007$). Los pacientes con EPID + COVID-19 que fallecían tenían un IMC mayor con respecto a los que vivieron (28 ± 6 vs. 25 ± 4 kg/m², $p = 0.05$), menor estancia hospitalaria (20 ± 17 vs. 36 ± 27 días, $p = 0.01$) y menor tiempo de evolución (9 ± 7 vs. 16 ± 16 , $p = 0.05$).

Conclusiones: Encontramos mayor mortalidad en los pacientes con EPID + COVID-19 crítico. El IMC y las comorbilidades fueron más frecuentes en el grupo de los pacientes que fallecieron. La EPID más común fue secundaria a enfermedades autoinmunes.

INTRODUCCIÓN

Los coronavirus pertenecen a la subfamilia de *Coronavirinae* de la familia *Coronaviridae* y se dividen en 4 géneros: alfacoronavirus, betacoronavirus, deltacoronavirus y gammacoronavirus. Fueron llamados de esta forma debido a la proteína spike con forma de corona en su superficie. Están formados por una cadena de RNA de 32 kilobases, siendo el genoma más largo reportado en los virus. Fueron descritos por primera vez en 1960 y actualmente se han descrito 7 diferentes cepas relacionadas a los humanos. Predominantemente los animales son su reservorio, siendo el murciélago el más común, a pesar de esto, el virus ha adquirido la capacidad de transmisión zoonótica, ocasionando infecciones respiratorias en los humanos. El cuadro clínico puede variar desde un cuadro asintomático hasta presentar fiebre, tos, disnea, síntomas gastrointestinales e incluso ocasionar la muerte. **1**

Desde el 2002 hasta la actualidad, se han reportado 3 brotes secundarios a los coronavirus. El primero por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-COV) originada en Guandong, China, transmitida por murciélagos, afectando 26 países y una tasa de fatalidad del 10%. En 2012, por el coronavirus del medio oriente (MERS-COV) originada en Arabia Saudita, transmitida por camellos y murciélagos, con una tasa de fatalidad del 37%, afectando a 27 países. Y por último, el síndrome respiratorio agudo grave tipo 2 (SARS-COV-2), el cual pertenece a los betacoronavirus. **2**

Pandemia COVID-19

La enfermedad por COVID-19 se reportó por primera vez el 31 de diciembre del 2019 en Wuhan, en la provincia de Hubei, China, reportado como neumonía de etiología desconocida. Fue hasta el 7 de enero del 2020 que se identificó la molécula del SARS-COV-2. Los casos por esta misma aumentaron de forma progresiva hasta que el 24 de

febrero del 2020, la OMS declaró la emergencia sanitaria debido a este virus. Finalmente, el 11 de marzo del 2020 la OMS declaró oficialmente la pandemia por SARS-COV-2. **3**

Desde entonces, la enfermedad por COVID-19, ha afectado a más de 500 millones de personas alrededor del mundo. En México hasta el segundo semestre del 2022, se reportaron 5.78 millones de casos, con 325 mil muertes y ocupa el cuarto lugar en mortalidad en el mundo.

Características clínicas y gravedad de COVID-19

El virus SARS-COV-2 al ingresar al huésped, se une a los receptores de enzima convertidora de angiotensina (ECA) y empieza a replicarse hacia las vías respiratorias bajas. Posteriormente, se internaliza en las células epiteliales alveolares. Esta replicación acelerada genera una gran respuesta inmunológica, ocasionando una tormenta de citocinas, la cual es responsable de ocasionar síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y ocasionar en algunos pacientes hasta la muerte. Los síntomas más comunes descritos en el estudio de Xiabo, et. al. fueron fiebre en el 97-100% de los casos, tos (75-78%), disnea (60-66%) y malestar general (20-44%) **1**. De acuerdo con lo reportado por Zunyou Wu, et. al. la presentación clínica variará de acuerdo con la edad. El 81% de los casos por COVID-19 presentarán una forma leve de la enfermedad, 14% grave y 5% críticamente enfermos. **4**. Xiabo Yang, et.al. definió a los pacientes críticamente enfermos como aquellos que requerían un ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos con ventilación mecánica invasiva o que requerían un FiO₂ de al menos el 60%. De acuerdo con la Guía de tratamiento para COVID-19 de la NIH, se definió COVID-19 grave como aquellos pacientes con SO₂ < 94% aire ambiente a nivel del mar, PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg, FR >30 3pm o afección

parenquimatosa por imagen >50%. Mientras que los pacientes con COVID-19 crítico, eran aquellos que tenían insuficiencia respiratoria, choque séptico o falla orgánica múltiple. **5**

Se han descrito factores de riesgo que predisponen a presentar un cuadro grave de la enfermedad, entre ellos se encuentran: el sexo masculino, edad >60 años, padecer diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad, nivel socioeconómico bajo, enfermedad renal crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **6** Los pacientes que presentan dichas comorbilidades tienen 12 veces más riesgo de fallecer secundario a COVID-19 y 6 veces más riesgo de requerir hospitalización.**7**

Los patrones tomográficos reportados en COVID-19 variaban desde parches de vidrio deslustrado hasta patrones difusos, de predominio subpleural que progresaban a las 1-3 semanas a consolidación y en ocasiones patrón de crazy paving, aún en pacientes asintomáticos **8**. *Pan, et. al.* describieron la evolución tomográfica durante 21 días de los pacientes con covid-19: Del día 0-4 en 17% de los pacientes no se observaron cambios, 42% presentaban únicamente vidrio deslustrado focal y 42% radioopacidades múltiples. 50% de los pacientes presentaban lesiones de predominio periférico. En los días 5-13 se observaron progresión de las lesiones observadas previamente, 19% con crazy paving y 91% con aumento de las consolidaciones y el 86% mostraban lesiones bilaterales y difusas. Posteriormente a los 14 días se observaba mejoría de las lesiones.**9** Sin embargo, algunos pacientes después de 3 semanas de presentación de la enfermedad presentaban cambios tomográficos asociados a neumonía organizada **10**. Lo cual llevó a cuestionar la afección que COVID-19 pudiera causar en el intersticio pulmonar.

