

## SECUELAS RESPIRATORIAS CLÍNICAS, FUNCIONALES Y TOMOGRÁFICAS DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR COVID-19 A SEIS MESES DEL DIAGNÓSTICO: ESTUDIO SECUELAR-19

MARTIN SÍVORI<sup>1</sup>, ALEJANDRA GONZÁLEZ<sup>2</sup>, FERNANDO SALDARINI<sup>3</sup>, ALEJANDRO MARTINEZ FRAGA<sup>4</sup>, JAIME SEGOVIA<sup>2</sup>, PAMELA ROSSI<sup>3</sup>, MAURO ANDREU<sup>3, 5</sup>, FLORENCIA TRULLAS<sup>2</sup>

COLABORADORES GRUPO DE ESTUDIO SECUELAR 19: INGRID ZURITA VILLARROEL<sup>2</sup>, ROMINA FERNÁNDEZ<sup>1</sup>, CLAUDIO GONZÁLEZ<sup>1</sup>, ANGELES BARTH<sup>1</sup>, LUCIANO CAPELLI<sup>1</sup>, MARIELA SERRANO<sup>1</sup>, PAULA CSIPKA<sup>3</sup>, LUCRECIA LOPRETE<sup>3</sup>, ROBERTO FARFÁN GÓMEZ<sup>3</sup>, EDUARDO MEDINACELLI<sup>3</sup>, VALERIA BRICHETTI<sup>3</sup>, ALEJANDRA CELENZA<sup>3</sup>, ANA CAMPORINI<sup>3</sup>, YANINA MIRABAL<sup>4</sup>, MARTIN TABOADA<sup>4</sup>, PILAR RUBADO<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neumotisiología, Hospital Ramos Mejía, <sup>2</sup>Servicio de Neumonología, Hospital Nacional Alejandro Posadas, <sup>3</sup>Sección de Neumonología, Hospital Donación Francisco Santojanni, <sup>4</sup>Servicio de Neumonología, Hospital Churrucá Visca, <sup>5</sup>Universidad Nacional La Matanza, Buenos Aires, Argentina

**Resumen** **Introducción:** Hay información escasa sobre la evolución de los enfermos hospitalizados por neumonía por COVID-19 a mediano plazo. El objetivo de este estudio fue determinar en pacientes con neumonía moderada (NM) o grave (NG) por COVID-19, el impacto clínico, funcional respiratorio y tomográfico a los 6 meses. **Métodos:** Se realizó análisis según grupos de NM y NG, desaturadores (PD) en la prueba de caminata de 6 minutos y presencia del patrón tomográfico de alta resolución (TACAR) símil fibrótico. Se compararon los resultados a los 3 y 6 meses. **Resultados:** Se incluyeron 129 pacientes, edad 57±11 años, comorbilidades frecuentes (hipertensión arterial 38.1%, diabetes 30.4% y respiratorias 18.6%). Al comparar 3 y 6 meses se observó mejoría de la calidad de vida en NM y NG. Los PD presentaron menor metraje caminado, peor calidad de vida y mayor presencia de patrón símil fibrótico. Este patrón se relacionó con la caída de la FVC 80% en NM y NG ( $p = 0.048$  y  $p = 0.007$ ), y con PD ( $p = 0.002$ ). En el análisis multivariado, el patrón símil fibrótico se asoció a la reducción de la CVF con OR = 4.44 (1.94-10.18,  $p < 0.01$ ) y a la desaturación, OR = 5.01 (1.63-15.42,  $p < 0.01$ ). En esta cohorte se observó mayor compromiso funcional y tomográfico en los PD. El patrón símil fibrótico se relacionó con peor evolución funcional y oximétrica. **Discusión:** Es importante el seguimiento de los pacientes con NG, los PD y los que presentan patrón fibrótico al alta de neumonía por COVID-19.

**Palabras clave:** COVID-19, anomalías en tomografía computada, función pulmonar, prueba caminata de 6 minutos, secuelas

**Abstract** **Clinical, functional and tomographic respiratory sequels of patients hospitalized for COVID-19 at six month of diagnosis: SECUELAR-19 trial**

**Introduction:** There is scarce information about middle-term evolution of hospitalized patients who suffer from pneumonia caused by COVID-19. The objective of this study is to determine the clinical, respiratory, tomographic and functional impact on COVID-19 patients with moderate (MP) to severe (SP) pneumonia after six months of acute infection. **Methods:** Analysis was carried out by MP and SP groups, desaturators during the 6-minute-walking test and the presence of fibrotic like pattern on HRCT. Outcomes at 3 and 6 months were compared. **Results:** The analysis included 129 patients, between 57 ± 11 years old. Frequent comorbidities were: arterial hypertension 38.1%, diabetes 30.4%, respiratory 18.6%). Comparing 3 and 6 months, improvement in quality of life was observed in MP and SP. The DP walked less meters in the MWT, worsened life quality and more fibrotic like pattern. The fibrotic pattern was related to the fall of CVF < 80% on MP and SP ( $p = 0.048$  and  $p = 0.007$ ), and with DP ( $p = 0.002$ ). On multivariate analysis, the fibrotic like pattern was associated to the reduction of CVF with OR = 4.44 (1.94-10.18,  $p < 0.01$ ) and desaturation OR = 5.01(1.63-15.42,  $p < 0.01$ ). On this cohort it was observed more functional and tomographic compromise on the DP. The fibrotic like pattern was related to worse functional evolution and oximetry. **Discussion:** Follow-up after discharge of COVID-19 patients with SP, DP or fibrotic changes in HCRT is underlined.

**Key words:** COVID-19, CT abnormalities, lung function, six-minute walking test, sequelae

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La evolución respiratoria a mediano y largo plazo en pacientes con neumonía moderada y grave por COVID-19 permanece poco clara.

#### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Es la primera comunicación nacional que aporta información sobre el seguimiento a mediano plazo de pacientes dados de alta de una hospitalización por neumonía COVID-19
- Las anomalías funcionales y estructurales son prevalentes en pacientes con neumonía por COVID-19 a los 3 y 6 meses.
- A los 3 meses se observó patrón similar fibrótico en el 60% de los pacientes con reducción de la CVF en más del 50% asociado a alteración de la PC6M.
- A los 6 meses el patrón similar fibrótico se observó en el 40% con persistencia de la reducción de la FVC en más del 50% y alteración de la PC6M.
- Los PD presentan menor metraje caminado, peor calidad de vida y mayor compromiso en la TACAR.

El 11 de marzo de 2020 la OMS (Organización Mundial de la Salud), declaró a la enfermedad por el beta coronavirus SARS-CoV2 (COVID-19) como una pandemia<sup>1</sup>.

