

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA**

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



**SECUELAS CLÍNICAS, FUNCIONALES Y
RADIOLÓGICAS TRAS NEUMONÍA POR
SARS-COV-2 Y SU RELACIÓN CON EL
DISTRÉS RESPIRATORIO**

Autor: Nájjar Correas, Sara
Tutora: Betlloch Mas, Isabel
Cotutor: Chiner Vives, Eusebi
Departamento: Medicina Clínica
Curso académico 2021-2022
Convocatoria febrero



AGRADECIMIENTOS

A mi madre,
por enseñarme todo aquello que no se encuentra en los libros y apoyarme siempre.

A mi tutor,
por convertirse en un amigo, además de profesor, y guiarme durante la realización de este trabajo; sin tu ayuda, no hubiese sido posible.

A los pacientes,
en especial, a todos aquellos pacientes que durante mi formación como médica han colaborado, dejándome aprender de ellos; sin vosotros la medicina no sería posible.





ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES.....	21
BIBLIOGRAFÍA	22



RESUMEN

Introducción y objetivos: Se desconocen las secuelas a medio-largo plazo de los pacientes con síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) secundario a neumonía por SARS-CoV-2. Nuestro objetivo es describir las secuelas clínicas, funcionales y radiológicas más frecuentes, así como valorar si los pacientes que desarrollaron SDRA durante el ingreso presentaron mayor afectación.

Material y métodos: Estudio observacional, prospectivo, que incluye pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que precisaron ingreso entre el 01/03/2020 y el 30/11/2020 y con seguimiento posterior en consultas de Neumología a los 3-6 meses tras el alta, con realización de pruebas de función pulmonar completas (espirometría, difusión y volúmenes pulmonares), así como test de 6 minutos marcha cuando se consideró indicado. Se incluyeron variables demográficas, clínicas y radiológicas, así como de exploración funcional respiratoria. Tras el análisis descriptivo, para las comparaciones se emplearon la prueba T de student, U de Mann-Whitney, χ^2 y test exacto de Fisher.

Resultados: Se estudiaron 150 pacientes, con una edad media de 59 ± 12 años, de los que el 60% eran hombres y cumplieron criterios de SDRA el 26%. Se realizó test de 6 minutos marcha a 75 pacientes (50%). A los 3 meses del ingreso, 63% de los pacientes presentaban alteraciones clínicas, 35% alteraciones radiológicas y 34% alteraciones funcionales. Las clínicas más frecuentes fueron: disnea (49%), astenia (31%), tos (14%), dolor torácico (10%) y mialgias (8%). Las funcionales más frecuentes fueron: disminución de la difusión (33%), atrapamiento aéreo (23%), restricción (14%) y obstrucción (12%). Las radiológicas fueron: patrón en vidrio deslustrado (21%), engrosamiento septal (14%), reticulación (12%) y bandas fibróticas (9%). Los pacientes con SDRA durante el ingreso tuvieron más secuelas clínicas en forma de disnea (64%, $p=0,032$) y de astenia (49%, $p=0,004$). Estos pacientes presentaron peor FVC% ($p=0,001$), FEV1% ($p=0,008$), DLCO% ($p=0,0001$), VR% ($p=0,024$), TLC% ($p=0,004$) y también recorrieron menos distancia en el 6MWT ($p=0,036$). Asimismo, tuvieron más secuelas radiológicas en patrón de vidrio deslustrado (46%, $p=0,0001$), engrosamiento septal (33%, $p=0,0001$), reticulación (33%, $p=0,008$) y bandas fibróticas (21%, $p=0,002$).

Conclusiones: A los 3-6 meses del ingreso, las alteraciones clínicas más frecuentes fueron la disnea y la astenia. Funcionalmente, lo más frecuente fue la disminución de la difusión. Las alteraciones más frecuentes en la TC fueron el patrón en vidrio deslustrado, el engrosamiento septal y la reticulación. Los pacientes que han presentado neumonía grave con SDRA tienen más secuelas desde el punto de vista clínico, funcional y radiológico a los 3-6 meses de seguimiento.

Palabras clave: COVID-19, SDRA, secuelas funcionales respiratorias, función pulmonar, secuelas radiológicas.

Abreviaturas: SARS-CoV-2, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo; COVID-19, enfermedad por coronavirus; OMS, Organización Mundial de la Salud; SARS, síndrome respiratorio agudo grave; MERS, síndrome respiratorio de oriente medio; ECA2, enzima convertidora de angiotensina 2; UCI, unidad de cuidados intensivos; SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo; HTA, hipertensión arterial; AOS, apnea obstructiva del sueño; PFR, pruebas de función respiratorias; TC, tomografía computarizada; SPC, síndrome post-COVID; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; TCAR: tomografía

computarizada de alta resolución; CPAP, presión positiva continua de las vías respiratorias; PEEP, presión positiva al final de la espiración; CEIC, comité ético de investigación clínica; DM, diabetes mellitus; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; VMI, ventilación mecánica invasiva; IMC, índice de masa corporal; 6MWT, test de 6 minutos marcha; FVC, capacidad vital forzada; FEV1, volumen de aire espirado en el primer segundo; VR, volumen residual; TLC, capacidad pulmonar total; PaO₂/FiO₂, presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SpO₂, saturación arterial de oxígeno; MRCm, escala de disnea modificada de la Medical Research Council; IRC, insuficiencia renal crónica; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PaO₂: presión parcial de oxígeno; KCO: cociente de Krogh.

ABSTRACT

Introduction and aims: The medium-long-term sequelae of patients with adult respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to SARS-CoV-2 pneumonia are unknown. Our objective is to describe the most frequent clinical, functional, and radiological sequelae, as well as to assess whether the patients who developed ARDS during admission were more affected.

Material and methods: Observational, prospective study, which includes patients with a diagnosis of SARS-CoV-2 pneumonia who required admission between 03/01/2020 and 11/30/2020 and with subsequent follow-up in Pneumology consultations at 3-6 months after discharge with complete pulmonary function tests (spirometry, diffusion and lung volumes), as well as a 6-minute walk test when considered indicated. Demographic, clinical and radiological variables were included, as well as lung function tests. After descriptive analysis, the Student's T test, Mann-Whitney U, χ^2 and Fisher's exact test were used for comparisons.