Enfermedades pulmonares intersticiales difusas

Las enfermedades pulmonares intersticiales difusas, son un grupo heterogéneo de más de 200 enfermedades de presentación variable que afectan el intersticio pulmonar. Se agrupan

de acuerdo con las características que comparten en 6 grupos: 1) enfermedades del tejido conjuntivo (ETC); 2) enfermedades granulomatosas; 3) exposiciones ambientales; 4) inducidas por drogas; 5) entidades relacionadas a tabaquismo; 6) idiopáticas, dentro de las cuales se encuentra, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) que representa el 55% de este grupo, seguida por la neumonía intersticial no específica (NINE) en el 25% **11**.

Los síntomas pueden ser inespecíficos, siendo el reportado más frecuente la disnea progresiva, asociada a tos crónica. Por lo que es de suma importancia el interrogatorio detallado de la historia clínica, sobre exposiciones ambientales, ocupacionales, uso de medicamentos, enfermedades autoinmunes y antecedentes heredofamiliares. En la exploración física, los estertores crepitantes bilaterales subpleurales son característicos, pero no específicos para la enfermedad y las acropaquias pueden ser datos de enfermedad avanzada. **12**

El abordaje de las enfermedades intersticiales, debe ser un abordaje multidisciplinario con el apoyo de médicos neumólogos, radiólogos, patólogos y reumatólogos, entre otros, siendo recomendado como estándar de oro para el diagnóstico de las enfermedades pulmonares intersticiales idiopáticas. **13**. A pesar de ser un grupo de enfermedades raras, van a presentar una evolución de fibrosis progresiva a pesar de tratamiento. La fibrosis progresiva se asocia a incremento de síntomas respiratorios, caída acelerada de la función pulmonar, respuesta limitada a tratamiento inmunomodulador, disminución de la calidad de vida y muerte. En 2022, Ganesh Raghu, et. al. definieron a la fibrosis pulmonar progresiva como a los pacientes con EPID de causa conocida o desconocida, diferente a la fibrosis pulmonar idiopática con evidencia radiológica de fibrosis. Deben cumplir 2 de los siguientes 3 criterios en el último año sin una explicación alternativa: 1) empeoramiento de los síntomas respiratorios, 2) evidencia de progresión de la enfermedad, ya sea por una caída \geq del 5% de la FVC o \geq del 10% de la DLCO y 3) Evidencia radiológica de progresión de la

enfermedad por una o más de las siguientes: aumento de las bronquiectasias o bronquiolectasias por tracción, nuevo vidrio deslustrado con bronquiectasias por tracción, nueva reticulación, aumento de la reticulación, nuevo o aumento del panal de abeja y aumento de la pérdida del volumen. **14, 15.**

Relación de enfermedades intersticiales y COVID-19

Debido a lo anterior, se ha cuestionado el impacto de la COVID-19 en los pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales. Surgieron múltiples interrogantes que pueden resumirse en tres puntos: 1) El abordaje diagnóstico de este grupo de pacientes durante la pandemia, 2) el seguimiento de los pacientes ya diagnosticados con EPID y 3) el manejo de los pacientes con EPID que padecían COVID-19. Caro F. et. al. desarrollaron recomendaciones latinoamericanas al respecto de los puntos previamente mencionados: En cuanto el abordaje diagnóstico de los pacientes con sospecha con EPID, recomendaron realizar consultas mixtas (modalidad presencial y virtual), con solicitud de laboratorios iniciales y agregar posterior a la consulta los laboratorios faltantes. Durante las visitas presenciales realizar exploración física dirigida y plantear el plan de acción. Respecto a los estudios más invasivos, como las tomas de biopsia y lavados bronquioloalveolares, únicamente realizarlos en caso de que vayan a modificar una conducta a corto plazo o si el paciente presenta una enfermedad progresiva o con riesgo de progresión. En lo que concierne a las pruebas de función respiratoria, solo se recomienda realizarlas si se consideran indispensables en un pico de la pandemia. Se recomienda diferir estos estudios en una enfermedad estable. Con respecto al inicio del tratamiento con inmunosupresores, recomiendan el inicio en caso de que el paciente tenga riesgo o evidencia de progresión, presencia de inflamación o enfermedades con riesgo de presentar una evolución rápida (miopatías inflamatorias, neumonitis por hipersensibilidad, esclerosis sistémica difusa con anti SCL-70 y EPID de reciente diagnóstico). El uso de esteroides sistémicos, recomiendan

la dosis menor posible, menor o igual a 20 mg de prednisona o equivalentes. En relación con el uso de antifibrosantes, se recomienda iniciar y no suspenderlos, ya que generalmente se indican en enfermedades progresivas. No recomiendan su uso como tratamiento de la “fibrosis post COVID-19” ni como efecto protector en el desarrollo de infección por COVID-19. Por último, en el caso de la infección por COVID-19 en pacientes con EPID, la información era limitada. Se desconocía si este grupo de pacientes tienen una predisposición a padecer la infección, no se recomendaba la suspensión de medicamentos antifibrosantes, ni esteroides sistémicos e individualizar la suspensión de inmunosupresores. **16**

Algunos autores han desarrollado estudios para describir la mortalidad en este grupo de pacientes. Thomas Drake, et. al. realizaron un estudio multicéntrico europeo para valorar el impacto de la COVID-19 en esta patología, reportando una mortalidad del 49% vs 35% en pacientes sin patologías pulmonares ($p=0.013$). EL 84% de los pacientes del grupo de EPID y 79% del grupo control, recibieron oxígeno suplementario a través de dispositivos de alto flujo (ventilación mecánica invasiva, no invasiva y puntas nasales de alto flujo). El grupo que no recibió oxígeno suplementario de alto flujo tuvo una mejor supervivencia con respecto a los que si lo recibieron (93% vs 75%). **17**

En 2021 en Corea, Lee at. al. realizaron un estudio de cohorte nacional de pacientes con COVID-19 ($n=8,070$) y controles de la misma área geográfica con relación 1:15 sin diagnóstico de COVID-19 ($n=121,050$) del 01 de enero del 2020 al 30 de mayo del 2020 en Corea. Evaluaron el número de pacientes con EPID en ambos grupos y encontraron que los pacientes con EPID tienen mayor probabilidad de padecer COVID-19 con respecto al resto de la población (0.8 *versus* 0.4% $p<0.001$), así como una mayor probabilidad de presentar una forma grave de la enfermedad (OR 2.23, IC 95% 1.24–4.01) y de fallecer (13.4% vs 2.8%, $p<0.001$). **18**

