

CORRELACIÓN DE LA AFECTACIÓN RADIOLÓGICA POR NEUMONÍA COVID-19 CON LAS ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN PULMONAR AL AÑO DE SEGUIMIENTO

Nuria Isabel Casado Alarcón, María José Córcoles Valenciano, Guillermo Alías Carrascosa, Marta Sánchez Canales, Elena Otón González, Herminia Ortiz Mayoral, Estefanía Cotillo Ramos, Gonzalo Pagán Vicente.

Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia.

INTRODUCCIÓN (I)

- La enfermedad por COVID-19 puede cursar de forma asintomática o sintomática en diferentes niveles de gravedad, más frecuentemente en una forma leve de la misma. Los síntomas más habituales son malestar general, fiebre, tos y disnea. Cabe destacar que, en los casos graves, el virus puede desencadenar una respuesta inflamatoria excesiva en el cuerpo, conocida como tormenta de citoquinas, que provoca un daño pulmonar grave denominado síndrome de distrés respiratorio grave secundario a neumonía por SARS-CoV-2. En algunos casos, esto puede dar lugar a una disfunción multiorgánica y, en última instancia, al fallecimiento del paciente (6,7).
- Las personas infectadas por COVID-19 que, además, presentan factores de riesgo cardiovascular como obesidad, diabetes mellitus o hipertensión arterial, hábitos tóxicos como tabaquismo, enfermedades respiratorias como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, apnea obstructiva del sueño (AOS), enfermedades intersticiales difusas (EPID), o enfermedades que producen un compromiso del sistema inmunitario tienen un mayor riesgo de desarrollar una forma grave de la enfermedad. Todo ello, implica un mayor riesgo de presentar complicaciones clínicas que pueden permanecer a largo plazo (8–10).
- Dada la reciente aparición de la enfermedad COVID-19, las secuelas producidas por la misma a largo plazo se desconocen en gran medida. Según diferentes estudios publicados, las secuelas pueden ser muy variables y se producen con mayor frecuencia en pacientes que cursan con formas graves de la enfermedad, especialmente los que han requerido estancia en las unidades de cuidados intensivos con necesidad de intubación orotraqueal. Se han descrito secuelas a nivel renal, cardíaco, digestivo, dermatológico, psicológico y, sobre todo, secuelas a nivel respiratorio (9-14). En este contexto, resulta de especial interés el seguimiento de estos pacientes post-COVID en Consultas de Neumología con pruebas de imagen mediante TC de tórax y de función respiratoria (PFR) para detectar y manejar las posibles afectaciones pulmonares y el deterioro clínico y funcional que conllevan.

INTRODUCCIÓN (II)

- Las complicaciones pulmonares residuales incluyen alteraciones radiológicas que pueden presentarse en forma de opacidades en vidrio deslustrado y bandas parenquimatosas en más de la mitad de los pacientes tras el alta hospitalaria, mejor valoradas mediante TC de alta resolución (11). Varios estudios reflejan que las alteraciones pulmonares se resuelven en la mayoría de los pacientes con neumonía leve por SARS-CoV-2. Sin embargo, los pacientes que han cursado con neumonía grave por SARS-CoV-2 presentan mayor probabilidad anomalías intersticiales pulmonares (ILA, lung interstitial abnormality) que pueden observarse como bronquiectasias por tracción, reticulaciones subpleurales, áreas de panalización o distorsión de la arquitectura pulmonar en los casos de ILA fibrótica, o como áreas de vidrio deslustrado, consolidación y reticulación o bandas subpleurales en los casos de ILA inflamatoria (12–15).
- En cuanto a las pruebas para evaluar la función respiratoria, se realiza la espirometría forzada y la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) a todos los pacientes tras el alta hospitalaria y en el seguimiento en consultas de aquellos pacientes que presentan secuelas pulmonares residuales. Un aspecto que ha generado debate es el momento ideal para la primera evaluación de la función respiratoria. La guía de la British Thoracic Society (BTS) recomienda realizarla tres meses después del alta hospitalaria, en particular en los pacientes con antecedentes de neumonía moderada o grave por SARS-CoV-2 o ingresos prolongados y/o tórpidos en los que se pueda sospechar la presencia de secuelas pulmonares (13). Según diferentes análisis, la alteración funcional más común es una disminución de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), seguida del patrón espirométrico no obstructivo, con una menor prevalencia del patrón obstructivo (12,14,15).