Results: 150 patients were studied, with a mean age of 59 ± 12 years, of which 60% were men and 35% met criteria for ARDS. A 6-minute walk test was performed in 75 patients (50%). At 3 months after admission, 63% of the patients had clinical alterations, 35% radiological alterations, and 34% functional alterations. The most frequent symptoms were: dyspnea (49%), asthenia (31%), cough (14%), chest pain (10%) and myalgia (8%). The most frequent functional ones were: decrease in diffusion (33%), air trapping (23%), restriction (14%) and obstruction (12%). The radiological ones were: ground glass pattern (21%), septal thickening (14%), crosslinking (12%) and fibrotic bands (9%). Patients with ARDS during admission had more clinical sequelae as dyspnea (64%, $p = 0.032$) and asthenia (31%, $p = 0.004$). These patients presented worse FVC% ($p = 0.001$), FEV1% ($p = 0.008$), DLCO% ($p = 0.001$), VR% ($p = 0.024$), TLC% ($p = 0.004$) and also covered less distance in the 6-minute walk test ($p = 0.036$). They also had more radiological sequelae as ground glass pattern (46%, $p = 0.0001$), septal thickening (33%, $p = 0.0001$), reticulation (33%, $p = 0.008$) and fibrotic bands (21%, $p = 0.002$).

Conclusions: 3-6 months after admission, the most frequent clinical alterations were dyspnea and asthenia. Functionally, the most frequent was the decrease in diffusion. The most common abnormalities on CT were ground glass pattern, septal thickening, and crosslinking. Patients who have presented severe pneumonia with ARDS have more sequelae from a clinical, functional and radiological point of view at 3 months of follow-up.

Key words: COVID-19, ARDS, functional respiratory sequelae, lung function, radiological sequelae.

INTRODUCCIÓN

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el virus que causa la enfermedad por coronavirus (COVID-19), se detectó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019. En marzo de 2020, debido al rápido aumento de casos a nivel mundial, fue declarado una pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{1,2}.

SARS-CoV-2 es un virus ARN perteneciente a la familia *Coronaviridae*. Se han descrito brotes anteriores de otros coronavirus, incluyendo el síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS)².

La entrada del virus a las células humanas está mediada por la interacción de la glicoproteína S con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), localizada principalmente en células alveolares tipo II, aunque también está presente en muchos otros órganos. La afinidad de unión de la proteína S con ECA2 es aproximadamente 10-20 veces mayor que la descrita en casos anteriores, pudiendo explicar la mayor transmisibilidad y contagio del nuevo virus^{1,2}.

Por otra parte, durante la infección, se produce la estimulación de la inmunidad celular y humoral, ocasionando la liberación de citoquinas y quimiocinas. Los niveles de estas pueden estar asociados a la gravedad de la enfermedad, encontrándose más elevados en pacientes que han requerido ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)³.

La presentación clínica de COVID-19 es muy variable, expresando, desde formas paucisintomáticas o enfermedad leve (80%)², hasta otras graves con evolución a SDRA (30%).³ Las manifestaciones clínicas más comunes son fiebre, tos, disnea y mialgias. Además, se han notificado síntomas neurológicos (deterioro del nivel de conciencia, cefalea), digestivos (diarrea), sistémicos (anosmia, ageusia), y cutáneos¹⁻⁴. La duración aproximada de la mayoría de los síntomas es inferior a 10 días. Sin embargo, en pacientes hospitalizados puede alargarse hasta un mes⁵.

El perfil clínico también varía entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados. Los enfermos con síntomas neurológicos, digestivos y de vías respiratorias inferiores, tienen mayor probabilidad de hospitalización, siendo la disnea el principal indicador de progresión a enfermedad grave. Por otro lado, los síntomas de vías respiratorias superiores se han asociado con mayor frecuencia a pacientes no hospitalizados y con enfermedad leve-moderada⁵. Este hecho podría ayudar a reconocer la gravedad de la enfermedad y apoyar la clasificación de los pacientes en uno de los tres patrones generales de COVID-19: enfermedad leve, neumonía no potencialmente mortal, y neumonía grave con SRDA.

En cuanto a las comorbilidades en pacientes con COVID-19, destacan: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), obesidad, enfermedades respiratorias, enfermedades cardiovasculares¹⁻³ y síndrome de apnea de sueño (AOS)⁶. La edad avanzada y las comorbilidades constituyen factores asociados con la gravedad clínica de la enfermedad².

Los pulmones constituyen el órgano más afectado por la COVID-19⁷⁻¹⁰. Se ha estudiado la presencia de eventos fisiopatológicos, como la destrucción difusa del epitelio alveolar, formación de membranas hialinas, daño capilar, proliferación fibrosa septal alveolar y

consolidación pulmonar⁹. La lesión de células alveolares epiteliales y endoteliales con fibroproliferación secundaria es característica de esta enfermedad, revelando una gran capacidad de remodelación vascular y alveolar crónica, causante de la hipertensión y fibrosis pulmonar persistentes. Estos hallazgos indican la necesidad de un seguimiento tras la infección por SARS-CoV-2, para valorar las posibles alteraciones residuales⁷.

En este sentido, la monitorización de la función pulmonar puede llevarse a cabo mediante pruebas de función pulmonar respiratorias (PFR) completas, incluyendo la medida de la capacidad de difusión (DLCO), espirometría y volúmenes pulmonares^{10,11}. Además, el uso de la tomografía computarizada (TC) de tórax puede ser útil para valorar el grado de fibrosis pulmonar y realizar el seguimiento de las secuelas pulmonares^{12,13}.

Literatura reciente ha revelado anomalías residuales en la TC de tórax y las PFR hasta meses después de haber sufrido la infección⁷⁻¹¹. Una revisión sistemática informó que la frecuencia de anomalías por TC fue del 55,7% y en las PFR del 44,3%, meses después del alta hospitalaria¹⁴. Entre las alteraciones registradas en las PFR, destaca el deterioro de la capacidad de difusión, alcanzando en algunos estudios una prevalencia de hasta el 56%⁷⁻¹¹. También se han descrito anomalías en la coagulación y de la microvasculatura pulmonar, responsables del desarrollo de eventos tromboembólicos¹⁵. Por otra parte, durante el seguimiento de pacientes post-COVID, se han notificado síntomas persistentes, destacando la disnea como evento más común^{11,14}.

