

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

ALEJANDRA GONZÁLEZ<sup>2</sup>, FERNANDO SALDARINI<sup>3</sup>, MARTÍN SÍVORI<sup>1</sup>, PAMELA ROSSI<sup>3</sup>, ALEJANDRO MARTÍNEZ FRAGA<sup>4</sup>, MAURO ANDREU<sup>5</sup>, MATÍAS BERTOZZI<sup>5</sup>, JAIME SEGOVIA-ROCA<sup>2</sup>, FLORENCIA TRULLAS<sup>1</sup>  
COLABORADORES GRUPO SECUELAR-19: INGRID ZURITA VILLARROEL<sup>2</sup>, PAULA CSIPKA<sup>3</sup>, ROBERTO FARFAN GOMEZ<sup>3</sup>, LUCRECIA LOPRETE<sup>3</sup>, EDUARDO MEDINACELLI<sup>3</sup>, ROMINA FERNÁNDEZ<sup>1</sup>, LUCIANO CAPELLI<sup>1</sup>, MARIELA SERRANO<sup>1</sup>, CLAUDIO GONZÁLEZ<sup>1</sup>, YANINA MIRABAL<sup>4</sup>, MARTÍN 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 Neumotisiología, Hospital Donación Francisco Santojanni, <sup>4</sup>Servicio de Neumonología, Hospital Churrucá-Visca, <sup>5</sup>Universidad Nacional de La Matanza, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Alejandra González, Hospital Nacional A Posadas, Av. Marconi y Pte. Illia, 1684 El Palomar, Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** alestork@yahoo.com.ar

**Recibido:** 14-III-2023

**Aceptado:** 17-V-2023

### Resumen

**Introducción:** Hay información escasa sobre evolución a largo plazo de pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 moderada (NM) y grave (NG). El objetivo del estudio fue determinar impacto clínico, funcional respiratorio y tomográfico (TACAR) luego del alta a 12 meses del diagnóstico.

**Métodos:** análisis según grupos NM y NG, desaturadores (PD) en prueba de caminata 6 min (PC6M) y patrón tomográfico símil fibrótico (SF). Comparamos resultados a 3 y 12 meses de seguimiento.

**Resultados:** 194 pacientes enrolados, evaluados al año: 103 (53%): masculinos (62.4%), edad  $57.7 \pm 10.9$  años, comorbilidades (hipertensión arterial 38.8%, diabetes 29.6%, antecedentes respiratorios-AR- 18.4%). Comparamos variables a los 3 y 12 meses (media/DE): CVF 84%(19) a 88(19) ( $p = 0.01$ ); 27% tuvo CVF<80% al año. En PC6M: 426 metros (108) a 447(92) ( $p < 0.01$ ). El 12.8% fue PD al año. NG tuvo mayor SF (40% vs. 27.9%  $p = 0.021$ ). SF se relacionó con CVF <80% ( $p = 0.004$ ) en toda la cohorte, y NG ( $p < 0.001$ ). Al año en análisis multivariado se asoció a CVF <80%, AR (OR 4.32, 1.15-16.25), diabetes (OR 2.96, 1.02-8.57) y patrón SF (OR 3.51, 1.25-9.88). PD se asoció a AR (OR 12.2, 2.41-61.85).

**Discusión:** Se observó mejoría en todas las variables al año. Pero al año persisten alteraciones funcionales y tomográficas en <50% de los pacientes. El subgrupo

de PD se relacionó a AR. Es importante el seguimiento protocolizado de los pacientes hospitalizados, especialmente los grupos NG, PD y SF.

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

### Abstract

**Clinical, functional and tomographic respiratory sequels of patients hospitalized for COVID-19 at one year of diagnosis: SECUELAR-19 TRIAL**

**Introduction:** There is scarce information on longterm evolution of hospitalized patients with moderate (MP) and severe (SP) COVID-19 pneumonia. Objective: to determine clinical, respiratory function, and tomographic (HRCT) impact after being discharged 12 months after diagnosis.

**Methods:** Analysis according to MP and SP, desaturator patients (DP) in 6-minute walking test (6MWT) and HRCT fibrotic-like pattern (FLP). Results compared at 3 and 12 months of follow-up.

**Results:** 194 patients enrolled and one year later 103 (53%) were evaluated: gender male (62.4%), age  $57.7 \pm 10.9$  years, comorbidities (arterial hypertension 38.8%,

diabetes 29.6%, and respiratory diseases-RD-18.4%). Variables compared 3 months to 12 months (mean/SD): FVC: 84%( 19) to 88%( 19) ( $p= 0.01$ ). A 27% of patients had FVC<80% at one year. In 6MWT:426 (108) to 447 (92) ( $p = <0.01$ ). 12.8% are DP in one year. SP had a greater FLP than MP (40% vs. 27.9%,  $p = 0.021$ ). The FLP group was related to FVC < 80% ( $p = 0.004$ ) in all patients but only in SP ( $p < 0.001$ ). After one year, in multivariate analysis, FVC < 80% was associated with RD (OR 4.32, 1.15-16.25), diabetes (OR 2.96, 1.02-8.57) and FLP (OR 3.51, 1.25-9.88). DP were associated with RD (OR 12.2, 2.41-61.85).

**Discussion:** Improvement was observed in all variables when comparing 3 to 12 months. However, after one year, functional and tomographic alterations persist in less than 50% of patients. DP subgroup was related to RD. Protocolled follow-up of hospitalized patients is important, especially in SP, DP, and FLP groups.

**Key words:** COVID-19, computed tomography abnormalities, lung function, 6-minute walking test, sequelae

## PUNTOS CLAVE

### Conocimiento actual

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

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Aporta información sobre el conocimiento a largo 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 al año de seguimiento.
- Al año se observó patrón SF en 35% y VE en el 40% de la cohorte con reducción de la CVF en el 27%.
- Los PD presentan menor FEV<sub>1</sub> y CVF, 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-CoV-2 (COVID-19)

como una pandemia<sup>1</sup>. Entre el 20 y 60% de sobrevivientes de SARS-CoV y MERS-CoV experimentaron deterioro fisiológico persistente y anomalías radiológicas sugestivas de fibrosis pulmonar<sup>3-5</sup>. La COVID-19 muestra un amplio espectro de presentaciones clínicas, más allá de su compromiso respiratorio inicial, y su evolución en la gran mayoría de los casos es a formas leves (80%), siendo las moderadas (15%) y graves (5%) menos frecuentes<sup>7-13</sup>. En los primeros estudios al mes del alta hospitalaria, casi la mitad de los pacientes mostraban anomalías en la tomografía computarizada (TC) de tórax y aproximadamente tres cuartas partes deterioro de la función pulmonar<sup>14-17</sup>.