Laure Gallay, et al. reportó que los pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI), tenían mayor riesgo de fallecer por COVID-19, en comparación con otras enfermedades intersticiales (35% vs 19%).**19**

En resumen, se han publicado pocos estudios acerca del desenlace de los pacientes con EPID + COVID-19, siendo la mayoría en pacientes con COVID-19 grave, sin incluir pacientes con una forma crítica de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al inicio de la pandemia por COVID-19 existió la preocupación por diferentes grupos que trataban a las enfermedades intersticiales sobre el impacto de la infección por COVID-19 en los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar intersticial difusa. Sin embargo, a 2 años de esta, se han publicado pocos artículos acerca de este tema. Los artículos publicados hasta el momento hablan en su mayoría de pacientes con EPID + COVID-19 moderado-grave, sin hacer mención específica sobre los pacientes críticamente enfermos. ALAT publicó algunas recomendaciones sobre el manejo de este grupo de pacientes, basadas en opiniones de experto. Por lo que, al ser el INER un centro de referencia para ambas patologías, decidimos evaluar las características sociodemográficas, clínicas y desenlaces en este grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

A pesar de dos años del inicio de la pandemia de COVID-19, se conoce poco acerca de la evolución clínica de los pacientes con EPID que presentan COVID19, hasta la fecha no hay estudios publicados en población latinoamericana relacionados con este tema.

Al ser el INER un centro de referencia de enfermedades intersticiales y durante esta pandemia un centro de atención exclusiva para pacientes con COVID-19 grave y crítico, es posible conjuntar las dos cohortes para conocer las características clínicas de estos pacientes y los desenlaces que presentaron los pacientes.

OBJETIVO

Objetivos generales:

Describir las características clínicas, demográficas y desenlace de los sujetos con EPID + COVID-19 y compararlas con pacientes sanos pulmonares.

Objetivos específicos

Describir las características de los pacientes críticos vs los graves.

Comparar las características clínicas y epidemiológicas entre los pacientes que fallecieron vs los que sobrevivieron del grupo de EPID.

HIPÓTESIS

Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial presentarán una forma más grave de COVID-19 y mayor mortalidad, con respecto a pacientes sin enfermedad pulmonar previa.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Tipo de investigación:

Investigación clínica

Tipo de estudio:

Ambilectivo y descriptivo

GRUPOS DE ESTUDIO

Se realizaron descripciones de características sociodemográficas, clínicas y desenlaces en la siguiente división de grupos:

- EPID + COVID-19 vs grupo control.
- EPID + COVID-19 grave vs grupo control graves.
- EPID + COVID-19 crítico vs grupo control crítico.
- EPID + COVID-19 crítico fallecidos vs los que vivos.

Lugar de estudio

Se incluyeron una serie de casos de pacientes con EPID + COVID-19 graves y críticos hospitalizados durante marzo del 2020 y enero del 2022 en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Se definió COVID-19 grave como todo paciente con $SO_2 < 90\%$, que ameritaba hospitalización.

Población de estudio

Se seleccionaron a todos los pacientes que requerían hospitalización con diagnóstico confirmado por PCR de COVID-19 y que padecían EPID y se seleccionaron pareados por edad con relación 1:2 los pacientes sin patología pulmonar y con enfermedad confirmada de COVID-19 por PCR. A todos los pacientes se les realizó una tomografía de tórax inicial, estudios de laboratorio con marcadores inflamatorios y una historia clínica detallada indirecta con sus comorbilidades, tabaquismo, somatometría y exploración física. Se recabaron los datos del expediente clínico electrónico y se realizó una base de datos en Excel.

Criterios de inclusión:

- Grupo EPID + COVID-19: pacientes con diagnóstico de EPID mayores de 18 años con diagnóstico confirmado por PCR de SARS-COV2 e imagen tomográfica.
- Grupo COVID-19: >18 años sin enfermedades pulmonares previas con diagnóstico confirmado por PCR de SARS-COV-2 y TAC, pareados por edad
- En ambos grupos los pacientes tenían que cursar con COVID-19 grave o crítico que requiriera hospitalización en el INER.
- Debían contar con el expediente electrónico y las variables de interés para este estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin TAC o PCR positiva para COVID-19.
- Pacientes con expediente incompleto.

- Pacientes con COVID-19 leve y manejo ambulatorio.

Tamaño de muestra:

- Tamaño de muestra por conveniencia del grupo EPID + COVID.
- Se seleccionó un grupo control de forma aleatoria, pareado por edad, en una relación 1:2 desde su ingreso a urgencias.

Tomografía computada de tórax

A su llegada al Área de Urgencias, se les realizó a todos los pacientes en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, una tomografía axial computarizada, reportadas por un médico con alta especialidad en radiología torácica y médicos neumólogos, para confirmación de hallazgos compatibles con neumonía por COVID-19.

Prueba de PCR

A su ingreso, se les tomó a todos los pacientes un hisopado nasofaríngeo y orofaríngeo por médicos neumólogos, posteriormente fueron rotulados y enviados al Laboratorio de Infectología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias para realizar una PCR viral respiratoria RP 2.1 que incluía a 22 patógenos respiratorios, incluido SARS-COV-2. Se reportaron los resultados a las 2 horas posteriores a su estudio.

DEFINICIONES OPERACIONALES DE LAS VARIABLES

Edad: Años cumplidos al momento del ingreso de los pacientes con COVID-19 grave al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Género: Condición genotípica al nacimiento (Femenino/Masculino)

IMC: Relación entre el peso corporal en kilogramos y la talla en metros al cuadrado, expresado en kg/m².

COVID-19: Enfermedad por el nuevo coronavirus 2019.

SARS-COV-2: Virus del síndrome respiratorio agudo grave tipo 2.

COVID-19 grave: Saturación de oxígeno <94%, PaO₂/FiO₂ < 300 mmHg, FR >30 rpm, afección >50% en TAC.

