



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

“Pruebas de función pulmonar en
pacientes recuperados de COVID-19 en el
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias”

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

Wilmer Alejandro Madrid Mejía

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'W. Madrid'.

TUTOR PRINCIPAL

Dra. Laura Graciela Gochicoa Rangel
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Laura Gochicoa'.

A second handwritten signature in black ink, appearing to read 'Laura Gochicoa'.

Ciudad de México, febrero 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria:

A mi esposa, hija
y a mis padres.

Agradecimientos

A todas las personas que pudieron hacer realidad este sueño de poder estudiar fuera de mi país, mis padres mis hermanos mi esposa y mi hija que han sido la fortaleza para continuar preparándome y poder llegar a ser lo que un día soñé.

A todo el personal que labora en el departamento de fisiología respiratoria el Instituto Nacional de enfermedades respiratorias los cuales durante estos tres años sentí que estaba en mi casa, han podido hacer estos duros momentos que pasamos hayan sido inolvidables recuerdos.

A mi tutora por haberme permitido ser parte y pertenecer a este gran equipo (el mejor de Latinoamérica) que se dedican a realizar investigación y pruebas de función pulmonar a los necesitados.

Contenido	Página
1. Resumen	5
2. Introducción	6
3. Planteamiento del problema	9
4. Justificación	10
5. Objetivo e hipótesis	11
6. Material y métodos	12
Criterios inclusión y exclusión	12
Descripción de las pruebas de función pulmonar	13
7. Tamaño de muestra	19
8. Análisis estadístico	21
9. Consideraciones éticas	21
10. Resultados	22
11. Discusión	37
12. Conclusión	40
13. Bibliografía	41
14. Anexos	46

Resumen

Existen pocos estudios longitudinales que miden la función respiratoria en pacientes recuperados de COVID-19, la mayoría son transversales y no muestran la recuperación o si este daño causado por la infección es reversible o no. **Objetivo:** Describir el cambio de la función respiratoria medida por espirometría, difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}), prueba de caminata de 6 minutos (6MWD), presiones inspiratorias (MIP) y espiratorias máximas (MEP) en individuos sobrevivientes de COVID-19. **Métodos:** Se realizó una cohorte prospectiva en el Instituto nacional de enfermedades respiratorias de julio 2021 a junio 2021 en donde se realizaron seguimiento de 70 pacientes, se les realizó un cuestionario de síntomas y pruebas de función pulmonar (espirometría, DL_{CO} , MEP, MIP, 6MWD) a los 3 y 6 meses. **Resultados:** El tiempo entre el inicio de los síntomas y la realización de las pruebas fue, para la primera visita 92 ± 22 días y para la segunda visita fue de 174 ± 37 días. La edad promedio fue de 47.3 ± 12.8 años, el 43% de la población era del sexo femenino, el 57% estuvo bajo ventilación mecánica y el 75% tenían algún grado de sobrepeso. La comorbilidad mas frecuente fue hipertensión arterial en un 18.3%. Fatiga fue el síntoma más común en un 40.8% de los individuos en la primera visita y los únicos que mejoraron fueron la odinofagia y la anosmia. El promedio basal de FEV_1 fue de 2.87 L y mejoró en 65 mL ($p < 0.05$) para la segunda visita, mientras que la FVC mejoró de 120 mL ($p < 0.01$). La DL_{CO} aumentó 1.7 ml/min/mmHg para la segunda visita ($p < 0.001$) mejorando en su porcentaje 6%. En las MIP hubo mejoría significativa a los 6 meses, pero no se encontró mejoría de MEP. La 6MWD mejoró poco, solo aumento de 9.5 metros en relación con la primera visita siendo no clínica ni estadísticamente significativa, el 65% presentó desaturación de oxígeno durante la prueba en la primera visita mientras que en la segunda visita disminuyó en el 46% de los individuos ($p < 0.05$). **Conclusión:** Tras 6 meses de seguimiento posterior a haber presentado COVID, se observaron pequeñas mejoras en el FEV_1 y la FVC y mejoras moderadas en la DL_{CO} , la distancia recorrida no mejoró de forma sustancial. Además, casi la mitad de los participantes manifestaron desaturación de oxígeno y retraso en la recuperación de la frecuencia cardiaca después de caminar, independientemente de que estuvieran intubados.

Introducción

La infección por coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2)¹ tiene manifestaciones biológicas, clínicas y epidemiológicas que lo diferencian de otros coronavirus (SARS-CoV y síndrome respiratorio de oriente medio [MERS-CoV]). Es muy contagioso y ha afectado a muchas más personas en un corto período de tiempo, es por eso que se espera que cause muchas más muertes que sus predecesores, pese a que su letalidad es menor^{2,3}.

Se sabe actualmente que la enfermedad leve: asintomáticos, rinofaringitis y neumonía leve, ocurre en un 81% de los casos; la enfermedad grave; disnea, frecuencia respiratoria (FR) mayor de 29 por minuto, saturación de oxígeno por pulso-oximetría (SpO₂) menor de 94%, cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) menor de 300, y/o infiltrados pulmonares mayor a 50% dentro de las primeras 24 a 48 horas, ocurre en 14% de los casos y la enfermedad crítica: insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o disfunción orgánica múltiple o falla, ocurre en 5% de los casos⁴. De los pacientes críticos, aproximadamente el 50 % fallecen^{4,5} y los sobrevivientes tienen una alta probabilidad de tener secuelas pulmonares⁶.

Los estudios de imagen de los individuos afectados por SARS-CoV-2, SARS-CoV y MERS-CoV, con enfermedad crítica, probablemente mostrarán daño alveolar difuso con formación de membrana hialina, inflamación en las paredes alveolares, descamación de neumocitos y complicación por neumonía bacteriana sobreagregada³. A nivel patológico se ha observado daño alveolar difuso, congestión capilar, edema intersticial, necrosis de neumocitos, membrana hialina, hiperplasia de neumocitos así como atipia reactiva, trombos de plaquetas-fibrina e infiltrado inflamatorio compuesto por macrófagos y linfocitos⁷.

En un estudio de agosto de 2015, se evaluó, inmediatamente después del alta, la función respiratoria de 25 personas que tuvieron SARS en el 2003. Los resultados mostraron una disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}),

y en la espirometría un patrón restrictivo, patrón obstructivo y en 10 casos, ninguno mostró alguna anomalía respiratoria ^{8,9}.

Un estudio publicado por Hui David y col, realizado en pacientes que sobrevivieron al SARS-CoV con un seguimiento de hasta 1 año después del alta hospitalaria, se evidenciaron resultados semejantes a los mencionados en cuanto a las anomalías en las pruebas de función respiratoria (PFR) ^{10,11,12}. Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes presentaron un deterioro persistente de dichas PFR, especialmente manifestadas por una disminución de la DL_{CO} ¹².

La secuela respiratoria más grave del SARS, después de haber recibido rehabilitación es fibrosis pulmonar. En febrero de 2020 se publicó un estudio longitudinal con 15 años de seguimiento de las condiciones pulmonares de pacientes con SARS donde se evaluó la recuperación del daño pulmonar en una cohorte de 78 pacientes, desde agosto de 2003 hasta marzo de 2018. Finalmente, 71 pacientes completaron el seguimiento de 15 años. Se evidenció que el daño intersticial pulmonar en 37% de los pacientes de estos 1,92% tenía patrón obstructivo, 38,46% tenían una DL_{CO} reducida, en general los pacientes tenían un mayor grado de recuperación dentro de los primeros 2 años posteriores a la rehabilitación ^{7,9}.

En cuanto a las pruebas de función pulmonar en pacientes recuperados por la enfermedad causada por SARS-CoV-2 (COVID-19) Xiaoneng Mo y colaboradores, en China, realizaron espirometría, DL_{CO} por el método de respiración única y pletismografía un día previo al alta médica. En total fueron 110 casos dados de alta con una media desde inicio de los síntomas al alta de 27 ±7 días, se incluyeron 24 individuos que habían presentado enfermedad leve, 67 que habían cursado con neumonía y 19 que habían tenido neumonía grave. La DL_{CO} se observó baja en 47% de los pacientes y ésta estaba más disminuida a medida que la neumonía fue catalogada como grave (84% de los pacientes), en la espirometría el 15% tenía anomalías en el FEV₁, la FVC estaba anormal en un 9% y el cociente FEV₁/FVC se encontraba disminuido en el 4.5%, también se encontró disminución en la

capacidad pulmonar total en 25% de los pacientes.

Hasta el momento la mayoría de los estudios de función pulmonar en pacientes post COVID-19 son transversales. Un ensayo clínico realizado en el Hospital General de Hainan y Hospital Central de Huanggang desde el 1 de enero de 2020 hasta el 6 de febrero de 2020, donde a un grupo de recuperados de COVID-19 se les realizó DL_{CO}, espirometría y prueba de caminata de 6 minutos (6MWD) entre otras variables como exámenes de laboratorio, de imagen y cuestionarios de calidad de vida SF16, basal y a las 6 semanas, a un grupo se le realizó como intervención -rehabilitación pulmonar- y otro sin intervención, se les evaluó el cambio en las PFR entre ambos grupos. Se encontró un cambio significativo en mejoría en el grupo que recibió rehabilitación pulmonar en todas las pruebas de función pulmonar, FVC aumentó de una media 1.70 a 2.36 litros, FEV₁ de 1.10 a 1.44 litros, la 6MWD 162.7 metros a 212.2 metros todas con $p < 0.05$, también hubo mejoría en las presiones inspiratorias (MIP) y espiratorias (MEP) máximas cuando se dio rehabilitación ($p < 0.05$).

Existe un estudio más reciente longitudinal en el 2021 realizado en China por Xiaojun Wu en el cual se dio seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses se seguimiento en el cual se estudiaron 83 pacientes aquí se vio mejoría en la DL_{CO} observándose que comparado a los 12 meses con 3 y 6 ya solo a los 12 meses solo 33% de los pacientes tenían DL_{CO} por debajo del 80% del predicho mientras que 55% tenían a los 3 y 54% a los 6 meses por debajo del 80%. La FVC ya para 12 meses solo 11% estaba por debajo del 80% del predicho y los metros caminados mejoraban significativamente hasta los 12 meses llegando a una media de 620 metros comparado con 540 medida a los 3 meses, en este estudio no se reporta la oxigenación de los individuos durante la caminata.

Se sabe muy poco de la función pulmonar a corto, mediano y largo plazo de los pacientes que sobrevivieron a COVID-19, por lo que no se sabe si estas alteraciones serán permanentes o transitorias.

Planteamiento del problema

La enfermedad debida al SARS-CoV-2 es una enfermedad nueva desde su descubrimiento en Wuhan, China a finales del 2019, la cual ha afectado a millones de personas alrededor del mundo, causando alta morbimortalidad. Se sabe muy poco de las secuelas a mediano y largo plazo, y las alteraciones a nivel de la función pulmonar que podrían causar la COVID-19, las cuales podrían ser de gran impacto no solo desde el punto de vista funcional, sino que debido a la gravedad de la patología podría causar discapacidades que hasta el momento desconocemos si son reversibles o no.

Se conoce por estudios patológicos el daño pulmonar generado en los pacientes que cursan con COVID-19, entre otros, daño en la membrana alveolo capilar, lesiones parecidas al SIRA, fenómenos vasculares trombóticos y alteraciones en el transporte de la hemoglobina, siendo la hipoxemia una de las manifestaciones más importantes en estos pacientes, por lo que se ha postulado que los mecanismos son multifactoriales y, como se mencionó previamente, se conocen las secuelas a largo plazo de SARS y MERS, mientras que de la COVID-19 solo existen descripciones transversales y un par de estudios longitudinales en COVID-19 con pocos pacientes, y todos realizados en poblaciones con ancestría y geográficamente diferentes.

Se planteó entonces, realizar un estudio que incluyera un tamaño de muestra mayor, en individuos donde el 100% estuvo hospitalizado -la mitad de ellos graves-, en una ciudad de América Latina localizada a moderada altitud, y donde se realizaron pruebas de mecánica respiratoria, de intercambio de gases y de repuesta al ejercicio. Consideramos que la información reportada en la presente tesis incrementa el conocimiento sobre la evolución de la COVID-19, que ayudará a la toma de decisiones con respecto a la evaluación, tratamiento y pronóstico de los pacientes.

Justificación

Las pruebas de función pulmonar son imprescindibles para la correcta evaluación de cualquier enfermedad pulmonar, nos aportan información muy importante para el seguimiento del paciente con enfermedades que pueden dar como consecuencia secuelas pulmonares a largo plazo, luego de una enfermedad respiratoria aguda. Nos sirven para evaluar la respuesta al tratamiento, la progresión funcional de una enfermedad, el pronóstico y con ello tomar las medidas preventivas, terapéuticas y de rehabilitación pulmonar en las diversas patologías pulmonares.

Este estudio pretende describir la evolución del estado funcional respiratorio de aquellos individuos que sobrevivieron a la COVID-19.

Pregunta de investigación

1. ¿Cuáles son los cambios en las pruebas de función respiratoria de los pacientes sobrevivientes de neumonía por COVID-19 y que fueron hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias a los 3 meses y 6 meses de haber iniciado los síntomas?

Objetivo principal

1. Describir el cambio de la función respiratoria medida por espirometría, DL_{CO}, 6MWD, presiones inspiratorias y espiratorias máximas (MIP y MEP) en individuos sobrevivientes de COVID-19.