Entre el 20 y 60% de supervivientes de SARS-CoV y MERS-CoV experimentaron deterioro fisiológico persistente y anomalías radiológicas sugestivas de fibrosis pulmonar<sup>2,3</sup>. La enfermedad COVID-19 muestra un amplio espectro de presentaciones clínicas, y su evolución es en la gran mayoría de los casos a formas leves (80%), moderadas (15%) y graves (5%)<sup>4,5</sup>.

Con respecto al SARS-CoV-2, investigaciones recientes han demostrado que al mes después del alta, casi la mitad de los pacientes muestran anomalías residuales en la tomografía computada de tórax (TC) y aproximadamente las tres cuartas partes tienen deterioro de la función pulmonar<sup>6-8</sup>.

Diversas investigaciones están empezando a definir el impacto respiratorio por COVID-19 a mediano y largo plazo (3 a 6 meses) en imágenes y en aspectos funcional respiratorios y clínicos<sup>9-11</sup>. Huang y col. comunicaron el seguimiento a mediano plazo de 1733 pacientes y Han y col. una cohorte de 114 pacientes con neumonía grave por COVID-19. En ambos estudios se observó deterioro funcional respiratorio y persistencia de alteraciones radiológicas pulmonares<sup>12,13</sup>.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la evolución clínica, funcional respiratoria e imagenológica del compromiso respiratorio a los seis meses de evolución, en una cohorte de pacientes internados por neumonías moderadas y graves, en cuatro hospitales del área metropolitana de Buenos Aires

## Materiales y métodos

Es un estudio descriptivo, observacional y prospectivo, de una cohorte de pacientes dados de alta hospitalaria por neumonía moderada o grave por COVID 19, seguidos por 24 semanas en cuatro hospitales generales de agudos del Área Metropolitana de Buenos Aires: Ramos Mejía, Santojanni, Posadas y el Complejo Hospitalario Churruca-Visca. Los pacientes fueron enrolados entre el 1 de junio de 2020 y el 9 de abril de 2021.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de cada uno de los hospitales. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado. Se incluyeron mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de enfermedad por SARS-CoV-2 determinada por PCR en hisopado nasofaríngeo, internados en sala general o UTI, con criterios de neumonía por imágenes al ingreso. Se excluyeron aquellos que no estuvieron en condiciones de firmar o no quisieron dar su consentimiento para la participación en el estudio.

Los participantes fueron evaluados en la semana 12 y 24 posteriores al inicio de los síntomas.

Se registraron datos de la anamnesis e historia clínica, como edad, sexo e índice de masa corporal, antecedentes patológicos, y comorbilidades (respiratorias, cardiovasculares, renales, endocrinológicas, oncológicas y metabólicas), cantidad de días/cama de internación en sala general o UTI y requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica, datos clínicos, bioquímicos, funcionales respiratorios, imagenológicos y cuestionarios de calidad de vida.

Se consideran las siguientes definiciones de las variables evaluadas:

Espirometría: realizadas según criterios de las normativas de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) 2015<sup>14</sup>. Prueba de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO): Se realizó según disponibilidad, de acuerdo con los criterios de las normativas ATS/ERS 2017<sup>15,16</sup>.

Prueba de Caminata de Seis Minutos (PC6M): se siguieron los criterios de las normativas ATS/ERS 2009<sup>17</sup>. Se consideró como "pacientes desaturadores" (PD) a la caída mayor o igual a 4 puntos en la SaO<sub>2</sub> durante la PC6M, y como "pacientes no desaturadores" (PND) a los que no lo alcanzaron.

Disnea: Escala de la Disnea del *Medical Research Council* modificada 0-4<sup>18</sup>.

Cuestionario de calidad de vida EuroQoL: validado al español, consistente en una escala analógica visual milimetrada de 20 cm, con puntuación desde 0 (peor calidad de vida) a 100 (mejor calidad de vida)<sup>19</sup>.

Laboratorio: hemoglobina, linfocitos: expresado en valores absolutos por mL y relativos, ferritina, dímero D, lactato deshidrogenasa.

Imágenes en Tomografía Computada de Alta Resolución de Tórax (TACAR): se definió como patrón fibrótico en TACAR (similar fibrótico, SF) a la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos tomográficos: engrosamiento septal interlobulillar, reticulaciones, bronquiectasias por tracción, y/o panalización. Se definió como patrón no fibrótico (similar no fibrótico, SNF) a los siguientes signos tomográficos: vidrio esmerilado, *crazy paving*, nódulos y consolidación alveolar<sup>12</sup>.

Enfermedad por COVID-19 Moderada (categoría Cao 4): definida como aquella que requiere internación en sala general, con PaFi mayor a 200, sin signos de sepsis y/o inestabilidad hemodinámica. Enfermedad por COVID-19 Grave (Categoría Cao 5-6): definida como aquella que requiere internación en UTI o sala por neumonía grave, con PaFi menor a 200, signos de sepsis y/o inestabilidad hemodinámica.

En el análisis estadístico, las variables categóricas se reportaron como número de presentación y porcentaje. Las variables continuas que asumieron una distribución normal

se informaron como media y desvío estándar (DE). De lo contrario se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RIQ 25-75%). Para comparar variables continuas entre grupos independientes se utilizó el Test T de Student o el Test U de Mann-Whitney, según correspondiera. Para la comparación de variables categóricas se utilizó la prueba Chi2 o el Test exacto de Fisher, según fue lo apropiado.

Para determinar los cambios entre la semana 12 y semana 24 se utilizó, el Test T de Student para muestras pareadas o el Test de Friedman para las variables continuas y el Test de Mc Nemar para las variables categóricas.

Para estimar los *odds ratios* (ORs) y los Intervalos de Confianza del 95% (IC 95%) de la asociación entre la gravedad de la neumonía y diferentes variables de resultados (“Patrón símil fibrótico en la TACAR”, “CVF menor a 80%” y “Desaturadores a la PC6M”) a los 6 meses, se utilizaron modelos ajustados de regresión logística múltiple.

Se especificó dentro de cada grupo (NM y NG) analizar y comparar entre sí al subgrupo de PD y PND en la PC6M. Se especificó dentro de cada grupo analizar al subgrupo de pacientes con patrón símil fibrótico (SF) y no fibrótico (SNF) en la TACAR. Se especificó analizar dentro de cada grupo (NM y NG) al subgrupo de pacientes con CVF menor al 80% del predicho.

Se utilizó una plataforma *online* de recolección de datos ([www.mawetools.com](http://www.mawetools.com)). Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Para el análisis de los datos se utilizó el *software* SPSS® Macintosh, versión 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

### Resultados

De un total de 305 pacientes elegibles, 111 fueron excluidos por diferentes motivos que se detallan en la Figura 1. Finalmente se incluyeron en el análisis un total de 194 participantes, de los cuales 129 (66.5%) completaron el seguimiento hasta la semana 24. La mayoría fueron hombres y la media de edad de la muestra fue  $57 \pm 11$  años. La hipertensión arterial y la diabetes fueron los antecedentes más prevalentes en 74 (38.1%) y 59 (30.4%), respectivamente. En la Tabla 1 se presentan las características de los participantes al ingreso según el tipo de neumonía (NM  $n = 94$  y NG  $n = 100$ ).

