



Pruebas de función pulmonar en pacientes sobrevivientes de COVID-19 en el hospital del Río en el periodo de junio de 2021 a junio de 2022.

Trabajo de titulación previo a la obtención de título de Médico General

Autores

Ortega Illescas Karen Johanna

Salcedo Uriarte Karla Nicole

Director

Torracchi Carrasco Aldo Mateo

Cuenca- Ecuador

2023

Resumen:

Introducción: La enfermedad por COVID-19 ha causado una pandemia con gran impacto mundial. Muchos pacientes post-COVID-19 experimentan alteraciones en la función pulmonar, que se logra evaluar mediante la espirometría y DLCO. Los hallazgos comunes incluyen una reducción en la capacidad de difusión pulmonar y afectación de la capacidad vital forzada.

Objetivo: Recopilar información sobre las secuelas encontradas en las pruebas de función pulmonar de pacientes que se han recuperado de la enfermedad por COVID-19.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo en la Unidad de función pulmonar del Hospital Universitario del Río en Cuenca, Ecuador. En total se analizaron las espirometrías y DLCO de 234 pacientes con antecedentes de COVID-19, realizadas entre junio de 2021 a junio de 2022.

Resultados: Se observó una disminución en la DLCO del 21,8% (n=51) de los pacientes estudiados, siendo el 2,6% (n=6) considerados graves. En la espirometría, el 27,8% (n=88) de los pacientes presentaron un patrón restrictivo y tan solo el 1.3% (n=3) un patrón obstructivo. La edad de los pacientes no influyó en las variables DLCO%, FVC% y FEV1%.

Discusión: Los hallazgos de este estudio indican que los pacientes post COVID-19 pueden experimentar alteración en la función pulmonar, especialmente en la DLCO, y que tanto la FVC como el FEV1 pueden afectarse en diferentes grados.

Conclusión: Este estudio ha identificado un número significativo de pacientes que presentaron alteración de la función pulmonar después de cursar Covid-19. Consideramos importante realizar pruebas funcionales, seguimiento clínico y una atención multidisciplinaria para abordar de manera integral las probables secuelas pulmonares.

Palabras Claves: COVID-19, DLCO, Espirometría, Síndrome post-agudo de COVID-19.

Abstract

Introduction: COVID-19 disease has caused a pandemic with significant impact worldwide. Many post-COVID-19 patients experience alterations in lung function, which is assessed by spirometry and DLCO. Common findings include reduced lung diffusing capacity and impaired forced vital capacity.

Objective: To collect information on the sequelae found in pulmonary function tests in patients who have recovered from COVID-19 disease.

Materials and methods: A retrospective study was carried out in the Pulmonary Function Unit of the Hospital Universitario del Rio in Cuenca, Ecuador. On the whole, spirometry and DLCO of 234 patients with a history of COVID-19, performed between June 2021 and June 2022, were analyzed.

Results: A decrease in DLCO was observed in 21.8% (n=51) of the patients studied, with 2.6% (n=6) considered severe. In spirometry, 27.8% (n=88) of patients presented a restrictive pattern and only 1.3% (n=3) an obstructive pattern. The age of the patients did not influence the variables DLCO%, FVC% and FEV1%.

Discussion: The findings of this study indicate that post COVID-19 patients may experience altered pulmonary lung function, especially DLCO, and that both FVC and FEV1 may be affected to different degrees.

Conclusion: This study has identified a significant number of patients who had altered lung function after Covid-19. We consider it important to perform functional tests, clinical follow-up and multidisciplinary care to comprehensively address the probable pulmonary sequelae.

Key words: COVID-19, DLCO, Post-Acute COVID-19 Syndrome, Spirometry.

Translated by



Introducción

La enfermedad por Covid-19, causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), ha provocado una pandemia con gran impacto a nivel mundial, afectando a más de 700 millones de habitantes (1) y en nuestro país, Ecuador, se reportaron alrededor de 1 millón de casos con más de 35 mil fallecidos (2). No solo se ha visto altas tasas de morbilidad y mortalidad, sino también gran repercusión a nivel psicológico, económico y social en toda la población.

La neumonía por SARS-CoV-2, supone un desafío para todo el organismo, principalmente para los pulmones. La comprensión de su fisiopatología ha revelado que esta patología desencadena una respuesta inflamatoria intensa que afecta de manera significativa el aparato respiratorio, el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y periférico, así como el sistema musculoesquelético. Además, se han observado posibles repercusiones a nivel psicológico y psiquiátrico (3).