Objetivos Particulares

1. Describir el cambio en la mecánica respiratoria medida por espirometría y por MIP y MEP, en pacientes recuperados de COVID-19 a los 3 meses y a los 6 meses de haber iniciado los síntomas.
2. Describir el cambio en el intercambio de gases medido por DL_{CO} y por la presencia de desaturación de oxígeno durante la 6MWD, en pacientes recuperados de COVID-19 medidos a los 3 meses y a los 6 meses de haber iniciado los síntomas.
3. Describir el cambio de los metros caminados y la recuperación cardíaca durante la 6MWD en pacientes recuperados de COVID-19 a los 3 meses y a los 6 meses de haber iniciado los síntomas.
4. Describir los cambios en los síntomas respiratorios a los 3 meses y 6 meses de haber iniciado los síntomas.
5. Comparar las PFR entre aquellos sujetos que cursaron con enfermedad leve-moderada vs. los que cursaron con enfermedad grave

Hipótesis

Existe mejoría significativa en las pruebas de función pulmonar (espirometría, DL_{CO}, 6MWD, MIP y MEP) en pacientes recuperados de COVID-19 a 6 meses de haber sido dados de alta.

Métodos

Diseño

Estudio de cohorte prospectivo-longitudinal de tipo observacional.

Lugar de estudio

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) durante junio 2020 a mayo 2021.

Sujetos de estudio

Se invitaron a participar hombres y mujeres mayores de 18 años de edad, con antecedente de haber cursado con COVID-19, y que requirieron hospitalización por neumonía en el INER. Los pacientes fueron diagnosticado por reacción de cadena de polimerasa para SARS-CoV-2. Aquellos que aceptaron participar se les pidió que llenaran la hoja de consentimiento informado y que respondieran un cuestionario de salud. El protocolo fue revisado y autorizado por el Comité de Ética y de ética en investigación del INER siguiendo las recomendaciones internacionales y de acuerdo a la Ley Mexicana de Salud con número de aprobación C16-20.

Criterios de Inclusión:

- Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad
- Antecedente de diagnóstico de COVID-19 por PCR en tiempo real para SARS-CoV-2.
- Que hayan estado hospitalizados en el INER

Criterios de Exclusión:

- Incapacidad para realizar todas las pruebas de función pulmonar.
- Malformaciones faciales que impidan el uso del equipo de medición de función pulmonar.
- Dificultad respiratoria grave que requiera oxígeno continuo sin posibilidad de retiro temporal.
- Enfermedad cardiovascular descompensada
- Deformidad de caja torácica.
- Infección respiratoria en los últimos 14 días.
- Presencia de traqueostomía
- Presencia de sello pleural

Criterios de eliminación:

- Sujetos que no lograran realizar por lo menos una de las pruebas de función respiratoria o decidieran retirarse del estudio.

Descripción general del estudio

Se invitaron a participar individuos sobrevivientes de COVID-19 que habían sido hospitalizados en el INER para acudir al Departamento de Fisiología Respiratoria a los ± 3 meses y a los ± 6 meses de haber iniciado los síntomas.

Aquellos que aceptaron participar se les citó a la primera visita (3 meses posterior al alta médica) y se les pidió que llenaran un cuestionario de síntomas (anexo 1) y que firmaran el consentimiento informado, posteriormente se realizaron las mediciones antropométricas de peso y talla y se procedió a la realización de las pruebas de función pulmonar en el siguiente orden.

- Espirometría forzada con broncodilatador
- Difusión pulmonar de monóxido de carbono.
- Presiones inspiratorias y espiratorias máximas.
- Prueba de caminata de 6 minutos.

En la segunda visita se repitió el cuestionario de síntomas y las pruebas de función pulmonar que se realizaron en la primera visita.

Antropometría:

Peso: Antes de iniciar la medición se verificó que las básculas (marca seca) estuvieran ubicadas en una superficie plana y firme (piso, etc.) Se les pedía a las personas que se descalzaran antes de subir a la báscula con ropa ligera y sin objetos pesados que pudieran alterar el peso (llaves, bolsas, etc.).

- Para la medición se verificó que la báscula estuviera en ceros (00).
- La persona se colocó en la parte central de la báscula, de espaldas a la pared y en posición de firmes, con los pies con los talones juntos y las puntas ligeramente separadas, los brazos paralelos al eje del cuerpo y sin movimiento sin recargarse en la pared.
- La persona que realizaba la medición estuvo parado frente a la pantalla en que aparecen los números que registran el peso, cuando la pantalla dejaba de parpadear se registraba el dato observado en kilogramos y gramos. Por ejemplo: 47.00 kg, 49.50 kg.

Talla: La medición de la talla se realizó con el sujeto de pie utilizando un estadímetro de pared marca seca, el cual consta de una cinta métrica de metal flexible con 2 m de longitud y de una escuadra móvil con un ángulo de 90°.

El estadímetro se colocó en una pared plana y vertical (que formaba un ángulo de 90° con el piso).

Antes de iniciar la medición se pedía a la persona que se descalzara y se quitara cualquier objeto que tuviera en la cabeza, como gorros, pasadores, moños, peinados altos, trenzas, etc., ya que éstos pueden modificar los datos observados y dificultar el registro de la talla.

- La talla se midió de pie, en posición de firmes, de espaldas a la pared, los talones, pantorrillas, glúteos, espalda y cabeza totalmente recargados en la pared. Verificando que la línea media del cuerpo coincidiera con la línea media de la cinta del estadímetro.

- La persona que realizó la medición se colocó del lado izquierdo del sujeto y con su mano izquierda controlando la cabeza y orientándola hacia el plano de Frankffort; con su mano derecha controlaba la pieza móvil de manera vertical a la cinta métrica, hasta tocar la parte coronal de la cabeza formando un ángulo de 90°.
- Se registró el dato observado al milímetro (0.1 cm) más cercano. Por ejemplo: 152.3 cm.

Pruebas de función respiratoria:

Las PFR se realizaron bajo los estándares internacionales publicados por la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Europea Respiratoria (ATS/ERS).

Verificando que cada una de ellas cumpliera con criterios de aceptabilidad y repetibilidad. Para el análisis solo se tomaron las pruebas que cumplían con calidad A y B.

Espirometría¹⁵:

Previa calibración y desinfección del equipo de medición, lavado de manos del participante y del técnico que realizaba la prueba, así como utilizando el equipo completo de protección personal, el estudio de espirometría se realizó bajo el siguiente procedimiento:

- Confirmando la posición correcta del paciente, la cabeza ligeramente elevada y explicando que la posición debía mantenerse durante todo el esfuerzo espiratorio.
- Se colocó la boquilla sujetando con los dientes y sellando con los labios y sin obstruir con la lengua.
- Se utilizó pinza nasal, para evitar que el paciente volviera a inhalar por la nariz durante la maniobra, también se usó un filtro o boquilla nueva con cada paciente.
- Se indicó al paciente realizar inspiración rápida y máxima, <1 segundo, hasta llegar a capacidad pulmonar total realizando una exhalación explosiva (con máximo esfuerzo) y vigorosamente (“siga soplando”, “mantenga el esfuerzo”, etc.) hasta que se alcanzaba el criterio de terminación (meseta de un segundo

sin incremento de volumen en la curva volumen tiempo o hubiera soplado por 15 segundos o el individuo no pudiera seguir exhalando

- Se finalizó con una inspiración máxima, rápida y completa, hasta llegar nuevamente a capacidad pulmonar total.
- En caso de una maniobra fallida, se repitieron las instrucciones y la demostración de la prueba.
- Se completó un mínimo de tres buenos esfuerzos que reúnan criterios de aceptabilidad, para ello generalmente no se necesitó realizar más de ocho maniobras.
- Posteriormente se evaluaron los criterios de repetibilidad.
- Y se reportaron el valor más elevado de FEV₁ y FVC aunque vinieran de maniobras diferentes.

DL_{CO}¹⁶:

Previa calibración y desinfección del equipo de medición, lavado de manos del participante y del técnico que realizaba la prueba, así como utilizando el equipo completo de protección personal, el estudio de DL_{CO} se realizó bajo el siguiente procedimiento:

- Colocando al sujeto en la posición correcta, sentado, con los dos pies apoyados en el suelo, con el tronco erguido y la cabeza ligeramente elevada; durante toda la maniobra.
- Se colocó adecuadamente la boquilla (boquilla nueva con filtro con cada paciente) y la pinza nasal.
- Se realizaron de dos a tres respiraciones en volumen corriente.
- Desde el nivel de capacidad funcional residual (al final de una espiración normal), se indicaba que realizara una espiración máxima, hasta alcanzar una meseta de un segundo al llegar a volumen residual (maniobra de volumen de reserva espiratoria). Al llegar a volumen residual se activaban las válvulas.
- Se estimulaba al paciente a realizar una inspiración máxima y rápida (menos de 3 segundos), en la cual debía alcanzar más del 90% de su capacidad vital (VC) con un mínimo de hasta 85%.

- Se mantenía el período de apnea durante 10 segundos, teniendo precaución de que no hubiera fugas o maniobra de Valsalva durante la apnea.
- Se instruía al sujeto a realizar una espiración máxima, pero de manera lenta y relajada, mayor a 4 segundos.
- En caso de una maniobra fallida se repetían las instrucciones y la demostración si era necesario.
- El tiempo entre maniobras fue de al menos 4 minutos.
- Se realizaron un mínimo de dos esfuerzos que reunían criterios de aceptabilidad.
- Se buscó repetibilidad.
- Lo máximo de maniobras fueron hasta cinco para obtener un mínimo de dos que sean aceptables y repetibles.
- Se reportaba el promedio de las maniobras aceptables.

Presiones inspiratorias y espiratorias máximas¹⁸:

Previa calibración y desinfección del equipo de medición, lavado de manos del participante y del técnico que realizaba la prueba, así como utilizando el equipo completo de protección personal, el estudio de medición de las presiones respiratoria máximas se realizó bajo el siguiente procedimiento:

MIP

1. Se solicitaba al paciente que exhalara suave, pero completamente (con el fin de llegar a volumen residual) y que luego inhalara tan fuerte y rápido como le fuera posible, en una boquilla tipo buceo con filtro.
2. La duración de la presión máxima alcanzada debía ser idealmente de 1.5 segundos.
3. El paciente realizó la maniobra sentado en una silla sin ruedas, con los pies apoyados en el piso y con el cuerpo en posición erguida.
4. El pico de presión puede ser más alto que la presión de un segundo sostenido, pero se considera que es menos reproducible por lo que se prefirió el promedio de la presión máxima registrada durante un segundo.

5. El individuo fue estimulado para que lo hiciera con toda la fuerza posible obteniendo tres intentos reproducibles (menos de 10% de diferencia entre los dos de mayor valor de un máximo de ocho y mínimo de cinco intentos).
6. Permitimos que el paciente descansara 60 segundos entre un intento y otro.
7. Se reportó la medición más alta.

MEP

1. Solicitamos al paciente que inhalara profundo y completamente (con el fin de llegar a capacidad pulmonar total) y luego que exhalara fuerte y rápido como le fuera posible.
2. El individuo fue estimulado para que lo hiciera con toda la fuerza y se aseguró que no se presentaran fugas.
3. La duración de la presión máxima alcanzada debía ser idealmente de 1.5 segundos para poder obtener el promedio de medición durante un segundo.
4. Se obtuvieron 3 resultados con menos del 10% de diferencia entre los dos de mayor valor de un máximo de ocho.
5. Permitimos que el paciente descansara 60 segundos entre un intento y otro.
6. Se reportó la medición más alta.

Prueba de Caminata de 6 minutos¹⁷:

La prueba de Caminata de 6 minutos se realizó bajo el siguiente procedimiento:

1. Calculando y registrando la frecuencia cardíaca máxima esperada con la fórmula (220-edad del paciente).
2. Se midió la presión arterial y se registraron los valores basales.
3. Se solicitó al paciente que permaneciera en posición sedente al menos 15 minutos antes de la prueba.
4. Se colocaba el oxímetro de pulso para el registro la SpO₂ y la frecuencia cardíaca (FC) en reposo y se registraban los valores basales
5. Se verificó que el contador de vueltas se encontrara en cero y el cronómetro programado para seis minutos.

6. Explicamos al paciente en qué consistía la Escala de Borg y se registraba el valor basal y leímos textualmente las instrucciones al paciente: “El objetivo de esta prueba es caminar tanto como sea posible durante 6 minutos. Usted va a caminar de ida y de regreso en este pasillo tantas veces como le sea posible en seis minutos. Yo le avisaré el paso de cada minuto y después, al minuto 6, le pediré que se detenga donde se encuentre. Seis minutos es un tiempo largo para caminar, así que usted estará esforzándose. Le está permitido caminar más lento, detenerse y descansar si es necesario, pero por favor vuelva a caminar tan pronto como le sea posible. Usted va a caminar de un cono al otro sin detenerse, debe dar la vuelta rápidamente para continuar con su caminata. Yo le voy a mostrar cómo lo debe hacer, por favor observe cómo doy la vuelta sin detenerme y sin dudar.”
7. Hicimos una demostración dando la vuelta empezando en la línea de inicio.
8. Continuamos leyendo: “Recuerde que el objetivo es caminar tanto como sea posible durante 6 minutos, pero no corra o trote. Cuando el tiempo haya transcurrido le pediré que se detenga. Quiero que se detenga justo donde se encuentre y yo iré por usted. ¿Tiene alguna duda?”
9. Se registraron los valores de SpO2 y FC en cada vuelta y al final de la prueba, al minuto y a los 3 y 5 minutos; al igual que la escala de Borg para disnea y fatiga.
10. La prueba se realizó en dos ocasiones y se reportó la que hubiera mostrado más metros caminados.

Tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño de muestra se tomó como base un único estudio longitudinal que se había realizado al inicio del protocolo en recuperados de COVID-19 mediante la fórmula de diferencias de medias, utilizando el cambio de metros caminados entre dos mediciones (media 1=168, desviación estándar 1=72, media 2=212, desviación estándar 2=82.5). Se utilizó el programa G*Power para hacer el

calculo de tamaño de muestra: para medias pareadas considerando un poder de 0.80 y un error alfa de 0.05 dio un total de 21 sujetos a investigar, tomando en cuenta una pérdida del 20% el tamaño de muestra fue de un mínimo de 25 individuos para el estudio. Considerando que se estaban evaluando tres parámetros funcionales (mecánica respiratoria, intercambio de gases y prueba de ejercicio) se decidió reclutar un total de 75 individuos.

