

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO AUTONOMO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LOS ANDES
POSTGRADO DE NEUMONOLOGIA

**EVALUACION FUNCIONAL PULMONAR Y PERSISTENCIA DE SINTOMAS
RESPIRATORIOS EN PACIENTES POST COVID**

www.bdigital.ula.ve

Autor: Dr. Hector Alejandro Valenzuela Vegas.

Residente de Neumonología

Tutor: Dra. Yelitza Vega

Mérida, 2021

C.C.Reconocimiento

**EVALUACION FUNCIONAL PULMONAR Y
PERSISTENCIA DE SINTOMAS RESPIRATORIOS
EN PACIENTES POST COVID**

www.bdigital.ula.ve

**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO HECTOR
ALEJANDRO VALENZUELA VEGAS, C.I.:23.026.238 ANTE EL CONSEJO DE
LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE LOS ANDES COMO
CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEUMONOLOGIA**

Autor:

Dr. Hector Alejandro Valenzuela Vegas

Residente de tercer año del postgrado de Neumonología de la Universidad de Los Andes. Mérida Venezuela

Tutor:

Dra. Yelitza Vega De Lopresti

Médico adjunto al servicio de Neumonología del I.A.H.U.L.A

Adjunto y profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Los Andes.

Mérida Venezuela

Asesor de estadística

Dra. Maryalejandra Mendoza de Sifontes. Especialista de Neumonología. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de los Andes. Adjunto al Servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela.

AGRADECIMIENTO

A Dios TODOPODEROSO por permitirme lograr esta meta.

A mi Madre, figura clave en mi vida, mujer abnegada, luchadora, amiga y ejemplo a seguir, gracias por su amor infinito.

A mi Papá, por todo su cariño, su fe en mí, su apoyo moral y económico en todo momento y por su amor incondicional.

A mi Abuelita, mis hermanos y sobrinitas, fuente de mi más profunda inspiración, los amo.

A la Dra. Yelitza Vega de Lopresti, gracias por toda la asesoría brindada en esta investigación pero, sobre todo, gracias porque gran parte de los conocimientos que hoy poseo y que me guiarán en mis decisiones como profesional, los he adquirido por la dedicación y esfuerzo que usted hizo en mis días como estudiante de Postgrado, lo que la ha convertido en mi GRAN EJEMPLO a seguir.

A la Dra. Maryalejandra Mendoza, por todas las enseñanzas que nos brindó, su labor y compromiso permanente son el sostén de este Postgrado y siempre será mi GRAN EJEMPLO a seguir.

A mis maestros: Dr. Cleyzer Altamiranda, Dra. Candelaria Martín, Dra. Carmen Elena Altamiranda, Dra. Martha Rodríguez, Dr. Mario Pérez y Dr. Denis Gómez, me siento honrado de ser un discípulo de ustedes, gracias por todos sus conocimientos impartidos.

A los Dres. Daniel Peña, Belkis Díaz, Yolanda Salas, Heidi Acosta, José Valera, gracias por el apoyo incondicional y por creer siempre en mí.

A mis compañeras de postgrado Ediliana Reina y Karelys Salazar, gracias por ser mi compañía y apoyo durante el Postgrado, les deseo todo el éxito que se merecen.

A todos mis pacientes porque fueron una fuente permanente de aprendizaje que permitió construir todos los conocimientos que he adquirido.

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | Pg |
|---|----|
| I. Introducción | 10 |
| I.1. Formulacion y delimitacion del problema..... | 10 |
| I.2. Justificacion | 11 |
| I.3. Marco teorico | 13 |
| I.4. Antecedentes | 21 |
| I.5. Objetivos generales | 25 |
| I.6. Objetivos especificos | 25 |
| II. Materiales y metodos | 26 |
| II.1. Tipo de estudio..... | 26 |
| II.2. Población y muestra..... | 26 |
| II.3. Sistema de variables..... | 26 |
| II.4. Criterios de inclusión..... | 26 |
| II.5. Criterios de exclusión..... | 26 |
| II.5. Procedimiento..... | 27 |
| II.6. Materiales y recursos humanos..... | 30 |
| II.7. Análisis estadístico..... | 30 |
| III.Resultados | 32 |
| IV.Discusion | 50 |
| V.Conclusiones | 56 |
| VI. Recomendaciones | 57 |
| VII.Limitaciones del estudio | 58 |
| VIII. Referencias bibliograficas | 59 |
| IX. Anexos | 64 |

LISTA DE GRAFICOS

| | Pg |
|---|----|
| Gráfico 1. Edad de los pacientes incluidos en el estudio | 33 |
| Gráfico 2. Sexo de los pacientes incluidos en estudio | 34 |
| Gráfico 3. Días transcurridos entre el egreso y la consulta | 35 |
| Gráfico 4. Cambio porcentual en la CVF en los pacientes incluidos | 36 |
| Gráfico 5. Cambio porcentual en el VEF1 en los pacientes incluidos | 37 |
| Gráfico 6. Cambio porcentual en el cociente VEF1/CVF | 38 |
| Gráfico 7. Cambio porcentual en el PEF 25-75 | 39 |
| Gráfico 8. Alteraciones espirométricas | 42 |
| Gráfico 9. Tipos de alteración espirométrica | 43 |
| Gráfico 10. Distancia recorrida en la mejor caminata | 44 |
| Gráfico 11. Clasificación de la disnea | 46 |
| Gráfico 12. Asociación de las alteraciones espirométricas con la capacidad de caminar en los pacientes incluidos en el estudio | 47 |
| Gráfico 13. Asociación de la disnea con la capacidad de caminar en los pacientes incluidos en el estudio | 48 |
| Gráfico 14. Asociación de las alteraciones espirométricas con la disnea | 49 |

INDICE DE TABLAS

| | Pg |
|--|----|
| Tabla 1. Características espirométricas pre-broncodilatador | 40 |
| Tabla 2. Comparación de variables espirométricas pre y post-broncodilatador | 41 |
| Tabla 3. Constante vitales durante la PM6M | 45 |

www.bdigital.ula.ve

EVALUACION FUNCIONAL PULMONAR Y PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS RESPIRATORIOS EN PACIENTES POSTCOVID

Héctor Alejandro Valenzuela. E-mail: alej2193@gmail.com. Dirección: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Tutora: Yelitza Vega. E-mail: yelitzavega@gmail.com. Dirección: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

RESUMEN

Introducción: El SARS CoV2 fue identificado como causa de neumonía en Wuhan, China, siendo esta enfermedad una de las complicaciones más frecuentes que ha afectado a los pacientes hospitalizados, generando consecuencias en la función pulmonar y persistencia de síntomas en los pacientes recuperados. **Objetivo:** Evaluar la función pulmonar y persistencia de síntomas respiratorios en pacientes post-COVID. **Metodología:** Investigación descriptiva de corte transversal, analizándose datos demográficos, espirometría, PM6M, síntomas respiratorios persistentes y posteriormente se hizo una correlación entre variables. **Resultados:** En 125 pacientes evaluados, la edad promedio fue 58,99, con una prevalencia en el sexo masculino, el tipo de alteración espirométrica más importante fue el patrón restrictivo, 72% presentó disnea como síntoma persistente, así mismo, al asociar las alteraciones espirométricas con la capacidad de caminar se observó que los pacientes con perturbaciones restrictiva y patrones mixto tienen menos tolerancia al ejercicio. **Conclusiones:** se observó alteraciones relevantes en las pruebas de función pulmonar (57,01%), y menos tolerancia al ejercicio en los pacientes con disnea MMRC3.

Palabras claves: Neumonía por COVID-19, espirometría, prueba de marcha de 6 minutos (PM6M), síntomas respiratorios persistentes.

PULMONARY FUNCTIONAL ASSESSMENT AND PERSISTENCE OF RESPIRATORY SYMPTOMS IN POSTCOVID PATIENTS

Héctor Alejandro Valenzuela. E-mail: alej2193@gmail.com. Dirección: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Tutora: Yelitza Vega. E-mail: yelitzavega@gmail.com. Dirección: Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes.

ABSTRACT

Introduction: The SARS CoV2, this virus was identified as a cause of pneumonia in Wuhan, China, being this disease one of the most frequent complications that has affected hospitalized patients, generating consequences in lung function and persistence of symptoms in recovered patients. **Objective:** To evaluate lung function and persistence of respiratory symptoms in post-COVID patients.

Methodology: Descriptive cross-sectional research, analyzing demographic data, spirometry, PM6M, persistent respiratory symptoms and later the ability to walk was associated with dyspnea, spirometry with the ability to walk, and dyspnea with spirometric alterations. **Results:** In 125 patients evaluated, the average age was 50 to 70 years, with a prevalence in males, the most important type of spirometric alteration was the restrictive pattern, 72% presented dyspnea as a persistent symptom, likewise, when associating the Spirometric alterations with the ability to walk it was observed that patients with restrictive disturbances and normal patterns have less tolerance to exercise.

Conclusions: Patients recovered from COVID-19 pneumonia presented clinically relevant alterations in pulmonary function tests (57.01%), and less tolerance to exercise, likewise patients with mMRC3 dyspnea had more difficulty walking than patients with dyspnea mMRC 1 and 2.

Key words: COVID-19 pneumonia, spirometry, 6-minute walk test (PM6M), persistent symptoms

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

FORMULACIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

En diciembre de 2019 se detectó en Wuhan, una ciudad China, un gran número de casos de neumonía de origen desconocido. Se identificó un nuevo coronavirus, el SARS-CoV2 como causante de dicho cuadro. Este virus fue extendiéndose a otros países de Asia y al resto de mundo, de tal modo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la epidemia de COVID-19 una emergencia de salud pública internacional el 31 de enero de 2020 y posteriormente pandemia mundial el 11 de marzo. La pandemia del nuevo coronavirus actualmente, registra según la OMS, hasta el 06 de Noviembre de 2021, 250.000.000 de casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 5.040.538 defunciones, situación que ha tenido un impacto significativo sobre la población, los sistemas de salud, los programas de salud pública y las economías de todo el mundo.¹

www.bdigital.ula.ve

Se trata de un betacoronavirus que afecta a las vías respiratorias, causando un cuadro de gravedad variable. Lo más habitual es que los pacientes presenten síntomas leves como tos seca, odinofagia o fiebre, que se resuelven sin necesidad de tratamiento. Si bien, la mayoría de los pacientes infectados pueden ser portadores asintomáticos o presentar síntomas leves, existe otro grupo de pacientes que pueden progresar rápidamente, hacia una neumonía, incluso presentando en la evolución un síndrome de dificultad respiratoria aguda con alta tasa de letalidad.²

Más de 132 millones de pacientes se han recuperado en el mundo hasta ahora, pero, existen muchas dudas sobre si esta mejoría es completa o quedan secuelas, tomando en cuenta que los pulmones son los órganos más comprometidos en pacientes con COVID-19; se han identificado distintos patrones fisiopatogénicos, como destrucción difusa del epitelio alveolar, formación de membrana hialina, daño capilar y sangrado, proliferación fibrosa de los tabiques

alveolares y consolidación pulmonar, sugiriendo la aparición de fibrosis pulmonar.³ Se considera que las personas que se han recuperado de la COVID-19 quedan con una función pulmonar reducida de 20 a 30%, generándoles alteraciones a nivel ventilatorio.⁴ Sobre la base de las consideraciones anteriores, se pretendió conocer, de forma precoz, las alteraciones funcionales respiratorias a corto plazo así como la persistencia de síntomas respiratorios tras una neumonía por SARS CoV2.

Las evidencias de investigación son muy limitadas en este momento, se necesitará un seguimiento continuo a gran escala para comprender mejor si COVID-19 está asociado con efectos respiratorios persistentes y cómo esto varía según la gravedad de la infección o las características subyacentes del paciente.⁵ Considerando el impacto que ha tenido la COVID-19 en la salud de los afectados, se decidió realizar un seguimiento, evaluando de forma integral con las herramientas que se disponen a los pacientes recuperados de neumonías por SARS CoV2 en el Hospital Universitario de los Andes. Por lo que se efectuó en las mismas circunstancias, una espirometría y una prueba de la marcha de 6 minutos, la primera permitirá evaluar la repercusión funcional de la patología a y la segunda, podrá valorar la tolerancia al esfuerzo físico en los pacientes afectados por esta enfermedad pulmonar, al mismo tiempo detectar la persistencia de síntomas respiratorios residuales y de esta forma dar respuesta a estas interrogantes

JUSTIFICACIÓN

El impacto global de la enfermedad por COVID-19 ha sido profundo con millones de afectados y fallecidos, a pesar de la alta mortalidad observada entre los pacientes hospitalizados, muchos han sobrevivido, y cada vez se descubre mas de los efectos a mediano y largo plazo de la COVID-19 después del alta. En el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (I.AH.U.L.A) se han registrado 1149 casos, hasta la citada fecha 31 de Mayo de 2021, siendo la

neumonía la complicación más frecuente, las revisiones de las imágenes, radiografías o TAC, revelan que un gran número presentan patrones radiológicos subjetivos de afectación intersticial y fibrosis en grado variable. Por esta razón, se decide iniciar este estudio con el fin de determinar las alteraciones funcionales respiratorias mediante las pruebas de función pulmonar y detectar la persistencia de síntomas respiratorios que han experimentado los pacientes tras ser afectados por esta enfermedad.

www.bdigital.ula.ve

MARCO TEORICO

En el mes de diciembre de 2019, un brote de casos de una neumonía grave se inició en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. El primer paciente con una neumonía de origen desconocido fue ingresado en el hospital de Wuhan (China) el 8 de diciembre de 2019, el 7 de enero del 2020 se identificó el SARS-CoV-2, como causante de esta neumonía (encuadrada posteriormente dentro de la enfermedad denominada COVID-19). El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia *Coronaviridae*.⁶

El órgano más afectado por la COVID-19 es el pulmón en forma de neumonía y los síntomas respiratorios son los más notorios, presentándose cuadros clínicos desde asintomáticos hasta severos, que pueden originar secuelas que afecten la función pulmonar o incluso, comprometer la vida del paciente.

Alrededor del 40% de individuos sanos reportan una prueba positiva para COVID-19, sin exhibir ningún síntoma sensible, pero con la posibilidad de transmitir la enfermedad.