OBJETIVOS

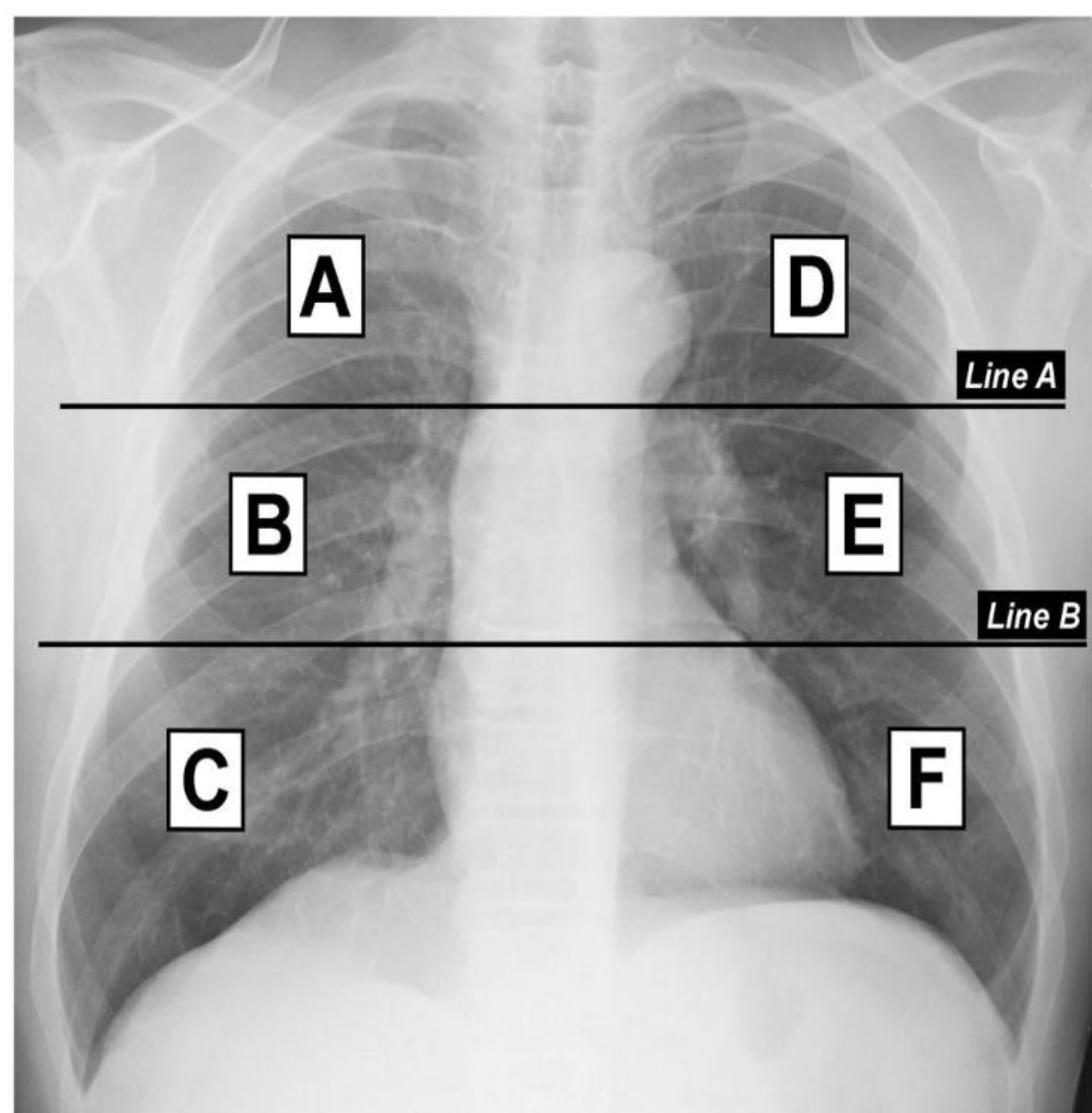
- El *objetivo principal* de este estudio es analizar las secuelas radiológicas de los pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 y su correlación con las pruebas de función respiratoria al año de seguimiento.
- Los *objetivos secundarios* son los siguientes:
 - Analizar las características sociodemográficas y antecedentes personales de los pacientes.
 - Evaluar las secuelas radiológicas que persisten en las pruebas de imagen al año de seguimiento.
 - Analizar si existe correlación entre la gravedad de la neumonía por SARS-CoV-2 durante el ingreso hospitalario y las secuelas radiológicas observadas en la TC de tórax al año de seguimiento.
 - Examinar las alteraciones de las pruebas de función respiratoria que persisten al año de seguimiento y si existe correlación con las secuelas radiológicas observadas en la TC de tórax al año.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se trata de un estudio observacional transversal retrospectivo, cuya población diana se centra en los pacientes con secuelas pulmonares radiológicas y funcionales secundarias a neumonía por SARS-CoV-2. En este análisis, se revisó una muestra de 526 pacientes ingresados por neumonía por SARS-CoV-2 entre marzo 2020 y marzo 2021 y se incluyeron en el estudio un total de 52 pacientes que presentaron seguimiento al año en la Consulta Monográfica de COVID-19 del Servicio de Neumología del Hospital Universitario Morales Meseguer de Murcia.
- Los datos se recogieron a partir de las historias clínicas de los pacientes. Se consultaron los informes y las pruebas de función respiratoria al año de seguimiento y se revisaron las radiografías de tórax durante el ingreso hospitalario y las imágenes de la TC de tórax de seguimiento entre los 9 meses y el año.
- En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron aquellos pacientes mayores de 18 años con pruebas de función respiratoria, y una TC de tórax de seguimiento realizado entre los 9 meses y el año desde el ingreso hospitalario por neumonía por SARS-CoV-2. Se excluyeron aquellos pacientes cuyas pruebas de función respiratoria y/o estudios de imagen no tuvieran una calidad suficiente para una adecuada valoración y, aquellos pacientes que tuvieran un diagnóstico conocido de enfermedad pulmonar intersticial (EPID) previo a la neumonía COVID-19.

ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

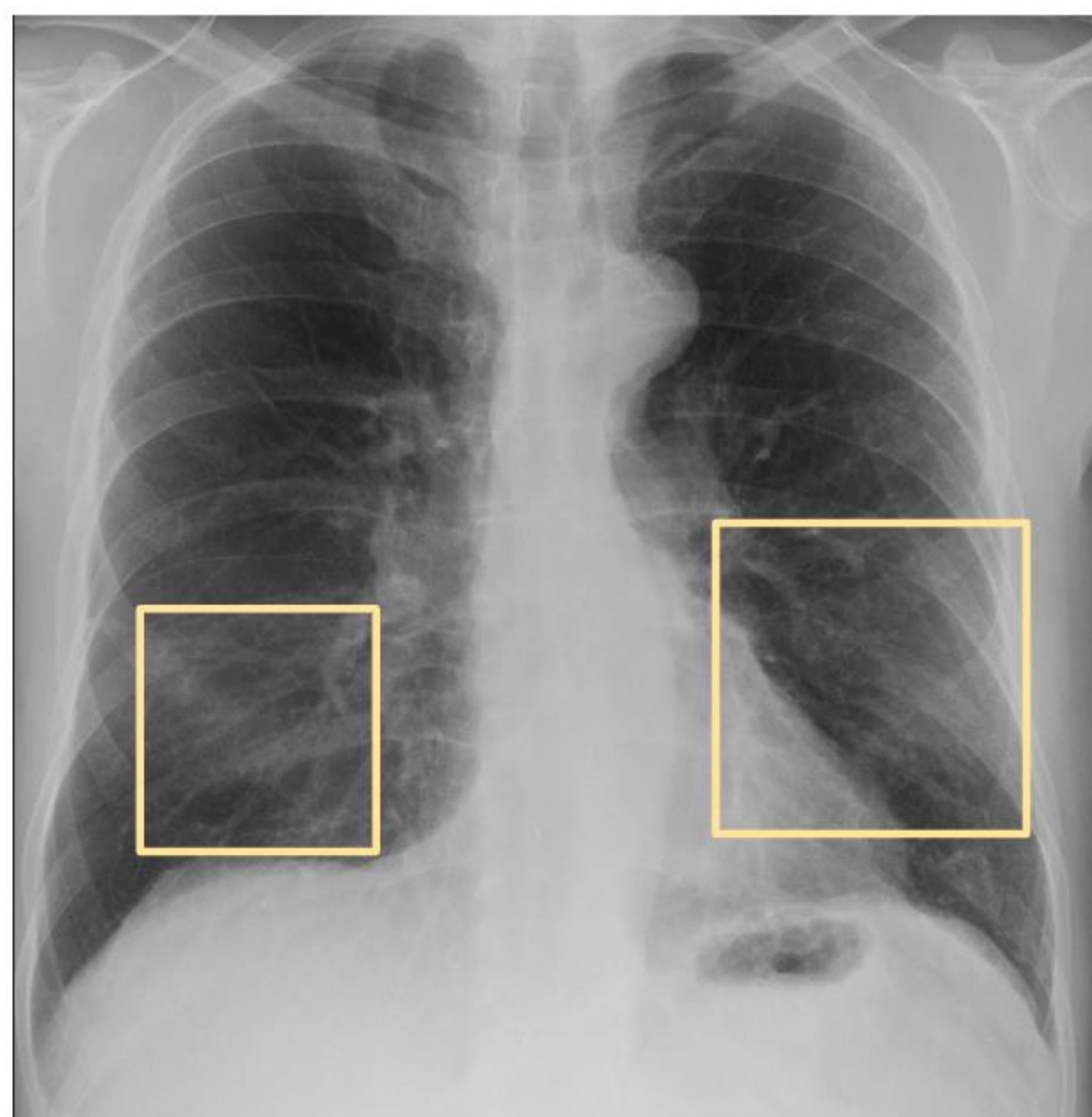
- Se analizaron las radiografías simples de tórax realizadas durante el ingreso hospitalario de los pacientes por neumonía por SARS-CoV-2 y se analizó la afectación pulmonar mediante la escala Brixia (42). La escala radiológica Brixia es una herramienta, cuyos resultados se correlacionan con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Sirve como apoyo a la toma de decisiones clínicas, especialmente en pacientes con signos y síntomas de moderados a graves. Para su puntuación, se dividen ambos campos pulmonares en tres segmentos y se evaluaron cada uno de ellos de la siguiente forma: 0 sin afectación, 1 vidrio esmerilado, 2 vidrio esmerilado con tendencia a la consolidación y 3 consolidación establecida. La puntuación total de la gravedad de la afectación fue el resultado de la suma de los 6 segmentos. Según lo anterior, se clasificó la neumonía por COVID-19 en leve (0-4), moderada (5-13) o grave (14-18) (42).