Estos hallazgos coinciden con estudios anteriores sobre el SARS y el MERS, donde se sugiere que los pacientes pueden experimentar deterioro persistente que dura meses o incluso años después de ser dados de alta¹⁶, denominándose síndrome post-COVID (SPC)¹⁷.

Dichas secuelas clínicas, radiológicas y funcionales se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden afectar negativamente a la calidad de vida de los sobrevivientes¹¹, por lo que es importante conocerlas y realizar un correcto seguimiento e intervención en los pacientes post-COVID-19. En nuestro país, se han publicado recientemente dos series multicéntricas de pacientes con seguimiento funcional tras haber sido hospitalizados por neumonía grave por COVID-19, habiendo contribuido, en la serie más extensa, con parte de los pacientes del presente estudio^{18,19}.

HIPÓTESIS

Las secuelas funcionales a medio-largo plazo de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 han sido poco estudiadas y pueden estar relacionadas con la gravedad de la enfermedad y la presencia previa de SDRA.

OBJETIVOS

Primario:

- Describir las secuelas clínicas y funcionales más frecuentes en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Secundarios:

- Evaluar si los pacientes que padecieron SDRA durante el ingreso presentan mayor afectación funcional respiratoria.
- Valorar las secuelas radiológicas mediante Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR) en SDRA y no SDRA en los pacientes en los que se realizó durante el seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional prospectivo y de cohorte de seguimiento de pacientes ingresados con neumonía grave por SARS-CoV-2.

Población y periodo de estudio

Pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 que precisaron ingreso entre el 01/03/2020 y el 30/11/2020 y con seguimiento posterior en consultas del Servicio de neumología del Hospital Universitario de San Juan de Alicante a los 3-6 meses tras el alta.

Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados mayores de 18 años con el diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y criterios clínicos y radiológicos compatibles^{12,20}.
- Capacidad para acudir a la revisión y realizar las pruebas de seguimiento.
- Se definió la gravedad de la neumonía como²¹:
 - a. **Enfermedad leve:** Opacidades en vidrio deslustrado periféricas de predominio inferior. En la TC, pueden aparecer opacidades en vidrio deslustrado de márgenes mal definidos, generalmente bilaterales, periféricas y de predominio posterior e inferior.
 - b. **Enfermedad moderada:** Consolidaciones parcheadas periféricas de predominio inferior, con progresión hacia una mayor afectación de los campos medios y superiores.
 - c. **Enfermedad grave:** Opacidades pulmonares de distribución difusa, incluso con opacificación completa de ambos pulmones.

- Se definió SDRA durante el ingreso hospitalario como^{22,23}: infiltrados pulmonares asociados a frecuencia respiratoria ≥ 30 respiraciones/min; $SpO_2 \leq 92\%$; y $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, clasificándose en:
 - a. **SDRA leve:** $200 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ (con PEEP o CPAP ≥ 5 cmH₂O).
 - b. **SDRA moderado:** $100 \text{ mmHg} < PaO_2/FiO_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ (con PEEP ≥ 5 cmH₂O).
 - c. **SDRA grave:** $PaO_2/FiO_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ (con PEEP ≥ 5 cmH₂O).

Criterios de exclusión

- Imposibilidad para acudir a las revisiones.
- Imposibilidad para la recogida de datos.
- Pacientes fallecidos.

Grupos de población

Se establecieron dos grupos:

- Grupo A: pacientes con criterios de SDRA durante su ingreso.
- Grupo B: pacientes sin criterios de SDRA durante su ingreso.

Instrumentación

Tras la entrevista clínica y recogida de datos, se obtuvo una radiografía de tórax y se realizaron pruebas de función pulmonar consistentes en espirometría, difusión y volúmenes pulmonares mediante pletismografía o dilución de gases, de acuerdo con las normativas vigentes^{24,25}, test de 6 minutos marcha cuando se consideró indicado, así como escala de disnea MRCm.

En pacientes con alteración en la radiografía torácica o en pacientes sintomáticos con poca expresión radiológica, se realizó TCAR torácica y/o angio-TAC.

Estudio estadístico

Se incluyeron variables demográficas, clínicas, radiológicas, así como de exploración funcional respiratoria. La base de datos incluyó edad, género, tabaquismo, paquetes/año, comorbilidad, espirometría, difusión pulmonar, pletismografía, test 6 minutos marcha, escala MRCm, TCAR (si se realizó), clínica, tiempo de evolución, estancia hospitalaria, estancia en UCI, SDRA/no-SDRA, necesidad de VMNI, VMI, traqueotomía, oxigenoterapia y corticoides durante el ingreso, alta con oxigenoterapia, tipo de neumonía durante el ingreso, PaO_2 y PaO_2/FiO_2 .

Se realizó un análisis descriptivo de las variables numéricas y cualitativas. Tras comprobar la normalidad de la distribución, mediante el test de Kolgomorov-Smirnof, para la comparación de las variables numéricas se empleó la prueba de T de student (datos no pareados) entre SDRA/no-SDRA, empleando pruebas no paramétricas cuando existió desigualdad en las varianzas. Para las variables cualitativas se empleó el test χ^2 o el test exacto de Fisher. Se consideró significativa una $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron mediante el programa SPSS versión 18.0 (Chicago, IL, EE. UU.).

Aspectos éticos

El estudio siguió las normas de la Declaración de Helsinki y la actualizada en Edimburgo en el 2000. Atendiendo a la excepción prevista en la Circular 15/2002, se considera exento de obligatoriedad de obtener consentimiento informado, ya que el acceso a la historia clínica procedió del equipo médico que atiende al paciente, codificando la información de salud de los datos de carácter personal una vez extraída la información pertinente, realizando un análisis sobre una base de datos anonimizada. No obstante, el protocolo fue aprobado por el CEIC (número de orden: 2020/149) del Hospital Universitario San Juan de Alicante y por el Servicio de Neumología.

RESULTADOS

Este estudio prospectivo de cohortes evaluó durante 3-6 meses a un total de 150 pacientes que ingresaron con neumonía por SARS-CoV-2 en el servicio de Neumología del Hospital Universitario San Juan de Alicante. Un 26% del total de la población cumplió criterios de SDRA. Así, los pacientes se dividieron de acuerdo a características clínicas, funcionales y radiológicas en: Grupo A (n=39), pacientes con criterios SDRA; y Grupo B (n=111), pacientes sin criterios SDRA.