COVID-19 crítico: Falla orgánica múltiple, choque séptico, insuficiencia respiratoria.

Ventilación mecánica invasiva: La aplicación de presión positiva a los pulmones por medio de una cánula orotraqueal o de traqueostomía.

Puntas nasales de alto flujo: Sistema de oxígeno suplementario capaz de otorgar hasta 100% de oxígeno humidificado y caliente con un flujo de hasta 60 L/min.

Dispositivos de alto flujo de oxígeno: son aquellos que suministran un volumen de gas mayor a 40 L/min, proporcionan la totalidad del gas inspirado.

Dispositivos de bajo flujo de oxígeno: son aquellos que suministran un volumen de gas menor a 40 L/min, no proporcionan la totalidad del gas inspirado.

Hallazgos tomográficos de COVID-19: Presencia de zonas de aumento de la atenuación compatibles con patrón en vidrio deslustrado, con tendencia a la consolidación, de predominio en regiones subpleurales. En ocasiones, crazy paving.

Vacunación completa: Contar con esquema de vacunación contra COVID-19 completo (2 dosis para Pfizer, Sputnik, AztraZeneca, Sinovac; 1 dosis para Cansino)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recolectaron los datos del expediente electrónico y se realizó una base de datos en Excel. Se clasificaron las variables en cuantitativas y cualitativas. Se realizó prueba de normalidad con el test de Kolmogorov-Smirnov. Se evaluó mediante estadística descriptiva, las variables categóricas se expresan en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresan utilizando valores de mediana y rangos intercuartiles. Las variables cuantitativas de acuerdo con su distribución se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de p exacta de Fisher. Se utilizó el programa estadístico de GraphPad Prism V8. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

VARIABLES ESTUDIADAS

Variable	Tipo de Variable	Variable	Tipo de Variable
Edad	Cuantitativa discontinua	Linfocitos	Cuantitativa continua
Sexo	Cualitativa dicotómica	PCR	Cuantitativa continua
IMC	Cuantitativa continua	Procalcitonina	Cuantitativa continua
Diabetes tipo 2	Cualitativa dicotómica	Ferritina	Cuantitativa continua
Hipertensión arterial sistémica	Cualitativa dicotómica	Fibrinógeno	Cuantitativa continua
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	Dímero D	Cuantitativa continua
Vacunación completa	Cualitativa dicotómica	VMI	Cualitativa dicotómica
Saturación de oxígeno	Cuantitativa discontinua	PNAF	Cualitativa dicotómica
Fracción inspirada de oxígeno	Cuantitativa discontinua	PNS/MS	Cualitativa dicotómica
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa discontinua	Defunción	Cualitativa dicotómica
Días de evolución	Cuantitativa discontinua	Tratamiento EPID	Cualitativa dicotómica
Leucocitos	Cuantitativa continua	Oxígeno dependiente	Cualitativa dicotómica
Neutrófilos	Cuantitativa continua	PaO ₂ /FiO ₂	Cuantitativa discontinua

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue presentado al Comité de Investigación y Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas y aprobado el 17 de mayo del 2021 con el folio C20-21.

Al ser un estudio sin riesgos y retrospectivo con revisión de expedientes, se solicitó una dispensa de consentimiento informado.

Los resultados obtenidos fueron manejados para garantizar la protección de los derechos individuales y mantener la confidencialidad, siendo únicamente utilizados por los investigadores de este estudio.

RESULTADOS

Se incluyeron en total 123 sujetos en dos grupos pareados por edad con COVID-19, el primer grupo conformado por sujetos que padecían EPID + COVID-19 (n=41) y el segundo grupo control sin patologías pulmonares conocidas (n=82). La edad promedio fue de 65 años en ambos grupos. En el grupo de EPID se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el sexo, 27 mujeres (65%) y el grupo de sanos pulmonares 27 (33%), $p=0.0005$. No se encontraron diferencias en cuanto a comorbilidades (diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo), saturación inicial, días de estancia hospitalaria, ni días de evolución. Únicamente se encontró diferencia en el valor absoluto de los leucocitos los cuales se encontraban más bajos en el grupo EPID con respecto al grupo no EPID (9 vs 11, $p=0.01$) a expensas de los neutrófilos (8 vs 10, $p=0.02$), como puede observarse en la **Tabla 1**

Tabla 1.
Características clínicas y demográficas

Variable	EPID + COVID-19 (n= 41)	COVID-19 (n=82)	p
Edad, RIQ (años)	65 (57-75)	64 (59-72)	0.8
Sexo, femenino (%)	27 (65)	27 (33)	0.0005
IMC, RIQ (kg/m2)	27	28 (25 - 32)	0.3
Diabetes tipo 2, (%)	8 (20)	25 (30)	0.13
Hipertensión arterial sistémica (%)	14 (34)	32 (39)	0.3
Tabaquismo (%)	14 (34)	24 (29)	0.3
Esquema de vacunación (%)	6 (14)	7 (9)	0.2
Saturación en reposo, RIQ (%)	71 (62-85)	65 (54 - 80)	0.13
Días de evolución, RIQ (#)	10 (6-15)	10 (7 - 13)	0.7
Leucocitos, valor absoluto, RIQ (10 ³ /mm ³)	9 (6-12)	11 (8 - 14)	0.01
Neutrófilos, valor absoluto, RIQ (10 ³ /mm ³)	8 (5-10)	10 (6 - 12)	0.02
Linfocitos, valor absoluto RIQ (10 ³ /mm ³)	0.8 (0.3-1)	0.8 (0.5 - 1)	0.1
PCR, RIQ (mg/dL)	15 (8-22)	19 (11 - 25)	0.06
Procalcitonina, RIQ (ng/dL)	0.6 (0.06-0.4)	0.7 (0.1 - 0.5)	0.09
Ferritina, RIQ (ng/mL)	1246 (445-1687)	1592 (588 - 2202)	0.1
Fibrinógeno, RIQ (mg/dL)	639 (472-750)	698 (600- 750)	0.1
Dímero-D, RIQ (µg/mL)	3.6 (0.6-3.7)	4 (0.7-3)	0.9
IMC: índice de masa corporal, PCR: proteína C reactiva, EPID: enfermedades pulmonares intersticiales, RIQ: rangos intercuartiles			