Otro grupo de pacientes puede presentar COVID-19 leve, moderado o severo y esta condición va a depender de la carga viral, la edad, las condiciones de salud preexistentes y al grupo étnico.⁷

Mecanismo por el cual SARS-CoV-2 invade la célula

Al inicio de la infección, el SARS-CoV-2 se une a las células del epitelio nasal, del epitelio bronquial y de los neumocitos, por medio de su proteína spike (S) misma que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2). Posteriormente, la serin-proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), expresada en las células del hospedero, facilita la captación mediante adherencia al ACE2 y activa la proteína S de SARS-CoV-2, la cual media la entrada del virus a la célula hospedera. Las proteínas ACE2 Y TMPRSS2 se expresan en las células del hospedero, principalmente en las células epiteliales alveolares tipo II, células del parénquima pulmonar, endotelio vascular, tejido renal, células pequeñas del

intestino, neuronas y glía, entre otras. Al igual que en otras infecciones como la influenza, la infección por SARS-CoV-2 causa linfopenia, debido a que infecta a los linfocitos T. Esto se ha observado hasta en un 40% de los pacientes. Después de que el virus entra a la célula y accede al citosol, inicia la replicación de su genoma de RNA. La replicación codifica dos porciones denominadas marco de lectura abierta (ORF, por sus siglas en inglés open readingframe) que expresan poliproteínas coterminales (pp1a, pp2ab). Para expresar estas proteínas, el virus usa la secuencia (5UUUAAAC-3) y un pseudonudo de RNA, a partir del cual el genoma del virus comienza a replicarse. Después del proceso de replicación y síntesis, las proteínas estructurales S, E y M son trasladadas e insertadas en el retículo endoplásmico. Estas proteínas se mueven a través de una vía secretora en el retículo endoplásmico-aparato de Golgi (ERGIC). En este punto, el genoma es encapsulado por la proteína N dentro de las membranas ERGIC que contiene los virones maduros. Finalmente, las vesículas con partículas virales se fusionan con la membrana plasmática para liberarlos mediante exocitosis.⁸

Fisiopatología respiratoria

Una vez en el huésped humano, el virus se adosa a receptores ACE2 que se encuentran ampliamente distribuidos en el epitelio de la faringe, corazón, y en las células caliciformes y células ciliadas del pulmón. Una vez en los alvéolos, el virus se une a los receptores ACE2 de los neumocitos tipo I y II, que ocasiona la activación de los macrófagos y se generan interleucinas (IL) tipo I, 6 y 8, así como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que a su vez estimulan otros grupos celulares; como consecuencia, se produce una extravasación vascular, con acumulo de líquido en el espacio alveolar, atracción de neutrófilos y producción de radicales de oxígeno dando origen a una neumonía. Lo anterior se acompaña de la aparición de síntomas como fiebre, tos, disnea, anosmia, entre otros. La tos se produce por la estimulación de receptores que corresponden a fibras C que se encuentran en el epitelio de las vías respiratorias, cuya información es procesada a nivel central, es un síntoma que causa gran discomfort en los pacientes y a veces es su único motivo de consulta.

La disnea producida por variados mecanismos y estímulos a diferentes receptores ubicados en la vía aérea y el pulmón cuya información es transmitida al centro respiratorio, igualmente la hipoxemia estimula quimiorreceptores centrales y periféricos que envían información a los núcleos del centro respiratorio, modificando la frecuencia y profundidad de la ventilación con aumento de la actividad de los músculos respiratorios y sensación de disnea.⁸

En relación con la fiebre, se reporta mayor frecuencia de cuadro febril leve y moderado, y fiebre alta sólo en casos aislados, con duración entre 1 a 9 días.

La gran cascada de citoquinas producida por la respuesta inmunológica a la infección de SARS-CoV-2, en especial las interleuquinas 1- α , 1- β , 6,18, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y algunos interferones, actúa sobre el sistema nervioso central (SNC) al ser reconocida por las células endoteliales del órgano vasculosum de la lámina terminalis (OVLT) los cuales inducen la expresión de la enzima ciclooxygenasa 2 y prostaglandina E2 (PGE2).⁸

Tropismo del virus sobre el pulmón

Se ha demostrado que el parénquima pulmonar muestra daño alveolar difuso severo con coagulación sanguínea; esta hipercoagulabilidad puede tener como manifestación una embolia pulmonar.

La disfunción respiratoria progresiva es una característica crucial de COVID-19 fatal y se debe al tropismo de la célula y la infección de las células endoteliales, parénquimatosas e inmunes, que se asocian a tromboembolia y daño tisular masivo. Las personas también encontraron las pruebas de la tolerancia de T inmunosupresivo, las células y supresión de las células de T citotóxicas y de las células de B. Con excepción de éstos, notaron la infiltración y la activación extensas de células inmunes y pronunciaron la expresión de IL-6 en células infectadas y no infectadas.⁹

Factores de progresión de severidad

Algunas comorbilidades constituyen factores de riesgo de la evolución al espectro severo de la COVID-19:

- Enfermedad cardiovascular.
- Diabetes mellitus.
- Hipertensión.
- Enfermedad pulmonar crónica.
- Cáncer.
- Enfermedad renal crónica.
- Obesidad.
- Tabaquismo.

Algunas alteraciones en los parámetros de laboratorio asociados con un estado proinflamatorio y procoagulante resultan indicadores de malos pronósticos como el fallo multiorgánico:

- Linfopenia.
- Elevación de enzimas hepáticas.
- LDH elevado.
- Elevación de marcadores agudos de inflamación (PCR, ferritina).
- Elevación de dímero-D.
- Alargamiento del tiempo de protrombina.
- Elevación de troponinas.
- Elevación de CPK.
- Marcadores de injuria renal (elevación de creatinina, anuria).

Los estudios recientes, coinciden en señalar que los cambios patológicos dados por el tropismo de la célula y la tolerancia de células inmunosupresivas en tejidos pulmonares tienen el potencial de causar daño tisular severo y llevar a las complicaciones y muerte de los pacientes con COVID-19. Una de las principales preocupaciones de la comunidad científica respecto a las potenciales secuelas de la infección por COVID19 es el desarrollo de fibrosis pulmonar.¹⁰

Secuelas del coronavirus

Una serie de estudios publicados en los últimos meses y la observación clínica de profesionales que están en primera línea ofrecen claves sobre las posibles secuelas de la enfermedad.

No obstante, es imposible determinar en este momento si esas posibles secuelas identificadas son temporales o permanentes. Se sabe, por ejemplo, que algunos síntomas pueden persistir no solo en los casos más graves de la enfermedad y que, además del daño a los pulmones, el SARS-CoV-2 puede afectar al corazón, los riñones, el intestino, el sistema vascular e incluso el cerebro.¹¹

Síndrome post-COVID se define como los síntomas y signos que se desarrollan después de 12 semanas en la infección por SARS CoV-2 y no se atribuyen a un diagnóstico alternativo.

Clasificación:

Fase 1: síntomas agudos posteriores a COVID: desde la semana 5 hasta la semana 12.

Fase 2: síntomas prolongados posteriores al COVID: desde la semana 12 hasta la semana 24.

Fase 3: síntomas post-COVID persistentes: duran más de 24 semanas.¹¹

- **Fibrosis pulmonar por COVID19**

En los casos más severos, es posible que se produzcan secuelas permanentes, como fibrosis pulmonar, una enfermedad crónica caracterizada por el daño al tejido pulmonar y la formación de cicatrices. La cicatriz llena el espacio, pero no tiene la misma elasticidad, las mismas características, que el tejido original. De ahí que el pulmón se expanda menos o con mayor dificultad, con la consecuente pérdida de la eficacia en cuanto al intercambio gaseoso. Junto a la capacidad respiratoria reducida, se produce la disnea y la fatiga.¹²

La fibrosis puede ser causada por una inflamación intensa y extensa que el cuerpo causa para tratar de eliminar al virus del cuerpo. En este caso, es una consecuencia del proceso natural de reparación del tejido dañado. Pero también

puede ser resultado del tratamiento, así tenemos que pacientes con ventilación mecánica pueden sufrir de volutrauma o lesión alveolar difusa por el uso de FIO₂ altas por tiempo prolongado.¹²

El proceso de regeneración involucra la deposición de tejido conectivo por las “stemcells” para reemplazar las zonas de afectadas. Los macrófagos alveolares juegan un rol fundamental en este proceso, fagocitando el detritus alveolar y produciendo citoquinas y factores de crecimiento involucrados en la reparación. El proceso de reparación involucra angiogénesis, activación de fibroblastos y deposición de colágeno. Ante la presencia de exudado alveolar, ocurre una fase de organización, caracterizada por la invasión de fibroblastos al alveolo y transformación a miofibroblastos, conduciendo a la deposición de una matriz extracelular fibroblástica organizada. El factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF alfa), estimulan la proliferación de “stem cells” bronquiolares para reemplazar al epitelio alveolar dañado. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), estimulan la migración y proliferación de las células endoteliales injuriadas conduciendo a la angiogénesis capilar pulmonar. La degradación del tejido fibroblástico, organizada por el sistema fibrinolítico o la remodelación dentro del intersticio, acoplada con la proliferación epitelial y endotelial es suficiente para el proceso de reparación, si las membranas basales están intactas. Sin embargo, en la injuria persistente o severa con daño de las membranas basales, la actividad fibroblástica persiste, convirtiendo la organización en un tejido fibroblástico permanente y/o progresivo. La formación de este tejido cicatricial focal o difuso resulta en una arquitectura alveolar desorganizada. La deposición excesiva de matriz extracelular (ECM) es, por lo tanto, el eje central del proceso de fibrosis pulmonar; ésta se manifiesta como engrosamiento septalinterlobar y patrón reticular con bronquiectasias de tracción en la T.C. de tórax. Este proceso descrito de fibrosis pulmonar es el que ocurre posterior a una injuria pulmonar aguda, tal como sucede en el SARS con daño alveolar difuso y neumonía organizada y/o fibrinosa aguda.¹²

Las guías recientes recomiendan el seguimiento en los pacientes que presentaron COVID-19 y neumonía grave para valorar la resolución de los infiltrados pulmonares intersticiales y para el despistaje de secuelas pulmonares fibróticas con pruebas funcionales, tomando en cuenta el impacto y el grado de afectación que origina un cuadro de neumonía severa en un individuo es importante evaluar cuál será su funcionalismo pulmonar.¹³ Existen varios estudios por medio de los cuales se puede evaluar la función pulmonar pero el gold estándar es la espirometría, la cuales una prueba médica de tamizaje que va a medir varios aspectos de la función respiratoria y del pulmón.¹⁴

Cambios en la función pulmonar en la COVID 19

Los cambios en la distensibilidad, retroceso elástico, relación ventilación perfusión, difusión de gases por alteración de la membrana alveolo-capilar llevan a alteraciones en volúmenes pulmonares estáticos y dinámicos, DLCO, pobre tolerancia al ejercicio, hipoxemia y diferencia alveolo arterial. Esta alteración es variable al igual que su evolución (deterioro y/o estabilidad). La reducción de la capacidad pulmonar es una de las principales consecuencias observadas, incluso entre aquellos que no estuvieron en estado crítico, la publicación especializada *European Respiratory Journal*, el informe subrayaba la incidencia de un fenómeno similar en epidemias causadas por otros tipos de coronavirus, como el SARS y el MERS, en los que esta secuela duraba meses o años en algunos casos.¹⁴

Al analizar los datos sobre la función pulmonar en el contexto de la COVID-19, tanto en la fase más aguda como una vez superada la enfermedad, se muestra que existe una prevalencia relativamente baja en la disfunción del flujo aéreo (tanto con un patrón obstructivo como restrictivo). Sin embargo, diferentes estudios señalan que, al analizar las espirometrías, se observa que el mayor porcentaje de casos presenta una disminución de la capacidad pulmonar total (TLC), un rasgo característico de las afecciones pulmonares restrictivas, pero no

siempre resulta evidente identificar a los pacientes que podrían presentar una TLC baja en las pruebas de espirometría. La presencia de un patrón restrictivo en la espirometría puede ayudar a orientar a los profesionales de la salud en el manejo de la patología a evitar la progresión y limitar las complicaciones.¹⁴

La Prueba de Marcha de 6 minutos (PM6M) es un test diseñado para medir capacidad funcional. La PM6M por el diseño de sus características en base a 2 variables fundamentales: tiempo e intensidad, se considera una prueba de esfuerzo de tipo submáxima, cuyo sustrato fisiológico principal son las vías metabólicas aeróbicas; esto implica que este test provoca un stress fisiológico en el que entra en funcionamiento múltiples sistemas corporales: cardiovascular, respiratorio y neuromuscular en condiciones de demanda aeróbica, por lo cual ha sido considerado un buen indicador de la tolerancia al ejercicio.

Las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) se asocian a una baja tolerancia al ejercicio, mayor disnea y a una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud. Estas dificultan que el oxígeno llegue a los vasos sanguíneos, endurece los pulmones y hace que la respiración sea superficial y rápida. Los trastornos respiratorios, la falta de aliento y la tos seca de pecho son las consecuencias, el rendimiento físico disminuye, incluso las actividades cotidianas se vuelven difíciles.¹⁵

Tomando en cuenta que la recuperación de la COVID es gradual y se estima que la mayoría de los pacientes con COVID-19 tardan un promedio de 2 a 6 semanas para recuperar. Sin embargo, los síntomas pueden persistir durante semanas o incluso meses en un subconjunto de pacientes. Además, algunos pacientes pueden incluso manifestar síntomas médicos, complicaciones o secuelas que afectan negativamente a largo plazo su salud. Se recomienda a estos grupos de pacientes que realicen ejercicio físico, respetando las limitaciones del momento, y que traten de desafiar a su organismo paulatinamente para que se recupere, lo que sugiere que esta pueda ser una condición que cambie la respuesta a largo plazo de la condición pulmonar postcovid. No obstante, aún se desconoce cuánto pueden durar estos síntomas.¹⁶

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

1.- Thomas Sonnwebwer et al. (2020). En Austria realizaron un estudio denominado: Cardiopulmonary Recovery after COVID-19/Recuperación Cardiopulmonar después de COVID-19: un ensayo multicentrico prospectivo observacional. En 145 pacientes de COVID-19 a los 60 días después del diagnóstico confirmado. Realizaron un cuestionario detallado, examen clínico, pruebas de laboratorio, análisis de función pulmonar, ecografía y TAC de tórax.

Resultados: se evaluaron los datos de 145 pacientes con COVID-19 y el 41% de todos los sujetos exhibieron síntomas persistentes 100 días después del inicio del COVID-19, siendo la disnea más frecuente (36%). En consecuencia, los pacientes aun presentaban una función pulmonar deteriorada, siendo el hallazgo más destacado una capacidad de difusión reducida en el 21% de la cohorte.¹⁷

2.- Matsuo So, Hiroki Kabata et al (2021). El estudio denominado: Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: systematic review and meta-analysis /Secuelas pulmonares radiológicas y funcionales del COVID-19: revisión sistemática y metanálisis Se realizaron búsquedas en PubMed y EMBASE el 20 de enero de 2021 para investigar las características de las secuelas pulmonares en pacientes con COVID- incluyeron 15 estudios elegibles con un total de 3066 pacientes dados de alta.