Fig.1.– Flujo de pacientes

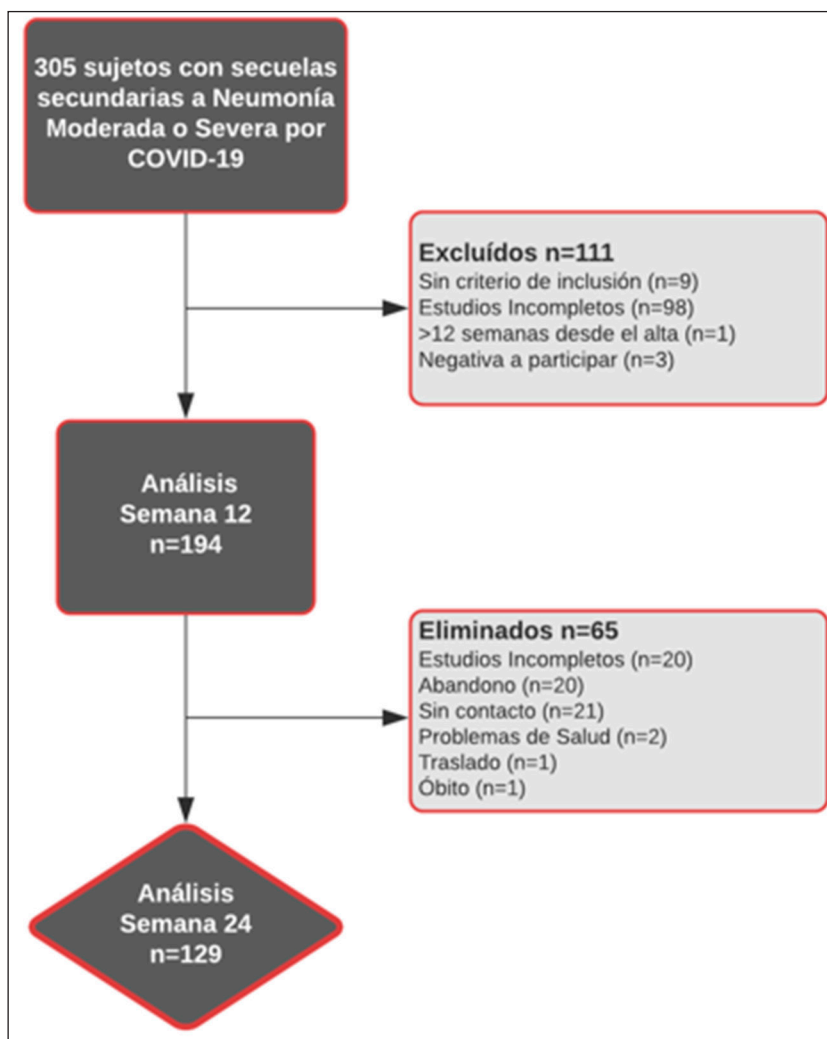


TABLA 1.- Características de los participantes

Variables	Todos (n = 194)	Neumonía moderada (n = 94)	Neumonía grave (n = 100)
Sexo femenino, n (%)	69 (35.6)	39 (41.5)	30 (30)
Edad, media (DE), años	57.9 (11.6)	58.4 (12.2)	57.5 (11)
IMC, mediana (RIQ), puntos	30 (26 - 34)	30 (26 - 34)	30 (26 - 34)
Antecedentes, n (%)			
Respiratorios	36 (18.6)	18 (19.1)	18 (18)
Cardiovasculares	17 (8.8)	4 (4.3)	13 (13)
HTA	74 (38.1)	33 (35.1)	41 (41)
DBT	59 (30.4)	26 (27.7)	33 (33)
Endocrinológicos	24 (12.4)	14 (14.9)	10 (10)
Otros antecedentes	61 (31.4)	29 (30.9)	32 (32)
Índice Charlson, mediana (RIQ), puntos	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)
Tabaquismo, n (%)			
Nunca fumaron	130 (67)	63 (67)	67 (67)
Tabaquistas actuales	20 (10.3)	10 (10.6)	10 (10)
Ex tabaquistas	44 (22.7)	21 (22.3)	23 (23)
mMRC, mediana (RIQ) puntos	1 (1 - 2)	2 (1 - 2)	1 (1 - 2)
Estadía Hospitalaria, mediana (RIQ), días	17 (11 - 27)	14 (7 - 18)	24 (16 - 35)

DE: desvío estándar; RIQ: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DBT: diabetes; ICC: índice de comorbilidad de Charlson; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; mMRC: modified Medical Research Council; ARM: asistencia respiratoria mecánica

La mediana de internación hospitalaria para el grupo NM fue de 14 días (IC 25-75% 7-18), y para NG de 24 días (IC 25-75% 16-35) ( $p < 0.001$ ). De los pacientes con NG, 46% ( $n = 46$ ) recibieron asistencia respiratoria mecánica (ARM). Recibieron anticoagulación 11 pacientes de 52 (21.1%) y 17 de 63 (26.9%) en los grupos NM y NG, respectivamente ( $p = 0.47$ ). Las complicaciones trombóticas fueron observadas en 4 de 69 (5.8%) pacientes del grupo NM y en 2 de 67 (2.9%) del grupo NG ( $p = 0.68$ ).

De la bioquímica de sangre, las medianas fueron de hematocrito 41% (IC 25-75% 38-44), linfocitos 2100 cel/mL (IC 25-75% 1500-2800), % linfocitos 30 (IC 25-75% 22.5-35), LDH 267 U/l (IC 25-75% 186-365), ferritina 325 ng/mL (IC 25-75% 160-594.6) y dímero-D 326 mcg/mL (IC 25-75% 232-545).

La calidad de vida evaluada por la escala analógica visual Euroqol a la semana 12 se presenta en la Tabla 2. No hubo diferencias significativas entre PD y PND en la calidad de vida del grupo NM y NG, y entre sí. A los 6 meses en PD vs. PND peor calidad de vida en NM ( $p = 0.043$ ) y NG ( $p = 0.046$ ).

La evaluación de la disnea por la escala de mMRC se presenta en la Tabla 2. No hubo diferencias significativas entre los que tenían antecedentes de NM y NG. No hubo diferencias entre PD y PND de ambos grupos, ni entre sí.