En cuanto al requerimiento de oxígeno en su estancia hospitalaria, 24 pacientes con EPID (57%) y 72 (88%) sanos pulmonares previos, requirieron ventilación mecánica invasiva, 11 (27%) del grupo EPID y 8 (10%) del grupo control manejo con puntas nasales de alto flujo y 6 (14%) del grupo EPID y 2 (2%) del grupo control únicamente dispositivos de bajo flujo. Sin encontrar diferencias entre ambos grupos. En cuanto a mortalidad, 19 (45%) de los pacientes con EPID fallecieron y 25 (30%) de los pacientes sin patología pulmonar conocida, sin ser significativos, solo se encontró una tendencia. **Tabla 2**

Tabla 2			
Desenlaces y requerimientos de oxígeno			
Variable	EPID + COVID-19 (n= 41)	COVID-19 (n=82)	p
VMI, %	24 (57)	72 (88)	0.0003
PNAF, %	11 (27)	8 (10)	0.01
PNS/MS, %	6 (14)	2 (2)	0.01
Muerte, %	19 (45)	25 (30)	0.06
VMI: ventilación mecánica invasiva, PNAF: puntas nasales de alto flujo, PNS: puntas nasales simples, MS: mascarilla simple			

Dentro del grupo de las EPID, 31 pacientes padecían EPID secundaria a una enfermedad autoinmune, 3 fibrosis pulmonar idiopática, 2 neumonitis por hipersensibilidad crónica, 1 proteinosis alveolar, 4 síndrome combinado y 1 NINE secundaria a fármacos. **Figura 1**

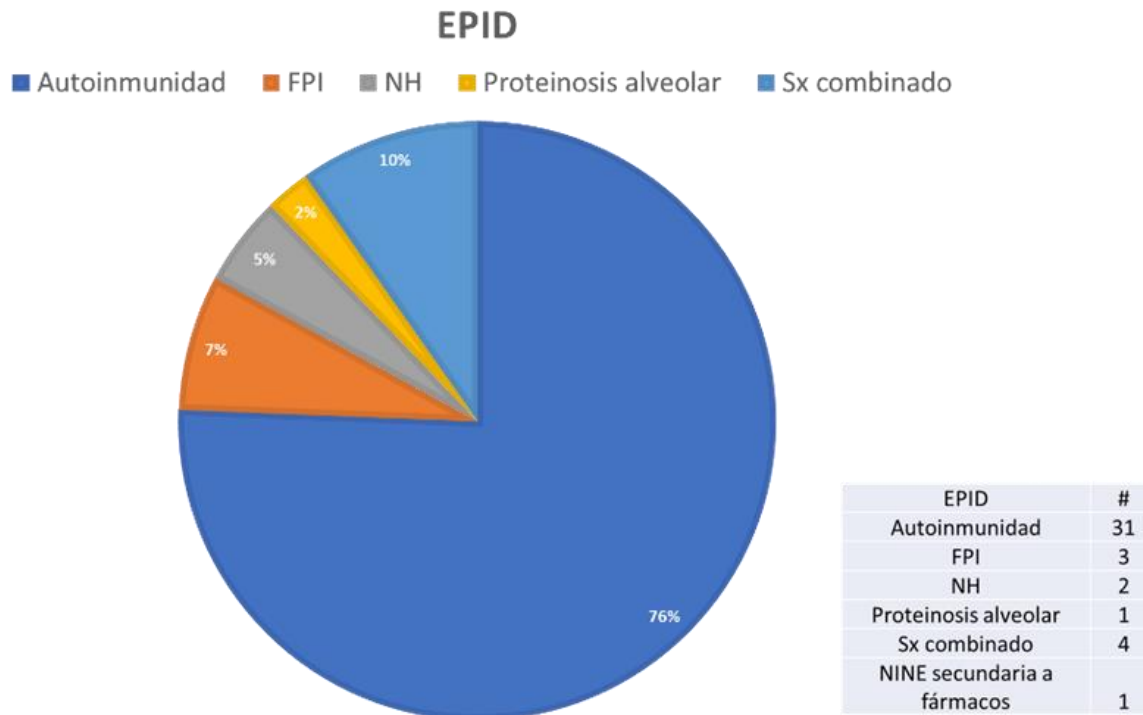


Figura 1. Tipo de enfermedades pulmonares intersticiales difusas donde se observa que la mayor frecuencia se encontró en EPID secundaria a autoinmunidad (31 casos)

Se realizó un subanálisis de acuerdo con la gravedad de presentación del COVID-19 y se compararon entre el grupo EPID+COVID-19 vs COVID-19 crítico y grave respectivamente. Se encontró una mayor mortalidad en el grupo EPID+COVID-19 crítico (63% vs 33%, $p=0.007$), así como una mayor proporción de mujeres en el grupo de EPID+COVID-19 (63% vs 31%, $p=0.003$) sin diferencias en el resto de las variables, incluyendo la vacunación.

Tabla 3.

Tabla 3
Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con COVID-19 crítico

Variable	COVID-19 crítico + EPID (n=27)	Grupo control COVID-19 crítico (n=72)	p
Edad (años), RIQ	62 (55-69)	65 (60-71)	0.3
Sexo (mujer) (%)	17 (63)	22 (31)	0.003
IMC, RIQ , (kg/m2)	27 (25-29)	29 (25-32)	0.4
Diabetes tipo 2, (%)	6 (22)	19 (26)	0.4
Hipertensión arterial sistémica (%)	8 (30)	28 (39)	0.2
Esquema de vacunación completo (%)	5 (19)	6 (8)	0.1
Saturación de oxígeno, RIQ	70 (61-82)	64 (52-78)	0.2
Días de evolución, RIQ (#)	11 (7-16)	10 (7-13)	0.7
Leucocitos (valor absolute), RIQ (10 ³ /mm ³)	10 (7-13)	12 (8-14)	0.1
Neutrófilos (valor absolute), RIQ (10 ³ /mm ³)	9 (6-12)	10 (6-13)	0.3
Linfocitos (valor absolute), RIQ (10 ³ /mm ³)	0.7 (0.3-1)	0.8 (0.5-1)	0.07
PCR, RIQ (mg/dL)	18 (11-24)	19 (11-26)	0.5
Procalcitonina, RIQ (ng/mL)	0.8 (0.07-0.6)	0.6 (0.1-0.6)	0.6
Ferritina, RIQ (ng/mL)	1325 (449-1693)	1628 (669-2190)	0.2
Fibrinógeno, RIQ (mg/dL)	705 (677-779)	713 (624-776)	0.7
Dímero D, RIQ(μg/dL)	5 (0.8-4.8)	4.1 (0.7-3.5)	0.3
Muerte (%)	17 (63)	24 (33)	0.007