Esta enfermedad sigue un curso natural dividido en tres etapas. En la primera etapa, la mayoría de los pacientes son asintomáticos. En la segunda etapa, se desarrolla una insuficiencia pulmonar caracterizada por la presencia de infiltrados en vidrio esmerilado e hipoxemia. Finalmente, en la tercera etapa, que se observa en pacientes graves, se producen complicaciones como disfunción multiorgánica, trastornos de la coagulación y el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (4).

Es de gran relevancia pues a medida que los pacientes se recuperan de la infección aguda, muchos experimentan una variedad de síntomas y complicaciones a largo plazo, incluidas las alteraciones en la función pulmonar. Se estima que entre el 10% y 35% de pacientes refieren manifestaciones clínicas prolongadas después de la resolución de su enfermedad aguda, llegando hasta 85% en pacientes hospitalizados, lo que se conoce como síndrome post-COVID o COVID prolongado (5). Los efectos persistentes de

COVID-19 incluyen disnea, fatiga, dolor de pecho, ansiedad, artralgia y depresión que llegan a durar meses (6). Estas alteraciones pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y requieren una evaluación y manejo adecuados.

Dentro de las alteraciones estructurales que puede presentar el pulmón durante la enfermedad por COVID-19, se ha evidenciado potencialmente una fibrosis pulmonar. Este fenómeno se produce debido al depósito de material hialino en las membranas alveolares, el cual se ve favorecido durante el daño agudo. Luego, se produce la acumulación de fibrina y la infiltración de células inflamatorias y fibroblastos en las etapas posteriores de la enfermedad, lo que conduce a la fibrosis del tejido pulmonar (7).

En un estudio de seguimiento temprano realizado en 24 pacientes con SARS, con una media de 37 días después del alta hospitalaria, se encontró que 15 de ellos presentaron evidencia de fibrosis pulmonar. Los pacientes de mayor edad y aquellos que experimentaron formas graves de la enfermedad fueron identificados como los de mayor riesgo para desarrollar fibrosis pulmonar (8).

Tras una serie de estudios, se ha llegado a la conclusión de que los procesos fibróticos pulmonares se desencadenan por una lesión en el tejido epitelial alveolar y la aparición de focos de miofibroblastos activos. Estos factores promueven la acumulación de matriz extracelular en las membranas basales y tejidos intersticiales, que resulta en una pérdida de la función alveolar. (9)(10)

Uno de los métodos más utilizados para evaluar la función pulmonar es la espirometría, una prueba no invasiva que mide el volumen y el flujo de aire que se puede inhalar y exhalar de manera forzada. Se realiza mediante la obtención de 3 parámetros fisiológicos fundamentales: la capacidad vital forzada (FVC), que es el volumen de aire exhalado de manera forzada partiendo de una inspiración máxima; el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), que es el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la FVC y el cociente de estas dos (FEV1/FVC), que hace referencia a la fracción o porcentaje de la FVC espirada en el primer segundo de la maniobra (11).

Además de la espirometría, otro parámetro importante a evaluar en pacientes post-COVID-19 es la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Este estudio mide la eficiencia con la que el monóxido de carbono se difunde a través de los alvéolos pulmonares y se une a la hemoglobina en los glóbulos rojos. Una disminución en la DLCO puede indicar daño en los alvéolos o en el revestimiento capilar pulmonar. (12)

La prueba DLCO cuenta también con una variable denominada DLCOadj, la misma que permite medir la difusión de monóxido de carbono desde el espacio alveolar hasta la hemoglobina presente en los capilares pulmonares, todo esto en función del volumen del pulmón.

La espirometría y la DLCO son estudios complementarios que brindan información crucial sobre la función pulmonar y pueden ayudar a identificar alteraciones en los pacientes post-COVID-19. Estas pruebas son seguras, no invasivas y disponibles en entornos clínicos (11)(12).

El objetivo de este estudio es identificar alteraciones en las pruebas de función pulmonar de pacientes post-COVID-19, pues en varias investigaciones se ha evidenciado que los principales hallazgos en estas pruebas son, una reducción en la capacidad de difusión pulmonar, afectación de la capacidad pulmonar total y en los volúmenes residuales, sobre todo en pacientes que cursaron una enfermedad grave (13).