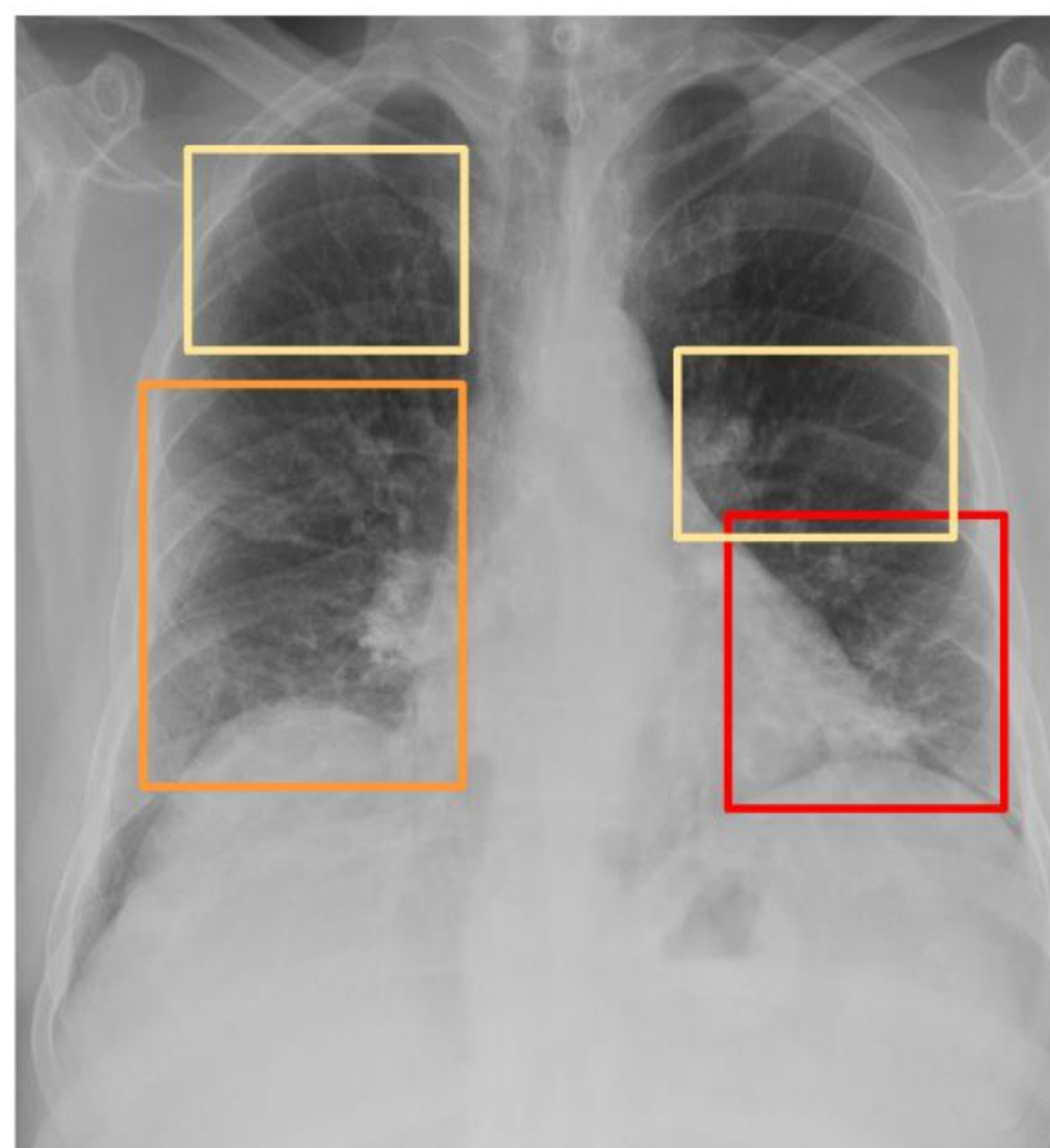
- 0 - Sin hallazgos
- 1 - Vidrio deslustrado
- 2 - Vidrio deslustrado → consolidación
- 3 - Consolidación

Leve (0-4), moderada (5-13) o grave (14-18).

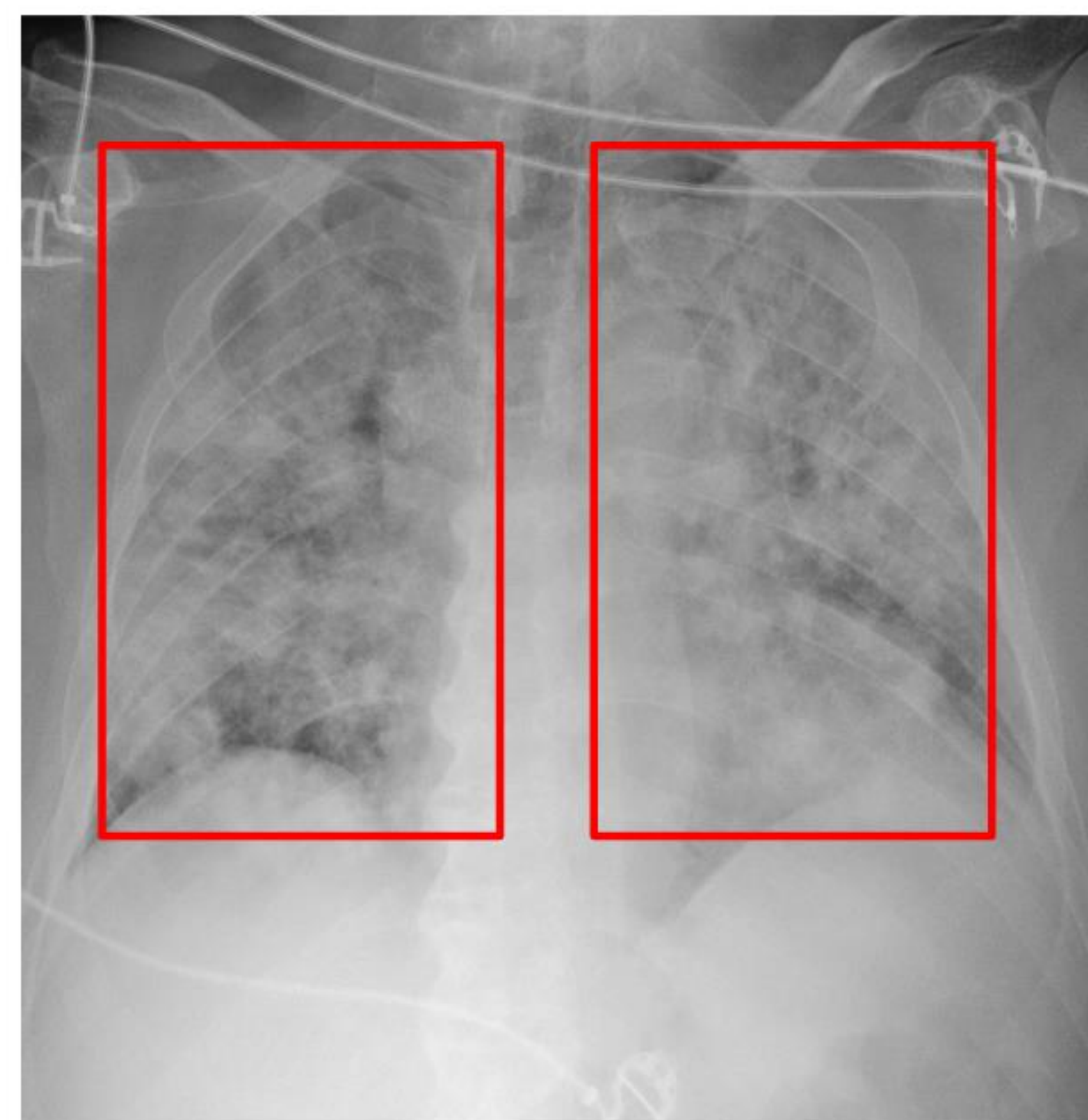
A. Borghesi, R. Maroldi. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. Radiol Med [Internet]. 2020; 125: 509-513.