IMC: índice de masa corporal, PCR: proteína C reactiva, EPID: enfermedades pulmonares intersticiales, RIQ: rangos intercuartiles

En el subgrupo de pacientes con COVID-19 grave EPID vs control, hubo una tendencia a presentar de forma más frecuente diabetes tipo 2 en el grupo control (14% vs 50%, $p=0.07$) y PCR más elevada significativamente en el grupo control (9 (7-11) vs 14 (12-18), $p=0.01$). Una tendencia a mayor tabaquismo en el grupo de EPID (57% vs 20%, $p=0.07$). Sin diferencia en mortalidad. **Tabla 4.**

Tabla 4			
Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con COVID-19 grave			
Variable	COVID-19 + EPID grave (n=14)	COVID-19 Grupo control grave (n=10)	p
Edad, (años), RIQ	70.85 (66-80)	61 (46-74)	0.1
Sexo femenino, (%)	10 (71)	5 (50)	0.4
IMC, RIQ (g/m ²)	27 (24-29)	26 (22-29)	0.8
Diabetes tipo 2, (%)	2 (14)	5 (50)	0.07
Hipertensión arterial sistémica (%)	6 (43)	4 (40)	1
Tabaquismo (%)	8 (57)	2 (20)	0.07
Esquema de vacunación (%)	4 (29)	1 (10)	0.2
SpO ₂ , RIQ (%)	73 (63-88)	76 (71-86)	0.9
FiO ₂ , RIQ (%)	25 (21-30)	21 (21)	0.1
Días de evolución, RIQ	8 (6-8)	10 (6-14)	0.4
Leucocitos (valor absolute), RIQ (10 ³ /mm ³)	7 (6-9)	9 (6-11)	0.2

Neutrófilos (valor absolute) RIQ (10 ³ /mm ³)	6 (4-8)	8 (5-9)	0.2
Linfocitos (valor absolute), RIQ (10 ³ /mm ³)	0.9 (0.4-1.1)	0.7 (0.5-0.9)	0.9
PCR, ± RIQ (mg/dL)	9 (7-11)	14 (12-18)	0.01
Procalcitonina, RIQ (ng/mL)	0.1 (0.06-0.17)	0.9 (0.07-0.2)	0.4
Ferritina, RIQ (ng/mL)	1034 (425-1427)	1341 (469-1829)	1
Fibrinógeno, RIQ (mg/dL)	500 (451-528)	586 (534-646)	0.06
Dímero-D, RIQ (µg/dL)	1.4 (0.4-1.6)	3 (0.4-2.7)	0.88
Muerte (%)	2 (14)	1 (10)	0.6
IMC: índice de masa corporal, PCR: proteína C reactiva, EPID: enfermedades pulmonares intersticiales, RIQ: rangos intercuartiles			

Finalmente, comparamos las características de los pacientes con EPID + COVID-19 vivos vs los fallecidos clasificados de acuerdo con su gravedad. En el grupo de EPID + COVID-19 graves vivos vs fallecidos, únicamente encontramos diferencia en un mayor IMC en los pacientes fallecidos con respecto a los que vivieron. **Tabla 5**

Tabla 5 Características demográficas y clínicas de los pacientes con EPID + COVID-19 grave vivos vs fallecidos			
Variable	EPID + COVID-19 fallecidos (n= 19)	EPID + COVID-19 vivos (n = 22)	p
Sexo (femenino), (%)	14 (73)	13 (59)	0.2
IMC, RIQ (kg/m2)	28 (26-31)	26 (23-28)	0.02
Diabetes tipo 2, (%)	5 (26)	3 (13)	0.2
Hipertensión arterial sistémica (%)	8 (42)	7 (30)	0.3
Tabaquismo (%)	5 (26)	9 (39)	0.2
Esquema de vacunación completo (%)	2 (10.5)	4 (18)	0.4
Días de estancia hospitalaria, RIQ	19 (11-28)	24 (13-27)	0.4
Días de evolución, RIQ	8 (5-11)	12 (6-19)	0.3
Leucocitos (valor absoluto), RIQ (10 ³ /mm ³)	9 (7-11)	9 (6-12)	0.9
Neutrófilos (valor absoluto), RIQ (10 ³ /mm ³)	8 (6-9)	8 (4-11)	0.9
Linfocitos (valor absoluto), RIQ (10 ³ /mm ³)	0.7 (0.3-0.8)	0.8 (0.4-1.2)	0.4
PCR, RIQ (mg/dL)	16 (11-23)	14 (8-20)	0.6
Procalcitonina, ± RIQ (ng/mL)	1 (0.07-0.9)	0.2 (0.05-0.3)	0.2
Ferritina, ± RIQ (ng/mL)	1098 (430-1668)	1422 (662-1591)	0.4
Fibrinógeno, ± RIQ (mg/dL)	646 (438-763)	632 (474-714)	0.7
Dímero-D, ± IQR (µg/dL)	2.87 (1-5)	4.2 (0.3-3.6)	0.09
IMC: índice de masa corporal, PCR: proteína C reactiva, EPID: enfermedades pulmonares intersticiales, RIQ: rangos intercuartiles			

En cuanto al requerimiento de oxígeno suplementario, se encontró que una mayor cantidad de pacientes con EPID+ COVID-19 crítico que fallecieron requirieron ventilación mecánica invasiva con respecto a los supervivientes (14, 74% vs 10, 43%, p=0.04). También se observó que el grupo de pacientes que falleció por COVID-19 16 (84%) de ellos estaba en tratamiento actual de su enfermedad vs 12 (52%) no estaban en tratamiento. **Tabla 6**