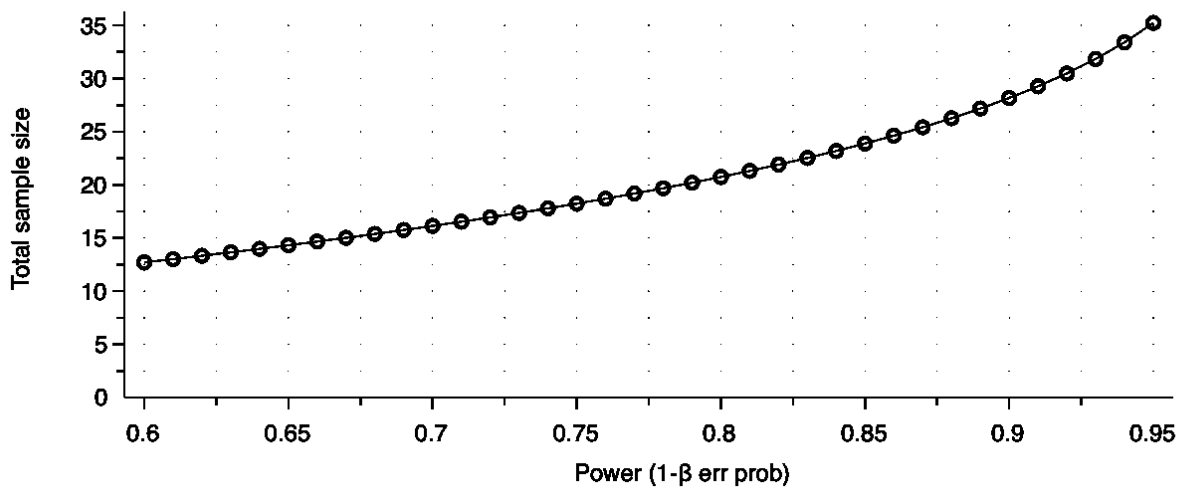
$$n_1 = \frac{\left(\sigma_1^2 + \frac{\sigma_2^2}{k}\right) (z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

t tests - Means: Difference between two dependent means (matched pairs)

Analysis: A priori: Compute required sample size
Input: Tail(s) = One
 Effect size dz = 0.5656737
 α err prob = 0.05
 Power (1-β err prob) = 0.8
Output: Noncentrality parameter δ = 2.5922425
 Critical t = 1.7247182
 Df = 20
 Total sample size = 21
 Actual power = 0.8045900

t tests - Means: Difference between two dependent means (matched pairs)

Tail(s) = One. α err prob = 0.05. Effect size dz = 0.565674



Análisis Estadístico

Las características generales de la población se describen en medias y desviaciones estándar (DE) o medianas y percentil 25-75 según su distribución. Las comparaciones entre la primera y la segunda visita se realizaron de la siguiente manera: las variables continuas fueron analizadas con la prueba t de Student, para muestras pareadas, y las categóricas con la prueba de McNemar.

Se utilizaron modelos con análisis multinivel para identificar si existía mejoría o no en las principales variables del estudio en el tiempo: volúmenes pulmonares forzados (FEV₁ y FVC), DL_{CO}, 6MWD, SpO₂ basal, nadir y final durante la 6MWD, MIP-MEP y síntomas clínicos).

El cambio en las variables funcionales durante el seguimiento se ajustó al tiempo de seguimiento en meses, que no fue idéntico en todos los participantes.

La captura de datos se realizó en el programa RedCap®, el procesamiento y análisis de los datos con el programa STATA v.16.

Consideraciones éticas

El estudio se apega a los principios de la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos. Todas las valoraciones clínicas y los estudios realizados fueron gratuitos y en general formaron parte del seguimiento habitual en este tipo de pacientes. El estudio fue aprobado por el comité de investigación y el comité de ética en investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias mediante el número C16-20. (anexo 2)

Resultados

En la figura 1 se muestra el flujograma de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio. El promedio \pm desviación estándar de edad fue de 47.3 ± 12.8 años, el 43% de la población era del sexo femenino, un 57% de los pacientes estuvo bajo ventilación mecánica invasiva (VMI) y el 75% de los participantes tenían algún grado de sobrepeso (mediana de IMC $28.1 (26,30.5)$ kg/m²).

El tiempo entre el inicio de los síntomas y la realización de las pruebas fue, para la primera visita 92 ± 22 días, y para la segunda visita fue de 174 ± 37 días. (cuadro 1)

La comorbilidad más frecuente encontrada fue la hipertensión arterial presente en el 18.3% de la población, seguido por diabetes mellitus 16.9%, y en tercer lugar alguna enfermedad pulmonar en 9.8%. (cuadro 2)

Con respecto a los síntomas respiratorios, en la primera visita la fatiga fue el síntoma más frecuente con 40.8%, seguido por mialgias en 33.8%, y odinofagia en 29.5%. Al sexto mes los síntomas mejoraron en cuanto a porcentaje, pero las únicas que fueron estadísticamente significativas fue la odinofagia la cual cambió a 9.6% y la anosmia en 4.2% ($p < 0.05$). (cuadro 3)

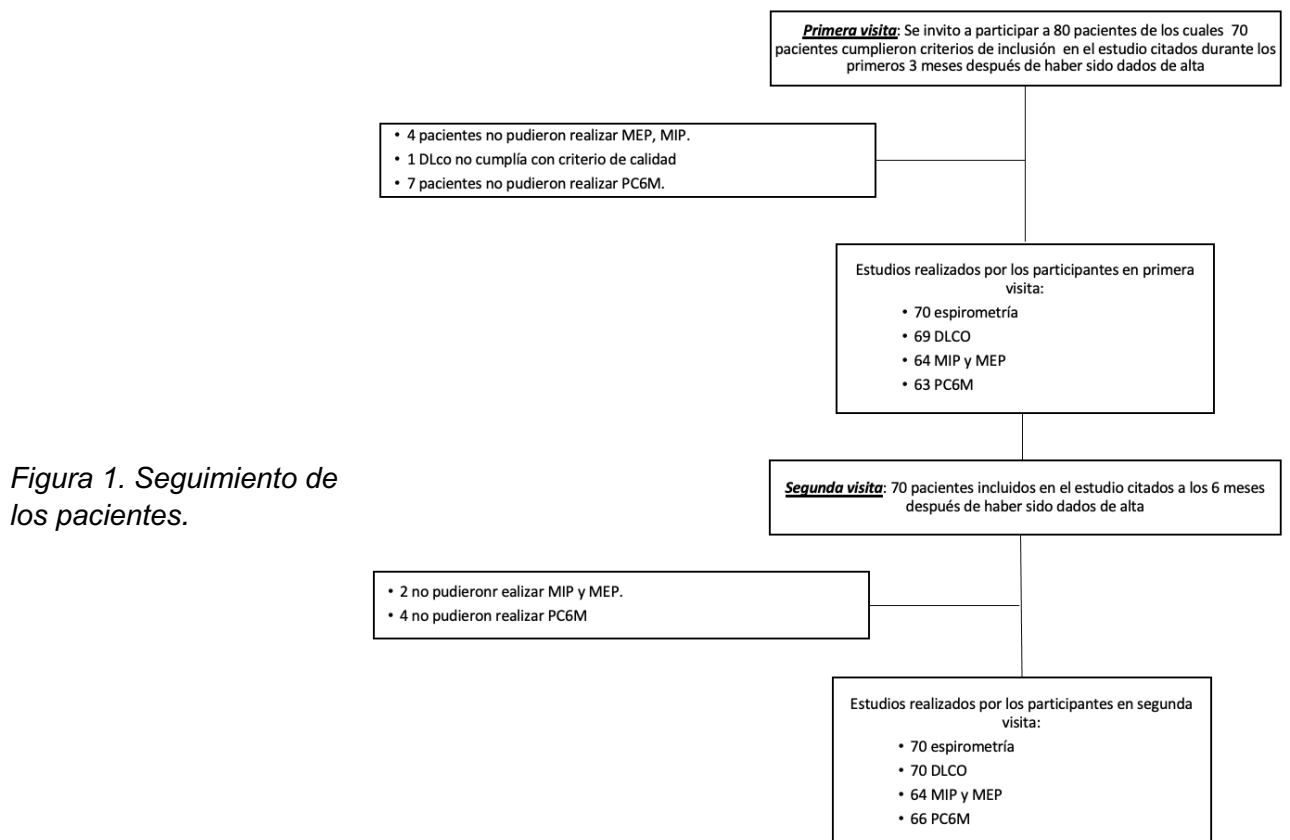


Figura 1. Seguimiento de los pacientes.

Cuadro 1. Características generales de los pacientes n=70

Edad, años	47.3 ± 12.8
Talla, cm	161.8 ± 8.6
Peso, kg	74.6 ± 13.4
Sexo (masculino)	40 (57%)
VMI	40 (57%)
IMC, kg/m ²	28.4 ± 3.8
FEV ₁ , L	2.9 ± 0.69
FVC, L	3.5 ± 0.9
DL _{co} , pp	92.2 ± 18.3
MIP cmH ₂ O	92.9 ± 25.8
MEP cmH ₂ O	108.1 ± 33.6
6MWD, pp	92 ± 20

**Datos se muestran en media y desviación estándar. pp=porcentaje predicho
VMI: ventilación mecánica invasiva, IMC: índice de masa corporal, FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FVC: capacidad vital forzada, DL_{co}: capacidad de difusión de monóxido de carbono, MIP: presiones inspiratorias máximas, MEP: presiones espiratorias máximas, 6MWD: prueba de caminata de 6 minutos.*

Cuadro 2. Comorbilidades y antecedentes de los pacientes estudiados. n=70. Los resultados se muestran en n(%)

Tabaquismo	5 (7%)
Vapeo	0%
Cardiopatía isquémica	3 (4%)
HTA	13 (18.3%)
Antecedente de enfermedad pulmonar (no específica)	7 (9.8%)
Asma	2 (2.8%)
EPOC	1 (1.4%)
Bronquitis	1 (1.4%)
HAP	1 (1.4%)
DM	12 (16.9%)
Tiroides	4 (5.6%)
ERGE	12 (16.9%)
Hepatopatía	1 (1.4%)
Neurológica	1 (1.4%)

VIH	2 (2.8%)
-----	----------

Datos se muestran en numero total y porcentaje.
HTA: hipertensión arterial, EPOC: enfermedad obstructiva crónica, HAP: hipertensión arterial pulmonar, ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico, DM: diabetes mellitus, VIH: Virus de inmunodeficiencia adquirida.

Cuadro 3. Síntomas a los 3 y 6 meses. n=70. Los resultados se muestran en n(%).

	3 meses (n)%	6 meses (n)%
Tos	9(13%)	6 (8.4%)
Fatiga	28 (40%)	17 (23.9%)
Odinofagia*	20 (28.5%)	6 (9.6%)
Anosmia*	11 (15.9%)	3 (4.2%)
Alteración del gusto	6 (8.4%)	2 (2.8%)
Cefalea	8 (12.6%)	6 (8.4%)
Disnea	7 (11.2%)	6 (8.4%)
Diarrea	3 (4.2%)	3 (4.2%)
Conjuntivitis	6 (8.4%)	3 (4.2%)
Mialgias	23 (33.8%)	14 (21.1%)

Los datos se muestran en porcentaje, se utilizó prueba de McNemar para las variables categóricas tomando *p<0.05

En cuanto a la función pulmonar el promedio del FEV₁ en la primera visita fue de 2.87 litros, y a los 6 meses de 2.98 litros con un cambio en 65 mililitros (p<0.05). (cuadro 4) La FVC paso de 3.54 litros a 3.67 litros con cambio de 120 mililitros (p<0.01). Los cambios por mes de seguimiento de las pruebas fueron; FEV₁: +23 ml (IC 95%: 3,2-43,2 P = 0,02), FVC: +45 ml (IC 95%: 20-70, P = 0,0006). El porcentaje de predicho se mantuvo con una media del 90% en ambas visitas mejorando un 3.2% (p<0.001). En la primera y segunda visita el 14% se encontraba con FVC por debajo del 80% el cual no se modifico. (cuadro 4, figura 2 y 3)

La DL_{CO} aumentó 1.7 ml/min/mmHg entre las dos visitas (p<0.001) mejorando en 6% su porcentaje en predicho, de sujetos que presentaban una DL_{CO} por debajo del 80% del

predicho en la primera visita fueron 20 (28%) y disminuyó a 11 (15.7%) de los sujetos en la segunda visita ($p < 0.05$). La ventilación alveolar tuvo diferencias significativas entre la primera visita 101 ± 17.2 % del predicho y 100.5 ± 17 % en la segunda visita. (figura 4) La prueba de caminata de 6 minutos mejoró 9.5 metros entre la primera visita y la segunda, siendo no estadísticamente significativa, el 65% de los individuos presentó desaturación durante la prueba en la primera visita y el 46% en la segunda ($p < 0.05$). Se compararon a los pacientes que se estuvieron bajo ventilación mecánica, no hubo diferencias entre los metros caminados, Borg de disnea y fatiga, saturación mínima ni la frecuencia basal ni final entre grupos. Se observa que los pacientes al minuto tenían una frecuencia de recuperación cardiaca mayor a 15 latidos por minuto. (cuadro 4, 5, figura 7)

Cuadro 4. Pruebas de función pulmonar. Los resultados se muestran en media \pm desviación estándar.