Leve; Brixia 2



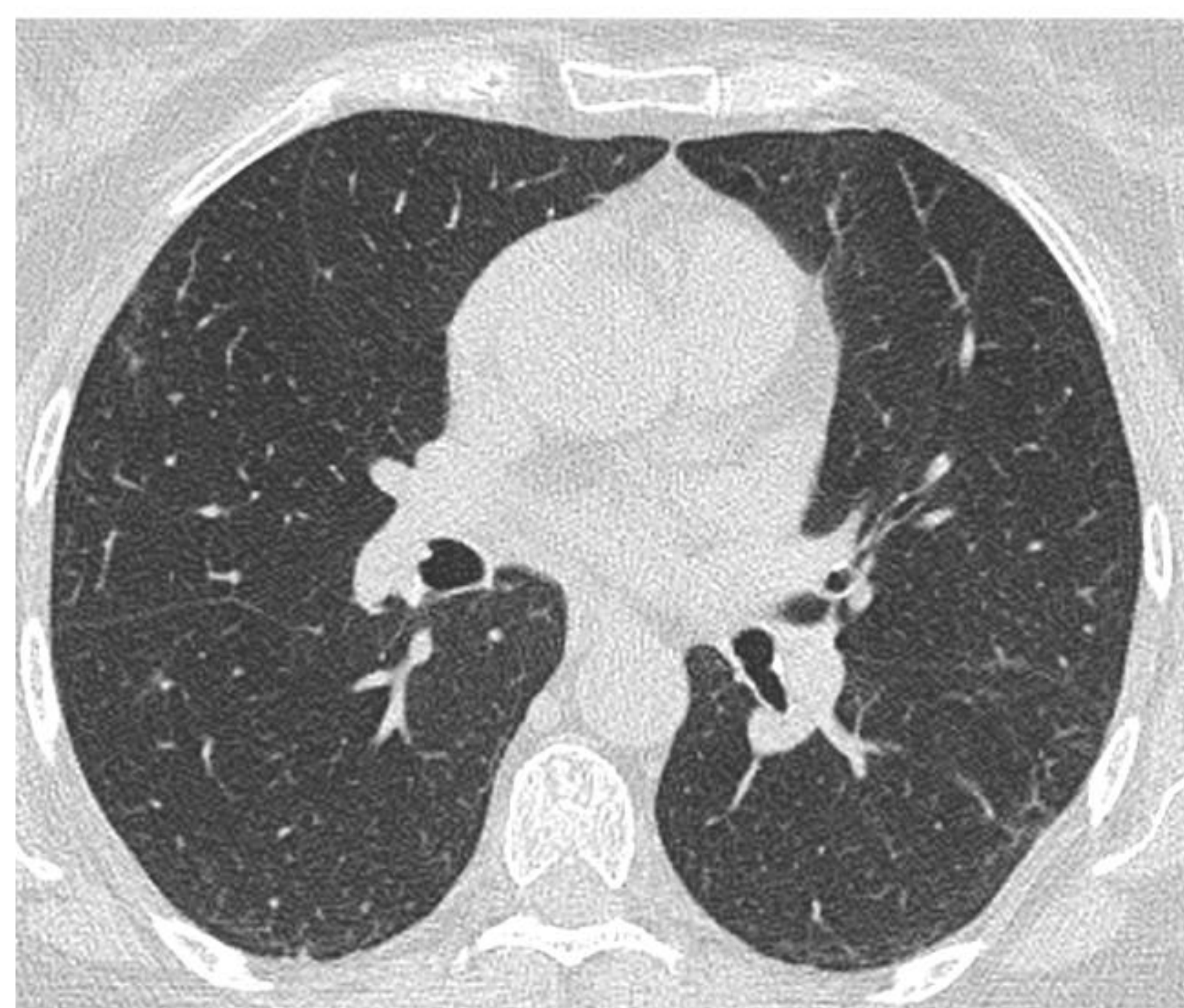
Moderado; Brixia 9



Grave; Brixia 18

ANÁLISIS DE LAS PRUEBAS DE IMAGEN

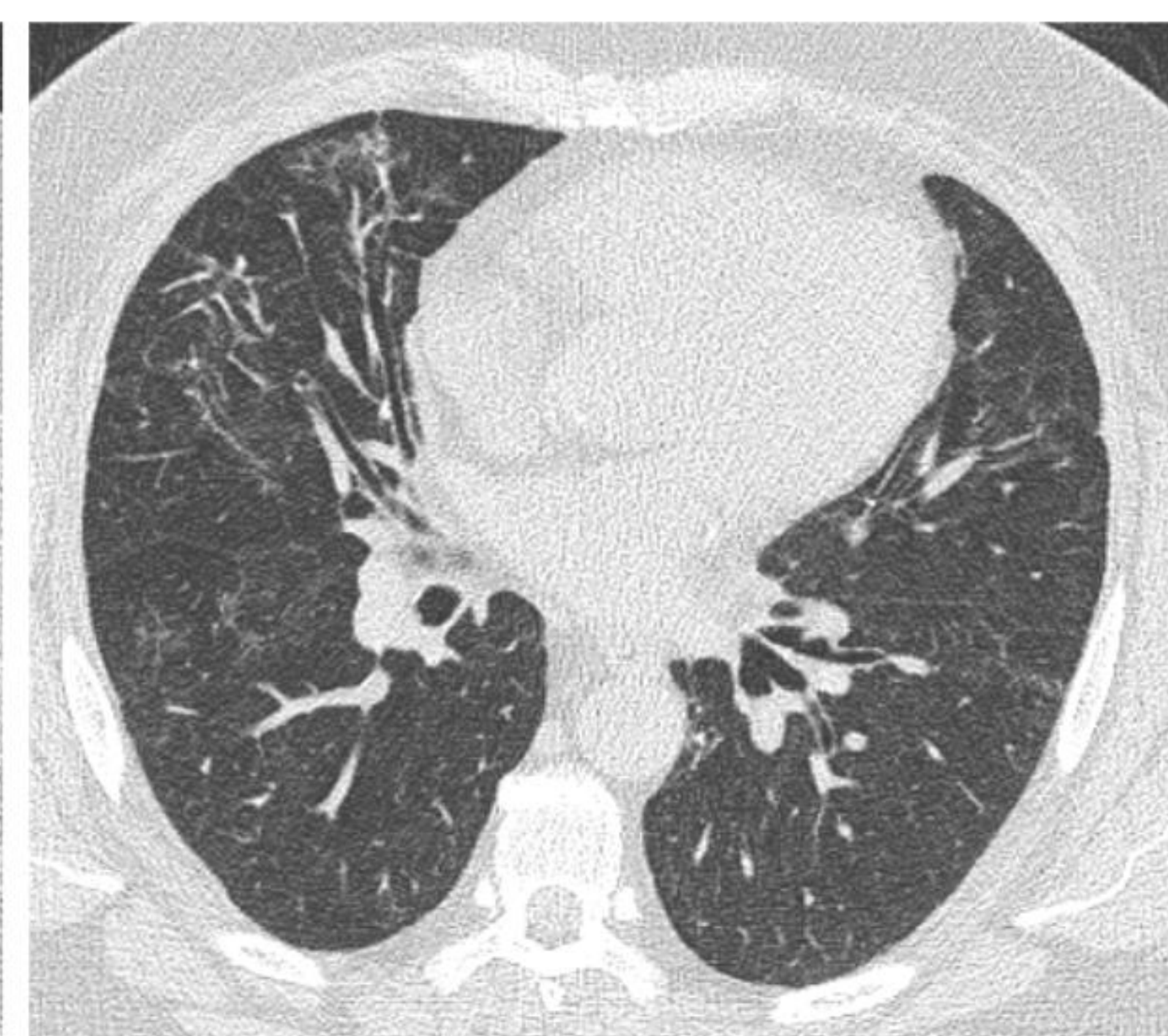
- También, se analizaron las TC de tórax realizadas durante el seguimiento de los pacientes entre los 9 meses y el año de seguimiento. Se realizó una valoración cualitativa de la afectación del parénquima pulmonar caracterizada por la presencia de opacidades en vidrio deslustrado, consolidaciones, reticulación, bandas subpleurales, bronquiectasias por tracción, áreas de panalización, distorsión de la arquitectura pulmonar y datos de atrapamiento. Posteriormente, en función del tipo de afectación predominante, se definieron los patrones de afectación pulmonar en patrón de ILA inflamatoria (predominio de vidrio deslustrado, consolidación y escasa reticulación o bandas subpleurales) o ILA fibrótica (predominio de reticulación, bandas parenquimatosas o subpleurales, distorsión de la arquitectura pulmonar normal, bronquiectasias