Resultados: La anomalía más frecuente en la TC de tórax fue la opacidad en vidrio deslustrado en el 44,1%, función pulmonar anormal fue 44,3, patrones restrictivos y obstructivos en el 16,4% y 7,7%, respectivamente.¹⁸

3. - Betty Raman. Mark Philip Cassar. Stefan Neubauer. (2021). En la fundación del servicio de salud nacional de los hospitales de la universidad de Oxford se realizo un estudio denominado: Medium-term effects of SARS CoV2 infection on multiple vital organs / Efectos a mediano plazo de la infección por SARS CoV2 en múltiples órganos vitales. 58 pacientes con COVID-19 después del alta hospitalaria y 30 controles emparejados por edad, sexo e índice de masa corporal se inscribieron para estudio de múltiples órganos , dentro de los que

destacan, espirometria, prueba de camina de un minuto, prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) evaluaciones de calidad de vida, cognitiva y de salud mental.

Resultados: se observaron anomalías en el VEF1 porcentaje previsto en 11%, y el FVC en 13%. Los pacientes cubrieron una distancia más corta en 6MWT que los controles. 12 se desaturaron al final de la prueba.¹⁹

4. - Ruxandra-Iulia Milos , Daria Kifjak et al (2021) se realizo un estudio que se denomino: Morphological and functional sequelae after COVID-19 pneumonia/Secuelas morfológicas y funcionales después de la neumonía COVID-19. 400 pacientes post-COVID.

Resultados: La fatiga y la disnea son los síntomas persistentes más comunes después del COVID-19 en 55% de los casos, 33% presentan alteración de la capacidad de ejercicio, 45% presentó opacidades en vidrio deslustrado y bandas parenquimatosas, 58% presentó alteraciones funcionales predominantemente restrictivo con 43%.²⁰

5.- R. Torres-Castro B, L. Vasconcello-Castil, X. Alsina-Restoy et al (2021) Departamento de Fisioterapia, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago. Se realizo un estudio: Respiratoryfunction in patients post-infectionby COVID-19: a systematicreview and meta-analysis / Función respiratoria en pacientes post-infección por COVID-19: revisión sistemática y metanálisis. Se realizó una revisión sistemática en cinco bases de datos. Se incluyeron para su revisión los estudios que utilizaron pruebas de función pulmonar para evaluar a los pacientes con COVID-19 después de la infección. Dos revisores independientes analizaron los estudios, extrajeron los datos y evaluaron la calidad de la evidencia.

Resultados: La capacidad de difusión alterada, el patrón restrictivo y el patrón obstructivo se encontraron en el 39%, 15% y 7% de los pacientes, respectivamente.²¹

6.- Dararat Eksombatchai, Thananya Wongsinin et al (2021) Departamento de Medicina, Facultad de Medicina del Hospital Ramathibodi, Universidad Mahidol, Bangkok, Tailandia. Se realizó un estudio: Pulmonary function and six-minute-walk test in patients after recovery from COVID-19: A prospective cohort study/ Función pulmonar y prueba de caminata de seis minutos en pacientes después de la recuperación de COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo en 87 casos confirmados por COVID-19 que se recuperaron y fueron dados de alta. En la visita de seguimiento el día 60 después del inicio de los síntomas, los pacientes se sometieron a una evaluación por espirometría, una prueba de caminata de seis minutos (6MWT) y una radiografía de tórax.

Resultados: Se observó anomalía en la espirometría en 15 casos (17,2%), con 8% de defecto restrictivo y 9,2% de defecto obstructivo, La distancia media de caminata de seis minutos (6MWD) en los grupos de neumonía leve y no grave fue de $538 \pm 56,8$ y $527,5 \pm 53,5$ metros, respectivamente.²²

7. - Edita Strumiliene, Ingrida Zeleckiene et al (2021). Estudio realizado: Follow-up analysis of lung function, exercise capacity, radiological changes, and quality of life two months after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia / Análisis de seguimiento de la función pulmonar, la capacidad de ejercicio, los cambios radiológicos y la calidad de vida dos meses después de la recuperación de la neumonía por SARS-CoV-2. Se incluyeron 51 pacientes (25 hombres, 26 mujeres). La edad media fue de 56 años. La evaluación se realizó 2 meses después de su alta hospitalaria.

Resultados: La función pulmonar en el seguimiento se vio afectada en 47,2%, 29,4% perturbación restrictiva, reducción de DLCO en 29,4% y solo un paciente presentó obstrucción. 27,3% mostraron capacidad física reducida en la PM6M, 9,1% mostraron desaturación, con $SO_2 < 90\%$. La opacidad en vidrio deslustrado fue la característica radiológica más común, encontrada en 88,2%.²³

8. - Belen Safont, Julia Tarraso et al (2021). Estudio realizado: Lung function, radiological findings and fibrogenesis biomarkers in a cohort of patients with COVID-19 six months after hospital discharge / Función pulmonar, hallazgos radiológicos y biomarcadores de fibrogénesis en una cohorte de pacientes con COVID-19 3 meses después del alta hospitalaria. Estudio de cohorte observacional prospectivo multicéntrico. 481 pacientes incluidos.

Resultados: La proporción de pacientes con deterioro de la función pulmonar fue 54,6% (38,46% restrictiva), 68,35% presentaba opacidades en vidrio esmerilado y el 38,46% presentaba bandas parenquimatosas, 29% presentó intolerancia al ejercicio.²⁴

www.bdigital.ula.ve

OBJETIVOS DE INVESTIGACION

General:

Evaluación funcional pulmonar y persistencia de síntomas respiratorios en pacientes en post-COVID, de Octubre 2020 hasta Mayo 2021, en el IAHULA.

Específicos:

1. Identificar las características espirométricas en los pacientes en condiciones post-COVID19.
2. Describir los resultados de la prueba de marcha de 6 minutos en los pacientes en condiciones post-COVID19.
3. Detectar síntomas respiratorios persistentes en los pacientes en condiciones post-COVID19.
4. Determinar la relación entre las alteraciones espirometricas y la capacidad de caminar en los pacientes en condiciones post-COVID19
5. Relacionar los grados de disnea con la capacidad de caminar en los pacientes en condiciones post-COVID19.
6. Asociar las alteraciones espirometricas con la clasificación de la disnea en los pacientes en condiciones post-COVID19.

CAPÍTULO II

MATERIALES Y METODOS

II.1 Tipo de investigación:

Investigación observacional, analítico, transversal, clínico-epidemiológico, con la finalidad de realizar la evaluación funcional pulmonar y detectar síntomas respiratorios persistentes en pacientes post- COVID-19 atendidos durante la pandemia en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA). El período de estudio estará comprendido desde Octubre 2020 a Mayo 2021.

II.2 Muestra:

Se estudiaron 125 pacientes (n= 125) muestras para la identificación de las alteraciones de la función pulmonar y persistencia de síntomas respiratorios en los pacientes atendidos en la consulta post-COVID en el servicio de Neumonología y Cirugía de Tórax del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes.

II.3 SISTEMA DE VARIABLES

- Variables Dependientes:
 - Espirometría
 - Prueba de marcha de 6 minutos
 - Síntomas respiratorios persistentes

- Variables Independientes:
 - Tiempo de evolución post- COVID.

- Variables interdependientes
 - Edad
 - Sexo

II.4 Criterios de inclusión.

- Pacientes recuperados de neumonía por COVID-19 que estuvieron hospitalizados en la unidad de COVID-19 del IAHULA

II.5 Criterios de exclusión:

- Pacientes hospitalizados con neumonías por otras causas.
- Pacientes sin ninguna prueba de diagnóstico para COVID-19
- Pacientes con antecedentes de EPID/EPOC/ASMA
- Pacientes que se nieguen a participar en el estudio
- Pacientes con alguna discapacidad física y/o mental

II.6 Procedimiento:

1.- Se obtuvo información a partir de historias clínicas en la unidad de Archivos de Historias Médicas del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, de pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19, que fueron atendidos en la consulta post-COVID del servicio de Neumonología y Cirugía de tórax en el período comprendido desde octubre 2020 hasta Mayo 2021 y que cumplieran con los criterios de inclusión del estudio.

2.- En un Formato de Recolección de datos diseñado a los fines de la investigación, el cual fue validado por tres especialistas Neumólogos del IAHULA, se registró la información para cada uno de los pacientes y se estructuró en cuatro partes:

- a) Datos de Identificación: nombres, apellidos, edad y sexo.
- b) Datos de Espirometría
- c) Datos de la Prueba de marcha de 6 minutos
- d) Detección de síntomas respiratorios persistentes.

Dentro de los 90 días siguientes al alta hospitalaria, se le programó la cita a cada paciente, quien debía acudir sin medicación previa, acompañado de familiar para previo al estudio, firmara el consentimiento informado para la

inscripción en el estudio. El mismo día que acudía a la consulta, se realizó la espirometría y la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M). La espirometría fue realizada por el Técnico Respiratorio en el laboratorio de función pulmonar del servicio de Neumonología, entre los 11 y 90 días después del egreso. Al presentarse los pacientes en el laboratorio, se constató la retirada de los broncodilatadores, se le explicó la prueba al paciente y la importancia de su colaboración. El paciente fue medido en el tallímetro y pesado con ropa ligera y se le interrogó su fecha de nacimiento para calcular la edad en el día en que se realiza la prueba. La prueba se realizó con el paciente sentado erguido, sin cruzar las piernas y sin ropa ajustada, se le explicó la función de la pinza nasal y se procedió a realizar la descripción precisa de la maniobra (mínimo 3 por cada paciente). Se colocó al paciente el broncodilatador (Salbutamol 400mcg) con el aerochamber y se le indicó que debía esperar 20 minutos para repetir la maniobra postbroncodilatador. Se procedía a corroborar que el estudio tuviera los criterios de aceptabilidad y reproducibilidad establecida por la SAEPAR y la interpretación fue realizada en conjunto con el Adjunto al servicio de Neumonología de este centro de salud, asignado el día del estudio en esa área. Para la interpretación se tomaron como referencia la normativa SEPAR que sugiere:

- Espirometría *normal*: valores son superiores al límite inferior del intervalo de confianza (LIN). El LIN está alrededor del 80% del valor teórico del FEV1, FVC y VC.
- Perturbación *obstructiva*: relación FEV1/FVC reducida (menor del LIN): menor de 70% y CVF mayor 80%
- Perturbación no obstructiva: se define por una FVC reducida con una relación FEV1/FVC por encima del LIN o incluso al valor medio de referencia. CVF menor 80%.
- Patrón mixto: cuando tanto la FVC como la relación FEV1/FVC están por debajo de sus respectivos LIN.

La gravedad de las alteraciones ventilatorias restrictivas se clasifica en función del valor de la CVF según las recomendaciones de la ATS/ERS:

Clasificación de la gravedad de las alteraciones ventilatorias restrictivas

| Nivel de gravedad | CVF (% valor de referencia) |
|----------------------|-----------------------------|
| Leve | 70-80% |
| Moderada | 60-69% |
| Moderadamente Severo | 50-59% |
| Severa | 35-49% |
| Muy severa | <% 35 |

- Con relación a la PM6M, se realizó previo a la espirometría, en dos ocasiones el mismo día para elegir la caminata que reuniera las mejores características. Se realizó en un área dispuesta para tal fin en el Servicio de Neumonología y se tomaron en cuenta las siguientes variables: FC, FR, SATO₂, fatiga y disnea.
- Finalmente, a través del interrogatorio dirigido se indagaron en el paciente los síntomas persistentes como disnea y tos. Se utilizó la escala mMRC, que es una escala de disnea que establece la gravedad de este síntoma en relación con diversas tareas físicas. Consta de 5 ítems y su valor se establece en un rango de 0 (no disnea o solo con grandes esfuerzos) a 4 (disnea de reposo).
 0. Ausencia de ahogo excepto al realizar ejercicio intenso.
 1. Sensación de ahogo al andar muy rápido o al subir una cuesta poco pronunciada.
 2. Sensación de ahogo al andar en llano al mismo paso que otras personas de mi edad y necesidad de parar a descansar.
 3. La sensación de ahogo obliga al paciente a parar antes de los 100m o después de pocos minutos andando en terreno llano.

4. Sensación de ahogo al realizar esfuerzos del día a día como vestirse o salir de casa y necesidad de descanso.

II.7 Recursos necesarios:

Recursos humanos

- Investigador principal
- Pacientes recuperados de neumonía por SARS COV2 del IAHULA

- Tutor Especialista en Neumonología
- Coautor especialista en Neumonología
- Asesor especialista en Neumonología
- Asesor estadístico
- Residentes de 1er, 2do y 3er año del postgrado de Neumonología

Recursos financieros

- Del autor

Recursos materiales

- Papelería y lápices
- Cuestionarios impresos
- Computadora
- Oxímetro
- Cronómetro
- Espirómetro
- Inhaladores SABA

II.9 Técnicas de análisis de resultados:

El análisis estadístico de las variables incluidas en el estudio se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS.25 para Windows. Los análisis descriptivos de las variables cualitativas se presentaron en tablas y/o gráficos en valores absolutos y

porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizaron las medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y las de dispersión (rango, desviación estándar).

Para determinar la verificación estadística se utilizó la prueba de t pareada y como criterio de significación estadística el de $p \leq 0,05$ y para la aproximación a la distribución se utilizo prueba de chi cuadrado.

Para la asociación de variables: Prueba de ANOVA

Para la asociación de intergrupos: Prueba POST HOC TUKEY

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO III

RESULTADOS

Se incluyeron 125 pacientes post- COVID, se presenta el análisis de los resultados del estudio, el cual comienza con el análisis descriptivo de las variables generales de los pacientes, incluyendo las variables demográficas y los días transcurridos entre el egreso y la consulta, prosiguiendo con el análisis de las variables relacionadas con la espirometría de los pacientes, el análisis de los datos de la marcha de los seis minutos, la persistencia de los síntomas respiratorios, para finalizar con la correlación de estas variables.

Análisis descriptivo de las variables generales de los pacientes:

En el gráfico 1, se presenta el histograma para la edad de los pacientes incluidos en el estudio, la cual se ubicó en el rango entre 28 a 98 años; apreciándose que los datos se distribuyen simétricamente, con una forma parecida a la de una distribución normal. Adicionalmente, se puede observar que el promedio de edad de los pacientes se ubica en 58,22 años y la desviación estándar toma el valor 12,04 años.