Diversas investigaciones han definido a mediano (3 a 6 meses) y largo plazo el impacto respiratorio por COVID-19 en cuanto a imágenes, funcional y clínico<sup>17, 38</sup>. El deterioro fue más evidente en pacientes internados en áreas críticas<sup>20,21</sup>. En el último año se presentaron diecisiete comunicaciones de cohortes de pacientes que han sobrevivido a hospitalizaciones por neumonías moderadas (NM) y graves (NG)<sup>23,37</sup>.

En el único estudio de cohorte prospectiva en nuestro país, nuestro grupo comunicó un análisis interino del impacto clínico, funcional y tomográfico de tórax en pacientes que han sobrevivido a hospitalizaciones por NM y NG por SARS-CoV-2 (ESTUDIO SECUELAR 19) a seis meses del diagnóstico<sup>38</sup>.

El objetivo de esta investigación es evaluar la evolución clínica, funcional respiratoria y tomográfica del compromiso respiratorio a un año del diagnóstico en una cohorte de pacientes dados de alta por NM y NG por SARS-CoV-2 en cuatro hospitales del Área Metropolitana de Buenos Aires (AMBA).

## 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 SARS-CoV-2, seguidos por 52 semanas en cuatro hospitales generales de agudos del AMBA: dependientes del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (Ramos Mejía, Santojanni), del Ministerio de Salud de Nación (Hospital Posadas de Morón, Provincia de Buenos Aires) y del Ministerio de Justicia de la Nación (Complejo Hospitalario Churruca-Visca). Los pacientes fueron enrolados entre el 1 de junio de 2020 y el 9 de abril de 2021, en la primera ola de la pandemia.

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 por al menos 1 día en sala general o Unidad de Terapia Intensiva (UTI), con criterios de neumonía al ingreso por imágenes (radiografía tórax, ecografía pulmonar o tomografía de tórax de alta resolución-TACAR-), en condiciones de alta hospitalaria.

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, 24 y 52 posteriores al diagnóstico.

Durante ese periodo se registraron datos de la anamnesis e historia clínica: edad, género, 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, tratamiento recibido, datos clínicos, bioquímicos, funcionales respiratorios, imagenológicos y cuestionarios de calidad de vida.

Se consideraron las siguientes definiciones operacionales de las variables evaluadas:

Espirometría: realizadas según criterios de las normativas de la *American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS/ERS) 2015*<sup>39, 40</sup>.

Prueba de Difusión de Monóxido de Carbono (DLCO): Se realizó según disponibilidad a los pacientes según criterios de las normativas *ATS/ERS 2017*<sup>41, 42</sup>.

Prueba de Caminata de Seis Minutos (PC6M): se siguieron los criterios de las normativas *ATS/ERS 2009*<sup>43, 44</sup>. Se consideró como “pacientes desaturadores” (PD) a la caída mayor o igual a 4 puntos en la saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) durante la PC6M, y como “pacientes no desaturadores” (PNDS) a los que no lo alcanzaron.

Escala de Disnea del *Medical Research Council* modificada 0-4<sup>45</sup>.

Escala de Disnea analógico-visual de Borg<sup>46</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>47</sup>.

Imágenes en TACAR: se definió como patrón fibrótico en TACAR (*símil no fibrótico-SNF-*) a la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos tomográficos: engrosamiento septal interlobulillar, reticulaciones, bronquiec-

tasias por tracción, y/o panalización<sup>21</sup>. Se definió como patrón no fibrótico (*símil no fibrótico-SNF-*) a los siguientes signos tomográficos: vidrio esmerilado (VE), *crazy paving*, nódulos y consolidación alveolar<sup>21</sup>.

Enfermedad por COVID-19 moderada (categoría Cao 4): definida como aquella que requiere internación en sala general, con Pa/FiO<sub>2</sub> mayor a 200, sin signos de sepsis y/o inestabilidad hemodinámica. Todos los pacientes fueron tratados con oxigenoterapia y corticoides sistémicos<sup>4</sup>. Enfermedad por COVID-19 grave (Categoría Cao 5-6): definida como aquella que requiere internación en UTI, cuidados intermedios o sala por NG, con Pa/FiO<sub>2</sub> menor a 200, signos de sepsis y/o inestabilidad hemodinámica<sup>48</sup>.

### 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 el test Chi<sup>2</sup> o el test exacto de Fisher, según fue lo apropiado.

Para determinar los cambios entre la semana 12, semana 24 y semana 52, 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 fibrótico-símil en la TACAR”, “Capacidad Vital Forzada (CVF) menor a 80%” y “Desaturadores a la PC6M”) a los 12 meses, se utilizaron modelos ajustados de regresión logística múltiple.

Se especificó analizar las variables de evaluación demográfica, funcionales respiratorias e imágenes comparando el grupo con antecedente de NM y NG.

Se especificó dentro de cada grupo (NM y NG) analizar y comparar entre sí, al subgrupo de PD y PND. Se especificó dentro de cada grupo analizar al subgrupo de pacientes con patrón SF y SNF en la TACAR. Se especificó analizar dentro de cada grupo (NM y NG) al subgrupo de pacientes con CVF <80% del predicho.

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

## Resultados

Del total de 305 pacientes, 111 fueron excluidos del estudio por diferentes motivos que se detallan en la Figura 1. En el análisis se incluyeron un total de 194 participantes, 129 (66.5%) continuaban a los seis meses de seguimiento, y 103 (53%) completaron el estudio hasta la semana 52. En la Tabla 1 se presentan las variables demográficas y clínicas al momento del ingreso al estudio para los pacientes con antecedentes de NM y NG.