por tracción o áreas de panalización). Por último, se realizó una valoración semicuantitativa de la extensión de extensión de los cambios fibróticos, mediante la valoración visual del porcentaje aproximado de afectación del parénquima pulmonar (0%, <5%, 5-25%, 26-50%, 51-75%, >75%).



< 5%



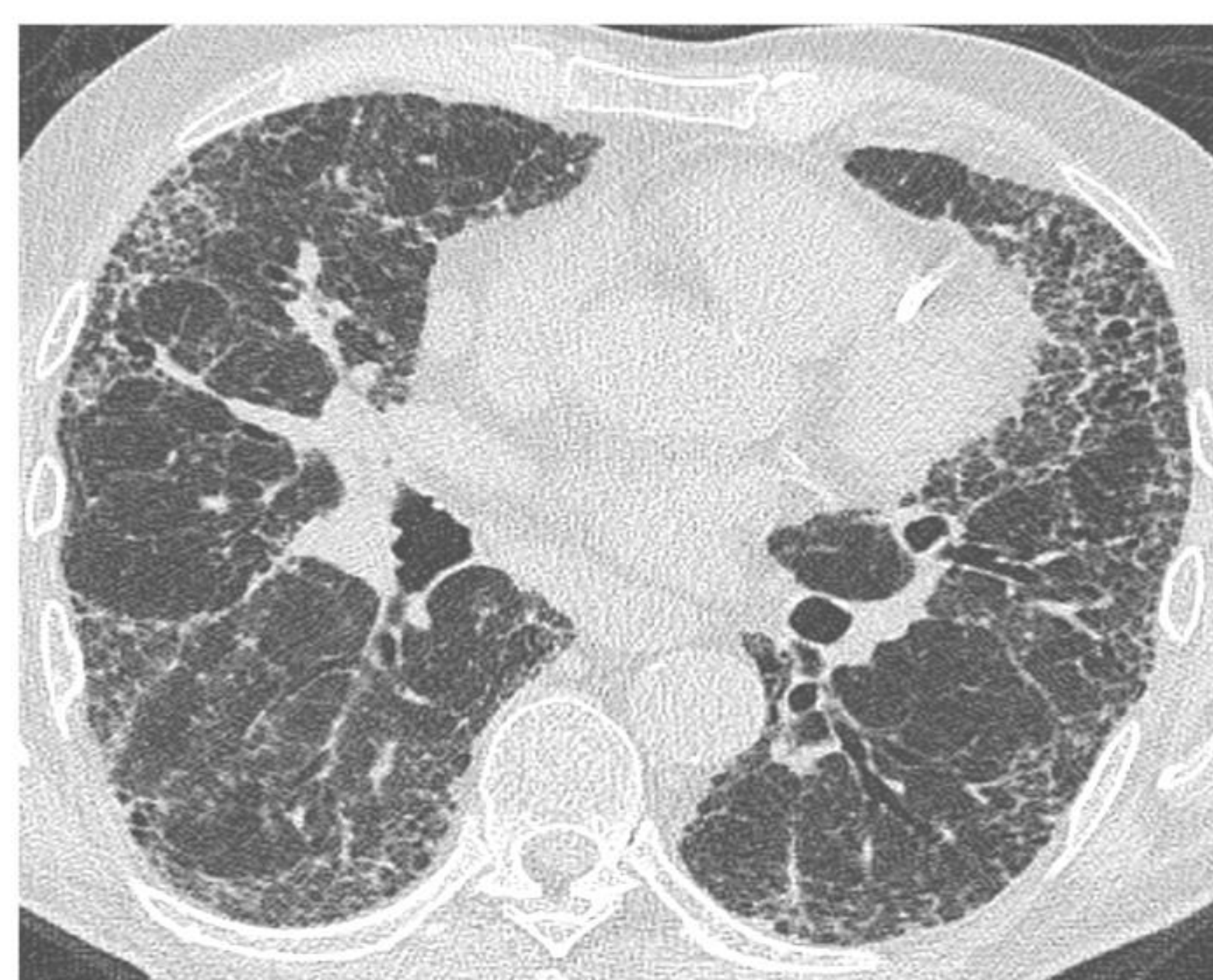
< 25%



26-50%



51-75%



> 75%

ANÁLISIS DE PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA (PFR)

- Las pruebas realizadas incluyeron la espirometría forzada y la prueba de transferencia pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) SEGÚN los protocolos vigentes (manual SEPAR) (43).
- A través de las historias clínicas de los pacientes, se recogieron las pruebas de función respiratoria realizadas al año de seguimiento en la consulta. Se interpretó el test de transferencia pulmonar de monóxido de carbono teniendo en cuenta si existía descenso del mismo y en qué nivel de gravedad: 0 normal, 1 descenso leve, 2 descenso moderado, 3 descenso grave.