	Visita 1	Visita 2	IC 95%	Cambio	P
FEV ₁ , L	2.9 \pm 0.69	2.98 \pm 0.61	0.115 a 0.014	0.065	0.01
FEV ₁ , pp	90.8 \pm 12.4	93.1 \pm 13	1.06 a 4.4	2.7	0.01
FVC, L	3.5 \pm 0.9	3.67 \pm 0.103	0.185 a .054	0.12	0.0005
FVC, PP	90.4 \pm 12.6	93.6 \pm 13	2.3 a 6.1	4.2	0.005
FVC < LIN, N(%)	10(14.2)	11(15)			
DL _{co} , pp	92.2 \pm 18.3	97.4 \pm 15.5	-8.8 a 3.13	6	0.0001
DL _{co} , ml/min/mmHg	29.1 \pm 8.3	30.9 \pm 7.8	0.8 a 2.72	1.7	0.0004
VA, L	5.42 \pm 1.24	5.39 \pm 1.19		-0.010	
VA, pp	101.3 \pm 17.2	100.5 \pm 17		0.4	
DL _{co} < LIN	20 (28)	11 (15.7)			<0.05
MIP, cmH ₂ O	92.9 \pm 25.8	102 \pm 25.7	5.5 a 13.4	9.5	0.0001

MIP, pp	93.3 ± 23.4	102.9 ± 24.8	12	<0.001	
MEP, cmH2O	108.1 ± 33.7	112.8 ± 40.4	-2.34 a 13.86	5.7	0.16
MEP, pp	50.3 ± 15	51.6 ± 15.9	8.6	<0.05	
MIP<LIN	14(20)	9(13)			
MEP<LIN	65(92)	63(90)			
6MWD, pp	92.0 ± 20.2	94.1 ± 19.5	0.60 a 5.7	2.55	0.11
FC final	122.3 ± 18.5	109.1 ± 2.9	6.8 a 19.57	13.1	0.0001
Disnea final (BORG)	1.37 ± 1.36	1 ± 1.2	-0.04 a 0.64	0.3	0.08
Fatiga (BORG)	2.3 ± 2.3	1.8 ± 2.5	0.5		0.09
6MWD <LIN	19(27)	20 (28.6)			
Saturación <85% o 4% del basal	46(65)	32 (46)			<0.05
Nadir de saturación 6MWD	86.8(4.1)	87.9 (4.85)			
Recuperación cardiaca final 6MWD	21(33)	30 (46)			

Las variables continuas fueron analizadas con la prueba t de Student, para muestras pareadas, y las categóricas con la prueba de McNemar. FEV1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo), FVC (capacidad vital forzada), pp (porcentaje predicho), LIN (límite inferior de normalidad), DL_{CO} (capacidad de difusión de monóxido de carbono), VA (ventilación alveolar), MIP (presión inspiratoria máxima), MEP (presión espiratoria máxima), FC (frecuencia cardíaca), 6MWD (prueba de caminata de 6 minutos)

Cuadro 5. Comparación de la prueba de caminata 6 minutos.

	No intubado n=29	Intubado n=40
Metros 6MWD	549.5 ± 87.6	504.1 ± 114.1
Saturación mínima	87.1 ± 3.8	86.7 ± 4.4
Saturación basal	92.3 ± 1.5	92.6 ± 2.3
Desaturación <88% en 6MWD	24%	40%
Desaturación 4% en 6MWD	23%	30%
Saturación final	88.9 ± 4	89 ± 3.5
Disnea final	1.6 ± 1.5	1.2 ± 1.2
Disnea inicial	0.14 ± 0.2	0.3 ± 0.5
FC basal	83.6 ± 13.8	83.9 ± 13.2

FC final	124.9 ± 18.9	118.6 ± 18.5
Saturación final	88.9 ± 0.769	89 ± 0.59
<i>6MWD (prueba de caminata 6 minutos), ninguna fue significativa entre grupos. FC (frecuencia cardíaca)</i>		

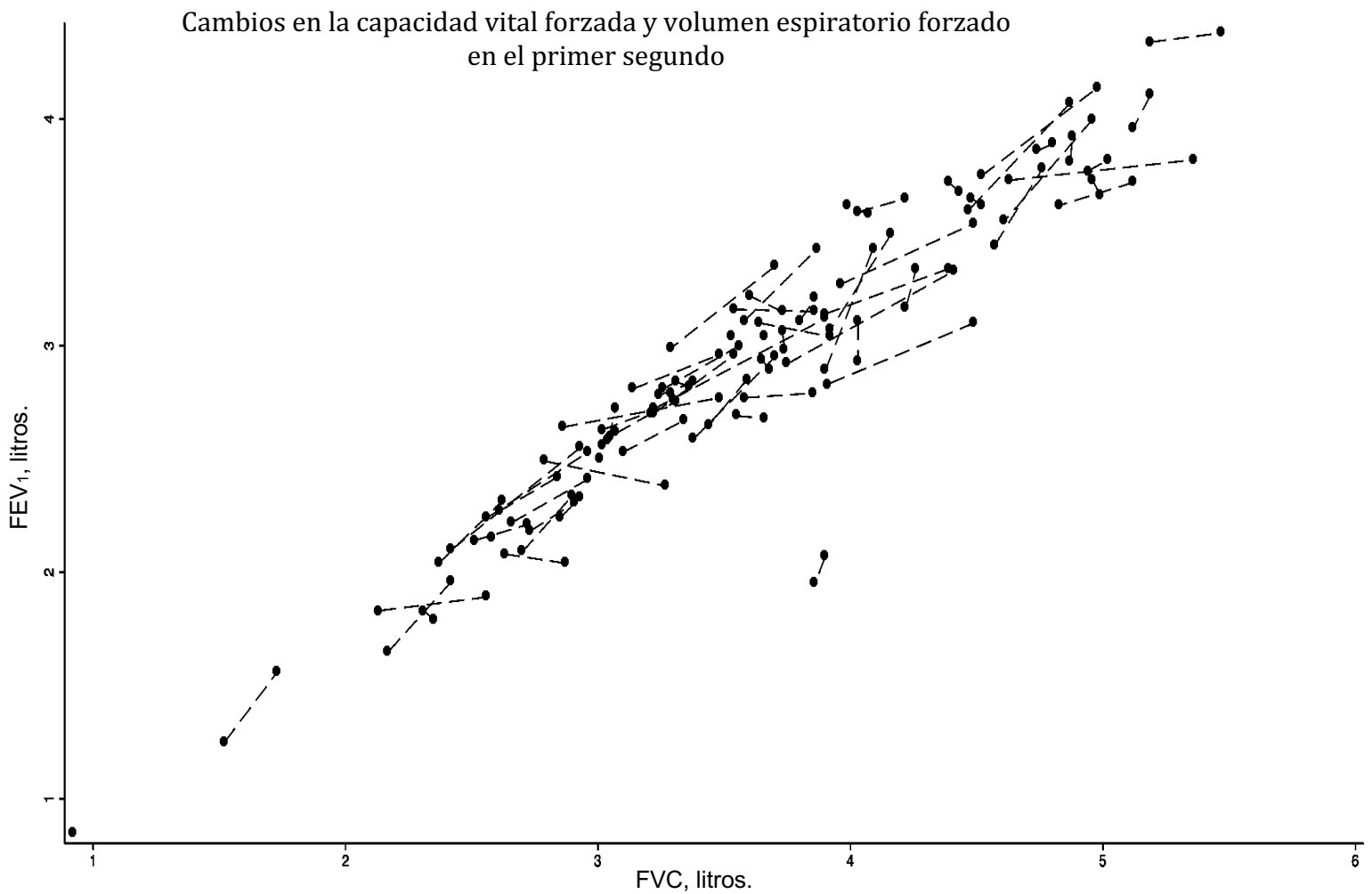


Figura 2. Cambios en el volumen espiratorio forzado (FEV_1) y la capacidad vital forzada (FVC) por paciente.

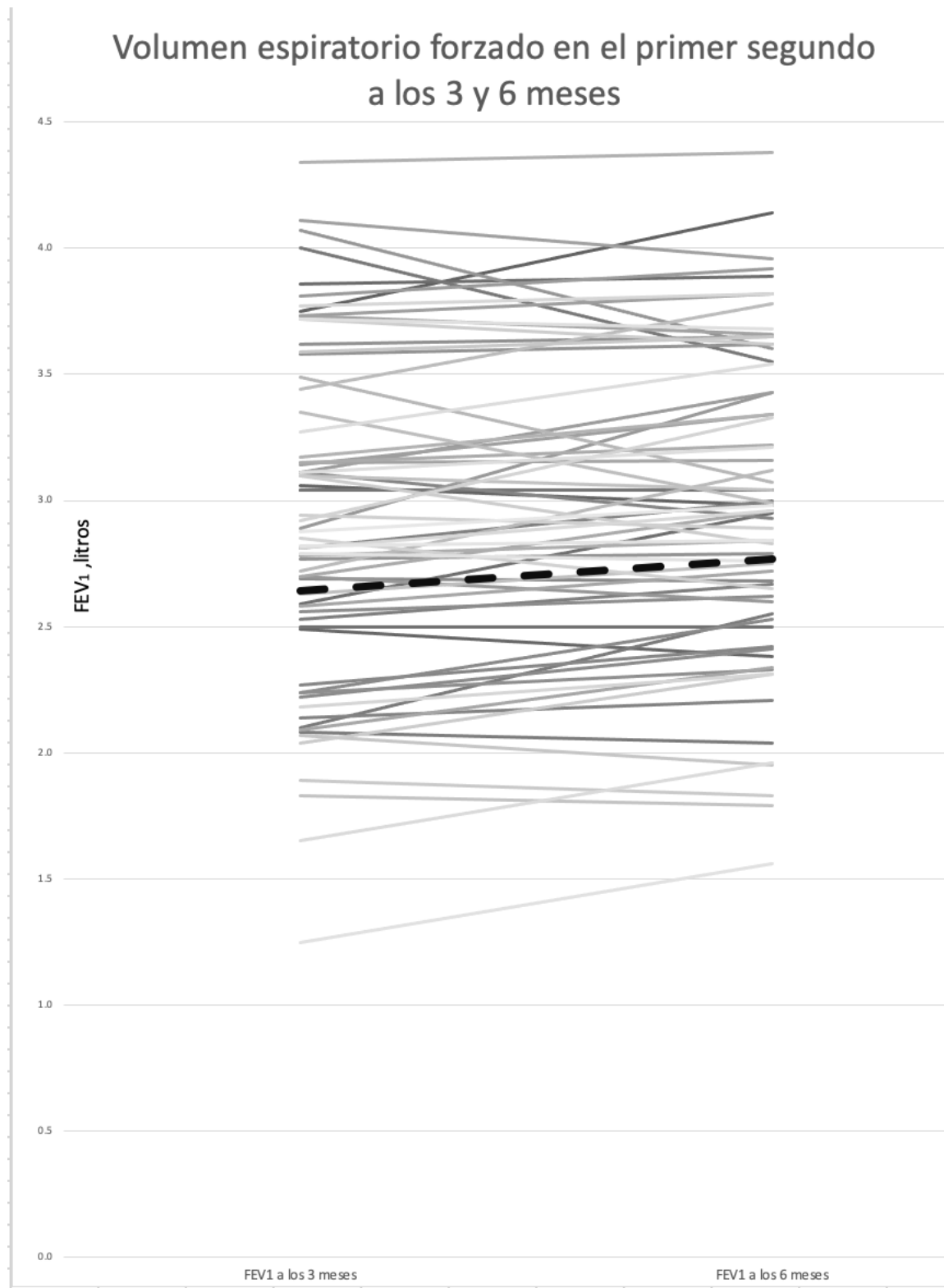
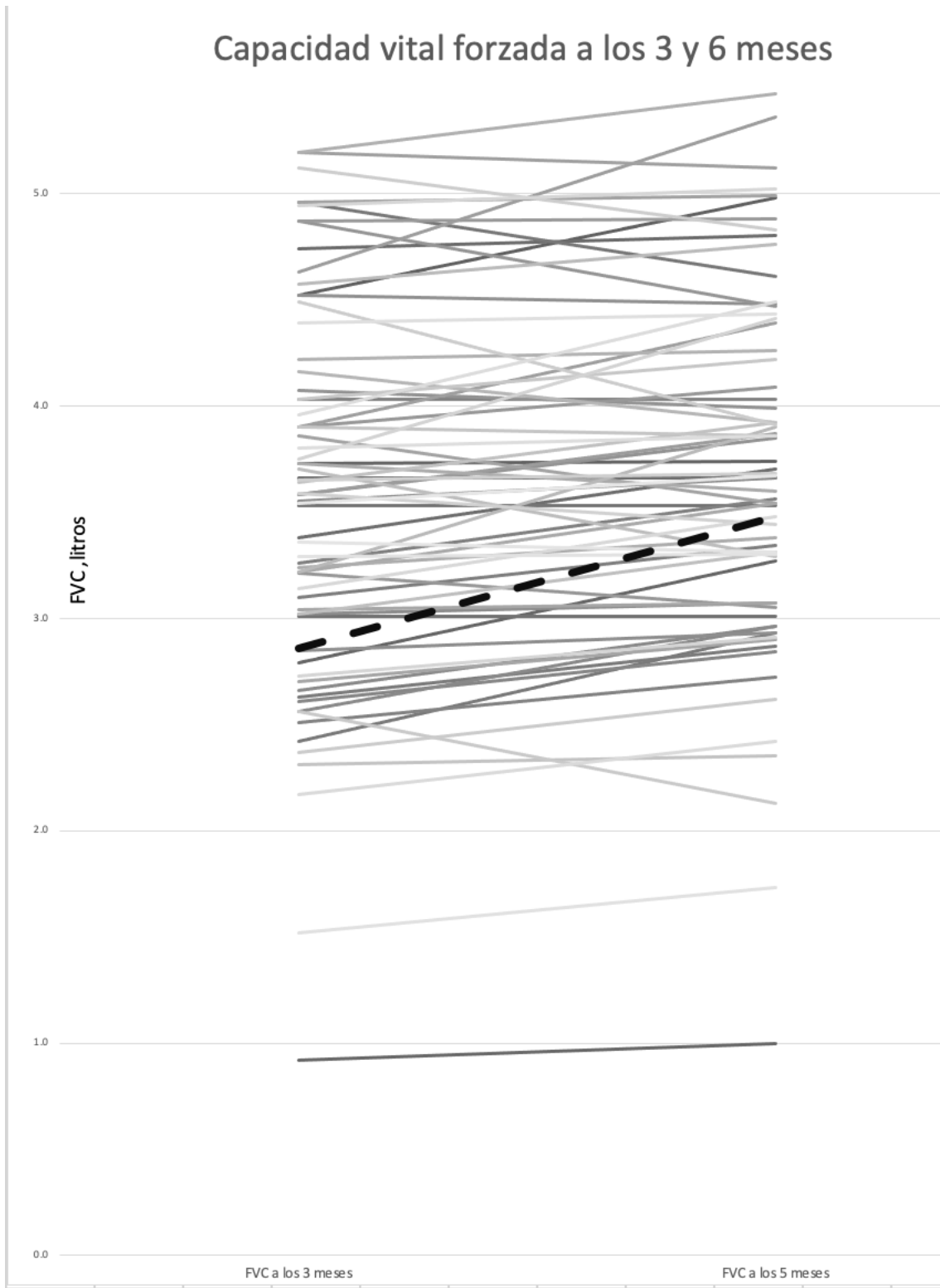


Figura 3a. cambio volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV_1) individual de 3 a 6 meses.