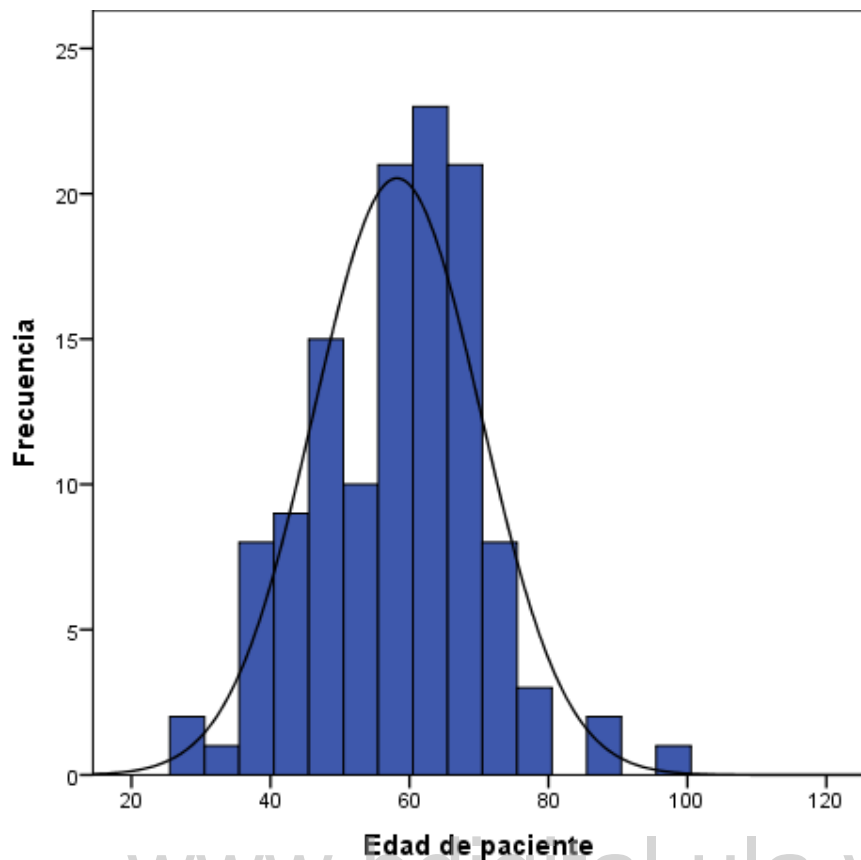


Gráfico 1:

Histograma de frecuencias para la edad en pacientes post-COVID-19 (n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020 - Mayo 2021

En el gráfico 2, se puede apreciar que el sexo predominante de los pacientes incluidos en el estudio es el sexo masculino, representando el 66% de los datos. Así mismo, las mujeres que más se afectaron eran de mayor edad con relación a los hombres.

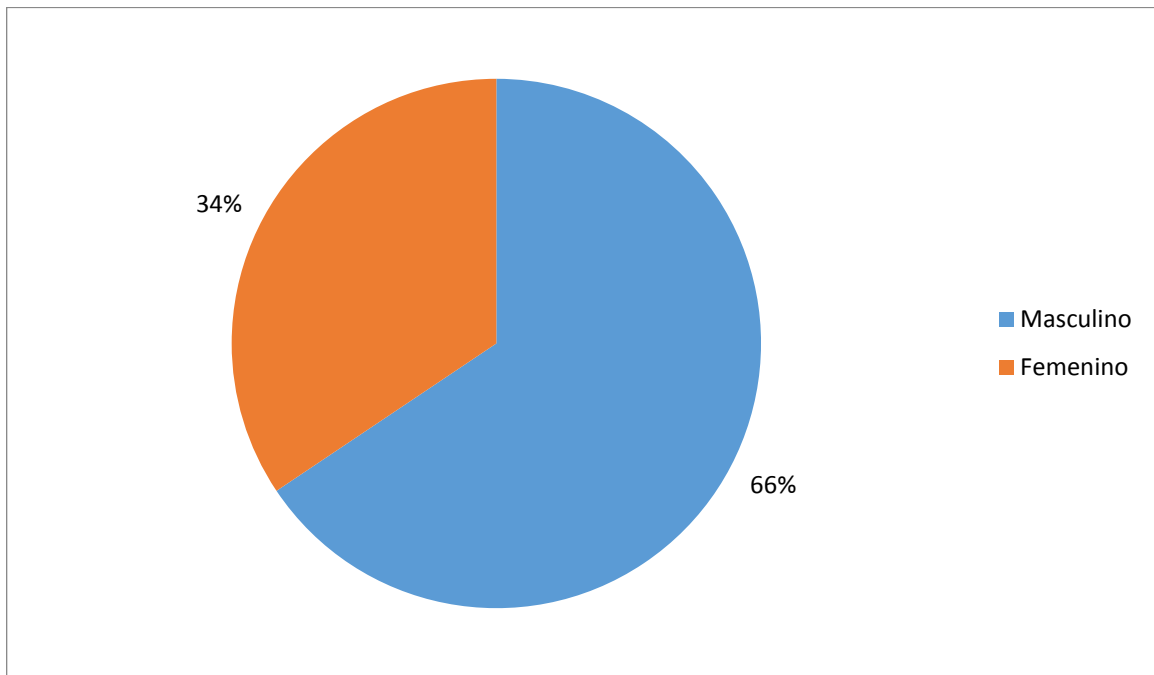


Gráfico 2:
Distribución del sexo de los pacientes post-COVID-19 (n=125), IAHULA, Mérida, Octubre 2020 - Mayo 2021

En la gráfico 3, se muestra el histograma de los días transcurridos entre el egreso y la consulta ambulatoria, los cuales oscilaron entre 11 y 90 días, observándose que los datos tienen un ligero patrón asimétrico, con una media de 39,77 días y una desviación estándar de 15,9 días.

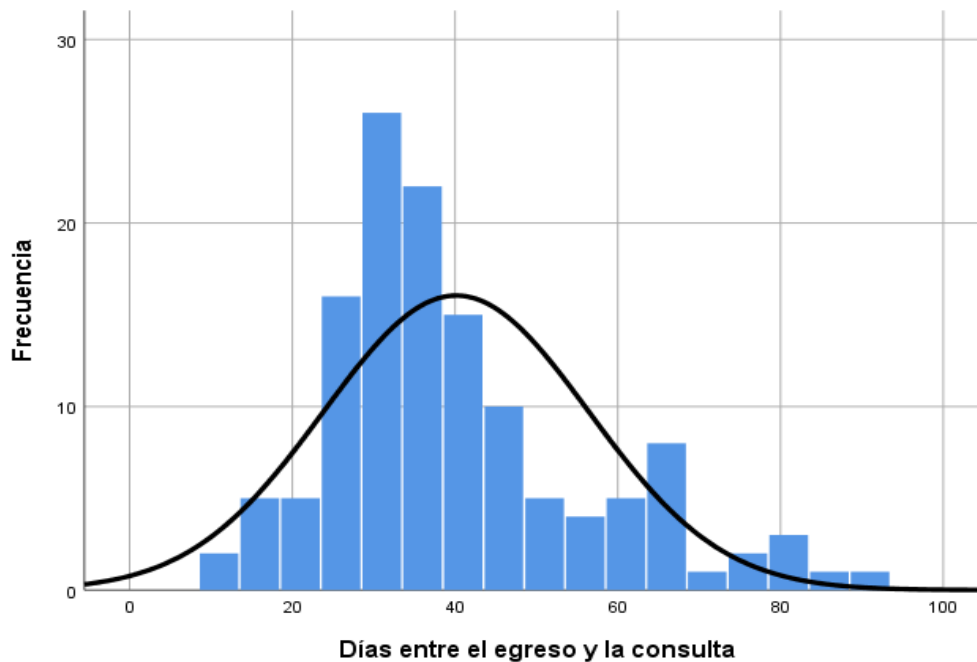


Gráfico 3:

Histograma de los días transcurridos entre el egreso y la consulta de pacientes post-COVID-19 (n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020 - Mayo 2021

Análisis de la espirometría

En la gráfico 4 se puede observar que en el grupo en estudio la media de los valores porcentuales del CVF, sin se encuentra con mayor frecuencia en valores cercanos al 60 y 70%, pero por debajo del valor normal (CVF>80%)

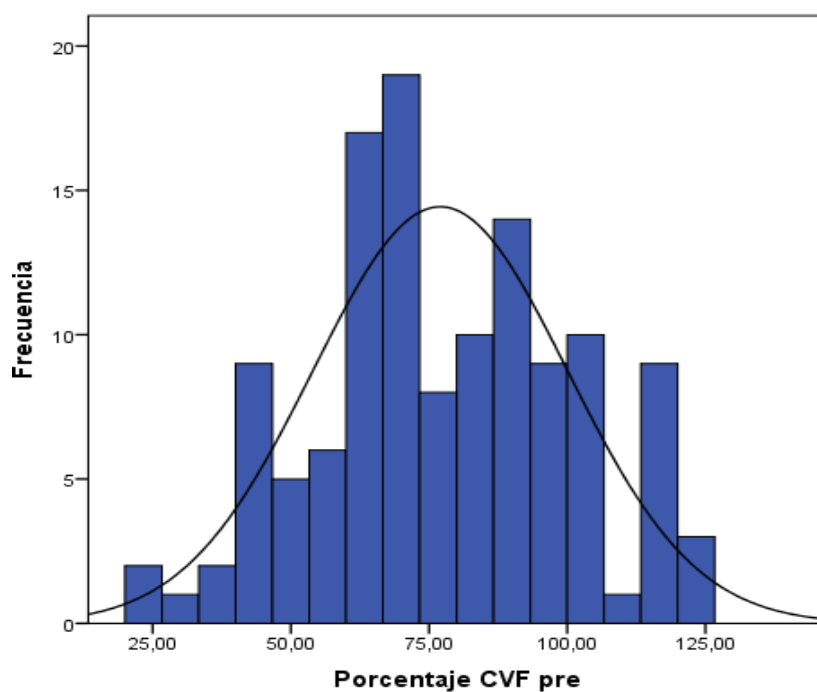
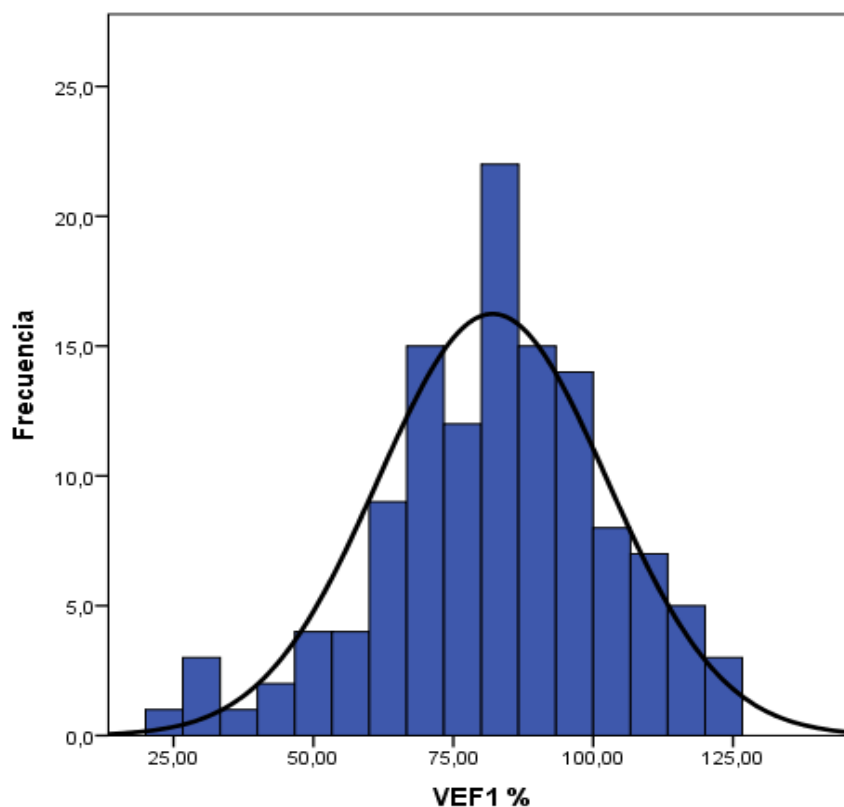


Gráfico 4:

Histograma de frecuencias pre-broncodilatador expresado en porcentaje del predictivo de la CVF en pacientes en condición post-COVID-19 (n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020 - Mayo 2021

En el gráfico 5 se puede observar que el valor predicho del VFE1 en el mayor número de pacientes se encuentra en valores del 80% (Normal).



www.bdigital.ula.ve

Gráfico 5:

Histograma de frecuencias pre-broncodilatador expresado en porcentaje del predictivo del VEF1 en pacientes en condición post-COVID-19 (n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020 - Mayo 2021

En el gráfico 6, se puede observar que la media del cociente VEF1/CVF es de 96%, lo que pudiera inferir que existe una desviación asimétrica positiva.