■ Espirometría forzada:

- ▷ 0 normal.
- ▷ 1 trastorno ventilatorio obstructivo
- ▷ 2 trastorno ventilatorio no obstructivo.

■ DLCO:

- ▷ 0 normal
- ▷ 1 descenso leve
- ▷ 2 moderado
- ▷ 3 grave.

Guías de ATS/ERS de 2017 y el manual de la Sociedad de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

RESULTADOS

- Se incluyeron un total de 52 pacientes que presentaban una edad media de 61.7 ± 9.25 años con 73% de varones. La mediana del IMC es de 29.4 con un RIC 6.4. Destaca que el 50% de los pacientes eran ex fumadores, el 48% no tenían antecedentes de tabaquismo y el 2% era fumador activo. En total, el 21% de los pacientes presentaban algún antecedente respiratorio: 6 pacientes AOS, 3 EPOC y 2 asma.

Tabla 1 – Características demográficas de los pacientes

Variables, medida	N	
Edad media, media \pm DE	52	61,7 \pm 9,25
IMC, mediana (RIC)	52	29,4 (6,4)
Sexo, n (%)	52	
Hombres		38 (73)
Mujeres		14 (27)
Diabetes, n (%)	52	22 (42,3)
Hipertensión arterial, n (%)	52	8 (15,4)
Antecedentes respiratorios, n (%)	52	11 (21)
AOS		6 (11.5)
EPOC		3 (5.8)
Asma		(3.8)
Hábito tabáquico, n (%)	52	
Fumadores		1 (2)
Exfumadores		26 (50)
No fumadores		25 (48)

RESULTADOS

- En el ingreso hospitalario, el 19.2% de los pacientes presentaron neumonía leve por SARS-CoV-2, el 48% neumonía moderada y el 32.7% grave. En cuanto a los patrones radiológicos observados en la TC de tórax al año de seguimiento destacaron: el 21.2% con patrón de ILA inflamatoria y el 57.7% con patrón ILA fibrótica, con una distribución extensión de los cambios fibróticos que podemos ver en la tabla 2.
- Las alteraciones radiológicas específicas observadas fueron: el 57.7% presentaron imágenes en vidrio deslustrado, el 3.8% áreas de consolidación, el 53.8% bandas subpleurales, el 50% reticulación, el 53.8% bronquiectasias, el 48% distorsión de la arquitectura pulmonar, el 13.5% atrapamiento aéreo, y 5.8% áreas de panalización (tabla 2).

Tabla 2 – Análisis univariante de las alteraciones radiológicas.

Variables	N	n (%)
Vidrio deslustrado	52	30 (57,7)
Consolidación	52	2 (3,8)
Bandas subpleurales	52	28 (53,8)
Reticulación	52	26 (50)
Bronquiectasias	52	28 (53,8)
Distorsión arquitectural	52	25 (48,1)
Atrapamiento aéreo	52	7 (13,5)
Panalización	52	3 (5,8)
Extensión de la fibrosis	52	
0		19 (36,5)
< 5%		3 (5,8)
6 – 25%		10 (19,2)
26 – 50%		8 (15,4)
51 – 75%		10 (19,2)
> 75%		2 (3,8)

RESULTADOS

- Como se puede observar en la tabla 3, los pacientes con neumonía leve por SARS-CoV-2 en el ingreso hospitalario presentaron con mayor frecuencia resolución completa de la afectación radiológica en el TC de tórax al año de seguimiento (80% [8 de 10], $p < 0.001$). Sin embargo, los pacientes con neumonía moderada o grave por SARS-CoV-2 presentaron con mayor frecuencia patrón radiológico de ILA en el TC de tórax al año de seguimiento (88% en moderada [21 de 24], $p < 0.001$, 100% en grave [18 de 18], $p < 0.001$), siendo la forma más frecuente el patrón de ILA fibrótica en ambos casos (67% en moderada [16 de 24], $p < 0.001$, 83% en grave [15 de 18], $p < 0.001$). Además, como se puede observar en la tabla 4, cabe resaltar que los pacientes que presentaron mayor extensión de cambios fibróticos en la TC de tórax al año de seguimiento fueron los que presentaron antecedentes de neumonía moderada o grave por SARS-CoV-2 ($p < 0.023$).

Tabla 3. Análisis bivariante de gravedad de la neumonía vs ILA

	GRAVEDAD NEUMONÍA COVID-19 EN EL INGRESO				P
	N	LEVE	MODERADA	GRAVE	
ILA	52	n (%)	n (%)	n (%)	<0,001
NO		8 (80)	3 (12,5)	0 (0)	
ILA INFLAMATORIA		1 (10)	5 (20,8)	3 (16,7)	
ILA FIBRÓTICA		1 (10)	16 (66,7)	15 (83,3)	

Tabla 4. Análisis bivariante de gravedad de la neumonía vs extensión de la fibrosis

	GRAVEDAD NEUMONÍA COVID-19 EN EL INGRESO				P
	N	LEVE	MODERADA	GRAVE	
EXTENSIÓN FIBROSIS	52	n (%)	n (%)	n (%)	0,023
0		8 (47,4)	7 (38,8)	3 (15,8)	
<5%		1 (33,3)	2 (66,6)	0 (0)	
5-25%		0 (0)	5 (50)	5 (50)	
25-50%		0 (0)	5 (62,5)	3 (37,5)	
51-75%		0 (0)	4 (40)	6 (60)	
>75%		0 (0)	1 (50)	1 (50)	

RESULTADOS

- Los pacientes con una TC de tórax al año de seguimiento normal o con patrón de ILA inflamatoria presentaron con mayor frecuencia la prueba de la difusión pulmonar de monóxido de carbono dentro de la normalidad (60% con TC normal [6 de 10], $p=0.048$ y 66.7% con TC con ILA inflamatoria [4 de 6], $p=0.048$). Sin embargo, los pacientes con patrón de ILA fibrótica presentaron con mayor frecuencia un descenso de la difusión (72% [23 de 32], siendo lo más observado un descenso leve (62.5% [20 de 32], $p=0.048$) (tabla 6).

Tabla 6. Análisis bivalente de ILA vs alteración de la DLCO

	ILA				
	N	NO	INFLAMATORIA	FIBRÓTICA	P
DIFUSIÓN	48	n (%)	n (%)	n (%)	0,048
NORMAL		6 (60)	4 (66,7)	8 (25)	
LEVE		1 (10)	2 (33,3)	20 (62,5)	
MODERADO		3 (30)	0 (0)	3 (9,4)	
GRAVE		0 (0)	0 (0)	1 (3,1)	

DISCUSIÓN (I)

- La enfermedad COVID-19 puede cursar de forma asintomática o sintomática en diferentes niveles de gravedad, siendo lo más frecuente una forma leve de la misma. En los casos graves, el virus puede desencadenar una respuesta inflamatoria excesiva en el cuerpo, conocida como tormenta de citoquinas, que provoca un daño pulmonar grave denominado síndrome de distrés respiratorio grave secundario a neumonía por SARS-CoV-2. (6,7). Esta respuesta inflamatoria a nivel pulmonar conduce a la destrucción difusa del epitelio alveolo-capilar con formación de membranas hialinas, proliferación fibrótica de las paredes alveolares y ocupación del espacio aéreo dando lugar a consolidaciones pulmonares (17,18). Todo ello, implica un proceso de remodelación vascular y alveolar que conduce a la fibrosis pulmonar (19) reflejada en las pruebas de imagen con la repercusión que estos cambios implican en la en las pruebas de función pulmonar y en la clínica del paciente, como se observa en un estudio publicado en 2003 donde los pacientes que habían pasado por un síndrome respiratorio agudo grave (SARS), presentaban alteraciones radiológicas y funcionales similares a las de los pacientes incluidos en este estudio (23).
- Este estudio incluyó a los pacientes que presentaban seguimiento radiológico y funcional entre los 9 meses y el 1 año tras el alta hospitalaria por enfermedad COVID-19. En cuanto a la distribución de nuestra serie, los resultados reflejan un claro predominio de hombres (73%) frente a mujeres (27%), lo que traduce una mayor afectación residual de la neumonía en el sexo masculino, hallazgo que también se observa en distintas series publicadas en la literatura como un estudio realizado en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (41).