Comprender las alteraciones en la función pulmonar a través de la espirometría y la DLCO nos puede ayudar a identificar la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), restricción pulmonar, disfunción de los intercambiadores gaseosos y otras complicaciones respiratorias relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 (14). Además, la monitorización de estos parámetros a lo largo del tiempo puede ser útil para evaluar la progresión de la enfermedad y ajustar las estrategias de tratamiento y rehabilitación.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo descriptivo en el cual se tuvo como objeto recopilar información acerca de las secuelas encontradas en las pruebas

de función pulmonar que fueron realizadas a pacientes post COVID-19. El estudio se realizó en Respirio, la unidad de función pulmonar del Hospital Universitario del Río, ubicado en la ciudad de Cuenca, Ecuador. Los datos se recolectaron durante el periodo comprendido entre junio de 2021 a junio de 2022.

Se logró la recopilación de 453 espirometrías y DLCOs realizadas bajo la supervisión de personal capacitado, utilizando el equipo EasyOne Pro-NDD. Los criterios de inclusión utilizados fueron: edad mayor a 18 años, diagnóstico confirmado de COVID-19 al menos 3 meses antes de realizarse las pruebas y contar con las pruebas de función pulmonar completas (Espirometría + DLCO). Del mismo modo se tomó como criterio de exclusión el padecimiento de una enfermedad pulmonar de base, como asma, EPOC, bronquitis aguda y crónica, y otras enfermedades intersticiales.

Los datos demográficos recolectados fueron: edad, sexo, peso, talla e índice de masa corporal (IMC). A estos se sumaron las variables clínicas DLCO, DLCOadj, FVC, FEV1 y FVC/FEV1. Con los mismos se elaboró la base de datos en Excel.

La recopilación de datos se llevó a cabo de manera cuidadosa, respetando el anonimato y protegiendo la información exclusivamente con fines de investigación.

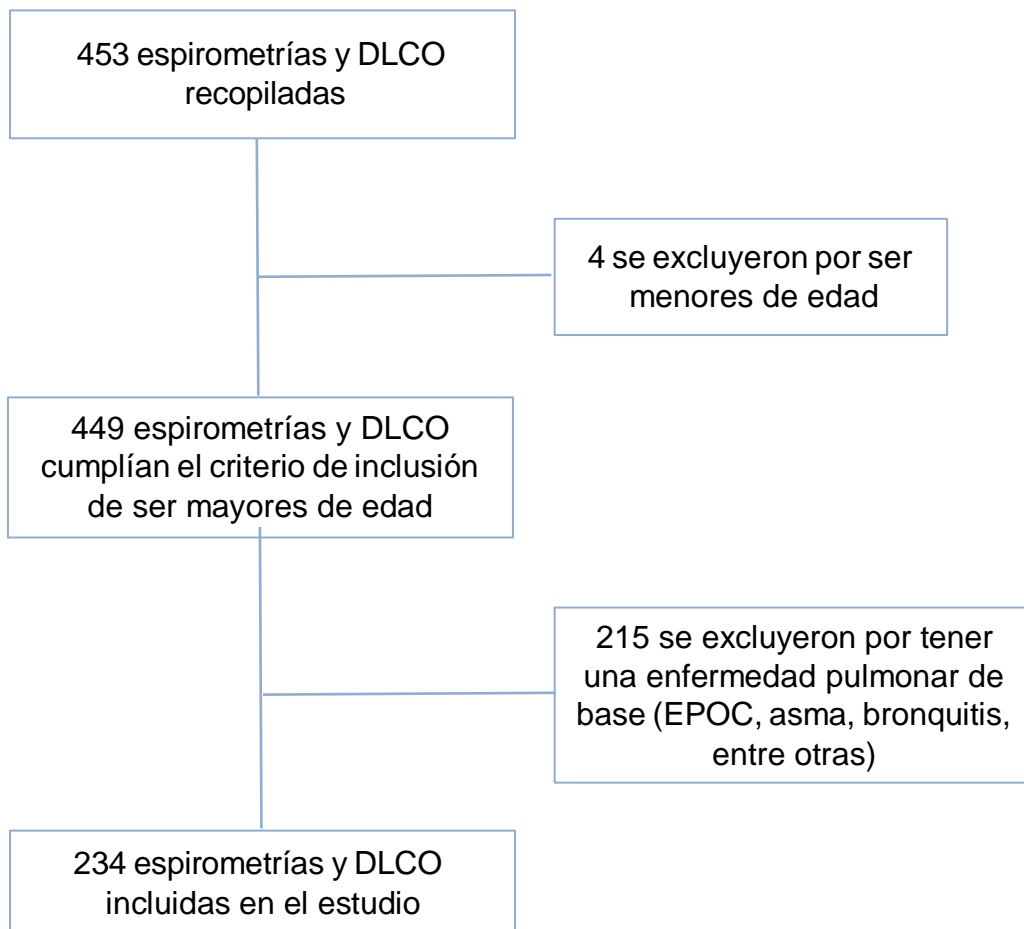
Para el análisis estadístico se importaron los datos en el software Jamovi. Dentro de la estadística descriptiva se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para variables demográficas y clínicas. Se clasificaron los datos clínicos según sus rangos de normalidad y gravedad, permitiendo así identificar en base a porcentajes la magnitud y frecuencia de las secuelas pulmonares.