Las características generales al ingreso se muestran en la **Tabla 1**. El grupo tenía una edad media de 59 ± 12 años, de los cuales, el 60% fueron hombres. No se apreciaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la edad, peso, talla y sexo. Se analizó la exposición al tabaco (41%), destacando una baja proporción de fumadores activos (2%), en comparación con exfumadores (39% del total) o nunca fumadores (59%), con una exposición acumulada total de 31 ± 27 años/paquete. El tabaquismo fue más frecuente en el grupo A, siendo esta diferencia significativa, tanto en exposición como la acumulada (**Tabla 1**).

Las comorbilidades más prevalentes fueron la obesidad e HTA, presentándose en el 35% y 33% de la población, respectivamente. Otras, como dislipemia (23%), enfermedad respiratoria crónica (21%), DM (15%), cardiopatía crónica (9%) y AOS (7%) fueron asimismo frecuentes. De todas ellas, las únicas variables que mostraron diferencias entre grupos fueron la HTA preexistente y otras enfermedades psiquiátricas distintas de la ansiedad y depresión, siendo más prevalentes en el grupo con criterios de SDRA (**Tabla 1**).

Tabla 1. Características generales de la población al ingreso (n=150), dividida en pacientes que cumplieron criterios de SDRA (Grupo A; n=39) y que no cumplieron criterios de SDRA (Grupo B; n=111).

Variable		Pacientes (n= 150)	A (n=39)	B (n= 111)	p valor
Edad (años)		59 ± 12	62 ± 11	58 ±12	ns
Peso (kg)		81 ± 16	80 ± 14	81 ± 17	ns
Talla (m)		1,67 ± 0,1	1,65 ± 1	1,68 ± 1	ns
IMC (kg/m ²)		28,7 ± 5	29,4 ± 4,6	28,5 ± 5	ns
Sexo, n (%)	Hombres	90 (60%)	25	65	ns
	Mujeres	60 (40%)	14	46	
Tabaco, n (%)	Fumadores activos	3 (2%)	1	2	0,06
	Ex-fumadores	58 (39%)	21	37	
	Nunca fumadores	89 (59%)	17	72	
Exposición acumulada (años-paquete)		31 ± 27	42 ± 32	25 ± 23	0,032
Exposición a tabaco		61 (41%)	22 (56%)	39 (35%)	0,020
Comorbili-dades	HTA	50 (33%)	18 (46%)	32 (29%)	0,048
	DM	23 (15%)	7 (18%)	18 (15%)	ns
	Dislipemia	34 (23%)	11 (28%)	23 (21%)	ns
	Obesidad	52 (35%)	13 (33%)	39 (35%)	ns
	Ansiedad	9 (6%)	1 (3%)	8 (7%)	ns
	Depresión	8 (5%)	2 (5%)	6 (5%)	ns
	Otras enfermedades psiquiátricas	3 (2%)	3 (8%)	0 (0%)	0,017
	Cardiopatía crónica	13 (9%)	4 (10%)	9 (8%)	ns
	IRC	4 (3%)	0 (0%)	4 (4%)	ns
	Enfermedad respiratoria crónica	32 (21%)	11 (28%)	21 (19%)	ns
	AOS	10 (7%)	3 (8%)	7 (6%)	ns
	EPOC	5 (3%)	3 (8%)	2 (2%)	ns
	Asma	10 (7%)	2 (5%)	8 (7%)	ns

IMC; índice de masa corporal; HTA, hipertensión arterial; DM, diabetes mellitus, IRC, insuficiencia renal crónica; AOS, apnea obstructiva del sueño; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En cuanto a las características durante el ingreso mostradas en la **Tabla 2**, la estancia media hospitalaria fue de 15 ± 18 días, con un total de 22 pacientes (15%) ingresados en UCI, todos ellos pertenecientes al grupo A, existiendo diferencias significativas entre ambos grupos en la estancia media. Entre los pacientes de UCI, la polineuropatía del paciente crítico se presentó en 8 pacientes, representando el 5% del total de pacientes estudiados.

Las diferencias respecto a la presencia de insuficiencia respiratoria y el manejo intrahospitalario se muestran en la **Tabla 2**. La PaO_2/FiO_2 media fue de 454 ± 145 y el 41% de la población estudiada presentó insuficiencia respiratoria durante el ingreso, con diferencias significativas entre grupos, encontrándose más alteradas en sujetos con SDRA (85%, $p=0,009$).

Destaca el uso de corticoides al ingreso en el 60%, sin diferencias entre grupos. El 93% de los sujetos requirieron oxigenoterapia al ingreso, y el 15% precisó O_2 de alto flujo con cánula nasal, sobre todo en el grupo A. El uso de ventilación mecánica no invasiva (VMNI), ventilación mecánica invasiva (VMI) y la necesidad de traqueotomía fue más frecuente entre pacientes que presentaron SDRA, con diferencias significativas en cuanto al manejo intrahospitalario entre ambos grupos. Finalmente, un 26% de los integrantes del grupo A requirieron oxigenoterapia al alta domiciliaria, con diferencias significativas en comparación al 4% del grupo B (**Tabla 2**).



Tabla 2. Características respiratorias y manejo intrahospitalario durante el ingreso en pacientes que cumplieron criterios de SDRA (Grupo A; n=39) y que no cumplieron criterios de SDRA (Grupo B; n=111).