Tabla 6
Características demográficas y clínicas de los pacientes con EPID + COVID-19 crítico vivos vs fallecidos

Variable	EPID+ COVID-19 crítico fallecidos (n= 17)	EPID+ COVID-19 crítico vivos (n =10)	p
Edad, RIQ	12 (70)	5 (50)	0.3
Sexo (femenino), RIQ (%)	28 (25-31)	25 (23-27)	0.2
IMC, RIQ (kg/m2)	4 (24)	2 (20)	0.05
Diabetes tipo 2, (%)	7 (41)	1 (10)	0.6
Hipertensión arterial sistémica (%)	3 (18)	3 (30)	0.09
Tabaquismo (%)	2 (12)	3 (30)	0.3
Esquema de vacunación (%)	20 (12-29)	36 (18-46)	0.2
Días de estancia hospitalaria, RIQ	9 (5-12)	16 (7-23)	0.01
Días de evolución, RIQ	140 (93-172)	176 (130-242)	0.05
PaO2/FiO2, RIQ	9 (8-11)	12 (6-14)	0.2
Leucocitos (valor absoluto), RIQ (10 ³ /mm ³)	8 (6-9)	10 (6-13)	0.2
Neutrófilos (valor absoluto), RIQ (10 ³ /mm ³)	0.7 (0.3-0.9)	0.6 (0.3-1)	0.2
Linfocitos (valor absolute), RIQ (10 ³ /mm ³)	17 (12-23)	19 (10-25)	0.9
PCR, RIQ (mg/dL)	1 (0.1-1.3)	0.4 (0.04-0.5)	0.6
Procalcitonina, RIQ (ng/mL)	1207 (449-1688)	1561 (429-2085)	0.2
Ferritina, RIQ (ng/mL)	681 (656-771)	736 (686-956)	0.8
Fibrinógeno, RIQ (mg/dL)	3 (1-5)	7 (0.4-4)	0.6
Dímero-D, RIQ (µg/dL)	4 (24)	2 (20)	0.6

IMC: índice de masa corporal, PCR: proteína C reactiva, EPID: enfermedades pulmonares intersticiales, RIQ: rangos intercuartiles

DISCUSIÓN

Se han descrito diversos factores de riesgo relacionados con formas de presentación grave de COVID-19, incluyendo obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el sexo masculino y tener 60 años o más. Debido a estas características, se ha cuestionado el impacto de la infección grave por COVID-19 en las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI).

A diferencia de estudios previamente publicados, observamos que nuestra población estaba compuesta por un número significativamente mayor de mujeres que hombres, lo cual creemos que está asociado al hecho de que nuestro grupo de EPI estaba compuesto principalmente por EPI secundarias a enfermedades autoinmunes, las cuales son más comunes en mujeres. En comparación con el estudio realizado por Drake y col. [11], quienes informaron que la EPI más frecuente era la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (42% de los casos), en nuestro estudio solo representaba el 7% de los casos. La edad de nuestra población fue similar a la publicada en otros estudios. Otras diferencias encontradas fueron niveles más bajos de leucocitos y neutrófilos en el grupo de EPI en comparación con el grupo de control, así como una tendencia en marcadores inflamatorios como niveles más bajos de PCR y procalcitonina en el grupo de EPI en comparación con el grupo de control. Creemos que esto podría estar influenciado por el uso crónico de esteroides sistémicos en el grupo de EPI.

Clasificamos a los pacientes según su gravedad de acuerdo con la Guía de COVID-19 [15], ya que consideramos que es un factor esencial en la mortalidad. Nuestros resultados concuerdan con la literatura anterior donde los pacientes con EPI y COVID-19 crítico, en comparación con pacientes sin patologías pulmonares conocidas (63% vs. 33%, $p=0.007$), presentan una mayor mortalidad. En el estudio de Drake y col., solo el 3.7% de los pacientes con EPI y el 9% de los controles pertenecían a este grupo. Consideramos que este aumento

está influenciado por las alteraciones estructurales previas de los pacientes, lo cual los convierte en un grupo complejo de ventilar, con objetivos bajos de protección alveolar, con una baja reserva funcional y difíciles de extubar. Estos hallazgos respaldan la recomendación dada por Caro y col. [9] en las recomendaciones de la ALAT sobre no recomendar la ventilación mecánica invasiva en este grupo de pacientes, ya que su mortalidad es más alta que en el resto de la población. Estos datos refuerzan la importancia de individualizar la decisión del manejo avanzado de vía aérea en los pacientes con EPI y priorizar otras modalidades de soporte de oxígeno suplementario.

No encontramos una diferencia en la mortalidad en el grupo de COVID-19 grave entre los pacientes con EPI y aquellos sin enfermedades pulmonares conocidas, a diferencia de lo que se informó en otros estudios. Creemos que esto podría deberse al pequeño número de pacientes con COVID-19 grave evaluados en nuestro instituto, ya que es un centro de referencia para pacientes críticamente enfermos por COVID-19.

Finalmente, decidimos comparar las diferencias entre los pacientes fallecidos en el grupo de EPI y los sobrevivientes. Encontramos una diferencia en el índice de masa corporal (IMC), el cual fue más alto en el grupo de pacientes fallecidos en comparación con los sobrevivientes (28 ± 8 vs. 26 ± 4 , $p=0.02$). Este resultado es consistente con lo publicado en múltiples estudios sobre COVID-19 acerca de la influencia del IMC en la mortalidad. Al clasificar a los sobrevivientes entre los casos graves y críticos, no encontramos diferencias significativas en el grupo grave. Sin embargo, en el grupo crítico hubo una diferencia significativa en el IMC. En el grupo de no sobrevivientes, hubo una tendencia a tener más hipertensión arterial en comparación con los sobrevivientes, lo cual también se ha descrito como un factor de riesgo para un mal pronóstico. También encontramos una diferencia en los días de evolución de la enfermedad en los no sobrevivientes, quienes se encontraban dentro de los primeros 14 días de la enfermedad, que sabemos son los que presentan la

mayor inflamación. Mientras que los sobrevivientes estaban en etapas más avanzadas del ciclo natural de la enfermedad. También hubo una estancia hospitalaria más prolongada en el grupo de sobrevivientes, lo cual es esperado debido a que los no sobrevivientes fallecieron en los primeros días de su estancia.