### Evaluación a la semana 12

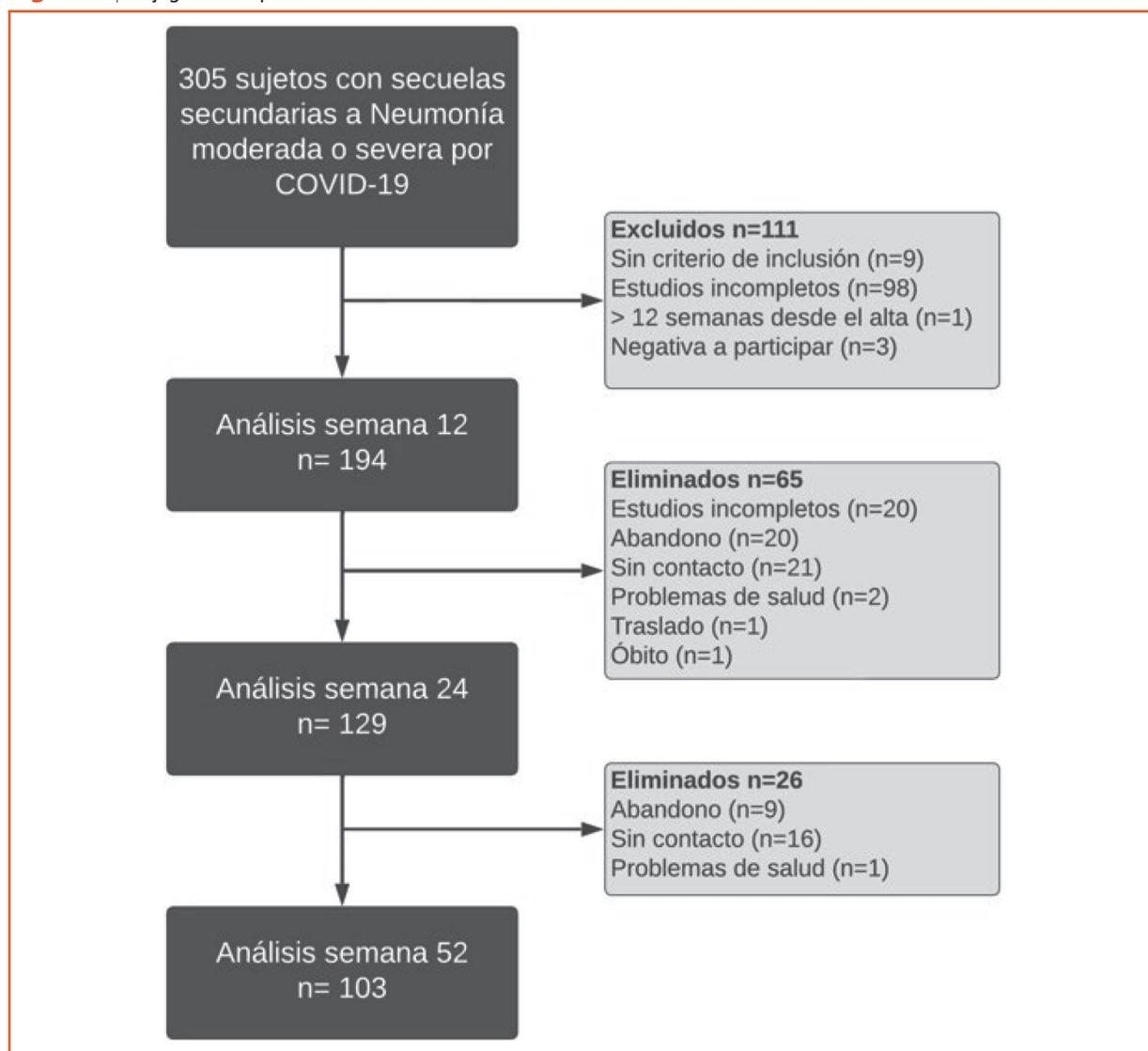
Se realizó una evaluación funcional respiratoria por espirometría y PC6M en los pacientes

en el grupo NM y NG (Tabla 2). La evaluación de la disnea (escala de mMRC) y calidad de vida (escala analógica visual Euroqol) a la semana 12 se presentan en la Tabla 2. En la Tabla 3 se presentan los hallazgos observados en la TACAR al ingreso al estudio según antecedentes de NM y NG.

### A la semana 52

La evolución de los resultados espirométricos al año se detallan en la Tabla 2 para toda la cohorte, y los grupos NM y NG. De 100 pacientes evaluados, tuvieron reducción de la CVF <80% el 51.2% (n = 22) en NM y 59% en NG (n = 34) (p = NS). Considerando a toda la cohorte, al

**Figura 1** | Flujograma de pacientes



**Tabla 1** | Características de los participantes

Variables	Todos (n = 194)	NM (n = 94)	NG (n = 100)	Valor p
Sexo femenino, n (%)	69 (35.6)	39 (41.5)	30 (30)	0.09
Edad, media (DE), años	57.9 (11.6)	58.4 (12.2)	57.5 (11)	0.57
IMC, mediana (RIQ), puntos	30 (26-34)	30 (26-34)	30 (26-34)	0.60
Índice Charlson, mediana (RIQ), puntos	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.85
Antecedentes, n (%)				
Respiratorios	36 (18.6)	18 (19.1)	18 (18)	0.84
Cardiovasculares	17 (8.8)	4 (4.3)	13 (13)	0.03
Hipertensión arterial	74 (38.1)	33 (35.1)	41 (41)	0.40
Diabetes	59 (30.4)	26 (27.7)	33 (33)	0.42
Endocrinológicos	24 (12.4)	14 (14.9)	10 (10)	0.30
Otros antecedentes	61 (31.4)	29 (30.9)	32 (32)	0.86
Índice Charlson, mediana (RIQ), puntos	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	0.85
Tabaquistas (ex/actual), n (%)	64 (33)	31 (33)	33 (33)	0.99
Consumo de tabaco, mediana (RIQ), paquete-años*	20 (10-40)	20 (5-43)	30 (10-40)	0.60
mMRC, mediana (RIQ) puntos	1 (1-2)	2 (1-2)	1 (1-2)	0.05

NM: neumonía moderada; NG: neumonía grave; DE desvío estándar; RIQ: rango intercuartílico; IMC: índice de masa corporal; mMRC: modified Medical Research Council

(\*) Calculado para una n = 64 (ex tabaquistas y tabaquistas actuales)