Se realizó una evaluación funcional respiratoria por espirometría y PC6M en los pacientes en el grupo NM y NG (Tabla 2). No hubo diferencias significativas entre PD y PND en los diferentes patrones espirométricos en los

pacientes con antecedentes de NM y NG, y entre sí. De 152 pacientes, 72 (47.3%) presentaban reducción de la FVC predicha  $< 80\%$ . De ellos se observó en 30/75 (40%) pacientes del grupo NM y en 42/77 (54.5%) del grupo NG ( $p = 0.50$ ). Se realizó DLCO en 30, con valores a los 3 meses en NM 76% y NG 75%; y a los 6 meses en NM 85% y NG 68% ( $p = 0.22$ ).

A las 12 semanas, 161 de 194 (82.9%) pacientes completaron la PC6M. De ellos, desaturaron 22/82 (26.8%) en el grupo NM y 30/79 (38%) en el grupo NG ( $p = 0.13$ ). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en los metros y porcentaje recorrido al comparar los grupos NM y NG ( $p < 0.011$  y  $p < 0.001$ , respectivamente). También se observaron diferencias significativas al comparar el puntaje en la escala de disnea entre ambos grupos ( $p = 0.048$ ). El resto de las variables evaluadas no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 2).

A las 24 semanas, 119 de 129 (92.2%) pacientes completaron el PC6M, de los cuales desaturaron 6/56 (10.7%) en el grupo NM y 14/63 (22.2%) en el grupo NG ( $p = 0.09$ ). Los PD vs PND tenían menor metraje caminado NM ( $p = 0.023$ ) y NG ( $p = 0.004$ ). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en la distancia recorrida al comparar los grupos NM y NG ( $p = 0.08$ ), pero sí una tendencia a menor distancia caminada en el grupo NG, donde se normaliza en el 33% de las NG y 50% de las NM.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de las variables evaluadas (Tabla 3).

TABLA 2.– Resultados de la Funcionalidad Respiratoria a las 12 semanas (n = 161)

Semana 12	Neumonía moderada (n = 82)	Neumonía grave (n = 79)	Valor p
Función pulmonar, n/N (%)			
Patrón, n (%)			0.20
Obstrutivo	5 (6.7)	9 (11.8)	0.27
Normal	29 (38.7)	20 (26.3)	0.10
No obstructivo	41 (54.7)	47 (61.8)	0.37
VEF1 predicha, media (DE) %	86.2 (16.7)	84.8 (17.6)	0.60
CVF predicha, , media (DE) %	84.2 (15)	81.2 (17.6)	0.25
VEF1/CVF, media (DE)	0.82 (0.10)	0.82 (0.08)	0.78
DLCO absoluto, media (DE), mL/min/mmHg	19.7 (6.6)	19.7 (8.5)	0.99
DLCO predicha, media (DE), %	76.2 (22.5)	75 (25)	0.87
PC6M			
Distancia recorrida, media (DE) metros	458.5 (92.7)	409.5 (123.2)	< 0.01
Distancia recorrida, media (DE) %	91.5 (21.4)	78.8 (21.7)	< 0.001
Saturación inicial, mediana (RIQ) %	97 (96-98)	97 (96-98)	0.44
Saturación final, mediana (RIQ) %	95 (93-97)	95 (91-97)	0.44
Calidad de vida			
EQ-5D, media (DE) puntos	69.6 (16.8)	67.9 (16.9)	0.54
Disnea			
mMRC, mediana (RIQ) puntos	2 (1 - 2)	1 (1 - 2)	0.048

DE: desvío estándar; RIQ: rango intercuartílico; VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; PC6M: prueba de caminata de los 6 minutos; EQ-5D: Euro-Qol 5D; mMRC: modified Medical Research Council

TABLA 3.– Resultados de la funcionalidad respiratoria a las 24 semana (n = 119)

Semana 24	Neumonía moderada (n = 56)	Neumonía grave (n = 63)	valor p
Función pulmonar, n (%)			
Patrón, n (%)			0.13
Obstrutivo	6 (11.1)	3 (4.8)	0.30
Normal	26 (48.1)	23 (37.1)	0.23
No obstructivo	22 (40.7)	36 (58.1)	0.06
VEF1 predicha, media (DE), %	87.6 (19.5)	84.2 (19.8)	0.57
CVF predicha, , media (DE), %	87.3 (21.5)	80.6 (19.3)	0.18
VEF1/CVF, media (DE)	0.78 (0.14)	0.81 (0.06)	0.12
DLCO, media (DE), mL/min/mmHg	21.5 (4.7)	18.3 (9.3)	0.44
DLCO predicha, media (DE), %	85 (18.2)	68 (27.3)	0.22
PC6M			
Distancia recorrida, media (DE), metros	466 (96.8)	434.9 (95.9)	0.08
Distancia recorrida, media (DE), %	91 (19.2)	85.1 (17.3)	0.08
Saturación inicial, mediana (RIQ), %	98 (96.5-98)	97 (96-98)	0.19
Saturación final, mediana (RIQ), %	96 (95-97)	96 (94-97)	0.09
Calidad de vida			
EQ-5D, media (DE), puntos	78.4 (20)	79.6 (14.9)	0.68
Disnea			
mMRC, mediana (RIQ), puntos	1 (0-1)	1 (0-1)	0.39

DE: desvío estándar; RIQ: rango intercuartílico; VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF: capacidad vital forzada; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; PC6M: prueba de caminata de los 6 minutos; EQ-5D: Euro-Qol 5D; mMRC: modified Medical Research Council

En la Tabla 4 se presentan los hallazgos, el compromiso y la extensión en la TACAR según NM y NG.

En la semana 12, 155 pacientes fueron evaluados con TACAR. De ellos, 94 (60.6%) presentaban un patrón FS (41 de 78 (52.6%) en el grupo NM y 53 de 77 (68.8%) en el grupo NG;  $p = 0.038$ ). En el grupo con NM, aquellos que desaturaron en la PC6M tuvieron mayor tasa de reticulaciones en comparación a los que no desaturaron (50% *versus* 10%,  $p = 0.032$ ). En el grupo NG se observó mayor tasa de engrosamiento de septos interlobulillares en los que desaturaron durante la PC6M en comparación a los que no desaturaron (71.4% vs 18.8%,  $p < 0.001$ ).

En la semana 24, 118 pacientes fueron evaluados con TACAR. De ellos, 46 (40%) presentaban un patrón FS (21 de 56 (37.5%) en el grupo NM y 25 de 62 (40.3%) en el grupo NG;  $p = 0.75$ ). Al comparar los grupos NM y NG en el resto de las variables de la TACAR ninguna de ellas evidenció diferencias estadísticamente significativas.

En las Tablas 5 y 6 se presentan los cambios en la funcionalidad respiratoria, calidad de vida y en la TACAR entre la semana 12 y la semana 24 en el subgrupo de 129 pacientes que completaron ambas evaluaciones.