Resultados

De un total de 453 pacientes que se realizaron pruebas de función pulmonar completas en el Hospital del Río, 215 (47,4%) fueron descartados por presentar una enfermedad pulmonar de base y 4 (0.88%) por ser menores de edad. De

esta manera, se analizaron los resultados de las pruebas de función pulmonar de los 234 (51,6%) pacientes restantes (Ilustración 1).

Ilustración 1: Diagrama de flujo



Fuente: Elaboración propia.

El total de la muestra tuvo un número de 107 mujeres (46%) y 127 hombres (54%), con un rango de edad de 22 a 94 años, siendo la edad media 57.5 años.

Mediante regresiones lineales y la obtención de los R^2 se pudo demostrar que la edad de los pacientes no influye en las variables DLCO%, FVC% y FEV1%, de manera que se pueden validar los resultados de una manera certera (Ilustraciones 2, 3, 4).

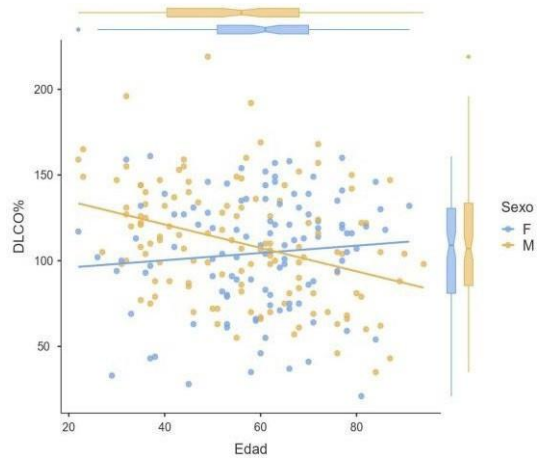


Ilustración 2: Relación entre edad y DLCO% (R2: 0,0295).

Elaboración propia.

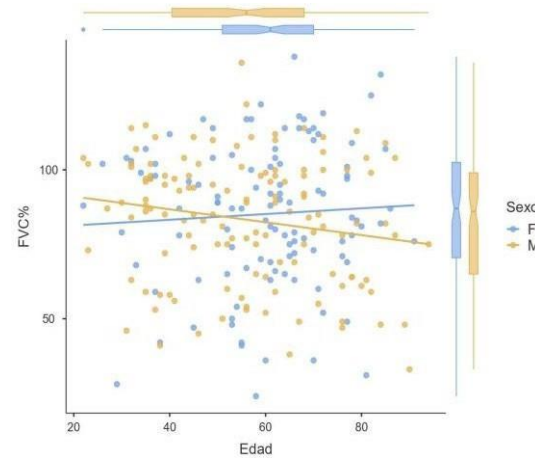


Ilustración 3: Relación entre edad y FVC% (R2: 0,00416).

Elaboración propia.