3b. Cambio capacidad vital forzada (FVC) por persona a los 3 y 6 meses.

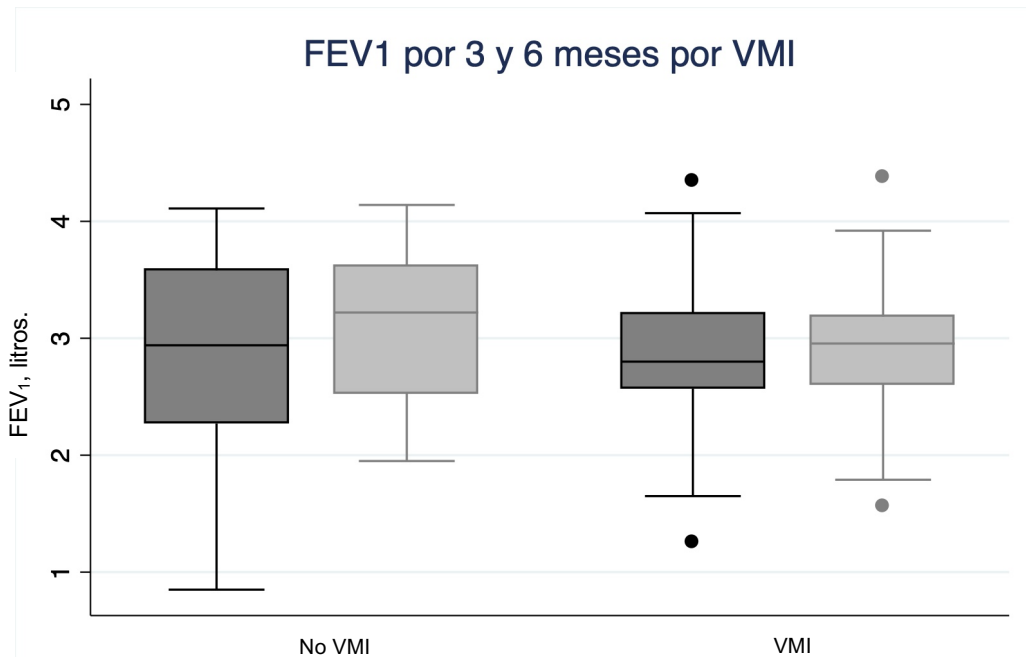


Figura 3a. Cambios en FEV₁ (litros) a los 3 y 6 meses por ventilación mecánica invasiva (VMI). (Gris oscuro muestra a las FEV₁ a los 3 meses y el gris claro a los 6).

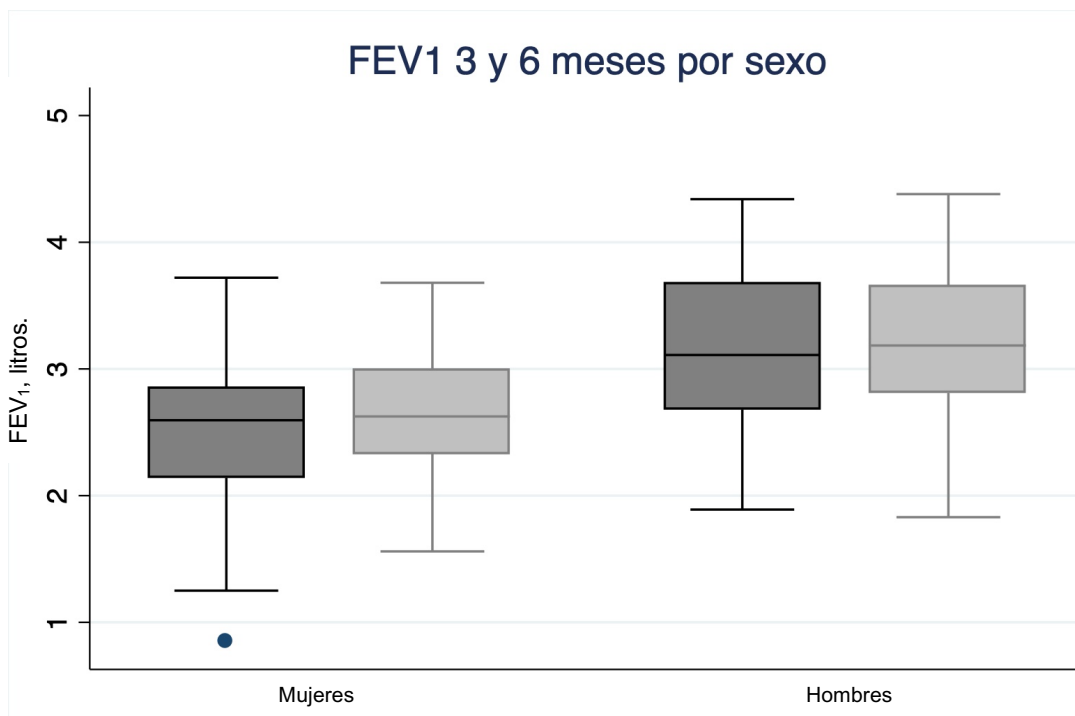


Figura 3b. Cambios en FEV₁ (litros) a los 3 y 6 meses por sexo (gris oscuro muestra FEV₁ a los 3 meses y gris claro a los 6).

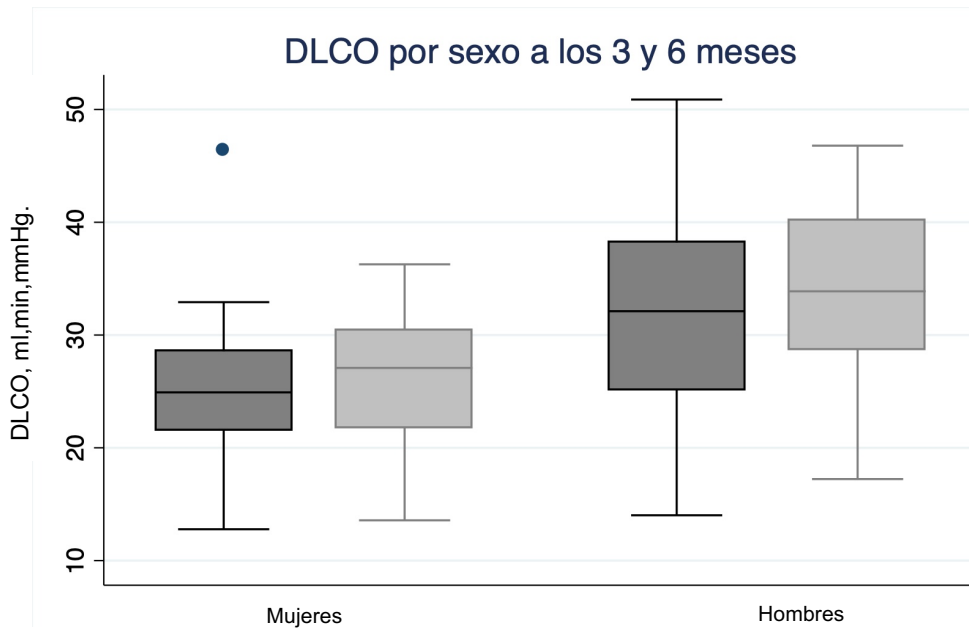
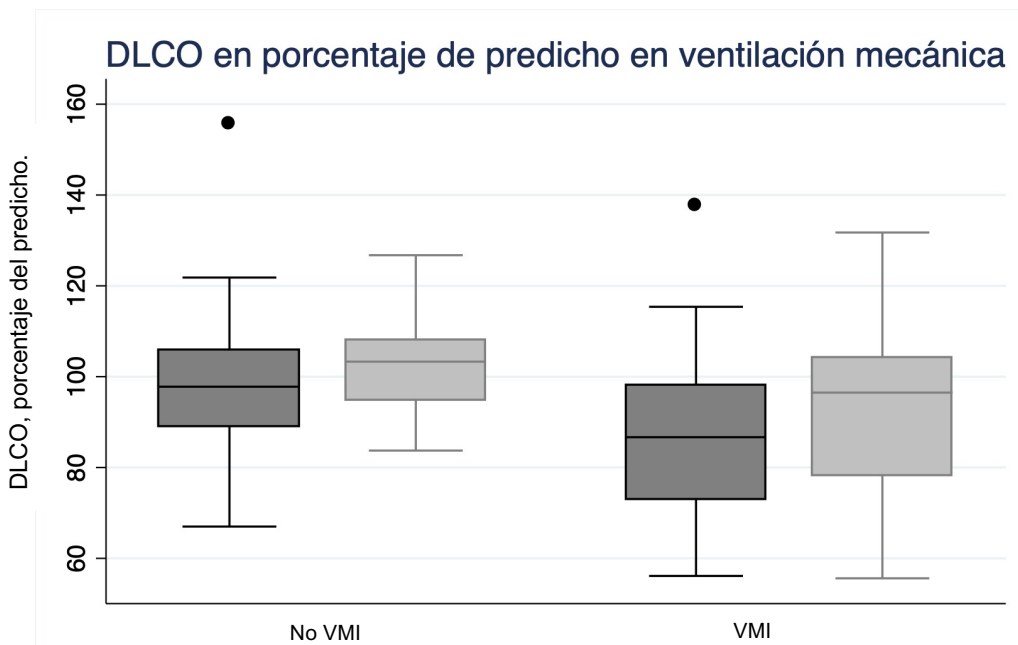
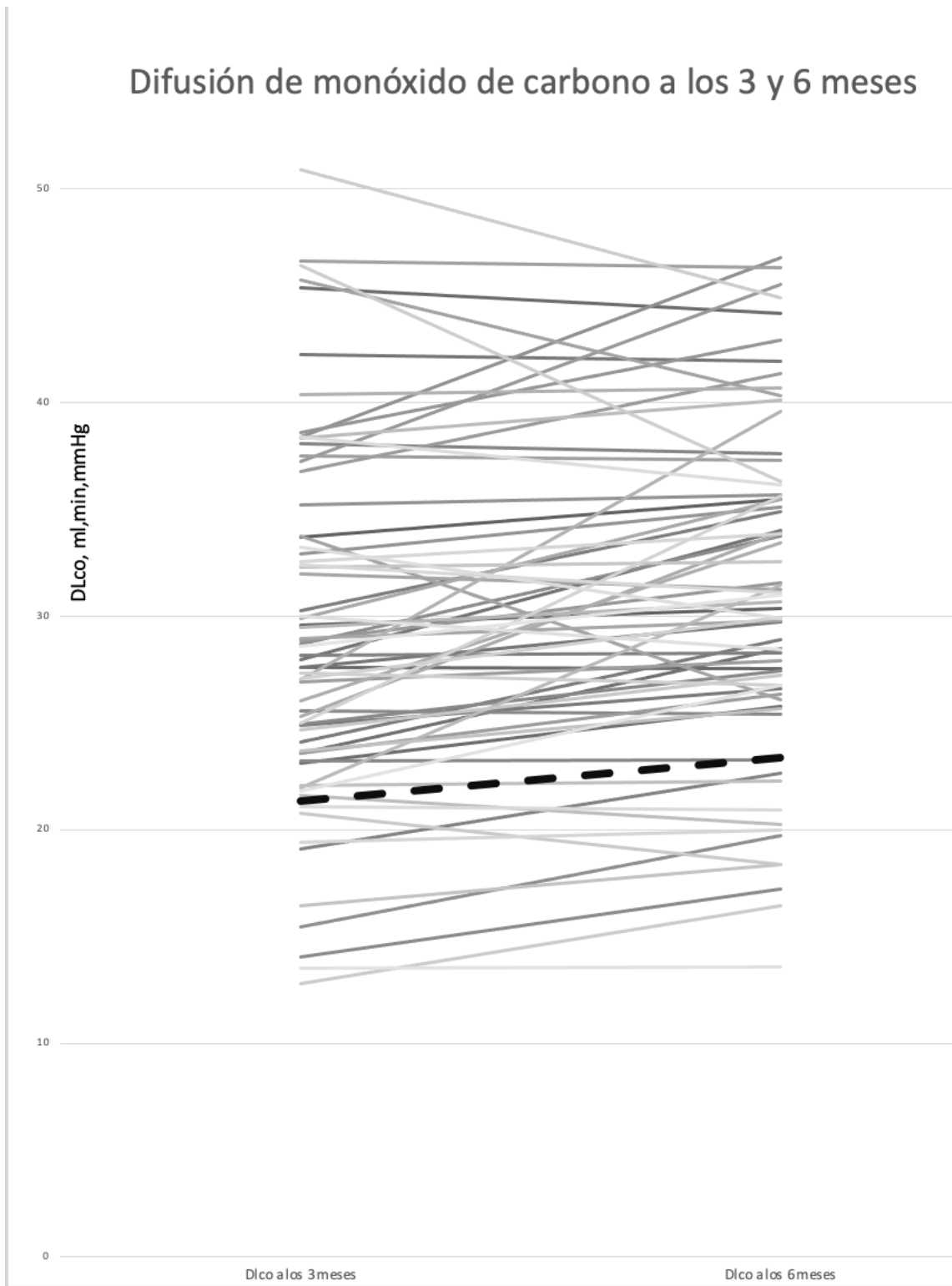


Figura 4a. Cambios en la DL_{CO} 3 a 6 meses por sexo en ml/min/mmHg (gris oscuro muestra la DL_{CO} a los 3 meses y gris claro a los 6).