En la relación entre variables a las 12 semanas; en los pacientes con NM ( $n = 71$ ) se observó reducción de la CVF en 20 de 37 (54.1%) pacientes del grupo FS y en 9 de 34 (26.5%) del grupo NFS ( $p = 0.018$ ). En el grupo con NG ( $n = 76$ ), se observó reducción de la CVF en 27 de 53 (50.9%) pacientes del grupo FS y en 7 de 23 (30.4%) del grupo NFS ( $p = 0.10$ ).

Al relacionar el patrón FS y la desaturación durante PC6M en los 155 pacientes que recibieron ambas evaluaciones, en el grupo FS ( $n = 94$ ) se observó desaturación durante la PC6M en 37 (39,4%) pacientes en comparación a 12 (19.7%) pacientes que desaturaron en el grupo NFS ( $n = 61$ ) ( $p = 0.01$ ). En el grupo con antecedentes de NM ( $n = 78$ ), se observó desaturación durante la PC6M en 14 de 41 (34.1%) pacientes del grupo FS y en 6 de 37 (16.2%) del grupo NFS ( $p = 0,07$ ). En el grupo con antecedentes de NG ( $n = 77$ ), se observó desaturación durante la PC6M en 23 de 53 (43,4%) pacientes del grupo FS y en 6 de 24 (25%) del grupo NFS ( $p = 0.12$ ).

Relación entre variables a las 24 semanas: el patrón FS en TACAR y la CVF menor al 80% en los 115 pacientes que recibieron ambas evaluaciones, en el grupo FS ( $n = 44$ ) se observó reducción de la CVF en 24 (54.5%) en comparación a 17 (23.9%) que lo presentaron en el grupo NFS ( $n = 71$ ) ( $p = 0.001$ ). En el grupo con antecedentes de NM ( $n = 54$ ), se observó reducción de la CVF menor al 80% en 10 de 19 (52.6%) pacientes del grupo FS y en 9 de 35 (25.7%) del grupo NFS ( $p = 0.048$ ). En el grupo con antecedentes de NG ( $n = 61$ ), se observó disminución de la CVF menor al 80% en 14 de 25 (56%) pacientes del grupo FS y en 8 de 36 (22.2%) del grupo NFS ( $p = 0.007$ ).

Al relacionar el patrón FS en la TACAR con la desaturación en la PC6M en los 118 pacientes que recibieron ambas evaluaciones, en el grupo FS ( $n = 46$ ) se observó desaturación durante la PC6M en 14 (30.4%) en com-

TABLA 4.- Resultados de la tomografía axial computada de tórax a la semana 12 ( $n = 161$ ) y a la semana 24 ( $n = 119$ )

	Semana 12		Valor p	Semana 24		Valor p
	Neumonía moderada ( $n = 82$ )	Neumonía grave ( $n = 79$ )		Neumonía moderada	Neumonía grave ( $n = 56$ )	
Hallazgos						
Engrosamiento septal interlobulillar	35 (44.9)	46 (59.7)	0.06	17 (30.4)	19 (30.6)	0.97
Reticulaciones	14 (17.9)	18 (23.4)	0.40	8 (14.3)	9 (14.5)	0.97
<i>Crazy paving</i>	14 (17.9)	6 (7.8)	0.06	2 (3.6)	3 (4.8)	0.99
Vidrio esmerilado	74 (94.9)	69 (89.6)	0.22	39 (69.6)	40 (64.5)	0.55
Bronquiectasias por tracción	8 (10.3)	10 (13)	0.60	4 (7.1)	10 (16.1)	0.13
Trombos vasculares	0 (0)	1 (1.3)	0.50	0 (0)	0 (0)	-
Símil fibrótico	41 (52.6)	53 (68.8)	0.038	21 (37.5)	25 (40.3)	0.75
Compromiso						
Subpleural	53 (68.8)	45 (60)	0.25	31 (55.4)	32 (51.6)	0.68
Difuso	26 (33.8)	25 (33.3)	0.95	17 (30.4)	19 (30.6)	0.97
Extensión						
Difusa	41 (53.2)	46 (61.3)	0.31	21 (37.5)	25 (40.3)	0.75

Todos los valores son expresados como  $n$  y porcentaje (%)

TABLA 5.– Cambios en la funcionalidad respiratoria en 129 participantes que completaron el seguimiento de las semanas 12 y 24

	Neumonía moderada (n = 60)			Neumonía grave (n = 69)			Neumonía moderada vs. grave Valor p*
	S12	S24	Diferencia S24-S12	S12	S24	Diferencia S24-S12	
<b>Función pulmonar</b>							
<b>Patrón, n (%)</b>							
Obstrutivo	5 (9.6)	5 (9.6)	0 (0)	5 (7.8)	4 (6.3)	-1 (-1.5)	NA
Normal	20 (38.5)	25 (48.1)	5 (9.6)	21 (32.8)	22 (33.8)	0 (0)	NA
No obstructivo	27 (51.9)	22 (42.3)	-5 (-9.6)	38 (59.4)	39 (60)	1 (1.5)	NA
VEF1, media (DE), % predicho	88.2 (18.8)	88.3 (20.1)	0.08 (14.5)	83.4 (17.8)	86.2 (20)	2.69 (13)	0.30
CVF, media (DE), % predicho	86.6 (17.9)	85.8 (17.6)	-0.85 (14.5)	80 (17.9)	82.8 (18.9)	2.46 (10.9)	0.16
VEF1/CVF, media (DE)	0.81 (0.11)	0.79 (0.15)	-0.02 (0.15)	0.82 (0.09)	0.81 (0.08)	0 (0.07)	0.47
<b>Calidad de Vida</b>							
EQ-5D, media (DE), puntos	69.2 (16.5)	77.6 (19.9)	8.5 (20.7)	66.1 (16.8)	79.5 (14.2)	13.4 (15.8)	0.13
<b>Disnea</b>							
mMRC, mediana (RIQ), puntos	2 (1-2)	1 (0-1)	-1 (-1.75-0)	1 (1-2)	1 (0-1)	-1 (-1-0)	0.32
<b>Test de Marcha de 6 minutos</b>							
Distancia recorrida, media (DE), m	448.5 (91)	469.5 (93.1)	22 (80.3)	410.3 (106)	451.1 (96)	40.8 (75.7)	0.39
Distancia recorrida, media (DE), %	90.2 (23.8)	92.3 (19.7)	3.1 (15.6)	77.4 (19.7)	87.2 (17.7)	9.8 (16.8)	0.07
SatO <sub>2</sub> inicial, mediana (RIQ), %	97 (96-98)	97.5 (96-98)	0 (0-1)	98 (96-98)	97 (96-98)	0 (-1-1)	0.046
SatO <sub>2</sub> final, mediana (RIQ), %	95 (93-97)	96 (95-97)	1 (0-2)	95 (90-97)	96 (94-97)	0 (-1-2)	0.15
Δ SatO <sub>2</sub> , mediana (RIQ), %	1.5 (0.75-4)	1 (0-2)	-0.5 (-2-0)	2 (0-6)	2 (1-3)	0 (-2-1)	0.78