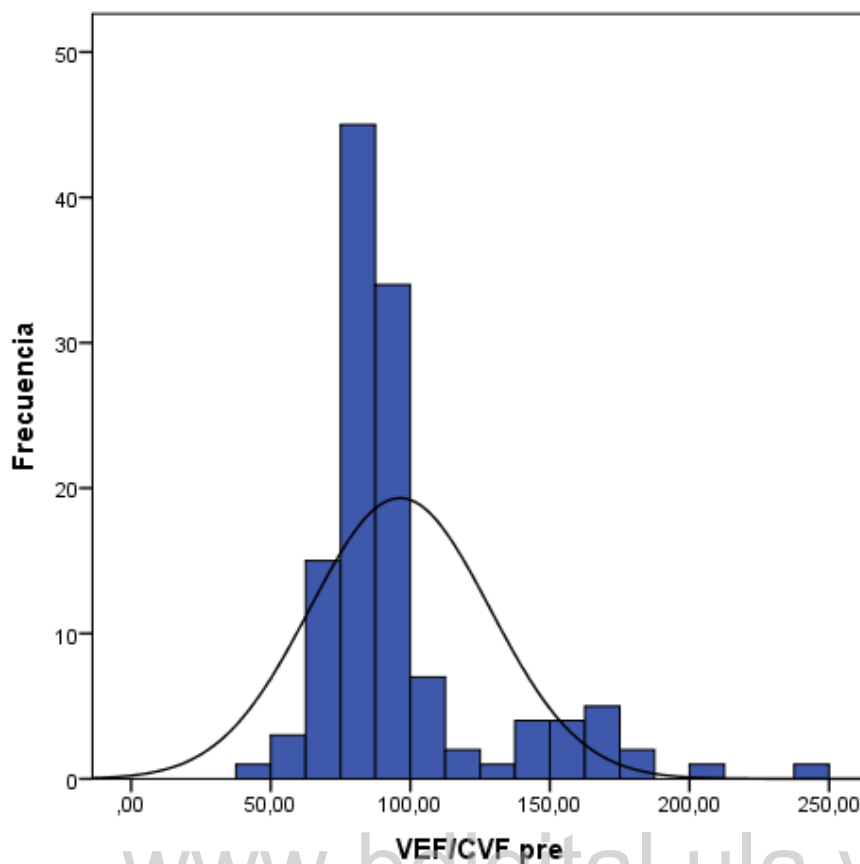
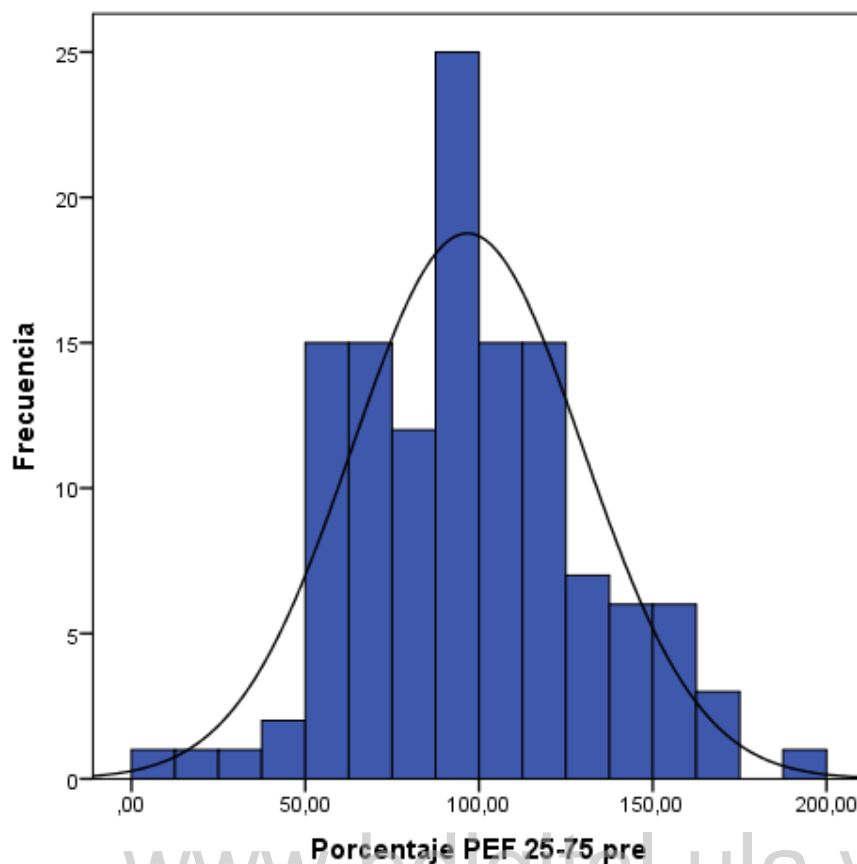


Gráfico 6:

Histograma de frecuencias en el cociente VEF1/CVF en pacientes en condición post-COVID-19(n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020 - Mayo 2021

En la figura 7, se puede observar que la media porcentual de los porcentajes predichos del FEF 25-75 se ubica en 96,66, lo que permite inferir que hay una desviación asimétrica positiva.



www.bdigital.ula.ve

Gráfico 7:

Histograma de frecuencias pre-broncodilatador expresado en porcentaje del predictivo del FEF 25-75 en pacientes en condición post-COVID-19(n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020 - Mayo 2021.

Tabla 1:
Características espirométricas Pre-Broncodilatador (CVF, VEF1 y
FEF 25/75) en pacientes post-COVID-19 (n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020
- Mayo 2021

| VARIABLE | MEDIA | DE | RANGO MIN. | RANGO MAX. |
|--------------------|-------|-------|------------|------------|
| CVF PRED | 3,21 | 0,9 | 1,36 | 5,42 |
| CVF (l/seg) | 2,49 | 1,06 | 0,77 | 5,97 |
| CVF % | 77,02 | 23,03 | 22,51 | 123,8 |
| VEF1 PRED | 2,75 | 0,79 | 1,44 | 5,33 |
| VEF1(l/seg) | 2,26 | 0,86 | 0,41 | 4,60 |
| VEF1 % | 82,02 | 20,47 | 25,63 | 125,75 |
| VEF1 / CVF PRED | 86,55 | 15,25 | 68,87 | 134,75 |
| VEF1 / CVF (l/seg) | 96,27 | 32,26 | 40,20 | 244,90 |
| PEF 25/75 PRED | 2,80 | 0,80 | 0,83 | 4,50 |
| PEF 25/75 (l/seg) | 2,69 | 1,11 | 0,18 | 6,42 |
| PEF 25/75 % | 96,65 | 33,21 | 10,29 | 187,96 |

Fuente: Base de datos propia.

Tabla 2:

Comparación de variables espirométricas(CVF, VEF1 y PEF 25/75) Pre-Post Broncodilatadoren pacientes post-COVID-19(n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020 - Mayo 2021

| VARIABLE | MEDIA PRE | MEDIA POST | % CAMBIO | IC 95% |
|------------------------|-----------|------------|----------|----------------|
| CVF ABS | 2,49 | 2,59 | - | -0,16 a -0,02 |
| CVF % | 77,02 | 80,4 | 5,54 | -6,0 a 0,93 |
| VEF1 ABS | 2,26 | 2,34 | - | -0,14 a -0,01 |
| VEF1 % | 82,02 | 85,53 | 4,46 | -6,3 a -0,7 |
| CVF1 / VEF1 ABS | 96,27 | 94,65 | -0,35 | -0,5 a + 3,7 |
| PEF 25/75 ABS | 2,69 | 2,98 | - | -0,5 a +0,01 |
| PEF 25/75 % | 96,65 | 111,29 | 15,76 | - 29,2 a -0,08 |

Fuente: Base de datos propia.

En el gráfico 8, se puede observar que en el resultado de la espirometría, el patrón predominante es del de una espirometría patológica (58%).

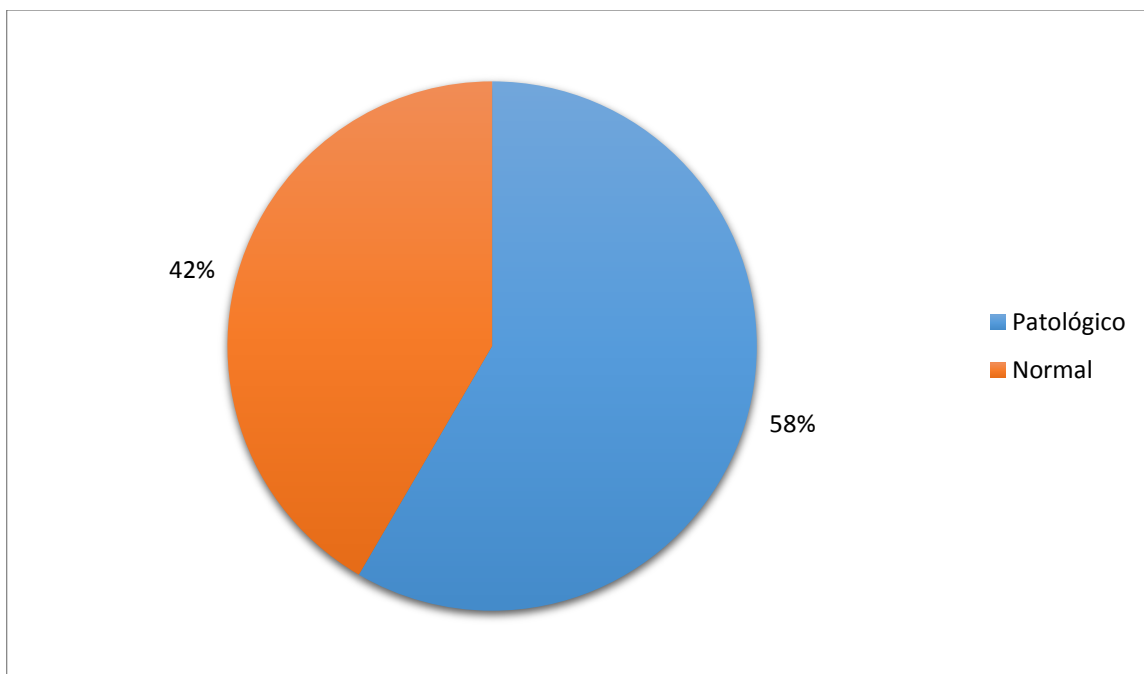


Grafico 8:

Alteraciones en espirometría de pacientes post-COVID-19(n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020 - Mayo 2021

En el gráfico 9, al querer evaluar el tipo de perturbación espirométrica, evidenciamos que el patrón patológico más importante corresponde a un patrón restrictivo con 64%; de ellos 55,3% eran leves, 27,7% moderados y 17,2% severo. Así mismo 23% obedecían a una perturbación tipo mixto y 13% eran obstructivos.

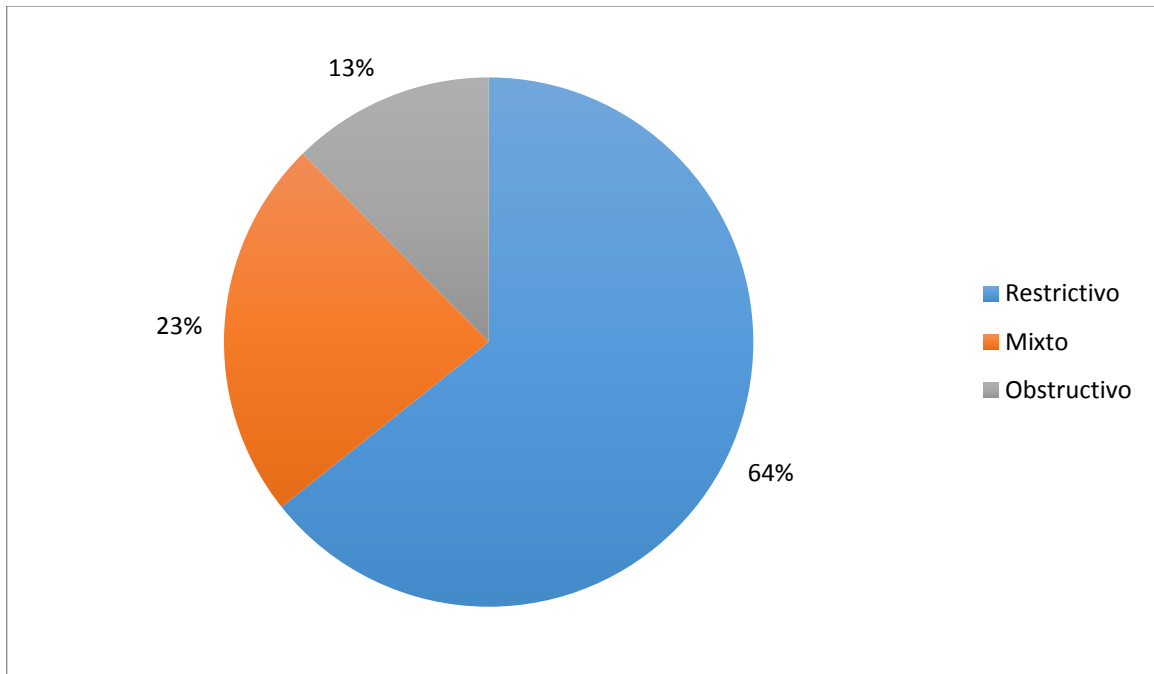


Gráfico 9:
Tipos de alteraciones espirométricas en pacientes post-COVID-19(n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020- Mayo 2021

Análisis de los resultados de la prueba de la marcha de los 6 minutos

En el gráfico 10, se puede observar que la media de la distancia recorrida en la mejor caminata se ubicó en 483,24 un patrón ligeramente asimétrico negativo, metros y la desviación estándar fue de 97,39 metros.

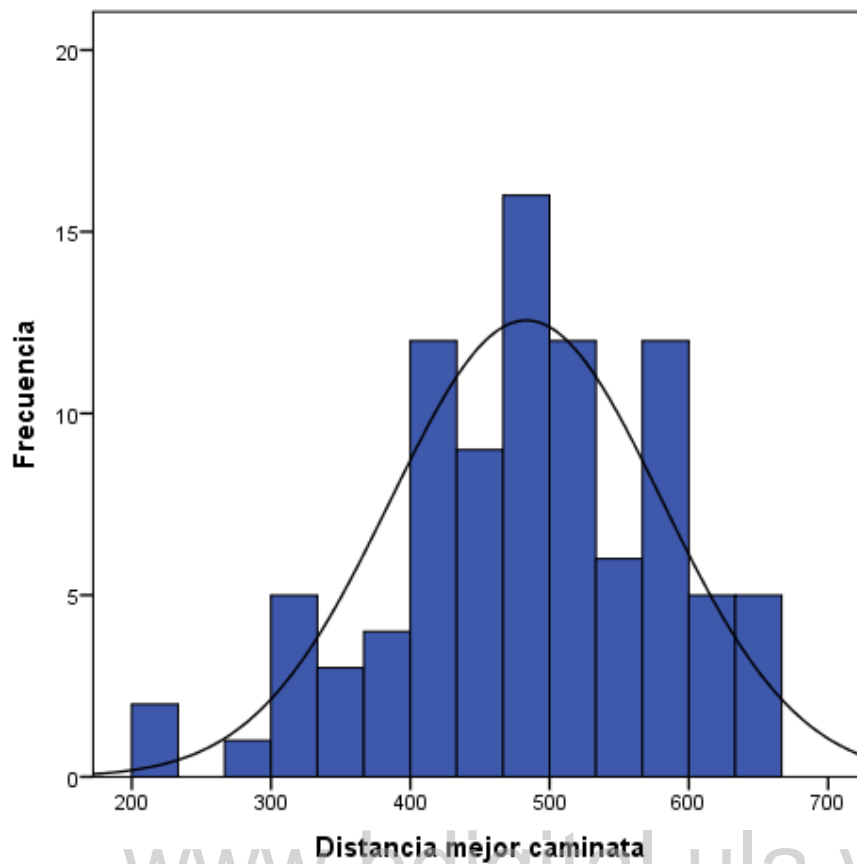


Gráfico 10:

Histograma de frecuencias para la distancia recorrida en la mejor caminata de los pacientes post-COVID-19(n=92), IAHULA, Mérida Octubre 2020- Mayo 2021

Tabla 3:

Constantes vitales (FC, FR, SO₂ y disnea y fatiga) durante la prueba de la marcha de los 6 minutos en pacientes post-COVID-19(n=92), IAHULA, Mérida Octubre 2020- Mayo 2021

| Constantes vitales | INICIO M (DE) | FINAL M (DE) | P. VALOR | IC 95% |
|--------------------|------------------|-----------------|----------|---------------|
| FC | 85,7 (13,7) | 103,1 (13,4) | 0,00 | -18,8 a -15,9 |
| FR | 17,9 (0,1) | 21,8 (2,8) | 0,00 | -4,4 a -3,3 |
| SAT O ₂ | 96,2 (1,9) | 93 (2,9) | 0,00 | 2,7 a 3,6 |
| DISNEA | 0,1 (0,6) | 0,7 (1,3) | 0,00 | -0,8 a 0,3 |
| FATIGA | 0,1 (0,06) | 1,1 (0,2) | 0,00 | -1,3 a 0,6 |

Análisis de síntomas persistentes

En el gráfico 11 se puede observar que la disnea fue el síntoma más frecuentes (72,8%) en los pacientes post-COVID, se utilizó el score MmRC y la clasificación más predominante fue MmRC1 (61,5%), seguida de las categorías MmRC2 (35,2%) y la clasificación Mmrc3 se presenta solo en el 3,3% de los pacientes evaluados. Adicionalmente se encontró que el 33,6% de los pacientes del estudio reporta tos seca como otro síntoma persistente.