**Tabla 2** | Evolución clínica y funcionalidad respiratoria de las semanas 12, 24 y 52 (n = 129)

	S12	S24	S52	valor p
Espirometría				
VEF1, media (DE), % predicho	86 (19) <sup>a</sup>	87 (20) <sup>a</sup>	91 (22) <sup>b</sup>	< 0.01
CVF, media (DE), % predicho	84 (19) <sup>a</sup>	84 (19) <sup>a</sup>	88 (19) <sup>b</sup>	0.01
VEF1/CVF, media (DE)	0.81 (0.10)	0.8 (0.12)	0.81 (0.08)	0.55
Calidad de Vida				
EQ-5D, media (DE), puntos	67 (18) <sup>a</sup>	79 (16) <sup>b</sup>	81 (16) <sup>b</sup>	< 0.001
Disnea				
mMRC, mediana (RIQ), puntos	1 (1-2) <sup>a</sup>	1 (0 - 1) <sup>b</sup>	0 (0-1) <sup>b</sup>	< 0.001*
Test de Caminata de 6 minutos				
Distancia Recorrida, media (DE), m	426 (108) <sup>a</sup>	453 (100) <sup>b</sup>	447 (92) <sup>b</sup>	< 0.01
Distancia Recorrida, media (DE), %	82.9 (22.7) <sup>a</sup>	88.5 (17.9) <sup>b</sup>	91 (40.7) <sup>ab</sup>	0.045
SatO <sub>2</sub> inicial, mediana (RIQ), %	97 (96-98) <sup>a</sup>	97 (97-98) <sup>a</sup>	98 (97-98) <sup>b</sup>	0.019*
SatO <sub>2</sub> final, mediana (RIQ), %	95 (92-97) <sup>a</sup>	96 (94-97) <sup>a,b</sup>	96 (95-97) <sup>b</sup>	0.001*
Δ SatO <sub>2</sub> , mediana (RIQ), %	2 (0-4)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.016*

NM: neumonía moderada; NG: neumonía grave; VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF: capacidad vital forzada; EQ-5D: Euro-Qol 5D; mMRC modified Medical Research Council

Diferentes letras en superíndice indican significancia estadística (p < 0.05) con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples  
\*Prueba de Friedman

año el 27% permanecía con CVF < 80%. Presentaron patrón obstructivo en la espirometría el 7% (n = 3) de las NM y 10.5% (n = 6) de las NG

(p = NS). Con respecto a la DLCO y KCO, no hubo diferencias significativas al año entre los grupos NM y NG. Pero la DLCO fue menor en los pa-

cientes NG (14.5 ml/min/mmHg vs. 20.4 en NM,  $p = \text{NS}$ ). La DLCO aumentó 85% en el grupo NM vs. 68% en NG ( $p = 0.22$ ).

A las 52 semanas, 103 de 129 (79.8%) pacientes completaron el PC6M. No hay diferencias significativas entre las PC6M de los subgrupos NG y NM, pero se observó una tendencia a menor metraje caminado en NG (86.7% vs. 96.7%,  $p = \text{NS}$ ) (Tabla 2). Se determinó a lo largo del año, mejoría significativa del metraje caminado ( $p < 0.01$ ) y predicho en NM y NG ( $p = 0.045$ ). Se observó desaturación significativa en 12 pacientes (12.8%) (Tabla 4). La calidad de vida y la evaluación de la disnea al inicio del seguimiento, a los seis meses y al año (Tabla 2). En la Tabla 3 se detallaron los signos en la TACAR al inicio del seguimiento, a los seis meses y al año.

Se compararon los índices de función pulmonar, calidad de vida y patrones tomográficos entre los PD y PNDS (Tabla 4).

### Análisis multivariado

El análisis multivariado a las semanas 12 y 24 de las variables predictoras de mal pronóstico se detallan en las Tablas 5 y 6. En la Tabla 7 se detalla el análisis multivariado a la semana 52 de las variables predictoras de peor pronóstico.

Las variables asociadas a la CVF  $< 80\%$  fueron el antecedente respiratorio (OR 4.32, IC95% 1.15-16.25), diabetes (OR 2.96, IC 95% 1.02-8.57) y patrón SF (OR 3.51, IC 95% 1.25-9.88). La única variable asociada a PD fue el antecedente respiratorio (OR 12.2, IC95% 2.41-61.85).

### Discusión

Se describió la evolución a 52 semanas de una cohorte de 194 pacientes hospitalizados por NM y NG por COVID-19 en la primera ola de la pandemia en el AMBA. Se incluyeron mayoritariamente hombres de la quinta década, con comorbilidades frecuentes (hipertensión arterial y diabetes). Se observó mejoría en todas las variables al comparar 3, 6 y 12 meses. Sin embargo, al año persistieron alteraciones funcionales y tomográficas con patrón tomográfico SF en 35% y VE en el 40%, reducción de la CVF en la cuarta parte de los pacientes y desaturación en el 12.8%. El subgrupo de PD tenía peor función pulmonar, peor calidad de vida, mayor disnea y en la TACAR mayor reticulación y compromiso difuso. En el análisis multivariado, las variables asociadas al año a CVF  $< 80\%$  fueron los antecedentes respiratorios, la diabetes y el patrón SF en la semana 12, y la única variable asociada a

**Tabla 3** | Evolución de la tomografía axial computada de tórax de las semanas 12, 24 y 52 ( $n = 98$ )

	3 meses ( $n = 103$ )	6 meses ( $n = 102$ )	12 meses ( $n = 98$ )	valor p
Hallazgos				
Engrosamiento septal interlobulillar	49 (47.6) <sup>a</sup>	29 (28.4) <sup>b</sup>	26 (26.5) <sup>b</sup>	0.002
Reticulaciones	31 (30.1) <sup>a</sup>	17 (16.7) <sup>b</sup>	7 (7.1) <sup>c</sup>	$< 0.001$
Crazy paving	15 (14.6) <sup>a</sup>	4 (3.9) <sup>b</sup>	2 (2) <sup>b</sup>	0.001
Vidrio esmerilado	91 (88.3) <sup>a</sup>	64 (62.7) <sup>b</sup>	39 (39.8) <sup>c</sup>	$< 0.001$
Bronquiectasias por tracción	17 (16.5) <sup>a</sup>	15 (14.7) <sup>a</sup>	15 (15.3) <sup>a</sup>	0.94
Trombos vasculares	2 (1.9) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>a</sup>	0 (0) <sup>a</sup>	0.14
Símil fibrótico	62 (60.2) <sup>a</sup>	40 (39.2) <sup>b</sup>	34 (34.7) <sup>b</sup>	0.001
Compromiso				
Subpleural	58 (56.9) <sup>a</sup>	48 (47.1) <sup>a, b</sup>	39 (39.8) <sup>b</sup>	0.053
Difuso	37 (36.3) <sup>a</sup>	31 (30.4) <sup>a</sup>	15 (15.3) <sup>b</sup>	0.003
Extensión				
Difuso	62 (60.8) <sup>a</sup>	41 (40.2) <sup>b</sup>	21 (21.4) <sup>c</sup>	$< 0.001$

Diferentes letras en superíndice indican significancia estadística ( $p < 0.05$ ) con corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples. Todos los valores son expresados como  $n$  y porcentaje (%).