NA: no aplica

(\*) Valor p calculado a partir de la comparación de las diferencias entre semana 12 y 24 entre grupos neumonía moderada y grave

paración a 6 (8.3%) que desaturaron en el grupo NFS (n = 61) (p = 0.002). En el grupo con antecedentes de NM (n = 56), se observó desaturación durante la PC6M en 3 de 21 (14.3%) pacientes del grupo FS y en 3 de 35 (8.6%) del grupo NFS (p = 0.50). En el grupo con antecedentes de NG (n = 62), se observó desaturación durante la PC6M en 11 de 25 (44%) pacientes del grupo FS y en 3 de 37 (8.1%) del grupo NFS (p = 0.001).

En el seguimiento a 6 meses, hubo ausencia de eventos trombóticos nuevos y falleció 1 paciente.

En las Tablas 7 y 8 se detallan los análisis multivariados a las semanas 12 y 24 de las variables predictoras de peor pronóstico para los siguientes resultados: patrón símil fibrótico, FVC < 80% predicho OR = 4.44(1.94-10.18, p < 0.01) y desaturación en la PC6M con OR = 5.01 (1.63-15.42, p < 0.01).

TABLA 6.– Evolución de la tomografía axial computada de tórax en 129 participantes que completaron las evaluaciones de las semanas 12 y 24

	Neumonía moderada (n = 60)			Neumonía grave (n = 69)		
	S12	S24	Diferencia S24-S12	S12	S24	Diferencia S24-S12
Hallazgos						
Engrosamiento Septal Interlobulillar	26 (43.3)	18 (30)	-8 (-13.3)	36 (52.9)	22 (32.4)	-14 (-20.9)
Reticulaciones	12 (20)	9 (15)	-3 (-5)	23 (33.8)	10 (14.7)	-13 (-19.4)
<i>Crazy Paving</i>	8 (13.3)	3 (5)	-5 (-8.3)	10 (14.7)	3 (4.4)	-7 (-10.4)
Vidrio esmerilado	55 (91.7)	40 (66.7)	-5 (-25)	58 (85.3)	45 (66.2)	-13 (-19.4)
Bronquiectasias por tracción	4 (6.7)	6 (10)	2 (3.3)	12 (17.6)	10 (14.7)	-2 (-3)
Trombos vasculares	1 (1.7)	0 (0)	-1 (-1.7)	2 (2.9)	0 (0)	-2 (-3)
Similar fibrótico	32 (53.3)	23 (38.3)	-9 (-15)	45 (66.2)	29 (42.6)	-16 (-23.6)
Compromiso						
Subpleural	33 (55.0)	34 (56.7)	1 (1.7)	39 (58.2)	34 (50.7)	-5 (-7.5)
Difuso	25 (41.7)	17 (28.3)	-12 (-13.4)	21 (31.3)	21 (31.3)	0 (0)
Extensión						
Difusa	32 (53.3)	23 (38.3)	-9 (-15)	40 (59.7)	28 (41.8)	-12 (-17.9)

Todos los valores son expresados como n y porcentaje (%)

(\*) Valor p calculado a partir de la comparación de las diferencias entre semana 12 y 24 entre grupos neumonía moderada y grave

TABLA 7.– Análisis multivariado para resultados de patrón similar fibrótico FVC<80% y desaturación en la prueba de caminata 6 minutos a las 12 semanas

	Patrón similar fibrótico OR (IC al 95%) n = 188	FVC < 80% predicho OR (IC al 95%) n = 188	Desaturadores en la PC6M OR (IC al 95%) n = 155
Edad	1.04 (1.01-1.07) <sup>†</sup>	0.96 (0.93-0.99) <sup>†</sup>	1.03 (0.99-1.07)
Sexo masculino	1.05 (0.53-2.06)	1.17 (0.60-2.30)	0.94 (0.43-2.05)
Neumonía grave	2.16 (1.03-4.49) <sup>†</sup>	1.32 (0.64-2.71)	1.98 (0.88-4.45)
Hipertensión arterial	1.86 (0.90-3.85)	0.98 (0.48-2.01)	0.96 (0.42-2.18)
Diabetes	1.34 (0.66-2.72)	1.83 (0.86-3.89)	1.41 (0.66-3.00)
ARM	0.87 (0.37-2.06)	0.57 (0.25-1.32)	0.65 (0.25-1.73)
Patrón similar fibrótico	NA	3.03 (1.49-6.14) <sup>‡</sup>	2.06 (0.92-4.62)

NA: no aplica; ARM: asistencia respiratoria mecánica; CVF: capacidad vital forzada; PC6M: prueba de caminata de 6 minutos  
<sup>†</sup>p < 0.05. <sup>‡</sup>p < 0.01

TABLA 8.– Análisis multivariado para resultados de patrón similar fibrótico, FVC<80% y desaturación en la prueba de caminata 6 minutos a las 24 semanas

	Patrón similar fibrótico OR (IC al 95%) n = 128	FVC < 80% predicho OR (IC al 95%) n = 127	Desaturadores en la PC6M OR (IC al 95%) n = 118
Edad	1.04 (1.00-1.08) <sup>†</sup>	0.98 (0.94-1.02)	0.99 (0.94-1.05)
Sexo masculino	0.70 (0.32-1.53)	1.95 (0.80-4.74)	0.57 (0.19-1.73)
Neumonía grave	1.28 (0.55-3.0)	1.20 (0.48-3.01)	3.02 (0.81-11.26)
Hipertensión arterial	0.85 (0.38-1.94)	0.95 (0.39-2.33)	0.66 (0.20-2.24)
Diabetes	0.69 (0.30-1.58)	1.24 (0.50-3.07)	0.61 (0.17-2.20)
ARM	1.14 (0.45-2.92)	0.47 (0.16-1.35)	0.98 (0.27-3.44)
Patrón similar fibrótico	NA	4.44 (1.94-10.18) <sup>‡</sup>	5.01 (1.63-15.42) <sup>‡</sup>

NA: no aplica; ARM: asistencia respiratoria mecánica; CVF: capacidad vital forzada; PC6M: prueba de caminata de 6 minutos  
<sup>†</sup>p < 0.05. <sup>‡</sup>p < 0.01



## Discusión

Se ha descrito la evolución a 12 y 24 semanas de una cohorte multicéntrica de 194 pacientes hospitalizados por neumonía moderada y grave por COVID. En nuestra cohorte, fueron mayoritariamente hombres, de la quinta década de la vida, con comorbilidades frecuentes (hipertensión arterial y diabetes). A las 12 semanas se observó patrón FS en el 60.6% de los pacientes con reducción de la CVF en el 52.2% asociado a alteración de la PC6M en el 39.4%. A las 24 semanas el patrón FS se observó en el 40% con persistencia de la reducción de la FVC en el 54.5% y alteración de la PC6M en 30.4%. Los PD, tanto en NM y NG, presentan menor metraje caminado, peor calidad de vida y mayor compromiso en la TACAR. Al comparar 3 y 6 meses se observó mejoría de la calidad de vida en NM y NG, pero persistiendo deterioro mayor en las NG.