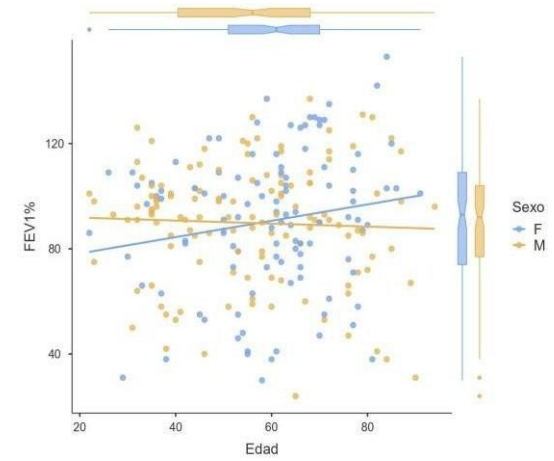


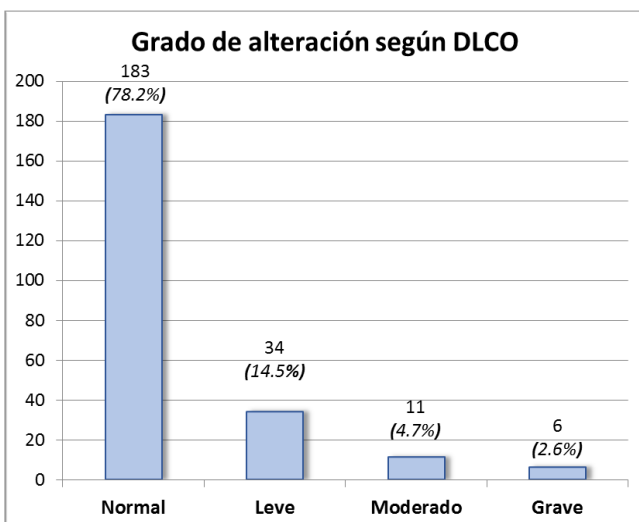
Ilustración 4: Relación entre edad y FEV1% (R2: 0,00319).

Elaboración propia.

Durante el análisis de los datos se evidenció una disminución en la DLCO del 21,8% (n=51) de los pacientes post COVID-19 clasificada como leve en 14.5% (n=34), moderada en 4.7% (n=11) y grave en 2.6% (n=6) (Ilustración 5).

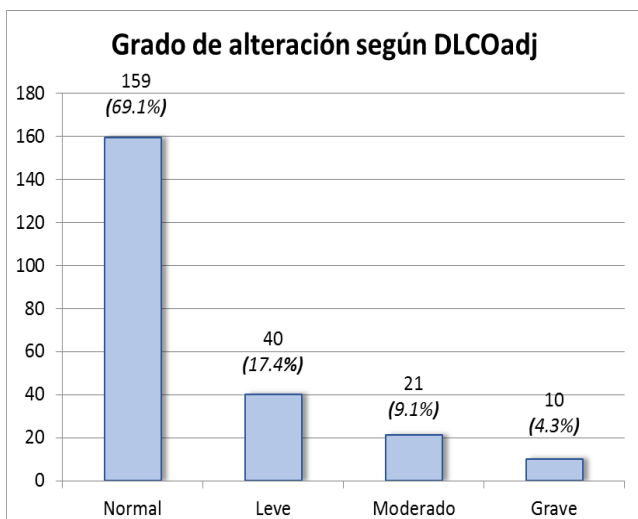
En los estudios de DLCOadj se observaron diferentes niveles de alteración pulmonar. De los cuales 17,4% (n=40) pruebas fueron leves, 9,1% (n=21) moderadas y 4,3% (n=10) graves (Ilustración 6).

Ilustración 5: Grado de alteración según DLCO %.



Fuente: Elaboración propia.

Ilustración 6: Grado de alteración DLCOadj

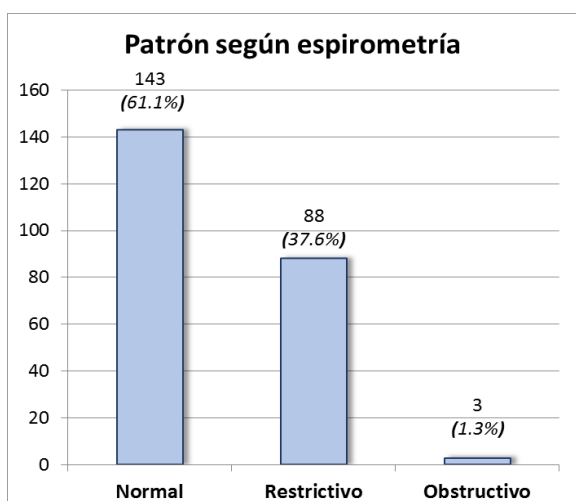


Fuente: Elaboración propia.

En la espirometría, a pesar de que la mayoría de los resultados se encontraron dentro de la normalidad, se pudo constatar que el 37,6% (n=88) de la muestra presentó un patrón espirométrico restrictivo y sólo el 1,3% (n=3) un patrón obstructivo (Ilustración 7).