Prueba Chi cuadrado de Pearson

**Tabla 4** | Comportamiento de los pacientes desaturadores y no desaturadores en la prueba de caminata de 6 minutos a la semana 52 (n = 94)

	$\Delta$ Sat O <sub>2</sub> < 4 puntos n = 12	$\Delta$ Sat O <sub>2</sub> $\geq$ 4 puntos n = 82	Valor p
<b>Función pulmonar</b>			
VEF1 predicha, media (DE) %	1.87 (0.73)	2.79 (0.71)	<0.001
CVF predicha, media (DE) %	2.51 (0.97)	3.42 (0.89)	<0.01
FEV1/CVF, media (DE)	0.74 (0.15)	0.81 (0.56)	0.16
<b>TC6M</b>			
Distancia recorrida, media (DE) metros	429.17 (89.64)	449.17 (92.61)	0.56
Distancia recorrida, media (DE) %	82.82 (22.66)	92.25 (42.74)	0.37
Saturación inicial, mediana (RIQ) %	98 (97-98)	98 (98-99)	0.04
Saturación final, mediana (RIQ) %	89 (84.5-93)	96.5 (96-97)	< 0.001
<b>Calidad de vida</b>			
EQ-5D, media (DE) puntos	73.75 (12.99)	82.7 (16.84)	0.021
<b>Disnea</b>			
mMRC, mediana (RIQ) puntos	1.5 (0.25-2.75)	0 (0-1)	< 0.01
<b>Hallazgos, n (%)</b>			
Engrosamiento septal interlobulillar	6 (50)	18 (23.4)	0.08
Reticulaciones	5 (41.7)	2 (2.6)	< 0.001
Crazy paving	1 (8.3)	0 (0)	0.13
Vidrio esmerilado	6 (50)	32 (41.6)	0.75
Bronquiectasias por tracción	4 (33.3)	11 (14.3)	0.11
Trombos vasculares	0 (0)	0 (0)	–
Símil fibrótico	7 (58.3)	25 (32.5)	0.11
<b>Compromiso, n (%)</b>			
Subpleural	4 (33.3)	31 (40.3)	0.76
Difuso	6 (50)	9 (11.7)	< 0.01
Extensión, n (%)	5 (41.7)	16 (20.8)	0.145

NM: neumonía moderada; NG: neumonía grave; DE: desvío estándar; RIQ: rango intercuartílico; VEF1: volumen espiratorio forzado en un segundo; CVF: capacidad vital forzada; TC6M: test de marcha de 6 minutos; EQ-5D Euro-Qol 5D; mMRC modified Medical Research Council

**Tabla 5** | Análisis multivariado para las variables predictoras de peor evolución a la semana 12

	<b>Patrón símil fibrótico</b> OR (IC al 95%) n = 188	<b>CVF &lt; 80% predicho</b> OR (IC al 95%) n = 188	<b>Desaturadores a la PC6M</b> 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 símil 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 6** | Análisis multivariado para las variables predictoras de peor evolución a la semana 24

	<b>Patrón símil fibrótico</b> OR (IC al 95%) n = 128	<b>CVF &lt; 80% predicho</b> OR (IC al 95%) n = 127	<b>Desaturadores a la PC6M</b> 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 símil 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

**Tabla 7** | Análisis multivariado para las variables predictoras de peor evolución a la semana 52 (n = 103)

	<b>Patrón símil fibrótico</b> OR (IC al 95%) n = 98	<b>CVF &lt; 80% predicho</b> OR (IC al 95%) n = 95	<b>Desaturadores a la PC6M</b> OR (IC al 95%) n = 89
Edad	1.02 (0.97-1.07)	0.97 (0.92-1.03)	1.00 (0.92-1.09)
Sexo masculino	1.41 (0.52-3.82)	1.44 (0.46-4.53)	1.21 (0.22-6.65)
Neumonía Grave	1.92 (0.67-5.45)	0.64 (0.18-2.20)	1.02 (0.19-5.60)
Antecedentes respiratorios	1.69 (0.52-5.53)	4.32 (1.15-16.25) <sup>†</sup>	12.2 (2.41-61.85) <sup>‡</sup>
Hipertensión Arterial	1.38 (0.49-3.89)	1.45 (0.44-4.84)	1.62 (0.30-8.80)
Diabetes	2.28 (0.89-5.85)	2.96 (1.02-8.57) <sup>†</sup>	0.87 (0.18-4.18)
Requerimiento de ARM	0.71 (0.24-2.11)	0.81 (0.22-2.99)	0.44 (0.06-3.19)
Patrón símil fibrótico	NA	3.51 (1.25-9.88) <sup>†</sup>	2.45 (0.55-10.81)

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

PD fue la presencia de antecedentes respiratorios.

Diversas comunicaciones han demostrado un impacto funcional temprano (tres meses del alta) de los pacientes con NG, con frecuente reducción de la función pulmonar, DLCO y disminución de la distancia en la PC6M<sup>16-19, 51-59</sup>. También a mediano plazo se ha observado persistencia del deterioro funcional, especialmente en los pacientes con NG<sup>28, 57, 60, 61</sup>. Más de una decena de estudios de cohortes están comunicando las evoluciones funcionales respiratorias a un año<sup>23-37</sup>. Se encontró mayor deterioro en aquellos con patrón fibrótico de la función pulmonar (9 al 12.7%) y de la DLCO (33-54%) especialmente en