Nuestro estudio tiene limitaciones importantes: nuestra población es más pequeña que la reportada en otros artículos, es un estudio de un solo centro y, dado que el INER es un centro de referencia para pacientes críticamente enfermos por COVID-19, es posible que hayamos perdido algunos pacientes. Por lo tanto, estas limitaciones deben tenerse en cuenta al interpretar las conclusiones.

La fortaleza de nuestro estudio radica en que respalda algunas recomendaciones previas realizadas por expertos. Comparamos el grupo de EPI con un grupo de control aleatorio sin ninguna enfermedad pulmonar. Además, invitamos a otros centros a participar para obtener un número más significativo de pacientes. Consideramos fundamental mantener las medidas de salud en este grupo de pacientes y la vacunación, a pesar de no haber encontrado una diferencia en la mortalidad. En el futuro, consideramos esencial dar seguimiento al grupo de pacientes con EPI + COVID-19 grave para conocer el impacto en su enfermedad y si haber padecido un COVID-19 grave es un factor de riesgo para desarrollar fibrosis pulmonar progresiva.

CONCLUSIONES

Este estudio aumenta el conocimiento sobre el impacto del COVID-19 en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales. Encontramos una mayor mortalidad en el grupo de pacientes con EPI y COVID-19 crítico en comparación con pacientes sin enfermedades pulmonares conocidas. Un mayor IMC, hipertensión arterial sistémica y diabetes tipo 2 estuvieron presentes en los no sobrevivientes con EPI y COVID-19 crítico. La EPI más común en nuestro estudio infectada por COVID-19, fue secundaria a enfermedades autoinmunes

REFERENCIAS

1. Sharma, A.; Ahmad Farouk, I.; Lal, S.K. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses* 2021, 13, 202. <https://doi.org/10.3390/v13020202>.
2. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):141-154. doi: 10.1038/s41579-020-00459-7. Epub 2020 Oct 6. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2022 May;20(5):315. PMID: 33024307; PMCID: PMC7537588.
3. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med.* 2020 May;35(5):1545-1549. doi: 10.1007/s11606-020-05762-w. Epub 2020 Mar 4. PMID: 32133578; PMCID: PMC7088708.
4. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 May;8(5):475-481. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Epub 2020 Feb 24. Erratum in: *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):e26. PMID: 32105632; PMCID: PMC7102538.
5. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [15 de julio 2023].

6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons From the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72,314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>.
7. J. Mancilla-Galindo, J. M. Vera-Zertuche, A. R. Navarro-Cruz, et. al. Development and Validation of the Patient History COVID-19 (PH-Covid19) Scoring System: A Multivariable Prediction Model of Death in Mexican Patients with COVID-19.
8. Kanne JP, Little BP, Chung JH, Elicker BM, Ketai LH. Essentials for radiologists on COVID-19: an update—radiology scientific expert panel. *Radiology*. 2020;200527
9. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes On Chest CT During Recovery From 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia. *Radiology* 2020 Feb 13:200370 [Epub ahead of print].
10. Bieksiene K, Zaveckiene J, Malakauskas K, Vaguliene N, Zemaitis M, Miliauskas S. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Mar 18;57(3):283. doi: 10.3390/medicina57030283. PMID: 33803690; PMCID: PMC8003092.
11. Mejía M, Buendía-Roldan I, Mateos-Toledo H, et al. Primer Consenso Mexicano sobre Fibrosis Pulmonar Idiopática. *Neumol Cir Torax*. 2016;75(1):32-51. doi:10.35366/65161.
12. Antoine M, Mlika M. Interstitial Lung Disease. [Updated 2021 Aug 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
13. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international

multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733–748.

14. Cottin V, Hirani NA, Hotchkin DL, et al. Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive-fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 180076 [<https://doi.org/10.1183/16000617.0076-2018>]

15. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, Kreuter M, Lynch DA, Maher TM, Martinez FJ, Molina-Molina M, Myers JL, Nicholson AG, Ryerson CJ, Strek ME, Troy LK, Wijsenbeek M, Mammen MJ, Hossain T, Bissell BD, Herman DD, Hon SM, Kheir F, Khor YH, Macrea M, Antoniou KM, Bouros D, Buendia-Roldan I, Caro F, Crestani B, Ho L, Morisset J, Olson AL, Podolanczuk A, Poletti V, Selman M, Ewing T, Jones S, Knight SL, Ghazipura M, Wilson KC. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022 May 1;205(9):e18-e47. doi: 10.1164/rccm.202202-0399ST. PMID: 35486072.

16. Caro F, Buendía Roldán I, Capparelli I, Enghelmayer J, Fernández M, Florenzano M. Recomendaciones sobre el manejo de pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales difusas en el contexto de la pandemia COVID-19. Asociación Latinoamericana de Tórax, ALAT. Octubre 2020

17. Thomas M. Drake, Annemarie B Docherty, Ewen M. Harrison, Jennifer K Quint, Huzaiifa Adamali, Sarah Agnew, et. al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in patients with Interstitial Lung Disease, An international multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 202, Iss 12, pp 1656-1665, Dec 15, 2020.

18. Lee H, Choi H, Yang B, Lee SK, Park TS, Park DW, Moon JY, Kim TH, Sohn JW, Yoon HJ, Kim SH. Interstitial lung disease increases susceptibility to and severity of COVID-19.

Eur Respir J. 2021 Dec 2;58(6):2004125. doi: 10.1183/13993003.04125-2020. PMID: 33888524; PMCID: PMC8061231.

19. Gallay L, Uzunhan Y, Borie R, Lazor R, Rigaud P, Marchand-Adam S, Hirschi S, Israel-Biet D, Valentin V, Cottin V. Risk Factors for Mortality after COVID-19 in Patients with Preexisting Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 15;203(2):245-249. doi: 10.1164/rccm.202007-2638LE. PMID: 33252997; PMCID: PMC7874431.