DISCUSIÓN (II)

- Se observó que el 78,8% de los participantes presentaban anomalías pulmonares intersticiales (ILA) persistentes en las TC de seguimiento entre los 9 meses y el año, una proporción similar a estudios como el de Han et al (21), donde reportaban una afectación radiológica persistente al año de seguimiento de un 72,6%. Proporciones mayores a las descritas en otras series como las de Lehmann et al (15) donde reportaban una afectación radiológica persistente en un 38,5% de su muestra o en el estudio de Pan et al (22) con un 25%. Es probable que estas diferencias sean justificadas por el tiempo de seguimiento y el tipo de paciente incluido en nuestra muestra. Los pacientes seguidos al año fueron pacientes con afectación clínica y/o radiológica persistente, mientras que en caso contrario (asintomáticos y sin afectación radiológica) fueron dados de alta y por lo tanto excluidos de nuestro estudio. Por otro lado, hasta el 80% de nuestros pacientes fueron pacientes ingresados con neumonías moderadas o graves. Es decir, a grandes rasgos, nuestra serie refleja la evolución de pacientes más graves.
- Los hallazgos más frecuentes encontrados en la TC de seguimiento consisten en opacidades en vidrio deslustrado (57,7%), seguidas de bronquiectasias de predominio periférico (53,8%), bandas parenquimatosas de predominio subpleural (53,8%), consistentes en opacidades curvilíneas paralelas a la superficie pleural o que se extienden hasta la misma pleura y reticulación grosera (50%), hallazgos que en conjunto condicionan una distorsión de la arquitectura pulmonar en el estudio de imagen en hasta un 48% de los pacientes. Encontramos hallazgos similares en la literatura, siendo los hallazgos más frecuentemente descritos las bandas subpleurales, el patrón reticular grosero y las dilataciones bronquiales (11, 24, 27), mientras que el desarrollo de panalización es poco frecuente, existiendo pocos casos publicados en la literatura (28). Por tanto, lo más frecuente es la existencia de cambios fibróticos sin panalización en la TC, que muestran una correlación anatomopatológica con datos de fibrosis histológica, como se demuestra en la autopsia post-COVID-19 descrita por Schwensen et al (29).

DISCUSIÓN (III)

- Las alteraciones en las pruebas de función respiratoria a largo plazo producidas por las secuelas radiológicas visualizadas en la TC torácica tras la neumonía por SARS-CoV-2 se desconocen en gran medida. No obstante, se han documentado distintas series sobre las consecuencias a largo plazo en pacientes ingresados por neumonía causada por otros coronavirus, con características fisiopatológicas similares como el SARS o el MERS (16). Estas investigaciones revelan que entre el 20% y el 60% de los pacientes ingresados experimentaron alteración de la función respiratoria y mostraron cambios fibróticos en las pruebas de imagen a largo plazo (30, 31, 32). A partir de esta experiencia, sería razonable suponer que los pacientes que hayan tenido neumonía previa por COVID-19 y presenten síntomas respiratorios y/o alteraciones en las pruebas de función pulmonar podrían mostrar cambios fibróticos visibles en la TC de tórax (33).
- La alteración más frecuente observada en las pruebas de función respiratoria fue un descenso de la difusión pulmonar de monóxido de carbono en el 62.5% de los 52 pacientes. La alteración de la capacidad de difusión pulmonar refleja la presencia de una afectación de la membrana alveolocapilar, lo que concuerda con los hallazgos observados en nuestro estudio donde los pacientes con cambios intersticiales fibróticos (ILA fibrótica) presentaron con mayor frecuencia un descenso de la capacidad de difusión pulmonar (15).
- En el estudio de Xu et al. sobre la autopsia de pacientes fallecidos por COVID-19, se observaron distintos grados de afectación alveolar y de fibrosis intersticial pulmonar donde los pacientes con mayores grados de destrucción alveolar y de fibrosis pulmonar eran los que tenían mayor descenso en la capacidad de difusión pulmonar. Cabe destacar que en ese mismo estudio un pequeño porcentaje de pacientes sin afectación pulmonar estructural presentaban un descenso leve de la difusión pulmonar, hallazgo que también se ha observado en nuestro estudio y que podría corresponder a la presencia de anomalías en los vasos sanguíneos o de microtrombos no visibles en la TC de tórax (39).

CONCLUSIONES

- Los pacientes con neumonía leve por SARS-CoV-2 presentaron con mayor frecuencia una resolución radiológica completa en la TC de tórax al año de seguimiento.
- Los pacientes con neumonía moderada o grave por SARS-CoV-2 presentaron una mayor afectación residual en forma de ILA fibrótica y una mayor extensión de los cambios fibróticos.
- La alteración más frecuente detectada en las pruebas de función pulmonar fue un descenso de la capacidad de difusión pulmonar de CO que se correlaciona con la presencia de ILA fibrótica.
- Los pacientes que presentaron alteración de la difusión pulmonar refirieron con mayor frecuencia disnea en la consulta de revisión al año de seguimiento.

LIMITACIONES Y PROSPECTIVA

Dentro de las limitaciones encontradas en el presente estudio, cabe destacar que se trata de un estudio retrospectivo, en el que los datos han sido recogidos de las historias clínicas de los pacientes con el sesgo de información que ello conlleva. También, hay que señalar que es probable haber cometido un sesgo de selección, ya que el 100% de los pacientes incluidos presentaron clínica y/o alteraciones radiológicas persistentes, quedando fuera del estudio pacientes con cuadros más leves o asintomáticos. Otra limitación es el tamaño relativamente pequeño de la muestra, lo que implica una menor potencia estadística per se.

Además, la falta de datos basales de pruebas de función pulmonar y TC de tórax previo al ingreso por neumonía por SARS-CoV-2 puede condicionar que el deterioro de la función pulmonar y las alteraciones radiológicas intersticiales no puedan atribuirse completamente a la enfermedad COVID-19 ya que no existen datos para comparar.

Distintos estudios encuentran una tendencia a la mejoría clínica, radiológica y funcional a lo largo del tiempo, por lo que sería interesante la realización de estudios de seguimiento más prolongados de los pacientes con enfermedad COVID-19 para estudiar el comportamiento de la afectación radiológica y de la capacidad de difusión pulmonar de CO a largo plazo.