Variable	Pacientes (n= 150)	A (n=39)	B (n= 111)	p valor
Insuficiencia respiratoria	61 (41%)	33 (85%)	28 (25%)	0,0001
PaO₂	95 ± 26	85 ± 27	100 ± 24	0,065
PaO₂/FiO₂	454 ± 145	376 ± 137	486 ± 138	0,009
Corticoides al ingreso	90 (60%)	28 (72%)	62 (56%)	ns
Oxigenoterapia al ingreso	140 (93%)	39 (100%)	101 (91%)	0,052
O₂ alto flujo con cánula nasal	22 (15%)	21 (54%)	1 (1%)	0,0001
Días de estancia hospitalaria	15 ± 18	32 ± 28	9 ± 6	0,0001
Ingreso en UCI	22 (15%)	22 (56%)	0 (0%)	0,0001
Días de ingreso en UCI	-	25 ± 25	-	-
VMNI	6 (4%)	6 (15%)	0 (0%)	0,0001
VMI	12 (8%)	12 (31%)	0 (0%)	0,0001
Necesidad de traqueotomía	10 (7%)	10 (26%)	0 (0%)	0,0001
Alta con oxigenoterapia domiciliaria	14 (9%)	10 (26%)	4 (4%)	0,0001

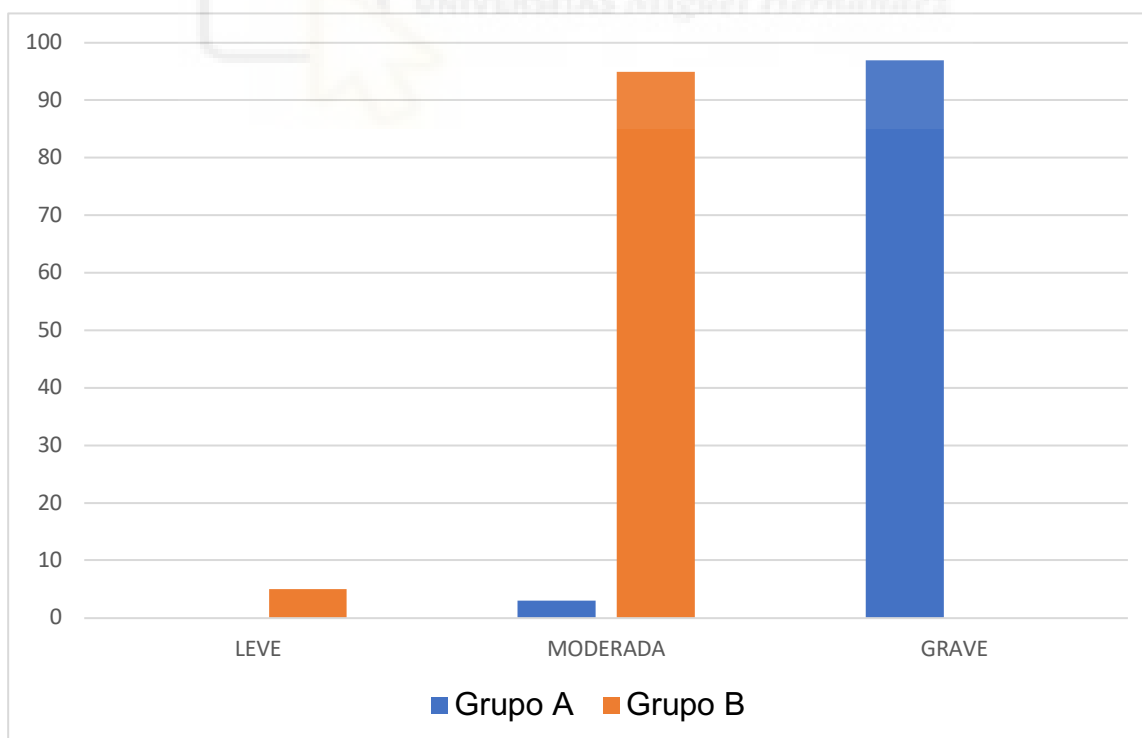
PaO₂, presión arterial de oxígeno; PaO₂/FiO₂, presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; VMI, ventilación mecánica invasiva.

El tipo de neumonía más prevalente fue la neumonía moderada (72%), seguida de neumonía grave (25%) y leve (3%). El tipo de neumonía varió entre pacientes SDRA y no SDRA ($p=0,0001$) (Tabla 3, Figura 1). La neumonía leve sólo estuvo presente en pacientes sin criterios de SDRA (5%). El 95% del grupo B, desarrolló neumonía moderada, mientras que tan solo un paciente con criterios de SDRA la presentó. El 97% del grupo A desarrolló neumonía grave, en contraste con ningún paciente del grupo B ($p<0.0001$).

Tabla 3. Tipo de neumonía presentada en población general, pacientes que cumplieron criterios de SDRA (Grupo A; n=39), y aquellos que no cumplieron criterios de SDRA (Grupo B; n=111).

Variable		Pacientes (n= 150)	A (n=39)	B (n= 111)	p valor
Tipo de neumonía	Leve	5 (3%)	0 (0%)	5 (5%)	0,0001
	Moderada	107 (72%)	1 (3%)	106 (95%)	
	Grave	38 (25%)	38 (97%)	0 (0%)	

Figura 1. Comparación del tipo de neumonía presentada (leve, moderada, grave) entre pacientes con criterios de SDRA (Grupo A) y pacientes sin criterios de SDRA (Grupo B).



$p < 0,0001$ para la comparación entre grupos.

En la **Tabla 4** se muestran las alteraciones clínicas a los 3-6 meses del ingreso, que estuvieron presentes en el 34%. Las más frecuentes fueron: disnea (49%), astenia (31%), tos (14%), dolor torácico (10%) y mialgias (8%). Los pacientes con SDRA durante el ingreso tuvieron significativamente más secuelas clínicas en forma de disnea (64%, $p=0,032$) y de astenia (49%, $p=0,004$). El grado de disnea medido por la escala MRCm, no mostró diferencias entre grupos.

Tabla 4. Características clínicas durante el seguimiento de pacientes post-COVID que cumplieron criterios de SDRA (Grupo A; n=39), en comparación con aquellos que no cumplieron criterios de SDRA (Grupo B; n=111).

Variable		Pacientes (n= 150)	A (n=39)	B (n= 111)	p valor
Disnea		74 (49%)	25 (64%)	49 (44%)	0,032
Grado de disnea MRCm	0-1	124 (83%)	29 (74%)	95 (86%)	ns
	2-3	26 (18%)	10 (26%)	16 (14%)	
Alteración Clínica (consulta)		95 (63%)	33 (85%)	62 (56%)	0,001
	Astenia	46 (31%)	19 (49%)	27 (24%)	0,004
	Cefalea	10 (7%)	2 (5%)	8 (7%)	ns
	Tos	21 (14%)	8 (21%)	13 (12%)	ns
	Expectoración	4 (3%)	2 (5%)	2 (2%)	ns
	Dolor torácico	15 (10%)	3 (8%)	12 (11%)	ns
	Mialgias	12 (8%)	4 (10%)	8 (7%)	ns
	Anosmia	2 (1%)	1 (3%)	1 (1%)	ns
	Ageusia	2 (1%)	1 (3%)	1 (1%)	ns

MRCm, escala de disnea modificada de la Medical Research Council.