4b. Capacidad de difusión de monóxido de carbono divididos por ventilación mecánica invasiva (VMI). (Gris oscuro muestra la DL_{CO} a los 3 meses y gris claro a los 6).



4c. Cambio difusión de monóxido de carbono(DL_{CO}) por persona 3 a 6 meses.

Presiones espiratorias a los 3 y 6 meses

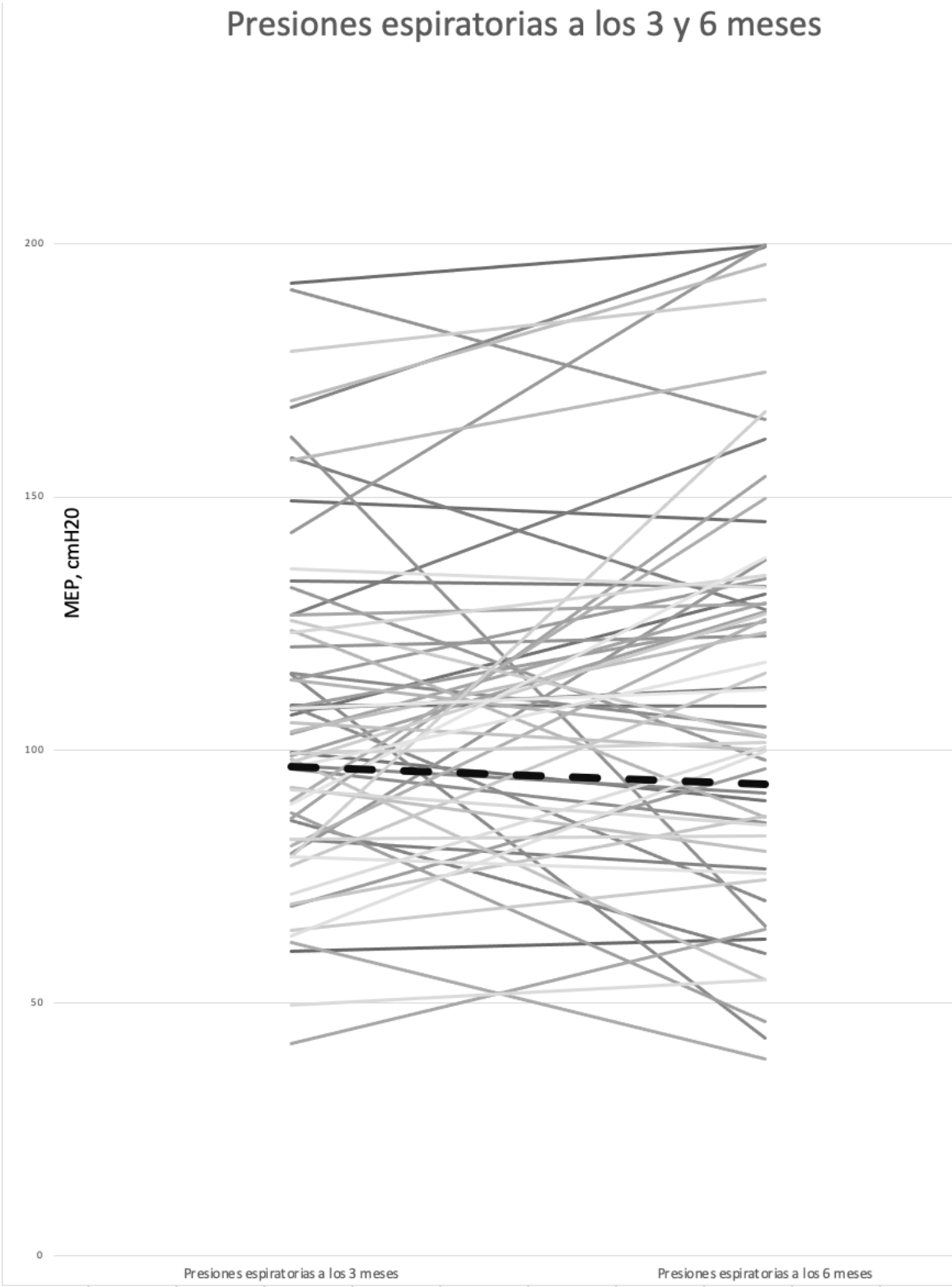


Figura 5. Cambio individual de las presiones espiratorias máximas (MIP) de 3 a 6 meses.

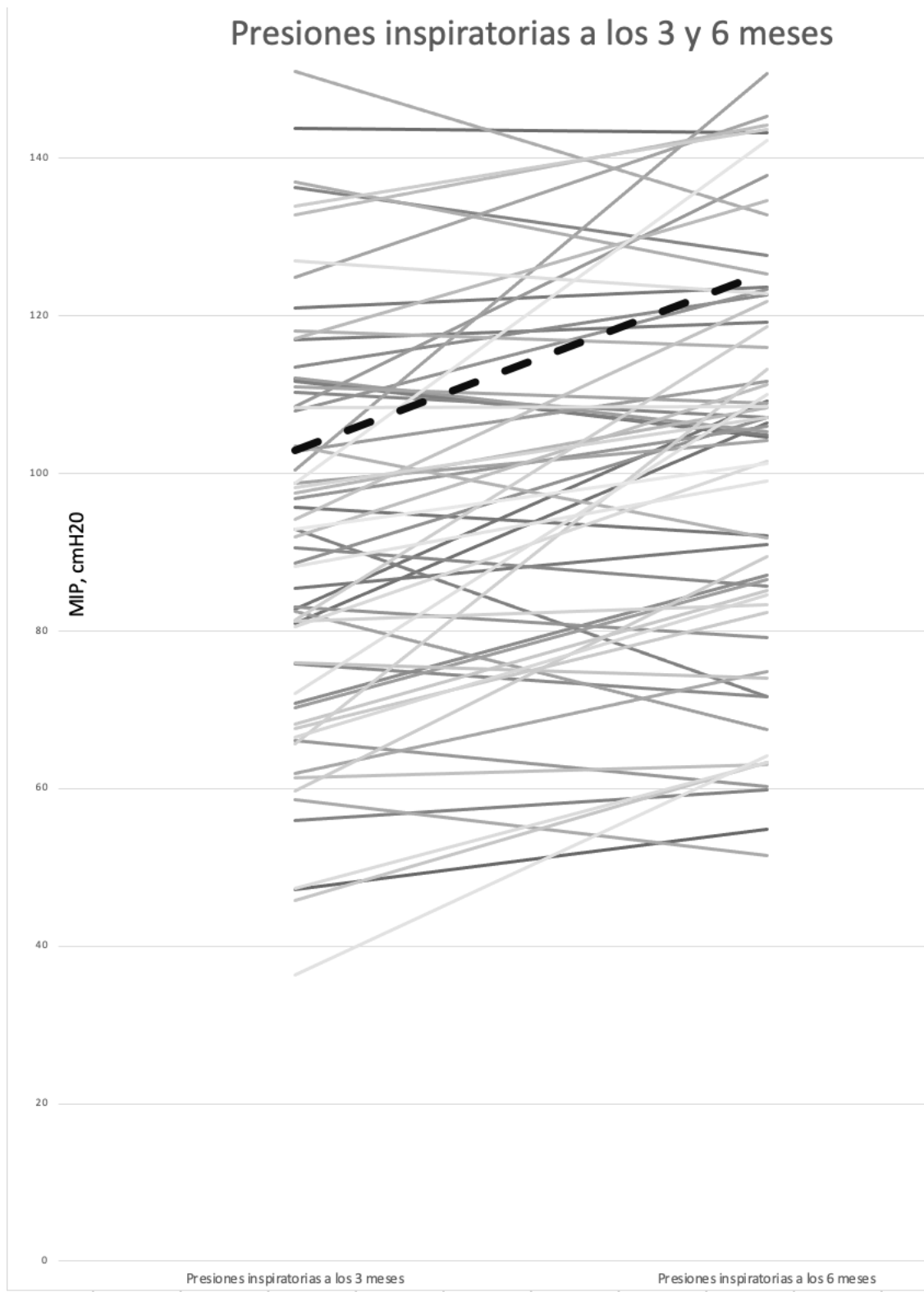


Figura 6. Cambio individual de las presiones inspiratorias máximas (MIP) de 3 a 6 meses.

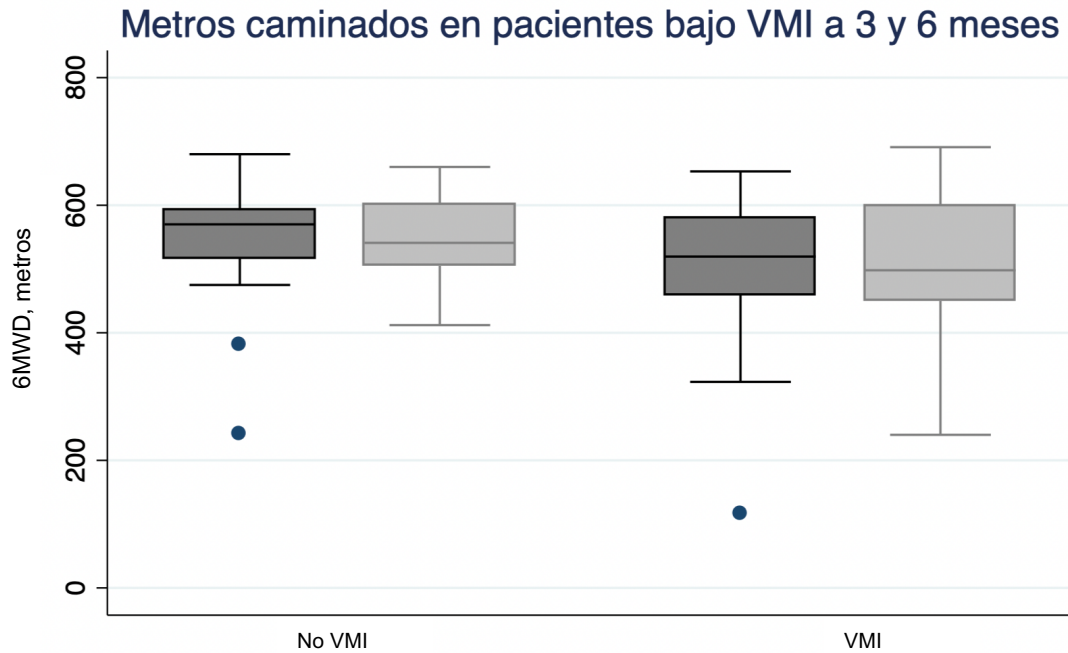


Figura 7a. Cambio en los pacientes que estuvieron bajo ventilación mecánica invasiva (VMI). (Gris oscuro muestra la DL_{CO} a los 3 meses y gris claro a los 6).

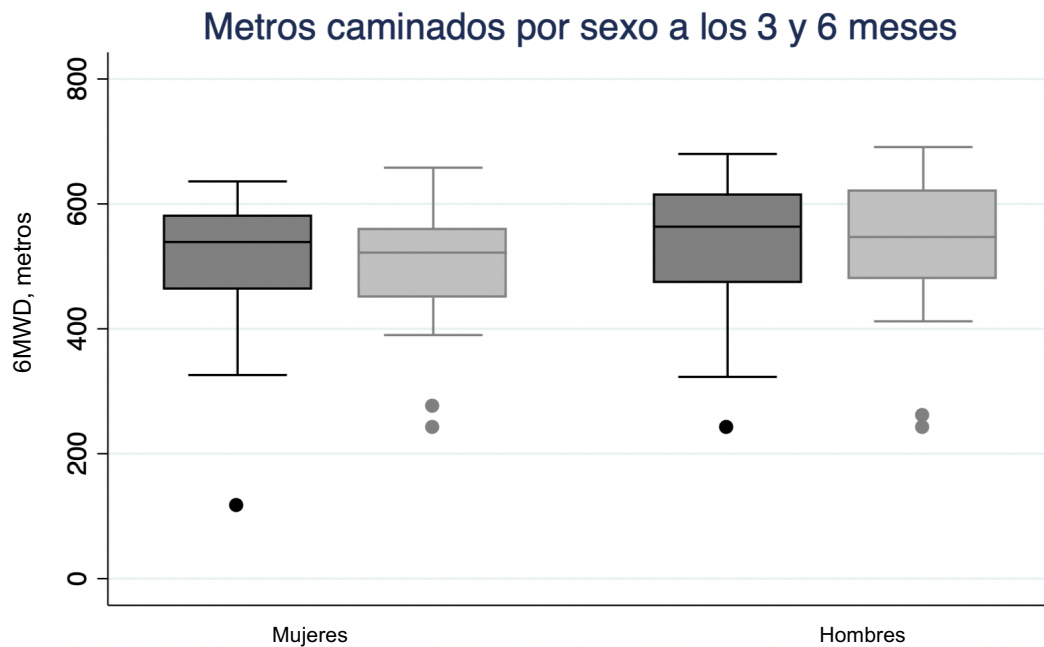


Figura 7b. Cambios en los metros caminados de 3 a 6 meses por sexo. (Gris oscuro muestra los metros caminados a los 3 meses y gris claro a los 6).