las NG<sup>23-37</sup>. En nuestra cohorte en el ingreso al estudio (12 semanas del inicio de los síntomas), encontramos una tendencia estadísticamente no significativa (Tabla 2) a presentar deterioro de la función pulmonar ya sea obstrucción bronquial o patrón no obstructivo. Presentaron reducción de la CVF < 80%, 40.7% del grupo NM vs. 58.1% del NG (p = 0.06). La DLCO se vio ligeramente disminuida en los grupos NM y NG (76.2% vs. 75%, p = NS). Ya habíamos comunicado a los 6 meses que sólo un tercio de los pacientes presentaba espirometría normal, con predominio del patrón no obstructivo (60%) y mayor prevalencia del grupo NG vs. NM (58.1% vs. 40.7%, p = 0.06)<sup>38</sup>. Sólo los pacientes del grupo NG persistían con

una reducción del valor de DLCO, de acuerdo a lo publicado de SARS-CoV-2 y otros coronavirus<sup>3, 6, 38, 58</sup>. Con respecto a la PC6M, en nuestra cohorte, al ingreso al estudio a las 12 semanas de evolución observamos mayor metraje caminado en NM vs. NG (91.5% vs. 78.8%,  $p < 0.001$ ), especialmente en los PD del grupo NG (Tabla 2). A los seis meses, si bien se había normalizado el metraje caminado en los grupos NM y NG, los pacientes que cursaron con NG presentaban menor metraje<sup>38</sup>. Originalmente describimos que los PD, tanto los grupos NM como NG, presentaron menor metraje caminado ( $p = 0.023$  y  $0.041$  respectivamente)<sup>38</sup>. La disminución del metraje caminado en esta población puede deberse a razones tan diferentes como ortopédicas (5 de nuestros pacientes tenían escaras secundarias a isquemia), sarcopenia significativa, disfunción ventricular izquierda o enfermedad respiratoria intersticial remanente<sup>22, 25</sup>. Las pruebas funcionales respiratorias y la DLCO constituyen herramientas de valor para el control evolutivo a mediano plazo en este grupo de pacientes. En la evaluación al año determinamos mejoría funcional a lo largo del estudio de los grupos NM y NG del FEV<sub>1</sub> ( $p < 0.01$ ) y CVF ( $p = 0.01$ ) (Tabla 2). Sin embargo, considerando toda la cohorte, 27% de los pacientes presentaron reducción de la CVF  $< 80\%$ . En la espirometría se observaba un patrón obstructivo en el 7% del grupo NM y 10.5% del NG ( $p = NS$ ). En todos los casos desconocemos el estado funcional pulmonar previo a la infección por SARS-CoV-2, pero el 18.4% tenía antecedentes respiratorios que podrían influir en estos resultados. Con respecto a la DLCO y KCO, no hubo diferencias significativas al año entre los grupos NM y NG, aunque más descendida en NG ( $p = NS$ ). Se observó desaturación significativa en 12.8% de los pacientes (Tabla 4). Los PD al año presentaron menor FEV<sub>1</sub> ( $p < 0.001$ ) y CVF ( $p < 0.01$ ) (Tabla 4). A lo largo del estudio observamos mejoría significativa del metraje caminado ( $p < 0.01$ ) y del predicho en NM y NG ( $p = 0.045$ ). Si bien no hubo diferencias significativas entre los subgrupos NM y NG, encontramos una tendencia a menor metraje caminado en NG (86.7% vs. 96.7%,  $p = NS$ ). Los PD presentaron menor FEV<sub>1</sub> ( $p < 0.001$ ), CVF ( $p < 0.01$ ), peor calidad de vida ( $p = 0.021$ ), mayor disnea ( $p < 0.01$ ), reticulaciones ( $p < 0.001$ ) y compromiso difuso en la TACAR ( $p < 0.01$ ). Este

análisis por primera vez reportado fundamenta la importancia de determinar la presencia o no de desaturación en la PC6M por su connotación negativa en relación a diferentes variables de impacto evolutivo, constituyéndose la PC6M una herramienta muy importante en el control evolutivo funcional, más allá de la evaluación del intercambio gaseoso durante el ejercicio.

Las primeras comunicaciones sobre evolución a corto plazo (entre 6 y 28 días) de las imágenes tomográficas fueron las de los investigadores de Wuhan, China<sup>62, 63</sup>. A partir de las 4ta semana las opacidades se reducían<sup>63</sup>. A tres meses de evolución, diversos estudios demostraron persistencia frecuente de patrón SNF (VE especialmente), en especial en las NG<sup>18-20</sup>. En la evolución imagenológica a seis meses de una cohorte prospectiva de 114 pacientes con NG, se observó frecuentes anomalías residuales tomográficas: 35% con características *fibrotic-like* o similar fibróticas (la presencia de bandas parenquimatosas, interfaces irregulares “broncovascular, pleural o mediastínico”, bronquiectasias por tracción, y/o panal)<sup>21</sup>. Hemos tomado esta definición para hacer un análisis de subgrupo. Al ingreso del estudio el patrón *fibrotic like* estaba significativamente más presente en el grupo NG (68.8%) en comparación a NM (52.6%) ( $p = 0.038$ ) (Tabla 3). A los seis meses en nuestro estudio el patrón *fibrotic like* tuvo relación con la caída de la CVF  $< 80\%$  ( $p = 0.001$ ) tanto en el grupo NM como NG ( $p = 0.048$  y  $p = 0.007$ , respectivamente), y con el subgrupo PD en general ( $p = 0.002$ ), especialmente en el grupo NG ( $p = 0.001$ ) (Tabla 3). Otros estudios han determinado similares hallazgos<sup>25, 60, 61</sup>. Athon Wells planteó si el patrón *fibrotic-like* es indicativo de daño irreversible en un pulmón post-SDRA como si lo es el signo “panal de abeja”<sup>21, 64</sup>. Luego cuestionó el patrón *non-fibrotic like* de Han y col. ya que el patrón “VE” algunas veces es indicativo en otras enfermedades intersticiales de fibrosis intersticial irreversible<sup>64</sup>. En este contexto clínico, el daño pulmonar puede ser mediado por patogenicidad viral, pero también por injuria pulmonar inducida por la ARM<sup>64</sup>. Otros mecanismos de daño pulmonar viral, como la inflamación generada por mecanismo autoinmune y el daño vascular han sido involucrados<sup>64</sup>. Consideró que entre 5-10% de las personas adultas tienen enfermedades pre-exis-

tentes y que la ventilación mecánica en SDRA puede dejar imágenes residuales hasta un año, generando todavía más confusión en la evaluación de las imágenes pulmonares<sup>64</sup>.