La **Tabla 5** incluye las características funcionales de los pacientes durante su seguimiento. A los 3-6 meses, el 63% de los pacientes presentaron alteraciones funcionales, siendo las más frecuentes: disminución de la difusión (33%), atrapamiento aéreo (23%), restricción (14%) y obstrucción (12%). Los pacientes con criterios de SDRA tuvieron peor FVC% ($p=0,001$), FEV1% ($p=0,008$), DLCO% ($p=0,0001$), RV% ($p=0,024$), TLC% ($p=0,004$).

Se realizó test de 6 minutos marcha a 75 pacientes (50%). Los pacientes con criterios SDRA además recorrieron una menor distancia en la prueba 6 minutos marcha ($p=0,036$), aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la desaturación durante la prueba.

Tabla 5. Características funcionales durante el seguimiento de pacientes post-COVID que cumplieron criterios de SDRA (Grupo A; n=39), en comparación con aquellos que no cumplieron criterios de SDRA (Grupo B; n=111).

Variable	A (n=39)	B (n= 111)	p valor
Espirometría			
FVC (ml)	3190 ± 988	3772 ± 1120	0,006
FVC %	94 ± 21	107 ± 17	0,001
FEV1 (ml)	2503 ± 803	2691 ± 806	0,003
FEV1 %	92 ± 21	102 ± 15	0,008
FEV1/FVC %	80 (76-82)	79 (74-82)	ns
Difusión de gases			
DLCO mmol/(min*kPa)	6,59 (4,39 - 7,82)	7,57 (6,13-9,39)	0,003
DLCO %	76 ± 20	90 ± 18	0,0001
KCO mmol/(min*kPa*L)	1,29 ± 0,35	1,43 ± 0,29	0,021
KCO %	88 (75-106)	94 (83-109)	ns
Volúmenes estáticos y resistencias pulmonares			
VR (ml)	1670 (1150-2660)	1890 (1552-2465)	ns
VR %	75 (53-119)	92 (77-118)	0,024
TLC (ml)	5520 (4180-6560)	5825 (4985-7170)	0,023
TLC %	85 (77-112)	100 (87-113)	0,004
Test 6min marcha			
Distancia recorrida test 6 minutos marcha, m	469 (431-510)	504 (425-575)	0,036
Desaturación test 6 minutos marcha	2 (5%)	1 (1%)	ns

FVC, capacidad vital forzada; FEV1, volumen de aire espirado en el primer segundo; DLCO, capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; VR, volumen residual; TLC, capacidad pulmonar total.

Se realizó radiografía de tórax a 144 pacientes (96% del total), mientras que la TC torácica se realizó sólo en 56 (37%), de los cuales 52 presentaron alteraciones radiológicas (35% del total).

Las alteraciones radiológicas de los pacientes con TC torácica se recogen en la **Tabla 6**. El más frecuente fue el patrón en vidrio deslustrado (21%), seguido del engrosamiento septal (14%), reticulación (12%) y bandas fibróticas (9%). Los pacientes con SDRA durante el ingreso tuvieron más secuelas radiológicas en forma de vidrio deslustrado (46%, $p=0,0001$), engrosamiento septal (33%, $p=0,0001$), reticulación (33%, $p=0,0001$), bandas fibróticas (21%, $p=0,002$), pérdida de volumen (18%, $p=0,0001$), bronquiectasias por tracción (18%, $p=0,004$), bronquiectasias (18%, $p=0,008$) y neumonía intersticial no específica (10%, $p=0,001$).

Tabla 6. Características radiológicas de pacientes a los que se realizó TC torácica durante el seguimiento post-COVID y comparación entre pacientes que cumplieron criterios de SDRA (Grupo A; n=39), y aquellos que no cumplieron criterios de SDRA (Grupo B; n=111).

Variable	Pacientes (n= 150)	A (n=39)	B (n= 111)	p valor
Alteración radiológica	52 (35%)	23 (59%)	29 (26%)	0,0001
Vidrio deslustrado	32 (21%)	18 (46%)	14 (13%)	0,0001
Engrosamiento septal	21 (14%)	13 (33%)	8 (7%)	0,0001
Reticulación	5 (12%)	4 (33%)	1 (3%)	0,008
Tromboembolismo pulmonar	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	ns
Neumonía organizada	9 (6%)	4 (10%)	5 (5%)	ns
Neumonía intersticial no específica	4 (3%)	4 (10%)	0 (0%)	0,001
Bandas fibróticas	13 (9%)	8 (21%)	5 (5%)	0,002
Pérdida de volumen	9 (6%)	7 (18%)	2 (2%)	0,0001
Bronquiolectasias por tracción	10 (7%)	7 (18%)	3 (3%)	0,004
Bronquiectasias	12 (6%)	7 (18%)	5 (5%)	0,008
Panalización	3 (2%)	2 (5%)	1 (1%)	ns
Tromboembolismo pulmonar	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)	ns

DISCUSIÓN

COVID-19 es una enfermedad infecciosa emergente, que ha provocado un rápido aumento de casos y muertes desde su inicio, siendo el pulmón el órgano más afectado⁷⁻¹⁰.

En el presente estudio de cohortes prospectivo se han incluido un total de 150 pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19 con seguimiento a los 3-6 meses tras el ingreso, encontrando que el 63% presentaban alteraciones clínicas, 35% alteraciones radiológicas y 34% alteraciones funcionales. Estos hallazgos sugieren la existencia de secuelas pulmonares tras la infección aguda y, por tanto, la necesidad de seguimiento. El tiempo de seguimiento de los pacientes difiere en las series publicadas, encontrándose entre 1-6 meses tras el alta hospitalaria. La guía de la British Thoracic Society recomienda la evaluación de la función pulmonar tres meses tras el alta, especialmente en casos con sospecha de enfermedad intersticial²⁶.

Nuestra serie estuvo compuesta principalmente por hombres (60%), y la edad media fue de 59 ± 12 años, coincidiendo con el perfil de los participantes en estudios similares. No hemos encontrado correlación entre la gravedad de la enfermedad y la edad; sin embargo, un estudio suizo¹⁰ encontró una mayor prevalencia de enfermedad grave/crítica en personas con edades más avanzadas.