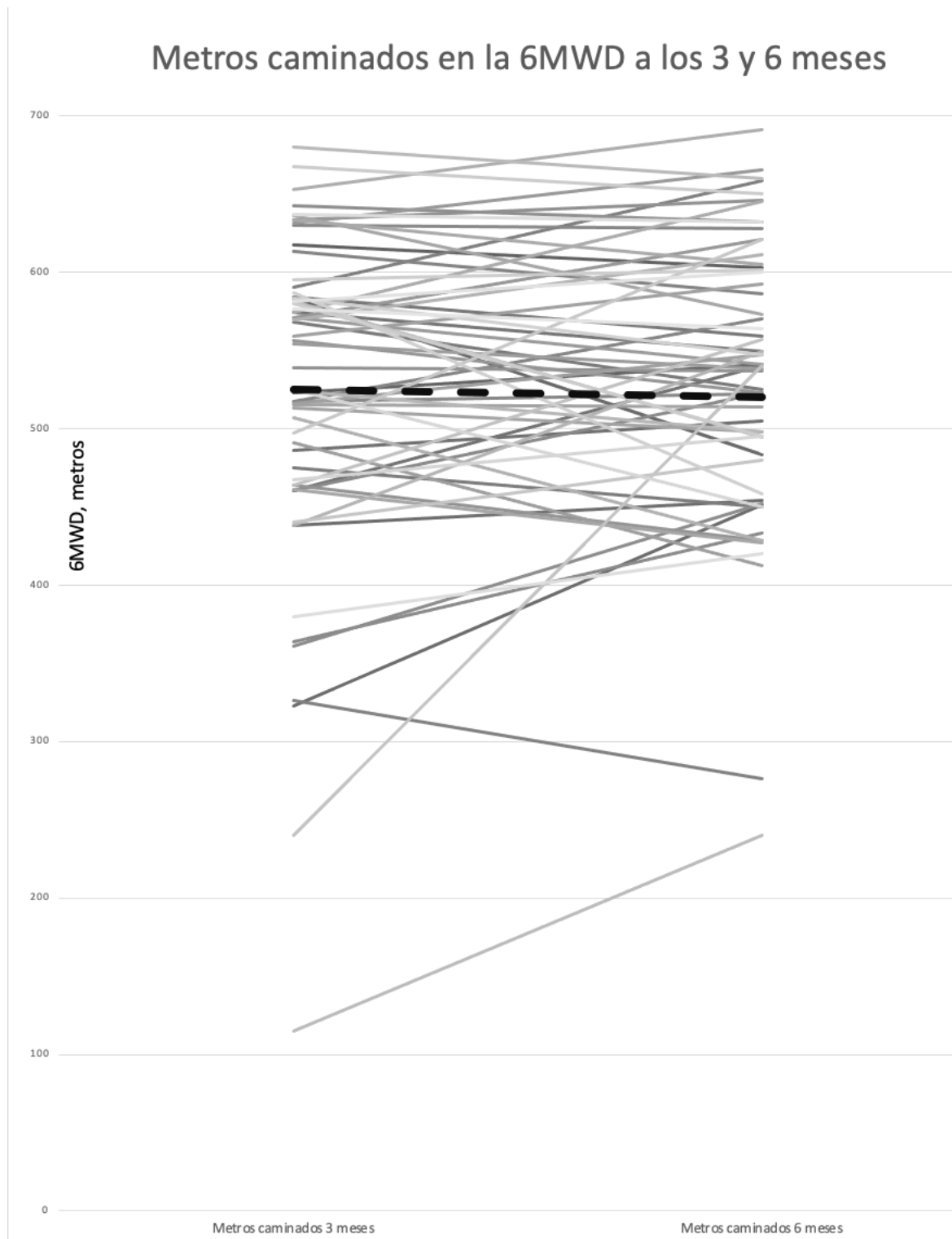


Figura 7. Cambio individual de los metros caminados en la prueba de caminata de 6 minutos a los 3 y 6 meses.

Discusión

En este estudio se demostró que existen cambios en la función pulmonar en los pacientes recuperados de COVID-19, los principales hallazgos en este estudio son las alteraciones en el intercambio gaseoso (DL_{CO}) y en las pruebas sub máximas de ejercicio (6MWD) siendo menos la afección en las pruebas de mecánica respiratoria (espirometría)

Varios estudios coinciden en que los individuos que se recuperan de la COVID-19 suelen tener síntomas persistentes, en nuestro estudio en la segunda visita, la odinofagia y la anosmia tuvieron una mejoría significativa ($p < 0.05$), otros síntomas persistieron en menor porcentaje y no cambiaron a través del tiempo e independientemente de que los pacientes estuvieran o no intubados. Estos resultados demostraron el largo periodo de convalecencia que puede acompañar a la COVID-19, similar a otras infecciones como el SARS-CoV y el MERS esto pasa de manera similar en las pruebas de función pulmonar, incluso 6 meses después de la presentación de la COVID-19. Los estudios que evalúan las pruebas de función pulmonar son evaluaciones transversales y tienen limitaciones para determinar el curso de la recuperación en el tiempo, en el caso de este estudio el seguimiento longitudinal es más fiable, ya que tiene en cuenta la condición inicial y la recuperación en el tiempo de cada persona.

En las pruebas de mecánica pulmonar los cambios por mes de seguimiento de las pruebas fueron; FEV_1 : +23 ml (IC 95%: 3,2-43,2 P = 0,02), FVC: +45 ml (IC 95%: 20-70, P = 0,0006), en general la mecánica respiratoria había mejorado ligeramente (<100 ml por mes de seguimiento) en nuestro estudio. Estos hallazgos realizados concuerdan con lo reportado en la literatura en el cual las pruebas de mecánica pulmonar, como es la espirometría, la mayoría de los pacientes se encuentran normal y el patrón sugestivo de restricción es el patrón funcional mas frecuente encontrado (15% en este estudio) que se asemeja a la literatura internacional ²⁷.

Durante la realización de las presiones inspiratorias y espiratorias máximas durante la primera visita 20% presentaron en la MIP por debajo de su limite inferior de normalidad y en la MEP 92% se encontraba bajo, no se mostró una gran mejoría en el porcentaje de pacientes por debajo de ese limite en la segunda visita, pero sí cambio de mejoría de 9.5 CmH₂O en la MIP ($p < 0.001$) a los 6 meses, lo cual puede indicar debilidad

importante de los músculos tanto primarios y secundarios de la respiración ya sea por falta de rehabilitación pulmonar o debido al estado post-COVID de los pacientes ¹⁴. (figura 5 y 6)

En las pruebas que evalúan la membrana alveolo capilar como es la DL_{CO} está mejoró en 1,7 ml/min/mmHg (unidades) (IC 95%: 0,0-2,72, P = 0,0004) a los 6 meses que es un 6 % del predicho, aunque la DL_{CO} en promedio aumentó significativamente en los participantes, en dos pacientes disminuyó >15%. También encontramos mejoría en el porcentaje de pacientes que se encontraba por debajo de su predicho que paso de 28% a 15.7% a los 6 meses (p=<0,05), comparado con otros estudios transversales el porcentaje de pacientes por debajo de su limite para la normalidad fue menor en el nuestro a los 6 meses ^{22,27,28}, esto puede ser explicado debido a que nuestros pacientes ya venían luego de 6 meses de haber presentado los síntomas iniciales y es probable que este lapso tiempo sirvió de recuperación para los pacientes. En general la DL_{CO} mejoró en mayor medida (0,7 U/mes) y la mejoría en el VEF₁, la FVC y la DL_{CO} estaban correlacionada. Es probable que estos pacientes continúen mejorando su función pulmonar y que todavía no hayan llegado al nadir de recuperación final.

En las pruebas de ejercicio submáximo (6MWD) no se correlacionó con la mejora en las otras pruebas funcionales, no se observó un aumento significativo de la distancia caminada durante la 6MWD (aumento +3,9 m, IC del 95%: -2,97 a 10,5, p = 0,26); además, 14 sujetos caminaron 30 metros menos que en la primera evaluación, lo que se considera la diferencia mínima clínicamente significativa.

Se realizaron modelos para ver asociación de la distancia caminada con la DL_{CO} (1,99 m/unidad, IC del 95%: -0,4 a 4,4, p = 0,1), la PIM (1,11 m/cmH₂ O, IC del 95%: 0,4 a 1,8, p = 0,001) y la ventilación mecánica (-39,1 m, IC del 95%: -81 a 3,0, p = 0,07).

La pobre respuesta de estos pacientes en la 6MWD comparado con otros estudios, donde se demostraron cambios significativos en los metros caminados, puede ser debido a que estos pacientes muchos fueron de la primera ola de contagios los cuales estuvieron más tiempo de estancia intrahospitalaria y no recibieron rehabilitación antes de ser dados de alta lo que perjudicaría la marcha, comparado con otros estudios donde se vio que la rehabilitación temprana mejoraba los metros caminados ¹⁴.

Otro hallazgo importante fue la desaturación de oxígeno (disminución de la saturación O₂ del 4% respecto al valor inicial o caída a una saturación <85%) durante la 6MWD estuvo presente en el 65% de los pacientes en la primera evaluación y en el 46% de los pacientes en la segunda, con un cambio cuantitativo no significativo (-0,01%/mes, p = 0,8), incluso si se ajustaba por los metros caminados (2%/km/mes, p = 0,98).

En los modelos, la desaturación durante la 6MWD se asoció con un mayor IMC (P = 0,056), una menor DL_{CO} (P < 0,03) y la persistencia de la tos (P = 0,02), pero no con la ventilación mecánica previa (P = 0,17). Esto nos hace pensar que las personas con daño pulmonar post COVID tienen un componente intersticial residual en el cual durante reposo puede ser pasado por alto y se requieran pruebas dinámicas para poder detectar esta desaturación, esto podría tener implicación en los síntomas residuales como la disnea y fatiga o el síndrome post-COVID ^{22,23,28}.

En estudios anteriores, el sexo femenino, la presencia de comorbilidades y la recuperación del síndrome de dificultad respiratoria aguda se asociaron con puntuaciones más bajas de la 6MWD ²⁹. Sin embargo, en nuestro estudio, incluso los individuos que no requirieron VMI demostraron que no existía una mejoría significativa en la 6MWD con desaturación de oxígeno persistente, un evento común en la altitud de la Ciudad de México ²⁹.

Casi la mitad de los sujetos presentaron una recuperación lenta (<14 latidos por minuto) de la frecuencia cardíaca medida al minuto después de terminar el 6MWD, especialmente en los que tenían VMI. Esto podría explicarse por la presencia de desacondicionamiento físico que presentan las personas en su recuperación, aunque también se han descrito factores cardiovasculares como disautonomías que pueden presentarse en los sobrevivientes de COVID-19 ³⁰.

La ventilación mecánica invasiva durante la infección aguda se asoció con una disminución significativa de la DL_{CO} (2,5 ml/min/mmHg) y del 6MWD (41 m) (P = 0,02), pero no afectó al FEV₁ (P = 0,98), a la FVC (P = 0,21) ni a los síntomas clínicos.

Los participantes en este estudio pueden tener limitaciones importantes que impidan aumentar su nivel de ejercicio, como fatiga, debilidad, problemas de salud mental o

alteración de la circulación pulmonar con o sin hipertensión pulmonar, lo que podría explicar en parte los hallazgos como DL_{CO} disminuida, desaturación y síntomas residuales y falta de mejoría en las pruebas como son MEP, 6MWD y de mecánica pulmonar, encontradas en otros estudios a largo plazo por otros coronavirus ^{31,32,33}.

Este estudio tiene limitaciones, se basó principalmente en las alteraciones funcionales respiratorias y de los pacientes en su estado actual al momento que llegaron a realizar las pruebas de función pulmonar, no se tomaron en cuenta otros parámetros que pudieron ser importantes que podrían explicar las alteraciones encontradas como; marcadores inflamatorios, estado ácido base en su hospitalización y gravedad de enfermedad mediante algunos índices referidos en la literatura ³⁴. A pesar de ser de los pocos estudios longitudinales todavía falta el seguimiento a largo plazo para poder ver cuando es la recuperación total si es que la hay o cuáles serán las secuelas más importantes a nivel pulmonar.

Conclusión

Tras 6 meses de seguimiento tras la COVID, se observaron pequeñas mejoras en el FEV₁ y la FVC y mejoras moderadas en la DL_{CO}, la distancia recorrida no mejoró de forma sustancial. Además, casi la mitad de los participantes manifestaron desaturación de oxígeno y retraso en la recuperación de la frecuencia cardiaca después de caminar, independientemente de que hubieran requerido VMI.

El impacto del desacondicionamiento físico debe eliminarse en la medida de lo posible, posiblemente mediante programas de rehabilitación durante la hospitalización aunque estos hallazgos pueden explicarse por otras alteraciones que presentan los pacientes recuperados de COVID (neurológicas, cardíacas, musculares).

***Este trabajo ya ha sido publicado:**

W. Madrid-Mejía, L. Gochicoa-Rangel, J.R. Pérez Padilla et al., Improvement in Walking Distance Lags Raise in Lung Function in Post-COVID Patients, Archivos de Bronconeumología, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.027>

(anexo 3)

Bibliografía

1. Meo S.A., Alhowikan A.M., Al-Khlaiwi T, et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: prevalence, biological and clinical characteristics comparison with SARS-CoV and MERS-CoV. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(4): 2012-2019.
2. Hui David S. Epidemic and Emerging Coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome). *Clin Chest Med.* 2017; 38(1): 71-86.
3. Guarner, Jeannette. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020; 153 (4): 420-421.
4. Cascella Marco, Rajnik Michael, Cuomo Arturo. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). NCBI Bookshelf. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020; 1-15.
5. Chih-Cheng Lai, Tzu-Ping Shih, Wen-Chien Ko, Hung-Jen Tang, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and corona virus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020; 55(3): 1-29.
6. Pingzheng Mo, Yuanyuan Xing, Yu Xiao, et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa270: 1-23.
7. Peixun Zhang, Jia Li, Huixin Liu, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020; 8: 1-8.
8. Carsana L. . Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *The Lancet Infectious Diseases.* 2020 June.