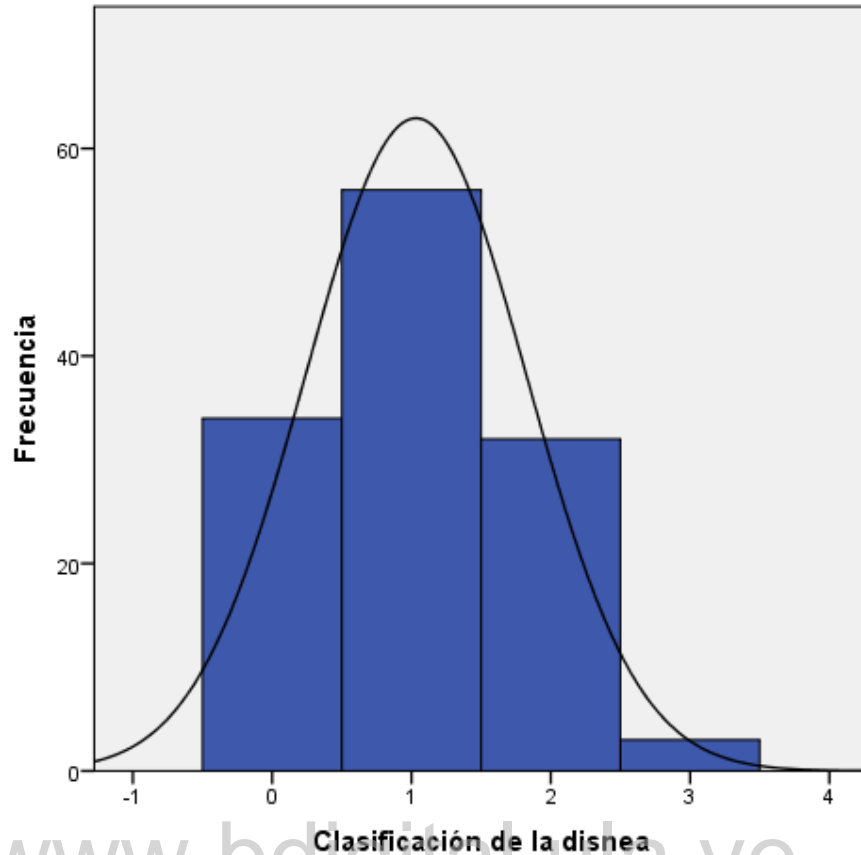


Gráfico 11:

Histograma de la clasificación de la disnea en pacientes post-COVID-19(n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020- Mayo 2021

Análisis asociación entre variables.

En el gráfico 12, al asociar las alteraciones espirométricas con la capacidad de caminar, mediante la prueba de ANOVA de un factor, con la prueba POST HOC, con prueba HSD-TUKEY, observándose una diferencia de media entre grupos e intergrupos (P.V: 0,00) que demuestra que hay una diferencia entre el tipo de alteración de la espirometría y la distancia recorrida de la mejor caminata. La prueba POST HOC, demuestra que la aseveración es cierta entre los individuos con espirometría normal y restrictiva: P: 0,18. (IC: 8-119,3). Patrón mixto P: 0,00 (IC: 67,5 a 232.2%), pero no con los patrones obstructivo donde P: 0,77.

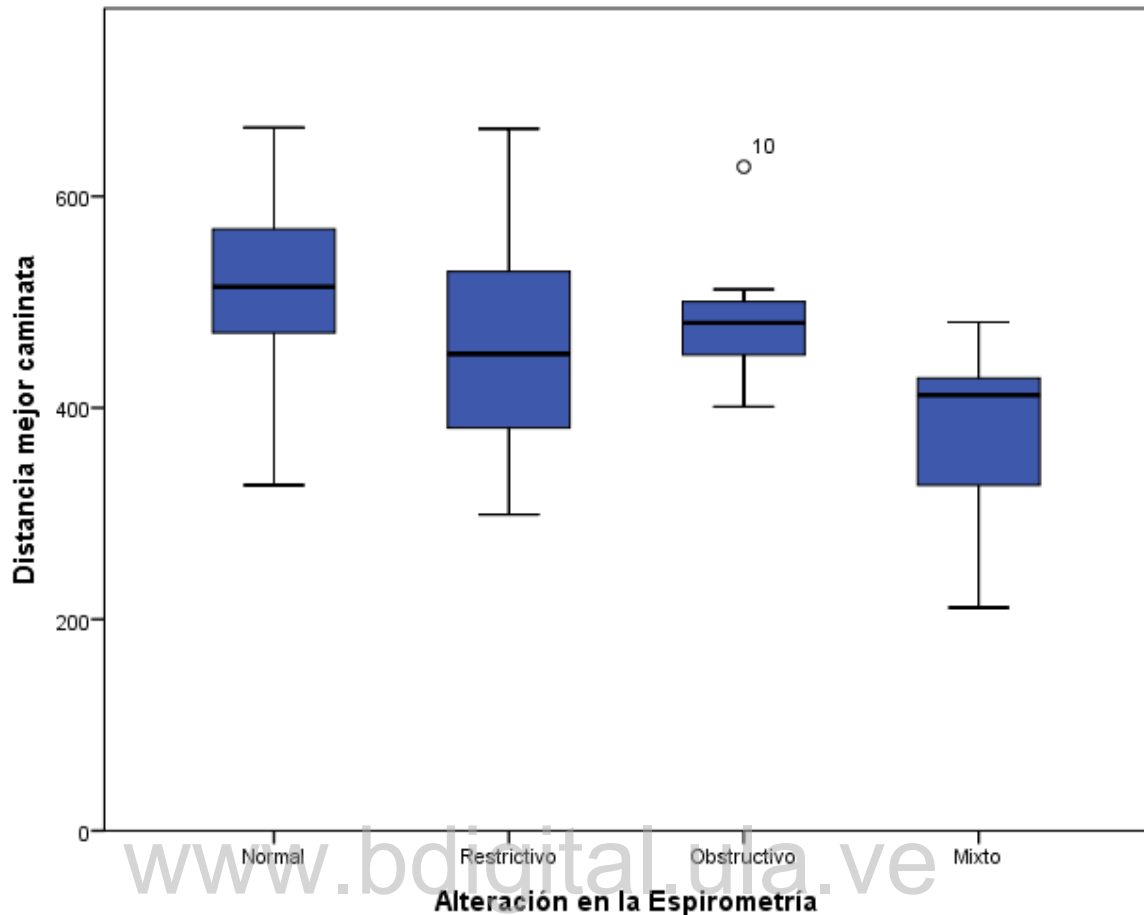


Gráfico 12:

Asociación de alteraciones espirométricas con la capacidad de caminar de los pacientes post-COVID-19(n=92), IAHULA, Mérida Octubre 2020- Mayo 2021

En el gráfico 13, se observa que los grados de disnea de acuerdo al score mMRC asociados a la distancia recorrida en la mejor caminata son estadísticamente significativos con una P: 0,004 entre grupos. El análisis POST HOC muestra que la diferencia de media entre el paciente sin disnea no difiere con los pacientes con disnea mMRC1 y mMRC 2 P: 0,48 y P: 0,47, respectivamente, pero si con los pacientes con disnea mMRC3 PV: 0,002 (IC: 71.3 a 422,04%). El mMRC3 difiere en su media con todos los otros grupos de disnea.

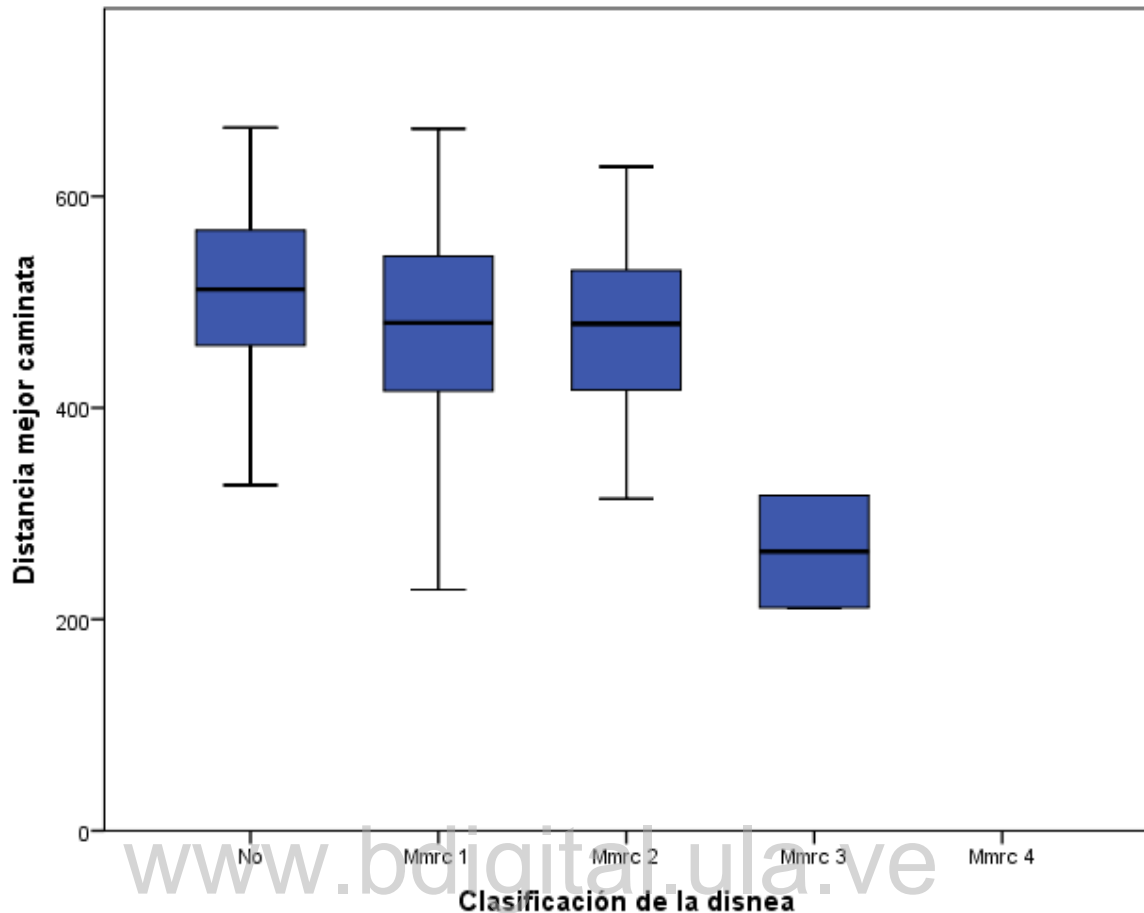
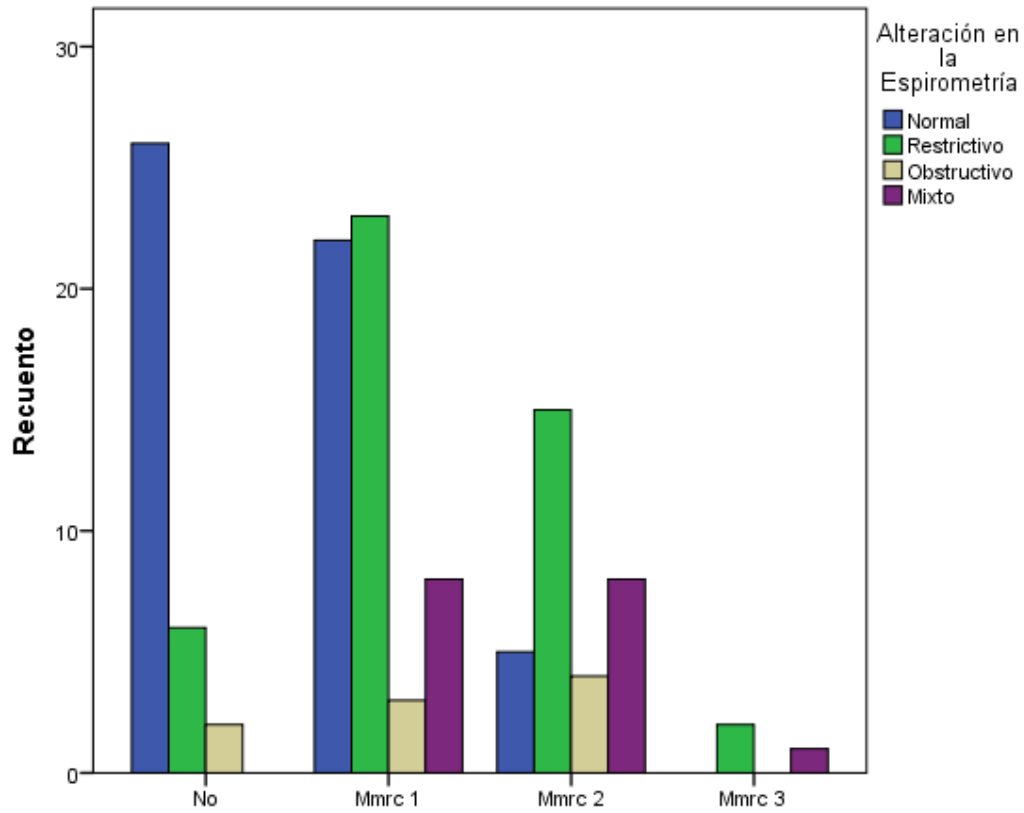


Gráfico 13:

Asociación de la disnea con la capacidad de caminar de los pacientes post-COVID-19(n=92), IAHULA, Mérida Octubre 2020- Mayo 2021

En el gráfico 14, al asociar las alteraciones espirométricas con la clasificación de la disnea mediante una prueba de chi cuadrado de Pearson, observándose un valor de 31,77 con 9° de libertad que demuestra una $P:0.00$. Además, se puede discriminar que, el patrón restrictivo de la espirometría, se evidencia en los diferentes grados de disnea, alcanzando el mayor porcentaje en el grupo de pacientes con grado de disnea Mmrc 3



Clasificación de la disnea

Gráfico 14:

Asociación de las alteraciones espirométricas con la clasificación de la disnea en los pacientes post-COVID-19(n=125), IAHULA, Mérida Octubre 2020- Mayo 2021

DISCUSIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una importante patología infecciosa emergente causada por el síndrome respiratorio agudo severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El pulmón es el órgano afectado con mayor frecuencia por el SARS-CoV-2. La evidencia sugiere que los pacientes pueden experimentar un deterioro persistente de la función respiratoria después de ser dados de alta y que aproximadamente la mitad de los pacientes que se recuperan de COVID-19 informan síntomas persistentes meses después de la infección. . El objetivo de este estudio fue determinar la evaluación funcional y persistencia de síntomas respiratorios de los pacientes post-COVID atendidos en la consulta del servicio de Neumonología y Cirugía de tórax del Hospital Universitarios de los Andes.