La obesidad ha sido la comorbilidad más prevalente (35%), dato escasamente recogido en otros trabajos de seguimiento. No hemos encontrado diferencias en el IMC entre pacientes con SDRA y no SDRA, debido a que ambos grupos presentaban sobrepeso, con un IMC medio de $28,7 \pm 5$. En la cohorte suiza,¹⁰ sí que se encontraron diferencias en el IMC entre enfermedad grave/crítica y leve/moderada. La HTA ha estado presente en el 33% de la población, siendo la comorbilidad más reportada en otros trabajos, seguida de la DM^{8,10,11,18,19}. Tal como sugieren nuestros resultados, el desarrollo de SDRA o enfermedad crítica podría estar relacionado con la presencia previa de HTA y la exposición a tabaco, ya que ambas son más prevalentes en pacientes con SDRA. En esta línea, una cohorte de 103 pacientes⁸, mostró una mayor prevalencia de HTA en sujetos que requirieron ingreso en UCI, en comparación con el grupo que no requirió. No obstante, otras publicaciones no han encontrado diferencias^{10,11,18}. Respecto al tabaquismo, este ha mostrado ser un factor de riesgo para la evolución grave de la COVID-19, tal como se indica en dos estudios publicados por nuestro grupo^{27,28}. De ahí la importancia en cuanto a la prevención y tratamiento de este, ya que constituye un factor de riesgo evitable, tal como muestran los resultados de trabajos sobre el abandono del hábito tabáquico, notificando hasta un 35% de éxito mediante la combinación de apoyo psicológico, farmacológico y supervisión especializada²⁷. Cabe mencionar el déficit existente en la recogida de datos sobre el hábito tabáquico en la historia clínica²⁸, puesto de manifiesto por el escaso número de fumadores activos recogidos en la serie analizada (2% del total), encontrándose probablemente infraestimados. Por otro lado, aunque la presencia de AOS tampoco ha sido muy estudiada en otros trabajos, en nuestra serie, ha estado presente en el 7% de la población, siendo relevante en un reciente trabajo¹⁰, donde el 19% de los pacientes presentó esta comorbilidad.

El hecho de desarrollar SDRA durante el ingreso ha supuesto predominio de insuficiencia respiratoria, mayor alteración en la PaO_2/FiO_2 , y requerimiento de medidas intrahospitalarias más agresivas. En esta línea, la neumonía grave sólo ha estado presente en pacientes con SDRA. Esto explica la necesidad de una mayor estancia hospitalaria, 32 ± 28 días, frente a 15 ± 18 días en casos sin SDRA, así como de ingreso en UCI (56%). Acorde a nuestros resultados, otro estudio¹⁸ ha encontrado asociación entre el ingreso en UCI y la gravedad de la enfermedad.

En cuanto a las secuelas clínicas, la disnea persistente ha estado presente en 49% de la población. De acuerdo con nuestros resultados, en otros trabajos la disnea ha sido la principal alteración notificada. Un 47% de sujetos la presentaron en un estudio de pacientes con SDRA ingresados en UCI,¹¹ un 33% en una cohorte española de 313 pacientes¹⁸ y un 54% en un estudio noruego de 103 pacientes⁸, encontrando además mayor prevalencia en pacientes de UCI en comparación con los no UCI. La disnea, al igual que la astenia, ha estado más presente en pacientes SDRA, por lo cual, y coincidiendo con otras series, el desarrollo de secuelas pulmonares a medio-largo plazo podría estar condicionado por la gravedad de la enfermedad aguda.

Durante el seguimiento también se han encontrado alteraciones funcionales y radiológicas. En nuestra serie ha habido disminución de la difusión (33%) como hallazgo más relevante, atrapamiento aéreo (23%), restricción (14%) y obstrucción (12%). El 35% de los pacientes sometidos a TC mostró alteraciones, sobre todo, patrón en vidrio deslustrado (21%), engrosamiento septal (14%) y reticulación (12%). Los peores resultados en la espirometría y la capacidad de ejercicio (medida por la 6MWT), y la mayor alteración radiológica durante el seguimiento de pacientes con SDRA en comparación con los no SDRA, nos indican una mayor afectación de la función pulmonar, relacionada con el grado de fibrosis pulmonar, tal como indican los resultados de una cohorte española¹⁸, donde se observó una mayor alteración de marcadores séricos de fibrosis en casos con enfermedad grave.

Varios estudios han presentado datos sobre la función pulmonar y los hallazgos de TC en sobrevivientes COVID-19. Una revisión sistemática sobre función respiratoria post-COVID⁷, ha encontrado capacidad de difusión alterada, patrón restrictivo y patrón obstructivo en el 39%, 15% y 7% de los pacientes, respectivamente, encontrando mayor alteración de la DLCO en pacientes graves (66%). Los resultados de otro metanálisis¹⁴ informaron de una disminución de la capacidad de difusión en el 35% de sujetos, patrón restrictivo en el 16% y obstructivo en un 7,7%. Un 55,7% presentó anomalías residuales en la TC tras el alta, sobre todo patrón en vidrio deslustrado (44,1%). Un estudio suizo de 103 pacientes, con comparación entre pacientes UCI y no UCI⁸, mostró opacidades en vidrio deslustrado en el 25% de los participantes, presentando mayor alteración los pacientes UCI. El 24% disminuyó la DLCO, no encontrando diferencias entre grupos. En contraste, un estudio con 113 pacientes¹⁰ encontró diferencias en la capacidad de difusión, reducción de la distancia a pie de 6 minutos y patrón en vidrio deslustrado, entre enfermedad grave/crítica y leve/moderada. Una cohorte prospectiva de pacientes tras COVID crítico¹¹ concluyó una mayor afectación de DLCO en pacientes con enfermedad crítica, mostrando el 82% disminución de la capacidad de difusión y el 70%, alteraciones en la TC. Además, los pacientes con alteraciones más graves tuvieron peor función pulmonar y mayor grado de desaturación en la 6MWT. Los resultados de una cohorte española¹⁸ mostraron que el 47% de los pacientes habían disminuido la difusión pulmonar después de 6 meses y el 68,4% de pacientes graves mostraron opacidades en vidrio esmerilado. En otra cohorte española de pacientes críticos

ingresados en UCI¹⁹ observaron alteraciones de la DLCO hasta en 88% de los participantes y la TC de tórax mostró que el 43,1% y el 31,9% de los pacientes todavía tenían lesiones reticulares y fibróticas, respectivamente, en el seguimiento de 6 meses.