9. Li L, Sun X, Wu Q, et al. The lung function status in patients with severe acute respiratory syndrome after ten years of convalescence in Tianjin. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2015;38(8): 575-578.
10. Hui David S, Wong Ka T, Ko Fanny W, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4): 2247-2261.
11. Xie Lixing, Liu Youning, Xiao Yueyong, et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest*. 2005;127(6): 2119-2124.
12. Ong Kian-Chung, Ng Alan Wei-Keong, Lee Lawrence Soon-U, et al. 1-Year Pulmonary Function and Health Status in Survivors of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Chest*. 2005;128(3): 1393-1400.
13. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, Lei C, Li S, Chen R, Zhong N. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J*. 2020; 8: 2001217
14. Kai Liu, Weitong Zhang, Yadong Yang, Jinpeng Zhang, Yunqian Li, Ying Chen. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 39 (2020)
15. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 200, Iss 8, pp e70–e88, Oct 15, 2019.
16. Vázquez-García JC, Gochicoa-Rangel L, Del Río-Hidalgo RF, et al. Prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono con técnica de una sola respiración (DL,COsb). Recomendaciones y procedimiento. *Neumol Cir Torax*. 2019;78(Suppl: 2):142-153. doi:10.35366/NTS192G.
17. Gochicoa-Rangel L, Mora-Romero U, Guerrero-Zúñiga S, et al. Prueba de

caminata de seis minutos: Recomendaciones y procedimientos. *Neumol Cir Torax*. 2019;78(Suppl: 2):164-172. doi:10.35366/NTS192J.

18. Uri de Jesús Mora-Romero, Laura Gochicoa-Rangel, Selene Guerrero-Zúñiga, Silvia Cid-Juárez, Mónica Silva-Cerón, Isabel Salas-Escamilla, Luis Torre-Bouscoulet . Presiones inspiratoria y espiratoria máximas: Recomendaciones y procedimiento . *Neumol Cir Torax* Vol. 73 - Núm. 4:247-253 Octubre-diciembre 2014 .
19. Frija-Masson J, Debray M-P, Gilbert M, Lescure F-X, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS- CoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur Respir J*. 2020;56:2001754.
20. LiX,WangC,KouS,LuoP,ZhaoM,YuK.Lung ventilation function characteristics of survivors from severe COVID-19: a prospective study. *Crit Care*. 2020;24:300, <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-02992-6>.
21. Liu D, Zhang W, Pan F, Li L, Yang L, Zheng D, et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res*. 2020;21:125, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01385-1>.
22. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55:2001217.
23. Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *E Clin Med*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>.

24. Galvan-Tejada CE, Herrera-Garcia CF, Godina-Gonzalez S, Villagrana-Banuelos KE, Amaro JDL, Herrera-Garcia K, et al. Persistence of COVID-19 symptoms after recovery in Mexican population. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:9367, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17249367>.
25. Mendez R, Latorre A, Gonzalez-Jimenez P, Feced L, Bouzas L, Yopez K, et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann Am Thorac Soc*. 2021, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL> [Article in Press]. January 20, 2021.
26. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Muller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*. 2020;174:106197.
27. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020;21:163, <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-020-01429-6>.
28. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8) [Online ahead of print].
29. Perez-Padilla R, Torre-Bouscoulet L, Muino A, Marquez MN, Lopez MV, de Oca MM, et al. Prevalence of oxygen desaturation and use of oxygen at home in adults at sea level and at moderate altitude. *Eur Respir J*. 2006;27:594–9.
30. Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, Grill MF. COVID-19 Dysautonomia. *Front Neurol*. 2021 Apr 13;12:624968. doi: 10.3389/fneur.2021.624968. PMID: 33927679; PMCID: PMC8076737.

31. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128:2247–61.
32. Ngai JC, Ko FW, Ng SS, To KW, Tong M, Hui DS. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. *Respirology*. 2010;15:543–50.
33. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020;8:8, <http://dx.doi.org/10.1038/s41413-020-0084-5>.
34. Violeta Esteban Ronda, Sandra Ruiz Alcaraz, Paloma Ruiz Torregrosa, et al. Application of validated severity scores for pneumonia caused by SARS-CoV-2. *Medicina Clínica*, Volume 157, Issue 3, 13 August 2021, Pages 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.01.002>

Financiamiento:

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Dr. Ismael Cosío Villegas”

Anexos

Anexo 1. Cuestionario

Página 1

Antecedentes

Algún familiar en primer grado (hijo, padre o hermano) de usted tiene mucho sueño durante el día o tiene una enfermedad del sueño?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
¿Con qué frecuencia toma usted bebidas alcohólicas?	<input type="radio"/> Nunca <input type="radio"/> Menos de una vez al mes o 1-2 veces por mes <input type="radio"/> 1-2 veces por semana <input type="radio"/> 3 o más veces por semana
En promedio, cada vez que toma bebidas alcohólicas, ¿cuántas copas o cervezas toma?	_____
¿Fuma actualmente?	<input type="radio"/> Sí <input type="radio"/> No
¿Cuántos años ha fumado en total en su vida?	_____ (años)
¿Cuántos cigarrillos en promedio ha fumado por día?	_____ (cigarrillos al día)

¿Algún médico le ha diagnosticado alguna de las siguientes enfermedades?

Selecciona una o más opciones

- | | |
|--|--------------------------|
| Presión alta | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad(es) del corazón | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedades de los pulmones | <input type="checkbox"/> |
| Diabetes o azúcar alta | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad de la Tiroides | <input type="checkbox"/> |
| Gastritis, úlcera, reflujo gastroesofágico agruras | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad del hígado | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad de la sangre | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad neurológica | <input type="checkbox"/> |
| Infección por VIH o SIDA | <input type="checkbox"/> |
| Asma | <input type="checkbox"/> |
| Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica o EPOC | <input type="checkbox"/> |
| Bronquitis Crónica | <input type="checkbox"/> |

Síntomas Respiratorios Hoy

Please complete the survey below.

Thank you!

¿El día de hoy ha presentado alguno de los siguientes síntomas?

Selecciona una o más casillas.

- | | Si |
|---|--------------------------|
| 1) Esguerrimiento nasal | <input type="checkbox"/> |
| 2) Tos | <input type="checkbox"/> |
| 3) Fatiga | <input type="checkbox"/> |
| 4) Dolor de garganta | <input type="checkbox"/> |
| 5) Disminución o falta de percepción de aromas | <input type="checkbox"/> |
| 6) Disminución o falta de percepción de sabores | <input type="checkbox"/> |
| 7) Dolor de cabeza | <input type="checkbox"/> |
| 8) Dificultad para respirar | <input type="checkbox"/> |
| 9) Diarrea | <input type="checkbox"/> |
| 10) Conjuntivitis (ojos rojos) | <input type="checkbox"/> |
| 11) Dolor muscular | <input type="checkbox"/> |
-
- 12) ¿En los últimos 7 días ha presentado alguna enfermedad respiratoria? No Si

Anexo 2. Comité de ética



*Comité de Investigación
Comité de Ética en Investigación*

Ciudad de México a 09 de julio de 2020
INER/CI/243/20
INER/CEI/260/20

Dr. Carlos Roberto Guzmán Valderrábano
Investigador Principal


Asunto: **APROBACIÓN ENMIENDA.**

Título del Proyecto: FUNCIÓN PULMONAR EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19.

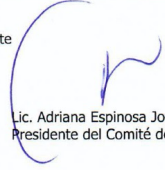
Código asignado por el Comité: **C16-20**

Le informamos que estos Comités, han revisado y aprobado los siguientes documentos, correspondientes al Estudio de Investigación clínica arriba mencionado:

Documento	Versión y Fecha
Protocolo	Versión 2, junio 2020
Consentimiento Informado personas de 18 años o mayores	Versión 2, junio 2020
Consentimiento Informado personas de 15 a 17 años	Versión 2, junio 2020
Asentimiento Informado personas de 15 a 17 años de edad	Versión 2, junio 2020
Consentimiento Informado personas menores de 15 años	Versión 2, junio 2020
Asentimiento Informado personas menores de 15 años de edad	Versión 2, junio 2020
Cuestionario de síntomas para detectar ansiedad	Versión 1, junio 2020
Acuerdo de colaboración	Junio 2020


Dra. Blanca Margarita Bazán Perkins
Presidente del Comité de Investigación

Atentamente


Lic. Adriana Espinosa Jove
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Calle de Tlalpa 4500, Colonia Sección XVI, C.P. 14090, Alcaldía Tlalpa, CDMX
Tel. (55) 5487 1700 www.iner.salud.gob.mx



2020
LEONORA VICARIO



Scientific Letter

Improvement in Walking Distance Lags Raise in Lung Function in Post-COVID Patients

La distancia caminada en pacientes que padecieron COVID-19 se recupera más lentamente que otras pruebas de función respiratoria

Dear Editor:

Several studies agree that individuals who recover from COVID-19 often have persistent symptoms and impairment in pulmonary function tests (PFTs),¹⁻⁹ even 6 months after the presentation of COVID-19.¹⁰ Cross-sectional evaluations have limitations in determining the course of recovery over time, and a longitudinal follow-up is more reliable, as it takes into account the initial condition, avoids difficulties with the adjustment of reference equations as well as cohort and period biases. This study aims to describe the clinical and longitudinal pulmonary function changes in subjects who have recovered from COVID-19 at ~3 and 6 months after disease presentation.

This prospective cohort study was approved by the Ethics Committee of the institution (C16-20) and was conducted from June to December 2020 at the Department of Respiratory Physiology of the National Institute of Respiratory Diseases, located in Mexico City, at 2240 m above sea level. This study did not receive external funding.

We invited all discharged patients who were hospitalized due to COVID-19 pneumonia confirmed by reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) of a respiratory tract sample to participate. Patients were excluded if they had any inability to undergo PFTs, severe respiratory distress requiring continuous oxygen, decompensated disease, or a respiratory infection within the last 14 days.

Participants signed an informed consent form and underwent a health questionnaire, anthropometric measurements, PFT-spirometry [forced expiratory volume in the first second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC)], single-breath diffusing capacity of lung for carbon monoxide (DL_{CO}), a six-minute walking test (6-MWT), and maximal inspiratory and expiratory pressure (MIP-MEP) at approximately 3 and 6 months after presenting with the disease. Between visits, patients were prescribed strength, endurance, and flexibility exercises and pulmonary physical ther-

apy consisting of dyspnea management with paused abdominal breathing and secretion management if present.

PFTs were performed according to American Thoracic Society and European Respiratory Society guidelines¹¹⁻¹⁵ on a Master-Screen PFT and Master-Screen Body-PFT (Vyair; Hochberg, Germany). The 6-MWT was performed in a 30-m corridor using a pulse oximeter with a finger sensor (Massimo SET, Rad 57, Massimo, Irving, US). All PFT lab staff wore personal protective equipment; and each patient used disposable virus and bacterial filters.¹⁶

Comparisons of variables between visits were performed with paired Student's *t*-tests, and categorical variables were compared with McNemar's test. The changes in each variable were evaluated by a one-sample *t*-tests against a hypothesized mean of zero. Models with multilevel analysis were used to identify predictors of improvement of the main outcome variables (forced lung volumes, DL_{CO}, 6-MWT, SpO₂ nadir during the 6-MWT, MIP-MEP and clinical symptoms). The change in functional variables during follow-up was adjusted for follow-up time in months, which was not identical in all participants. Data capture was performed with RedCap[®], and data analysis with the STATA v.16 program.

We invited 79 patients to participate; 70 attended the lab, 57% were men and 40 (57%) had received invasive mechanical ventilation (IMV).

The mean age was 47.2 ± 13 years, mean weight 74.6 kg ± 3 and mean height 162 cm ± 8.5; 75% of participants were overweight or obese. The mean time elapsed between the onset of symptoms and the first and second visits was 92 ± 22 days and 174 ± 37 days, respectively. At the first visit, 7 subjects did not perform the 6-MWT due to a risk of falling, alterations in gait or dizziness; at the second visit, 2 individuals could not perform any study due to anxiety or cardiovascular decompensation, and 4 additional individuals could not perform the 6-MWT.

Table 1 shows the increases in forced lung volumes, DL_{CO} and MIP-MEP at the second evaluation. The mean changes per month of follow-up were as follows: FEV₁: +23 ml (95%CI 3.2–43.2, *P* = .02), FVC: +45 ml (95%CI 20–70, *P* = .0006), and DL_{CO}: +0.7 ml/min/mmHg (units) (95%CI 0.35–1.1, *P* = .0002), and improvement among them was correlated. Although DL_{CO} on average, increased significantly in the participants, in two patients decreased >15%.

We observed no significant increase in the distance walked during the 6-MWT (6-MWD, +3.9 m, 95% CI –2.97 to 10.5, *P* = .26); moreover, 14 subjects walked 30 meters less than in the first evaluation, which is considered the minimum clinically significant difference. The change in the 6-MWD did not correlate with improvement in the other functional tests. In mixed models, the distance walked was associated with DL_{CO} (1.99 m/unit, 95% CI –0.4 to 4.4, *P* = .1), MIP (1.11 m/cmH₂O, 95% CI 0.4 to 1.8, *P* = .001), and IMV (–39.1 m, 95% CI –81 to 3.0, *P* = .07).

Desaturation (4% decrease from baseline or drop to <85%) during the 6-MWT was present in 65% of patients in the first evaluation

Abbreviations: 6-MWT, 6-minute walk test; 6-MWD, 6-minute walk distance; COVID-19, coronavirus disease-2019; FEV₁, forced expiratory volume in the first second; FVC, forced vital capacity; DLCO, diffusing lung capacity for carbon monoxide; HHR, heart rate recovery; IMV, invasive mechanical ventilation; LLN, lower limit of normal; MEP, maximal expiratory pressure; MIP, maximal inspiratory pressure; MERS, Middle East respiratory syndrome; FT, pulmonary function tests; SARS, severe acute respiratory syndrome; SpO₂, oxygen blood saturation measured by pulse oximeter.

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.027>

0300-2896/© 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article as: W. Madrid-Mejía, L. Gochicoa-Rangel, J.R. Pérez Padilla et al., Improvement in Walking Distance Lags Raise in Lung Function in Post-COVID Patients, Archivos de Bronconeumología, <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.027>