En la evolución funcional a corto plazo, Ramani y col. evaluaron a los supervivientes de 102 pacientes ingresados a la UTI, a los 40 días del alta. Casi 2/3 tenían función pulmonar normal, 15.38% obstrucción, 19.23% restricción y 26.92% deterioro de la DLCO. La prueba de caminata promedio fue 315 metros (65.5% predicho)<sup>7</sup>. Mo y col. determinaron el impacto sobre la función pulmonar al mes del alta. Se observó disminución de la DLCO en 47%, disminución de la TLC (25%), del FEV1 (13.6%), FVC (9.1%) de manera global<sup>8</sup>. Daher y col. en una serie de casos de 33 pacientes con COVID-19 grave que no requirieron ventilación mecánica seguidos a 6 semanas determinaron que no tuvieron alteración de pruebas de función pulmonar, excepto leve deterioro de la DLCO (77% del predicho); PC6M estuvo disminuida sin desaturación en 46% de los pacientes<sup>20, 21</sup>. González y col. evaluaron a 3 meses a 125 pacientes que fueron ventilados por SDRA, encontraron que 82% presentó disminución de la DLCO y la media de caminata fue de 400 m<sup>9</sup>. Van Gassel evaluó a 3 meses a 54 pacientes supervivientes de un total de 94 ventilados: encontraron disminución de la DLCO en 23 de 36 pacientes y en la PC6M la media fue de 482 metros (82% predicho)<sup>10</sup>. Baldini y col. en su serie de 55 (25 graves) pacientes evaluados a los 3 meses encontraron que el 27% tenía alteración no obstructiva y 58 % alteración del intercambio gaseoso<sup>22</sup>.

En la evolución funcional a mediano plazo, Huang y col. publicaron el seguimiento a 6 meses de 1733 pacientes, la disminución de la DLCO fue de 22% en hospitalizados sin oxigenoterapia, 29% en hospitalizados con oxigenoterapia y 56% en los hospitalizados en UTI. El impacto en la PC6M fue del 24%, 22% y 29% en cada grupo<sup>13</sup>. Daher y col. en otra cohorte de 18 pacientes evaluados a 6 meses que fueron ventilados por SDRA por COVID-19; las pruebas de función pulmonar no mostraron alteraciones funcionales<sup>21</sup>. Zhang y col. analizaron 40 pacientes a ocho meses luego de la hospitalización, en los casos

más graves se encontró mayor deterioro de la DLCO; el porcentaje predictivo de DLCO a los ocho meses se correlacionó negativamente con los días que recibió oxigenoterapia en hospitalización<sup>23</sup>.

En nuestra cohorte a las 12 y 24 semanas, a diferencia de los trabajos mencionados observamos alteración de la espirometría en un elevado porcentaje, con predominio de patrón no obstructivo. A las 12 semanas de evolución en la PC6M se observó mayor metraje caminado en el grupo NM comparándolo con NG. A los seis meses, si bien se normalizó el metraje caminado en los grupos NM y NG, estos últimos tuvieron tendencia a menor metraje. La disminución del metraje caminado en esta población puede significar razones tan diferentes como polineuropatía, sarcopenia o enfermedad intersticial remanente. Especialmente los pacientes con NG y PD, son los que tienen resultados inferiores a los predichos, constituyéndose la PC6M una herramienta importante en el control evolutivo funcional.

En la evolución de las imágenes a corto plazo, las primeras descripciones de Wuhan informaron que la presentación tomográfica de la infección por SARS-CoV-2 era dependiente del tiempo desde el inicio de los síntomas. En la fase aguda el patrón en vidrio esmerilado, parcheado periférico multifocal subpleural difuso, tenue en los primeros días. Luego si la enfermedad progresa, se puede observar *crazy paving*, bronquiectasias y consolidación más difusa de todos los lóbulos, hasta el patrón vinculado a SDRA<sup>24, 25</sup>. A los tres meses, González y col. encontraron que 70.2% tenían tomografía anormal, 49.1% aumento de atenuación reticular y 21.1% aumento de atenuación fibrótica. Los pacientes con mayor patología tomográfica tuvieron peor función pulmonar y desaturación en PC6M<sup>9</sup>. Van Gassel en la evaluación a 3 meses, observó vidrio esmerilado en 89%, y signos de bandas de fibrosis, bronquiectasias y bronquioloectasias en 67%<sup>10</sup>. Zhao y col. evaluaron a los 3 meses a 55 pacientes internados en áreas no críticas. Encontraron en 39/55 alteraciones tomográficas<sup>11</sup>.

En la evolución de las imágenes a mediano plazo, en el estudio de Han y Fan y col., una cohorte prospectiva de 114 pacientes con neumonía grave por COVID-19, a quienes se les realizó una tomografía al ingreso hospitalario y 6 meses después. En el 62% se observó anomalías residuales de la tomografía a los 6 meses. El 35% de la cohorte total presentó características *fibrotic-like* o similar fibróticas (la presencia de bandas parenquimatosas, interfaces irregulares "bronicovascular, pleural o mediastínico", bronquiectasias por tracción, y/o panal)<sup>12</sup>. Zhang y col. evaluaron 40 pacientes (25 graves) a los ocho meses, los casos graves se acompañaron de anormalidad tomográfica pulmonar y se correlacionó positivamente con la edad, LDH sérica, días de oxigenoterapia en hospitalización, dosis total de corticoides usada<sup>23</sup>.

En nuestro estudio, para definir el patrón tomográfico, nos hemos basado en los hallazgos previamente publicados<sup>26</sup>. A las 12 semanas observamos elevado porcentaje de patrón FL con mejoría a las 24 semanas. En los PD se hallaron mayor incidencia de reticulaciones en la TACAR para NM y engrosamiento de septos interlobulillares para NG.