Por último, nos gustaría resaltar la importancia del seguimiento en consulta de los pacientes con antecedentes de neumonía por SARS-CoV-2 a través de las pruebas de imagen y las pruebas de función respiratoria para detectar las posibles secuelas pulmonares y así, establecer las estrategias terapéuticas correspondientes en cada caso. Existe un amplio abanico de posibilidades que se pueden extender desde la rehabilitación pulmonar hasta el trasplante pulmonar en los casos de mayor gravedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To K, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* [Internet]. 15 (2010), pp. 543-550. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2010.01720.x>
2. Wei J, Yang H, Lei P, Fan B, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J X-Ray Sci Technol* [Internet]. 2020; 28: 383-389. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7369060/>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7369060/>
3. Tale S, Ghosh S, Meitei SP, Kolli M, et al. Post COVID -19 Pneumonia Pulmonary Fibrosis. *QJM* [Internet]. 2020; 113: 837-838. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcaa255>
4. Xi Z, Zhigang Z, Ting L. Post-inflammatory pulmonary fibrosis in a discharged COVID-19 patient: Effectively treated with Pirfenidone. *Arch Pulmonol Respir Care* [Internet]. 2020; 6: 51-53. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ph14080807>
5. Liu D, Zhang W, Pan F, Li L, et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res*. 2020; 21: 125-13
6. Combet M, Pavot A, Savale L, Humbert M, Monnet X. Rapid onset honeycombing fibrosis in spontaneously breathing patient with COVID-19. *Eur Respir J* [Internet]. 2020; 56: 2001808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01808-2020>
7. Schwensen HF, Borreschmidt LK, Storgaard M, Redsted S, Christensen S, Madsen LB. Fatal pulmonary fibrosis: a post-COVID-19 autopsy case. *J Clin Pathol* [Internet]. 2020; 0:1-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2020-206879>
8. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med* [Internet]. 2020; 52: 11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2340/16501977-2694>
9. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging* [Internet]. 2017; 27: 342-349. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/ijri.IJRI_469_16
10. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* [Internet]. 2020; 0: 1-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>
11. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms?. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020; 8: 750-752 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30222-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30222-8)
12. Fabbri L, Moss S, Khan FA, Chi W, et al. Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2023;78(2):191-201. doi: 10.1136/thoraxjnl-2021-218275.
13. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397: 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
14. Grewal JS, Carlsten C, Johnston JC, Shah AS, et al. Post-COVID dyspnea: prevalence, predictors, and outcomes in a longitudinal, prospective cohort. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2023; 23:84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10008721/>
15. Tessitore E, Handgraaf S, Poncet A, Achard M, et al. Symptoms and quality of life at 1-year follow up of patients discharged after an acute COVID-19 episode. *Swiss Med Wkly*. 2021; 151: 30093.
16. Van der Sar - van der Brugge S, Talman S, Boonman - de Winter L, de Mol M, et al. Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Respir Med* [Internet]. 2021; 176: 106272. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7701891/>
17. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020; 8(4): 420-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7164771/>
18. Ngai Jc, Ko Fw, Ng Ss, To K, et al. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology* [Internet]. 2010; 15(3): 543-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7192220/>
19. Alarcón-Rodríguez J, Fernández-Velilla M, Ureña-Vacas A, Martín-Pinacho JJ, et al. Manejo y seguimiento radiológico del paciente post-COVID-19. *Radiología* [Internet]. 2021. 63 (3): 258-269. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-articulo-manejo-seguimiento-radiologico-del-paciente-50033833821000643>
20. A. Borghesi, R. Maroldi. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med* [Internet]. 2020; 125: 509-513. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11547-020-01200-3>
21. Brian L. Graham, Vito Brusasco, Felip Burgos, Brendan G. et al. 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J*. 2017; 49(1): 1600016. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28049168/>
22. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, del Campo F, Galdiz JB, et al. Espirometría. *Archivos de Bronconeumología* [Internet]. 2013; 49(9): 388-401. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-espirometria-articulo-S0300289613001178>

BIBLIOGRAFÍA

1. Bulut C, Kato Y. Epidemiology of COVID-19. Turk J Med Sci [Internet]. 21 de abril de 2020; 50(3): 563-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7195982/>
2. Akimkin VG. COVID-19 Epidemiology and Diagnosis: Monitoring Evolutionary Changes in the SARS-CoV-2 Virus. Her Russ Acad Sci [Internet]. 2022; 92(4): 392-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9447959/>
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponible en: <https://covid19.who.int>
4. Origen, transmisión, diagnóstico y manejo de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) | Revista Médica de Posgrado [Internet]. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/96/1142/753>
5. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID-19: Immunology and treatment options. Clin Immunol [Internet]. 2020; 215:108448. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7185015/>
6. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 – Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2022; Issue 5. Art. No.: CD013665. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9121352/>
7. Sharma P, Malik S, Wadhwan V, Gotur Palakshappa S, Singh R. Prevalence of oral manifestations in COVID-19: A systematic review. Rev Med Virol [Internet]. 2022;e2345. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9111150/>
8. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. SN Compr Clin Med [Internet]. 2020; 2(8): 1069-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7314621/>
9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet [Internet]. 2020; 395(10229): 1054-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270627/>
10. Firpo AS, Scuffi J, Buzzo J, Alarcia V, et al. [Clinical-epidemiological profile of patients hospitalized with COVID-19 in Coronel Suárez, Argentina. Medicina (B Aires). 2022; 82(5): 684-8.
11. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. Radiology [Internet]. 2020; 296(2): E55-E64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7233482/>
12. Han X, Chen L, Fan Y, Alwalid O, et al. Longitudinal Assessment of Chest CT Findings and Pulmonary Function after COVID-19 Infection. Radiology [Internet]. 2023; 307(2): e222888. Disponible en: https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.222888?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
13. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology [Internet]. 2021; 27(4): 328-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7687368/>
14. Froidure A, Mahsouli A, Liistro G, De Greef J, et al. Integrative respiratory follow-up of severe COVID-19 reveals common functional and lung imaging sequelae. Respir Med [Internet]. 2021; 181: 106383. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8019490/>
15. Lehmann A, Gysan M, Bernitzky D, Bal C, et al. Comparison of pulmonary function test, diffusion capacity, blood gas analysis and CT scan in patients with and without persistent respiratory symptoms following COVID-19. BMC Pulm Med [Internet]. 2022; 22: 196. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9109200/>
16. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet [Internet]. 2020; 395: 497-506. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159299/>
17. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. Eur Respir J. 2020; 55: 2001217.
18. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. Antiviral Res. 2017; 143: 142-50.
19. Frijja-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. Eur Respir J [Internet]. 2020; 6; 56 (2): 2001754. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/56/2/2001754.long>
20. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020; 20: 425-34. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30086-4/fulltext)
21. Han X, Fan Y, Alwalid O, et al. Fibrotic Interstitial Lung Abnormalities at 1-year Follow-up CT after Severe COVID-19. Radiology [Internet]. 2021; 301(3): E438–E440. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021210972>
22. Pan F, Yang L, Liang B, et al. Chest CT patterns from diagnosis to 1 year of follow-up in patients with COVID-19. Radiology [Internet]. 2022; 302(3): 709–19. Disponible en: <https://doi.org/10.1148/radiol.2021211199>