En el último año se han comunicado más de diez estudios de cohorte prospectivos de pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19 seguidos a un año, algunos en particular de pacientes ventilados<sup>23-35</sup>. Respondiendo a la crítica de Athon Wells, Han y col. definieron a un año las imágenes tomográficas en 62 pacientes, según tuvieran patrón SF (Grupo 1), o SNF (Grupo 2)<sup>29</sup>. Del Grupo 1 ( $n = 35.56\%$ ), todos mantuvieron imágenes del patrón SF al año (estables 77% y leve reducción en 23%: bronquiectasias de tracción, panalización, bandas fibróticas). Del Grupo 2 ( $n = 27.44\%$ ), la mayoría resolvió el patrón SNF (63%, VE, consolidación y reticulaciones), y del resto, 27% lo redujeron parcialmente y 15% permanecían estables<sup>29</sup>. En la mayoría de los estudios al año se ha observado VE (hasta 47%), bandas fibróticas y bronquiectasias (hasta 76%) como los signos tomográficos más prevalentes, relacionados a deterioro funcional, y cuyos factores de riesgo más importantes son edad y gravedad de la neumonía<sup>23-37</sup>. En nuestra cohorte al año de seguimiento observamos como signos más prevalentes el VE (39.8%), patrón SF (34.7%) y engrosamiento septal interlobulillar (26.5%). Si bien hubo mejoría de los signos tomográficos, al año persistían alteraciones. El patrón SF se asoció con descenso de CVF < 80% ( $p = 0.004$ ) en toda la cohorte y en NG ( $p < 0.001$ ). Originalmente, los PD tuvieron mayor incidencia de reticulaciones (41.7% vs. 2%,  $p < 0.001$ ) y tendencia a mayor engrosamiento septal interlobulillar vs. PND (50% vs. 23.4%,  $p = 0.08$ ) y patrón SF (58.3% vs. 32.5%,  $p = 0.11$ ). Con respecto a la extensión el compromiso difuso también fue mayor en el grupo PD (50%) vs. PND (11.7%) ( $p < 0.01$ ) (Tabla 4).

Existen muchos estudios publicados sobre valor pronóstico de diferentes variables simples e índices compuestos como predictores de mortalidad o peor pronóstico<sup>65, 66</sup>. En general han sido la edad mayor de 65 años, género masculino, gravedad de la infección o uso de ARM, enfermedad cardio y cerebrovascular y otras comorbilidades y marcadores inflamatorios<sup>7, 10, 37, 49, 50, 52, 53, 56, 66</sup>. En nuestro estudio en el análisis multivariado la

edad estuvo débilmente asociado a peor pronóstico (OR 1.04) a diferencia de otros estudios a mediano plazo (Tablas 5 a 7)<sup>7, 42, 43, 47, 54, 55</sup>. La asociación de edad con desarrollo de un patrón pronóstico fue informada en otros estudios<sup>18-21</sup>. Originalmente en nuestro estudio el patrón símil-fibrótico 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 OR 4.44 a los 6 meses) y a la desaturación en la PC6M (OR 5.01) (Tablas 5 y 6). A los 12 meses, las variables a CVF < 80% fueron el antecedente respiratorio (OR 4.32), diabetes (OR 2.96) y patrón símil fibrótico (OR 3.51). La única variable asociada a la desaturación en la PC6M al año de seguimiento fue el antecedente respiratorio (OR 12.2).

Entre las limitaciones debemos señalar que el perfil de pacientes enrolados corresponde a 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 investigaron 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. Otra limitación fue que completaron el seguimiento a doce meses el 53% de los pacientes, que no hace otra cosa que reflejar la realidad de atención y seguimiento de los hospitales públicos en nuestro país. Hemos intentado contactar a los pacientes por todos los medios para evaluar los motivos de deserción (óbito, sociales, de transporte, laborales, etc.) para reducir al mínimo la tasa de abandono, pero similares resultados han sido comunicados al año de seguimiento por Huang y col. (57% de la cohorte inicial), Wu y col. (61% del inicio del seguimiento)<sup>29, 35</sup>.

Como conclusión, se ha comunicado el seguimiento de una cohorte de 194 pacientes a largo plazo posterior a una hospitalización por NM y NG por SARS-CoV-2 en la primera ola en hospitales del AMBA. Se ha descrito la evolución clínica, funcional respiratoria y de PC6M, e imágenes

torácicas al año de seguimiento. Nuestra cohorte presentó predominio de género masculino de la quinta década, con comorbilidades frecuentes (hipertensión arterial y diabetes). Se observó mejoría en todas las variables al comparar 3 y 12 meses, pero persistieron alteraciones funcionales y tomográficas, con patrón SF en 35% y VE en el 40%, reducción de la CVF en la cuarta parte de los pacientes y desaturación en el 12.8%. El subgrupo de PD tenía peor función pulmonar, calidad de vida, mayor disnea y mayor reticulación y compromiso difuso en la TACAR. En el análisis multivariado, las variables asociadas a CVF < 80% fueron el antecedente respiratorio, diabetes y el patrón símil-fibrótico. La única variable asociada a los PD fue el antecedente respiratorio.

La tríada de estudios que evalúan la evolución del impacto de la NM y NG por SARS-CoV-2 a largo plazo son los estudios funcionales respirato-

rios (espirometría y DLCO), la PC6M y la TACAR en los pacientes que han estado hospitalizados. Tanto la DLCO como el comportamiento oximétrico de la PC6M son herramientas con elevada sensibilidad en la detección de compromiso tanto vascular pulmonar como de la membrana alveolo-intersticial, afectados en las NM y NG por SARS-CoV2.

**Agradecimientos:** Queremos agradecer a 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.

Agradecimiento a los siguientes colaboradores por la derivación de pacientes: Hospital Churrucá: Al Dr. Horacio Renom. Hospital Ramos Mejía: A los Dres. Gustavo Caruso, Néstor Hoffman, Daniel Prieto y Sebastian Pérez Espinosa. Hospital Santojanni: A las Dras. Ana Amanda Camporini y María Alejandra Celenza.