Los resultados de la presente investigación corroboran algunos fenómenos que ya habían sido encontrados por otros estudios: desde el punto de vista sociodemográfico, la población más afectada por la COVID-19 fue la comprendida entre las edades de 50 a 70 años. Hay diversos estudios que aluden que existen varios factores que pueden favorecer que los adultos sean más vulnerables a sufrir la COVID-19, las primeras observaciones apuntan a la inmunosenescencia, ya que con la edad nuestro sistema inmune se va deteriorando, como cualquier otro órgano, lo que implica una respuesta menos eficiente.

Existen además condiciones que están estrechamente ligadas con la edad, como la presencia de comorbilidades, por ejemplo diabetes, hipertensión, obesidad, enfermedades respiratorias crónicas que no solo predisponen a contraer enfermedades sino que se asocian con el riesgo de sufrir alteraciones o complicaciones más complejas.²⁵ Con respecto al sexo, el más predominante fue, el masculino, con un porcentaje de 65,41%, descripción que coincide con Torres-Castro et al ²¹ y por Fumagalli *et al.*²⁶ Así mismo las mujeres que más se afectaron eran de mayor edad con relación a los hombre, coincidiendo con Fumagalli et al ²⁶

Con base en estos resultados las investigaciones recientes descubren diferencias en la respuesta inmunitaria de cada sexo, y es que los hombres no producen una respuesta inmunitaria tan intensa como las mujeres, en primer lugar, según el estudio Iwasaki²⁷, los hombres tienen dificultad para activar la respuesta inmune de las células T, estas ayudan a proteger al organismo contra infecciones y evitan su propagación, otro dato sugiere que los hombres tienen niveles más altos de proteínas inflamatorias conocidas como citoquinas. Cuando se liberan, estas proteínas producen la activación del sistema inmunitario. Sin embargo, en los casos de COVID-19 el organismo puede liberar gran número de citoquinas con gran rapidez, lo que hace que el sistema inmunitario ataque al organismo en lugar de atacar al virus, esto puede provocar graves daños que incluyen la insuficiencia de múltiples órganos, por lo que la concentración más alta de citoquinas en los hombres aumenta la probabilidad de estos resultados. Algunas investigaciones destacan otras diferencias desde hormonas y receptores celulares hasta genética vinculada al cromosoma X, como posibles razones para explicar porque las mujeres pueden combatir mejor una infección por coronavirus.²⁸

El pulmón es blanco de distintas manifestaciones, la más evidente es la neumonía bilateral que, a su vez, puede abocar una situación de distrés respiratorio agudo, por lo que estos pacientes pueden requerir soporte ventilatorio, a medida que avanza la enfermedad, durante la fase aguda, algunos pacientes pueden presentar datos que sugieren desarrollo de fibrosis, como bandas fibróticas y bronquiectasias por tracción. Actualmente, se considera pronto para conocer en profundidad las secuelas del COVID-19 en el pulmón a medio y largo plazo. No obstante, se recomienda el seguimiento para detectar de forma precoz estas secuelas que puedan afectar la función pulmonar (SEPAR).¹³

Uno de los hallazgos más significativos en la presente investigación fue la repercusión que hay en las pruebas de función pulmonar como lo es la espirometría, en estas, se observaron alteraciones de algún tipo y con diferentes grados de severidad en 58,4% del total de los pacientes incluidos en este estudio, similar al estudio de Miwa *et al*,²⁹ en donde el 62% de los pacientes incluidos en

su estudio presentaban función pulmonar anormal y resultados similares en cuanto a los indicadores de la espirometría que los encontrados por Fumagalli *et al.*²⁶ Lv *et al.*,³⁰ Van der Sar *et al.*³¹, y los estudios incluidos en la revisión y metaanálisis publicados Castro *et al.*²¹.

Esta investigación indica que los patrones restrictivos son los más frecuentes con 64,3%, desde una perturbación leve hasta severa, tal como lo señalan Lv *et al.*³⁰ En este estudio, se encontró que los valores reducidos de CVF en el 81,0% de los pacientes. Los hallazgos sugieren que la neumonía por COVID-19 puede resultar en alteraciones relevantes en las pruebas de función pulmonar, la remodelación de la arquitectura pulmonar conlleva a transformación en sus características de distensibilidad con reducción de volúmenes y capacidades, esta restricción se asocia con un mayor riesgo de comorbilidades potencialmente mortales como ICC, DM y cáncer. Las alteraciones puedan estar relacionadas no solo a la patogenicidad del virus, si no a fallas en el tratamiento, FIO2 inadecuadas, comorbilidades, factores de riesgo y severidad del cuadro.

De acuerdo a la PM6M que es una prueba clínica validada diseñada para su uso en adultos con enfermedad respiratoria crónica, podría ser una prueba adecuada para clasificar a los pacientes con COVID-19, de hecho, Huang *et al.*³² observó que los pacientes con SARS-CoV-2 grave tenían una disminución mayor de la PM6M que los pacientes no graves, en nuestro estudio las distancias recorridas en la prueba de la marcha de los 6 minutos son similares a las encontradas por Eksombatchai *et al.*²² con un patrón de asimetría negativo para una media de 483,25 metros y mayores que la reportadas por González *et al.*³³. Es importante señalar que, el 23,3% de los pacientes no se les realizó la prueba por desaturación antes de iniciar la misma.

Otro hallazgo importante es, que mediante la PM6M, se logró detectar alteraciones en la categoría de disnea con una distribución variable en cuanto al inicio y al final, siendo igual a cero (sin disnea) y 3-4 en escala Borg, respectivamente,

coincidiendo con Cortez et al³⁴, también se observó que la saturación de oxígeno disminuye con una desviación de hasta 3% con respecto al valor basal y es muy variable luego de la caminata, tal y como lo comentan Eksombatchai et al.²² y Gonzales et al.³³ lo que indica una mala tolerancia al ejercicio. Igualmente cabe destacar que del total de pacientes con patrones restrictivos el 78% presentó desaturación mayor del 4% de la basal.

Los grados más altos de actividad inflamatoria se asocian con un mayor daño alveolar; como consecuencia, la inflamación puede ser más prolongada que la supervivencia del virus. Se ha sugerido que la continuación de los síntomas respiratorios después del alta puede estar relacionada con un aumento persistente de los marcadores inflamatorios³⁵, en este trabajo se encontró que, uno de los síntomas que persisten por un tiempo posterior a la infección por COVID-19, es la disnea, siendo este un predictor independiente de morbilidad y mortalidad en la población general y se asocia con una capacidad funcional reducida y una calidad de vida adversa relacionada con la salud, el 74.21% de los pacientes de esta investigación persiste con disnea produciendo incapacidad para realizar actividades de la vida cotidiana y se desconoce cuánto tiempo permanecerán los sobrevivientes con este síntoma. Los datos reportados coinciden con Cortés-Telles et al³⁴, González et al.³³

En esta investigación también se encontró la tos como síntoma persistente en un 33,1% de los pacientes del estudio, porcentajes similares a los reportados por González et al.³³. Aún no se conoce con exactitud todas las secuelas que se pueden desarrollar tras una infección por SARS CoV2, lo que ha generado una preocupación generalizada en la comunidad científica, despertando interés en profundizar sobre este fenómeno surge cada día el llamado síndrome post-COVID.

Con base en la función pulmonar como consecuencia de una neumonía por SARS CoV2, varios estudios reportan deterioro en la función pulmonar,

probablemente por estar relacionada a pacientes severos que han precisado ventilación mecánica prolongada o con elevadas concentraciones de oxígenos, sin embargo se han identificado distintos patrones fisiopatogénicos, como destrucción difusa del epitelio alveolar, formación de membrana hialina, daño capilar y sangrado, proliferación fibrosa de los tabiques alveolares y consolidación pulmonar⁸, trastornos que podrían asociarse con fibrosis pulmonar, produciendo patrón restrictivo en la espirometría y que en parte puede contribuir en reducción de la capacidad de caminar, ocasionar mayores niveles de disnea y fatiga durante la PM6M. Al asociar las alteraciones de espirometría con la capacidad de caminar de los pacientes incluidos en este estudio, se puede observar que hay una diferencia entre la distancia de la mejor caminata y el tipo de perturbación espirométrica con una $P: 0,18$ y $P: 0,00$ para los individuos con una espirometría normal y restrictiva y perturbación mixta, respectivamente. Estos resultados no se pueden comparar con otros estudios ya que no hay información disponible al respecto.

Los pacientes con COVID 19 y disnea persistente son más propensos a tener mayores limitaciones en la expansión del volumen corriente, hipoxemia de esfuerzo; adopción de un patrón de respiración más rápido y superficial y niveles más altos de impulso neural respiratorio durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PM6M) en comparación con sus contrapartes sin disnea, como se muestra en otras enfermedades pulmonares restrictivas, pero también se ha sugerido que la edad avanzada y el peso más alto pueden reducir la distancia de caminata de seis minutos. Cortés-Telles³⁴ concluye que los pacientes con disnea persistente tenían distancia de caminata de 6 minutos ($P = 0.03$) y saturación de oxígeno al final del ejercicio ($p < 0.001$) más bajas y calificaciones más altas de Borg 0-10 de disnea, en comparación a pacientes sin disnea persistente, datos que coinciden con este estudio ya que al correlacionar los grados de disnea con la distancia recorrida en la mejor caminata se observa una $P: 0.02$ para los individuos con disnea mMRC3.

Cortés-Telles³⁴ señalan que los pacientes con disnea persistente muestran mayor deterioros en el intercambio de gases pulmonares en reposo y de esfuerzo y tienen mayor evidencia de un patrón restrictivo en la espirometría, los datos de la función pulmonar muestran que los pacientes con disnea persistente tenían una FVC significativamente más baja ($p = 0,03$), un volumen espiratorio forzado en 1 s ($p = 0,04$) y D_{LCO} ($p = 0,01$), y un 47% con patrón ventilatorio restrictivo. Datos que coinciden con este estudio ya que al analizar las alteraciones espirométricas con la clasificación de la disnea, se evidencia que el patrón restrictivo alcanza mayor porcentaje en los grados de disnea mMRC3 ($P: 0.00$).

www.bdigital.ula.ve

CAPITULO V

CONCLUSIONES

Después de haber finalizado la elaboración de la presente investigación, se llegó a las siguientes conclusiones:

1. La espirometría se ha convertido en una herramienta importante en el manejo del paciente en condición post-COVID-19, permitiéndose diagnosticar en este estudio que las alteraciones espirometricas de los pacientes recuperados de neumonía por SARS CoV-2 alcanzaron un 58%, con predominio del patrón espirométrico restrictivo.
2. La PM6Mes una prueba clínica validada que se está utilizando actualmente para clasificar a los pacientes con COVID-19, permitiendo medir la capacidad para el ejercicio, por lo que en esta investigación se implementó en dos tiempos (caminata 1 y caminata 2), observándose que el valor de la media de la mejor caminata fue de 483,24 mt, por debajo de los valores normales de referencia para un adulto sano (500mt); presentándose también en todos los pacientes incremento de las constantes vitales y descenso de la saturación de oxígeno.
3. La disnea fue el síntoma respiratorio persistente más frecuente en los pacientes en condición post-COVID-19, exacerbándose con el esfuerzo físico en la PM6M, prevaleciendo en este estudio el grado de disnea Mmrc1 (46,1%).
4. Los pacientes en condición post-COVID19 que presentaron patrón restrictivo en la espirometría, mostraron una capacidad reducida para realizar la PC6M y en los pacientes con disnea mmrc3 prevaleció un patrón restrictivo en la espirometría.

RECOMENDACIONES

1. Es fundamental realizar el seguimiento a los pacientes con neumonía por COVID 19 y evaluar en estudios posteriores su calidad de vida, por lo que se debe mantener y protocolizar la consulta post-COVID y debe ser monitoreada por un especialista en Neumonología.
2. A todo paciente evaluado en la consulta post-COVID se le deben realizar de rutina las pruebas de función pulmonar para garantizar que no hayan alteraciones que pudieran pasar desapercibidas solo con la cuantificación de las constantes vitales y la evaluación clínica.
3. Diseñar estrategias de rehabilitación respiratoria.
4. Se deben aplicar estrategias que incentiven a los pacientes a acudir a la evaluación después de su alta médica.
5. La alta demanda de los pacientes de la consulta post-COVID-19, exige la dotación y el mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos de espirometría disponibles en el laboratorio de Función Pulmonar.
6. Los pacientes con síntomas persistentes después del COVID-19 deben ser evaluados y tratados en la consulta post-COVID-19, garantizándosele una atención multidisciplinaria.
7. Charlas y recomendaciones 10 minutos antes de la consulta.
8. Detectar predictores de riesgo para fibrosis como: PCR, LDH, tempo de FIO2 administrada y cantidad, antecedentes.