Las cifras más bajas de la DLCO en pacientes graves/críticos publicados en los diversos estudios realizados, en consonancia con nuestros resultados, podrían ser consecuencia de anomalías pulmonares intersticiales y vasculares causadas por COVID-19 crítico o el desarrollo de SDRA.

Algunas de las limitaciones encontradas durante el presente estudio han sido: la imposibilidad de seguimiento de los pacientes fallecidos, que, probablemente, corresponden a los más graves y con mayor afectación respiratoria; sin embargo, existe un porcentaje de gravedad en el grupo de pacientes con SDRA que sobrevivieron y, por tanto, son representativos de la muestra a estudiar.

Entre las fortalezas, se encuentra la división entre pacientes con SDRA/ no SDRA dentro de la neumonía grave, dato que otros autores no separan claramente, además de la realización de un seguimiento sistemático y una metodología unificada para toda la cohorte.

CONCLUSIONES

1. Hipertensión arterial y tabaquismo fueron factores determinantes de la evolución a SDRA, aunque la obesidad, diabetes mellitus y síndrome de apnea de sueño fueron factores de riesgo para enfermedad por COVID-19.
2. La gravedad de la enfermedad estuvo determinada por el grado de insuficiencia respiratoria y la gravedad de la neumonía.
3. La disnea persistente y la astenia es común en todos los pacientes que han presentado enfermedad por COVID-19, y han requerido ingreso hospitalario.
4. Las secuelas pulmonares a medio plazo son frecuentes, siendo la principal anomalía la alteración de la difusión y el síndrome restrictivo, predominante en el grupo con SDRA.
5. Las secuelas pulmonares a medio-largo plazo están relacionadas con la gravedad de la enfermedad aguda. Los pacientes con SDRA presentan más alteraciones radiológicas persistentes, relacionadas con el grado de fibrosis pulmonar, y condicionantes de una mayor afectación de la función pulmonar.
6. Las alteraciones funcionales son consecuencia de las anomalías pulmonares intersticiales y vasculares causadas por COVID-19, tanto en pacientes críticos como semicríticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krishnan A, Hamilton JP, Alqahtani SA, A Woreta T. A narrative review of coronavirus disease 2019 (COVID-19): clinical, epidemiological characteristics, and systemic manifestations. *Intern Emerg Med.* 2021;16:815-830.
2. Zizza A, Recchia V, Aloisi A, Guido M. Clinical features of COVID-19 and SARS epidemics. A literature review. *J Prev Med Hyg.* 2021; 62: E13-E24.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506.
4. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382:1708-1720.
5. Vahey GM, Marshall KE, McDonald E, Martin SW, Tate JE, Midgley CM, et al; Colorado Investigation Team2. Symptom Profiles and Progression in Hospitalized and Nonhospitalized Patients with Coronavirus Disease, Colorado, USA, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27:385-395.
6. Hariyanto TI, Kurniawan A. Obstructive sleep apnea (OSA) and outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2021; 82:47-53.
7. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021; 27:328-337.
8. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J.* 2021; 57:2003448.
9. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020; 55:2001217.
10. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J.* 2021; 57:2003690.
11. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al; CIBERESUCICOVID Project (COV20/00110, ISCIII). Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19: A 3-Month Prospective Cohort. *Chest.* 2021; 160:187-198.
12. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20:425-434.
13. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol.* 2020; 17:701-709.

14. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2021; 21:97.
15. Lazzaroni MG, Piantoni S, Masneri S, Garrafa E, Martini G, Tincani A, et al. Coagulation dysfunction in COVID-19: The interplay between inflammation, viral infection and the coagulation system. *Blood Rev.* 2021; 46:100745.
16. Ong KC, Ng AW, Lee LS, Kaw G, Kwek SK, Leow MK, et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest.* 2005; 128:1393-400.
17. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, et al; Post-COVID study group, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021; 20:102947.
18. Safont B, Tarraso J, Rodríguez-Borja E, Fernández-Fabrellas E, Sancho-Chust JN, Molina V, et al. Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021 Sep 3. doi: 10.1016/j.arbres.2021.08.014. Online ahead of print.
19. Cabo-Gambin R, Benítez ID, Carmona P, Santiesteve S, Minguez O, Vaca R, et al; CIBERESUCICOID Project. Three to Six Months Evolution of Pulmonary Function and Radiological Features in Critical COVID-19 Patients: A Prospective Cohort. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021 Jul 27. doi: 10.1016/j.arbres.2021.07.005. Online ahead of print.
20. Vancheri SG, Savietto G, Ballati F, Maggi A, Canino C, Bortolotto C, Valentini A, et al. L. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol.* 2020; 30:6161-6169.
21. Parra Gordo ML, Weiland GB, García MG, Choperena GA. Radiologic aspects of COVID-19 pneumonia: outcomes and thoracic complications. *Radiologia (Engl Ed).* 2021; 63:74-88.
22. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307:2526-33.
23. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020; 213:54-56.e1.
24. SEPAR. Recomendaciones de prevención de infección por coronavirus en las unidades de función pulmonar de los diferentes ámbitos asistenciales: (Actualización del 20 de mayo 2020). Disponible en: <https://drive.google.com/file/d/1DQgTeca76H1VtkDg6-KhPqb-kOmVoLkl/view>. Consultado: 28-11-2021.
25. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). *Arch Bronconeumol.* 2013; 49:388-401.

26. Sociedad Torácica Británica. Guía de la Sociedad Torácica Británica sobre el seguimiento respiratorio de pacientes con un diagnóstico clínico-radiológico de neumonía por COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covid-pneumonia/>. Consultado: 20-12-2021.
27. Pastor E, Castelló C, Jordá A, Boira I, Chiner E. Tabaco y coronavirus: una oportunidad para dejar de fumar. Arch Bronconeumol. 2021; 57:784–785.
28. Castelló C, Pastor E, Esteban V, Celis C, Boira I, Norberto J, et al. Asociación entre tabaquismo y gravedad de la infección por SARS-CoV-2. 54 congreso nacional SEPAR. Sevilla 4-6 noviembre 2021.