**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. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Report-93. In: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---13-july-2022>; consultado agosto 2022.
3. 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.
4. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest* 2005; 128: 2247-61.
5. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* 2010; 15: 543-50.
6. 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
7. 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.
8. Wang YH, Dong CJ, Hu Y, et al. Temporal changes of CT findings in 90 Patients with COVID-19 pneumonia: A longitudinal study. *Radiology* 2020; 296: E55-E64.
9. Berlin D, Gulick R, Martinez F. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:170820.
10. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
11. Wu Z, Mc Googan J. Characteristics 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: 1239-42.
12. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of chest CT and RT-PCR testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A report of 1014 cases. *Radiology* 2020; 296: E32-E40.
13. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-69.
14. 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.
15. Li K, Fang Y, Li W, et al. CT image visual quantitative evaluation and clinical classification of coronavirus disease (COVID-19). *Eur Radiol* 2020; 30: 4407-16.
  16. Ramani C, Davis EM, Kim JS, et al. Post-ICU COVID-19 outcomes: a case series. *Chest* 2021; 159: 215-8.
  17. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020; 55:2001217.
  18. Gonzalez J, Benitez 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.
  19. 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.
  20. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *E Clin Med* 2020; 25:10063.
  21. 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.
  22. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 397:220-32.
  23. Chen Y, Ding C, Yu L, et al. One-year follow up of chest CT findings in patients after SARS-CoV2 infection. *BMC Medicine* 2021; 19:191.
  24. Fortini A, Rosso A, Cecchini P, et al. One-year evolution of DLCO changes and respiratory symptoms in patients with post COVID-19 respiratory syndrome. *Infection* 2022; 50:513-7.
  25. Zhang X, Wang F, Shen Y, et al. Symptoms and health outcomes among survivor of COVID-19 infection after 1 year discharge from hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open* 2021; 4: 22127403.
  26. Yan X, Huang H, Jin Z, et al. Follow-up study of pulmonary function among COVID-19 survivors 1 year after recovery. *J Infect* 2021; 2021:404-6.
  27. Liu T, Wu D, Wang X, et al. Twelve-month systemic consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in patients discharged from a hospital: a prospective cohort study in Wuhan, China. *Clin Inf Dis* 2022; 74:1953-65.
  28. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398:747-58.
  29. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Fibrotic interstitial lung abnormalities at 1-year follow-up CT after severe COVID-19. *Radiology* 2021; 301: 438-40.
  30. Zhao Y, Wang D, Mei N, et al. Longitudinal radiological findings in patients with COVID-19 with different severities: from onset to long-term follow-up after discharge. *Front Med* 2021; 8:711435.
  31. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV2: an observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med* 2022; 191:106709.
  32. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, et al. CT Lung abnormalities after COVID-19 at 3-months and 1 year after hospital discharge. *Radiology* 2021; 303:444-54.
  33. Marando M, Fusi-Schmidhauser T, Tamburello A, et al. 1-year radiological, functional and quality of life outcomes in patients with SARS-CoV2 pneumonia: a prospective observational study. *Prim Care Respir Med* 2022; 32:8.
  34. Luger A, Sonnweber T, Gruber L, et al. Chest CT of lung injury 1 year after COVID-19 pneumonia: The CovILD Study. *Radiology* 2022; 304:462-70.
  35. Wu X, Liu X, Zhou Y, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 747-54.
  36. Gamberini L, Mazzoli CA, Prediletto I, et al. Health-related quality of life profiles, trajectories, persistent symptoms and pulmonary function one year after ICU discharge in invasively ventilated COVID-19 patients, a prospective follow-up study. *Respir Med* 2021; 189: 106665.
  37. Zangrillo A, Belletti A, Palumbo D, et al. One-year multidisciplinary follow-up of patients with COVID-19 requiring invasive mechanical ventilation. *J Cardiothor Vasc Anesth* 2021; 36:1354-63.
  38. Sívori M, Gonzalez A, Saldarini F, et al. Secuelas respiratorias clínicas, funcionales y tomográficas de pacientes hospitalizados por COVID-19 a seis meses del diagnóstico: Estudio SECUELAR-19. *Medicina (B Aires)* 2022; 82:673-83.
  39. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. ATS-ERS Task Force: Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-38.
  40. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric

- reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 179-87.
41. 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.
  42. Crapo RO, Morris AH. Standardized single breath normal values for carbon-monoxide diffusing capacity. *Am Rev Resp Dis* 1981; 123:185-9.
  43. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
  44. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158: 1384-7.
  45. 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.
  46. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377-81.
  47. Cuestionario de calidad de vida Euro-Qol. En: <https://euroqol.org>; consultado mayo 2023.
  48. Cao B, Wang Y, Wen W, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382:87-99.
  49. 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.
  50. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
  51. Castro HM, Canale HL, Ferreyro BL, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en un centro de Argentina: cohorte retrospectiva. *Medicina (B Aires)* 2020; 80 (Supl VI): 35-43.
  52. Schönfeld D, Arias S, Bossio JC, Fernández H, Gózal 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.
  53. Myall K, Martinovic JL, West A. How COVID-19 interacts with interstitial lung disease. *Breathe* 2022; 18:210158.
  54. Esposito AJ, Menon AA, Ghosh AJ, et al. Increased odds of death for patients with interstitial lung disease and COVID-19: a case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 1710-3.
  55. Froidure A, Mahieu M, Hoton D, et al. Short telomeres increase the risk of COVID-19. *Ageing (Albany NY)* 2020; 12: 19911-22.
  56. Rodríguez Morales AJ, Cardona Espina JA, Gutiérrez Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine Inf Dis* 2020; 34:101623.
  57. 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.
  58. Estenssoro E, Loudet CI, Rio FG, et al. Clinical characteristics and outcomes of invasively ventilated patients with COVID-19 in Argentina (SATICOVID): a prospective, multicenter cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 989-98.
  59. 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.
  60. 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.
  61. Safont B, Tarraso J, Rodríguez Borja E, et al. Lung function, radiological findings and biomarkers of fibrogenesis in a cohort of COVID-19 patients six months after hospital discharge. *Arch Bronconeumol* 2022; 58:142-49.
  62. 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.
  63. Han X, Cao Y, Jiang N, et al. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) progression course in 17 discharged patients: comparison of clinical and thin-section CT features during recovery. *Clin Infect Dis* 2020; 71:723-31.
  64. Wells A, Devaraj A, Desai SR. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: A catalog of uncertainties. *Radiology* 2021; 299: E216-E218.
  65. 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.
  66. Cdu RH, Liang LR, Yang CQ, et al. Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study. *Eur Respir J* 2020; 55:2000524.