LIMITACIONES

La principal restricción de este trabajo se atribuyó a no disponer de un tiempo estándar para el seguimiento del paciente, ni teníamos información sobre síntomas, función pulmonar y PM6M antes del diagnóstico con COVID-19, lo que repercutió en la determinación precisa de su evolución desde la etapa aguda hasta su reevaluación en la consulta ambulatoria y pudiera inferir en estudios posteriores la calidad de vida del enfermo. La limitación de acceso a los estudios de imágenes pudieron haber sido claves en la predicción precoz de las secuelas (fibrosis pulmonar) en estos pacientes y su correlación con las alteraciones espirométricas, de la PM6M y de la persistencia de sus síntomas. Además, el estudio de las comorbilidades de los pacientes evaluados, pudo haber sido relevante en su asociación con los hallazgos obtenidos en los estudios de función pulmonar. Además de los datos aportados por la espirometría, la implementación de las pruebas de DLCO permitiría obtener más información sobre el funcionamiento de los pulmones y predeciría un pronóstico más preciso en los pacientes recuperados de neumonía por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, A novel coronavirus outbreak of global health concern. TheLancet. 2020. citado 18 mar 2020. Disponible en: URL doi:10.10160140-67362030185-9.
2. Catar. A. Washiom, A. Alvaro-Canot, C. Freitas, Mahamakiler. Pneumonia of unknown etiology in wuhan, China: potential for international spread Disponiblle en: URL <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008>.
3. A. Dilon-thilson. M. dalox-digort, Outbreak of pneumonia of unknown etiology in wuhan China: the mystery and the miracle. J. Med. Virol.2020 citado 18 de mar 2020 9. Disponible en: URL 401–402, <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>.
4. Kat. Sloven.ycoloboradores Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus as an Agent of Emerging and Reemerging Infection. ClinicalMicrobiologyReviews. 2007 [citado 18 mar 2020]. Disponible en: URL 660-694. doi:10.1128/cmr.00023-07.
5. Sociedad Britanica de Neumologia. Recomendaciones de actuación ante la sospecha de infección por virus de alto riesgo DE SEMES-MADRID. Versión 5.2 de Abril de 2018.2.
6. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G., & Gao, A novel coronavirus outbreak of global health concern. TheLancet. 2020. citado 18 mar 2020. Disponible en: URL doi:10.10160140-67362030185-9.
7. American lung association: COVID-19 lo que necesita saber. 2021. www.Lung.org/covid19.com
8. Lux Médica Universidad Autónoma de Aguascalientes, México. ARTÍCULO DE REVISIÓN Fisiopatología de la COVID-19 ISSN: 2007-1655 Periodicidad: Cuatrimestral vol. 16, número 47, 2021. DOI: <https://doi.org/10.33064/47lm20213155>
9. Amplio tropismo celular del SARS-CoV-2 e inmunopatología en tejidos pulmonares por COVID-19 fatal Suzane Ramos da Silva, Enguo Ju, Wen Meng, Alberto E. Paniz Mondolfi, Sanja Dacic, Anthony Green, Clare Bryce, Zachary Grimes, Mary E Fowkes , Emilia M. Sordillo, Carlos Cordon-Cardo,

10. Motta JC, Novoa D, Gómez CC, Moreno J, Vargas L, Pérez J, Millán H, Arango AI. Factores pronósticos en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección por SARS-CoV2 en Bogotá, Colombia. *Biomédica*. 2020; 40(Supl.2):116-30. <https://doi.org/10.7705/biomedica.5764>
11. L. Rossi- S. canabelit. Morro. D [Internet] 2020 [citado 19 mar 2020] 18 (123) Disponible en: URL <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0332-0>
12. Amalia Anés de Contreras FIBROSIS PULMONAR: SECUELA DE LA INFECCION POR COVID-19. *Revista de Bioética Latinoamericana* / 2020 / volumen 25 / Página 135-145/ ISSN: 2244-7482. *Rev Bioet Latinoam* 2020; vol 25: 135-145.
13. Oriol Sibila María Molina-Molina et al: seguimiento clínico post-COVID-19. Sociedad Española De Neumología y Cirugía de tórax (SEPAR). Publicado por El sevier España. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.09.002>
14. Ownsend L, Dowds J, O'Brien K, et al. Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. Published online 2021. doi:10.1513/annalsats.202009-1175oc La importancia de las pruebas de función pulmonar para la COVID persistente.
15. <https://www.mesimedical.com/es>. La prueba de marcha de 6 minutos para evaluar la función respiratoria Post-COVID. Marzo 17, 2021.
16. BBC NEWS Secuelas del coronavirus: los pacientes que siguen sufriendo problemas tras haber superado el covid-19. Brasil. 2021
17. Thomas Sonnwebwer et al. (2020). En Auatria realizaron un estudio denominado: Cardiopulmonary Recovery after COVID-19/Recuperación Cardiopulmonar después de COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo.
18. Matsuo So , Hiroki Kabata , Koichi Fukunaga , Hisato Takagi y Toshiki Kuno : Secuelas pulmonares radiológicas y funcionales del COVID-19: revisión sistemática y metanálisis. Marzo de 2021. Doi: 10.1186 / s12890-021-01463-0.

19. Betty Raman. Mark Philip et al. Medium-term effects of SARS CoV2 infection on multiple vital organs 2021. Pubmed.gov
20. Milos RI, Kifjak D, Heidinger BH, Prayer F, Beer L, Röhrich S, Wassipaul C, Gompelmann D, Prosch H. Morphologische und funktionelle Folgen nach COVID-19-Pneumonie [Morphological and functional sequelae after COVID-19 pneumonia]. *Radiologe*. 2021 Oct;61(10):888-895. German. doi: 10.1007/s00117-021-00905-4. Epub 2021 Sep 16. PMID: 34529126; PMCID: PMC8444509.
21. R. Torres-Castro, L. Vasconcello-Castillo, X. Alsina-Restoy, L. Solis-Navarro, F. Burgos, H. Puppo J. Vilaró Función respiratoria en pacientes post-infección por COVID-19: revisión sistemática y metanálisis. *Neumología* 27 (2021) 328—337. www.journalpulmonology.org.
22. Eksombatchai D, Wongsinin T, Phongnarudech T, Thammavaranucupt K, Amornputtisathaporn N, Sungkanuparph S (2021) Prueba de función pulmonar y caminata de seis minutos en pacientes después de la recuperación de COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo. *PLoS ONE* 16 (9): e0257040. <https://doi.org/10.1371/journal>.
23. Strumiliene E, Zeleckiene I, Bliudzius R, Samuilis A, Zvirblis T, Zablockiene B, Strumila A, Gruslys V, Malinauskiene L, Kasiulevicius V, Jancoriene L. Follow-Up Analysis of Pulmonary Function, Exercise Capacity, Radiological Changes, and Quality of Life Two Months after Recovery from SARS-CoV-2 Pneumonia. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun 3;57(6):568. doi: 10.3390/medicina57060568. PMID: 34204878; PMCID: PMC8229364.
24. Safont B, Tarraso J, Rodriguez-Borja E, Fernández-Fabrellas E, Sancho-Chust JN, Molina V, Lopez-Ramirez C, Lope-Martinez A, Cabanes L, Andreu AL, Herrera S, Lahosa C, Ros JA, Rodriguez-Hermosa JL, Soriano JB, Moret-Tatay I, Carbonell-Asins JA, Mulet A, Signes-Costa J. 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. Epub ahead of print. PMID: 34497426; PMCID: PMC8414844
25. Laura. Marcos et al. COVID-19 y envejecimiento: ¿por qué afecta más a las personas mayores? <https://www.muyinteresante.es/firmas/staff/>.
26. Alessia Fumagalli, · Clementina Misuraca, · Achille Bianchi, · NoemiBorsa · SimoneLimonta, · SvevaMaggiolini, · DanielaRitaBonardi, · Andrea Corsonello, · Mirko Di Rosa, · Luca Soraci, · FabriziaLattanzio, · Daniele Colombo, Función pulmonar en pacientes que sobreviven a neumonía COVID-19.published online: 28 july 2020<https://doi.org/10.1007/s15010-020-01474-9>.
27. Iwasaki et al. Por qué la COVID-19 afecta más a los hombres que a las mujeres. <http://www.aarp.org/espanol/?intcmp=HP-HDR-ESPLOGO-ES>
28. Adriana Pedreáñez et al. The disadvantage of men against COVID-19. Analysis of the influence of sex on the immune response to SARS-CoV-2 infection. *Artículo de Revisión*. Medical and Surgical Sciences 2021 International Journal of Vol 21.
29. Maki Miwa, Mikio Nakajima, Richard H. Kaszynski Shoichiro Hamada, Hitoshi Ando, Estudios de imagen y función pulmonar anormales en sobrevivientes críticos de COVID-19 a los 100 días después del inicio de los síntomas. investigación respiratoria 59 (2021), Disponible en línea en www.sciencedirect.com
30. Dongqing Lv, Xi Chen, Xiaodan Wang, Linghong Mao, JiaoSun, GuixianWu, ZhiLin, RonghaiLin, JiansongYu, XiaomaiWu, YongpoJiang. Función pulmonar de pacientes con neumonía inducida por el nuevo coronavirus de 2019: un estudio de cohorte retrospectivo. Departamento de Medicina Respiratoria, Hospital Taizhou de la Provincia de Zhejiang Afiliado a la Universidad Médica de Wenzhou, Taizhou, China 11 de septiembre de 2020. <http://dx.doi.org/10.21037/apm-20-1688>.
31. S. van der Sar - van der Brugge a, S. Talman a, LJM Boonman - de Winter B, M. de Mol a, E. Hoefman, RW van Etten D, IC De Backer. Función pulmonar y calidad de vida relacionada con la salud después de la

- neumonía COVID-19. Medicina respiratoria 176 (2021) 106272. revista
Página de inicio: <http://www.elsevier.com/locate/rmed>
32. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impacto de la enfermedad por coronavirus 2019 en la función pulmonar en la fase de convalecencia temprana. Respir Res 2020; 21: 163.
33. Jessica González, MD; Iván D. Benítez, MSc; Paola Carmona, BN; Sally Santistevé, BN. Función pulmonar y características radiológicas en supervivientes de COVID-19 crítico Una cohorte prospectiva de 3 meses. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid (JF Bermejo-Martin), Valladolid, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL) (JF Bermejo-Martin), Salamanca, España; la Facultad de Medicina.
34. Arturo Cortés-Telles, Stephanie López-Romero B, Esperanza Figueroa-Hurtado a, Yuri Noemi Pou-Aguilar a, Alyson W. Wong C,D, Kathryn M. Milne C,D, Christopher J. Ryerson C,D, Jordan A. Guenette. Función pulmonar y capacidad funcional en supervivientes de COVID-19 con disnea persistente. Fisiología respiratoria y neurobiología 288 (2021) 103644. www.elsevier.com/locate/resphysiol.
35. Karina Julieta Romo Domínguez et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. Revista Latinoamericana de Infectología. Sección 2. doi: 10.35366/96668

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el Hospital Universitario de los Andes, se pretende realizar un proyecto de investigación titulado **“EVALUACION FUNCIOANAL PULMONAR Y PERSISTENCIA DE SINTOMAS RESPIRATORIOS EN PACIENTES POST-COVID”** en pacientes que estuvieron hospitalizados en la unidad de COVID-19 del IAHULA”

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Se le invita a participar en un estudio de investigación. El estudio está siendo conducido por la Dr. Hector Alejandro Valenzuela, laborando en calidad de Médico Residente en la Especialidad de Neumonología, del IAHULA” bajo la tutoría de la Dra. Yelitza Vega, dicho estudio será financiado por la autora.

Es necesario que usted decida si desea participar o no. Sírvase tomarse un tiempo para llegar a una decisión. Lea cuidadosamente la información que aparece a continuación y hágale al autor cualquier pregunta que usted pueda tener.

Yo, _____, Cedula de Identidad _____, de Nacionalidad _____, Estado Civil _____ y domiciliado en _____, siendo mayor de edad y en uso pleno de mis facultades mentales y libre de toda coacción y violencia alguna, en completo conocimiento de la naturaleza de la investigación, forma, propósito, inconvenientes relacionados con el estudio, **declaro:**

- 1.- Haber sido informado(a) de manera objetiva, clara y sencilla por parte del médico que realiza la investigación de todos los aspectos relacionados con el estudio.
- 2.- Tengo conocimiento claro de que el objetivo fundamental del trabajo.
- 3.- Que los resultados del estudio serán utilizados única y exclusivamente para fines de investigación
- 4.- Que el investigador me ha garantizado confidencialidad relacionada tanto a mi identidad, información relativa a mi persona.
- 5.- Que Cualquier pregunta que tenga en relación con este estudio me será respondida por el investigador del estudio.
- 6.- Que bajo ningún concepto se me ha ofrecido no pretendo recibir algún beneficio de tipo económico producto de mi participación en el referido estudio.
- 7.- Aceptar las condiciones estipuladas en el mismo y autorizo al investigador a la realización del estudio a los fines indicados anteriormente.
- 8.- Reservarme el derecho de revocar esta autorización así como mi participación en el proyecto en cualquier momento que lo decida.

Firma voluntario (a): _____
Nombre y apellido: _____
Cedula de identidad: _____

Firma Investigador: _____
Nombre y apellido: _____
Cedula de identidad: _____

Firma testigo: _____

Firma testigo: _____

ANEXO 2

Instrumento de recolección de datos

EVALUACION FUNCIOANAL PULMONAR Y PERSISTENCIA DE SINTOMAS RESPIRATORIOS EN PACIENTES POST-COVID

REGISTRO DE DATOS

Datos de identificación:

HC _____

Nombres y apellidos _____

Edad _____ Sexo _____

Grado de instrucción:

DATOS DE FUNCION PULMONAR

ESPIROMETRÍA: Tiempo: _____

| | Pre $\beta 2$ | | | Post $\beta 2$ | | | Cambio |
|------------------------|---------------|----------|---|----------------|----------|---|--------|
| | pred | Absoluto | % | pred | absoluto | % | |
| CVF | | | | | | | |
| VEF1 | | | | | | | |
| VEF ₁ / CVF | | | | | | | |
| PEF 25-75 | | | | | | | |

Interpretación:

Patrón normal:

Patrón restrictivo: Leve _____ Moderado _____ Severo _____

Patrón obstructivo: Leve _____ Moderado _____ Severo _____

Patrón Mixto: Leve _____ Moderado _____ Severo _____

DATOS DE LA PMM6

| | FC | FR | SO ₂ | DISNEA | FATIGA | MTS |
|----------|----|----|-----------------|--------|--------|-----|
| Inicio 1 | | | | | | |
| Final 1 | | | | | | |
| Inicio 2 | | | | | | |
| Final 2 | | | | | | |

Mejor caminata: 1 _____ 2 _____

SINTOMAS PERSISTENTES.

| |
|-----------------|
| SINTOMAS |
| Disnea |
| Tos seca |