Athol Wells analizó los hallazgos de Han y col., planteó si el patrón similar fibrótico es indicativo de daño irreversible en un pulmón post-SDRA como si lo es el signo "panal de abeja". Luego cuestionó el patrón no similar fibrótico, ya que el patrón "vidrio esmerilado" algunas veces es indicativo en otras enfermedades intersticiales de fibrosis intersticial irreversible<sup>12,27</sup>. Además consideró que entre 5-10% de las personas adultas tienen enfermedades pre-existentes y que la ventilación mecánica en SDRA puede dejar imágenes residuales hasta un año, y eso puede generar todavía más confusión en la evaluación de las imágenes pulmonares<sup>12, 27</sup>. González y col. determinaron que la edad y el tiempo de ARM estuvieron asociados a mayor daño en la TACAR<sup>9</sup>. Yu y col. determinaron que los indicadores predictores en TACAR de desarrollo de fibrosis pulmonar fueron la edad, los niveles de proteína C reactiva e interleuquina 6. Los patrones tomográficos que predicen evolución a fibrosis fueron la interfase irregular y bandas de fibrosis en el TACAR inicial, y engrosamiento septal, broncograma aéreo y patrón reticular coalescente en la TACAR de control evolutivo<sup>28</sup>. En nuestra cohorte en el análisis multivariado la edad estuvo débilmente asociado a peor pronóstico (OR 1.04) a diferencia de otros estudios a mediano plazo<sup>4,29-33</sup>. El patrón FS se asoció a peor pronóstico a los 3 y 6 meses por asociación a la reducción de la CVF (OR = 3.03 a los 3 meses y mayor a 4.44 a los 6 meses) y a la desaturación en la PC6M (OR = 5.01)

Nuestro trabajo es un estudio multicéntrico de una cohorte de pacientes con neumonía moderada y grave por COVID-19 con seguimiento a 6 meses, con un número significativo de pacientes, con una evaluación integral, ya que se analiza la calidad de vida, la espirometría, la prueba de caminata y las imágenes. Entre las limitaciones que debemos señalar son: que el perfil de pacientes enrolados corresponde a los de la primera ola del SARS en nuestro país en el año 2020, y que no necesariamente corresponde a la atendida durante la segunda ola del año 2021, donde circulaba otro tipo de cepa del SARS-CoV-2 y la población en riesgo comenzó a ser vacunada. Necesariamente por el diseño, desconocemos la funcionalidad respiratoria previa al diagnóstico de COVID-19, así como la presencia de síntomas o alteración tomográfica pulmonar, pero se intentó describir investigando los antecedentes respiratorios, que fueron bajos en porcentaje, por lo que se estima que parte del importante impacto negativo funcional respiratorio y de imágenes torácicas están vinculada a la neumonía por SARS-CoV-2. No tenemos

datos pletismográficos y solo disponemos de datos de DLCO en un pequeño porcentaje. Son necesarios más estudios con seguimiento a largo plazo para determinar el impacto de esta enfermedad.

Es importante el seguimiento normatizado de los pacientes hospitalizados, especialmente aquellos con NG, los PD y los que presentan patrón fibrótico en la TACAR para evaluar las secuelas en la calidad de vida, funcionales y tomográficas.

**Agradecimiento:** Queremos agradecer la plataforma mawe ([www.mawetools.com](http://www.mawetools.com)) que nos ayudó y facilitó todo el proceso de recolección y creación de la base de datos de este estudio y a todo el personal de salud que luchó contra esta pandemia.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. World Health Organization. Novel coronavirus – China. Jan 12, 2020. En: <http://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/en/>; consultado junio 2020.
2. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* 2005; 60: 401-9.
3. Park WB, Jun KI, Kim G, et al. Correlation between Pneumonia Severity and Pulmonary Complications in Middle East Respiratory Syndrome. *J Korean Med Sci* 2018; 33: e169.
4. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1054-62.
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
6. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 2020; 21: 163.
7. Ramani C, Davis EM, Kim JS, et al. Post-ICU COVID-19 outcomes: a case series. *Chest* 2021; 159: 215-8.
8. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020; 18; 55: 2001217.
9. González J, Benítez ID, Carmona P, et al. Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3 month prospective cohort. *Chest* 2021; 160: 187-98.
10. Van Gassel RJJ, Bels JL, Raafs A, et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 203: 371-4.
11. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three month after recovery. *EClin Med* 2020; 25:10063.
12. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology* 2021; 299: E177-E186.
13. 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: 220-32.

14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS-ERS Task Force: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
15. Graham BL, Brusasco V, Cooper BG, et al. ERS/ATS Standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600016
16. Baldini M, Chiapella MN, Fernández A, Guardia S, De Vito EL, Sala H. Capacidad de difusión de monóxido de carbono, pautas para su interpretación. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 359-70.
17. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
18. Fletcher CM. Standardized questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br Med J* 1960; 2: 166.
19. Cuestionario de calidad de vida Euro-QoL. En: <https://euroqol.org>; consultado julio 2020.
20. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, et al. Follow-up of patients with severe COVID-19: pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med* 2020; 174:106197.
21. Daher A, Cornelissen C, Hartmann NU, et al. Six months follow-up of patients with invasive mechanical ventilation due to COVID-19 related ARDS. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18:-5861.
22. Baldini M. Chiapella MN, Fernández A, Guardia S, Sala H. Evaluation of the pulmonary function of patients with severe coronavirus 2019 disease three months after diagnosis. *Medicina (B Aires)* 2021; 81: 715-21.
23. Zhang S, Bai W, Yue J, et al. Eight months follow-up study on pulmonary function, lung radiographic, and related physiological characteristics in COVID-19 survivors. *Sc Rep* 2021; 11: 13854.
24. Cleverley J, Piper J, Jones MM. The role of chest radiography in confirming COVID-19 pneumonia. *BMJ* 2020; 370: m2426.
25. Jiang Y, Guo D, Li C, Chen T, Li R. High resolution CT features of the COVID-19 infection in Nanchong City: initial and follow-up changes among different clinical types. *Radiol Inf Dis* 2020; 7: 71-7.
26. Xiong Y, Sun D, Liu Y, et al. Clinical and high-resolution CT features of the COVID-19 infection: comparison of the initial and follow-up changes. *Invest Radiol* 2020; 55: 332-9.
27. Wells A, Devaraj A, Desai SR. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: A catalog of uncertainties. *Radiology* 2021; 299: E216-E218.
28. Yu M, Liu Y, Xu D, et al. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Thoracic Imaging* 2020; 21: 746-55.
29. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395: 507-13.
30. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
31. Schönfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernández H, Gozal D, Perez Chada D. Clinical presentation and outcomes of the first patients with COVID-19 in Argentina: results of 207.079 cases from a national database. *PLoS ONE* 2020; 16: e0246793.
32. Gupta RK, Marks M, Samuels TH, et al. Systematic evaluation and external validation of 22 prognostic models among hospitalized adults with COVID-19: an observational cohort study. *Eur Respir J* 2020; 56: 2003498
33. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristic of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1261-7.