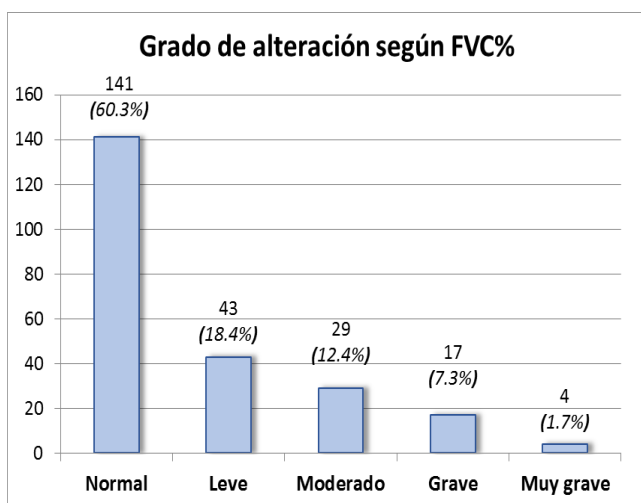
En el análisis de las variables correspondientes, la FVC se encontró alterada en el 39,8% (n=93) de los casos, dentro de los cuales el 9% (n=21) fue grave, mientras que en la FEV1 se evidenció un 29,1% (n=68) de alteración, siendo el 7,7% (n=18) de gravedad (Ilustraciones 8 y 9).

Ilustración 7: Disfunción pulmonar según alteración en espirometría.



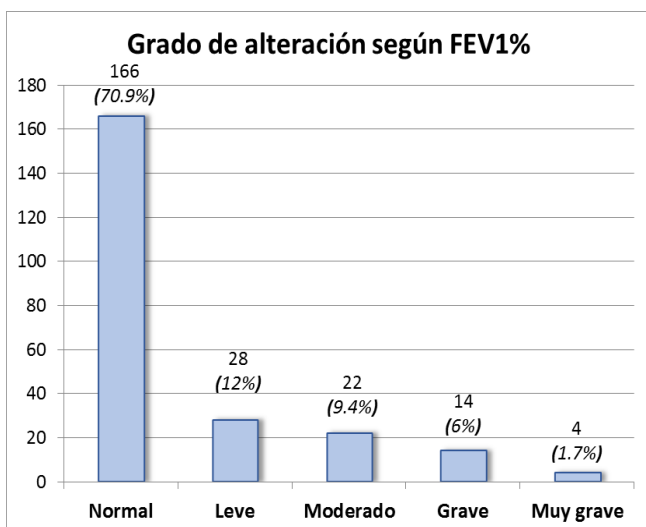
Fuente: Elaboración propia.

Ilustración 8: Grado de alteración según FVC%



Fuente: Elaboración propia.

Ilustración 9: Grado de alteración según FEV1%.

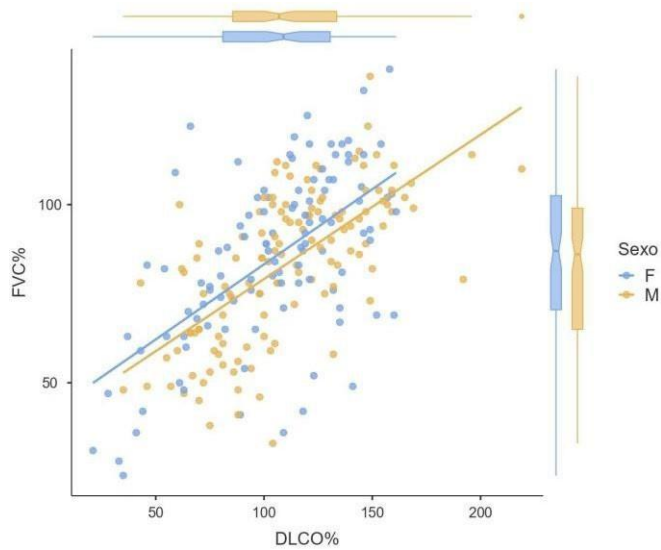


Fuente: Elaboración propia.

El análisis de regresión lineal realizado entre FVC y DLCO, reveló un R^2 de 0,37. Lo que nos indica que el 37% de la variabilidad en la DLCO puede ser explicada por la capacidad vital forzada, aunque este no sea el único factor que influye. Llegando a la conclusión de que, en ambos sexos, al disminuir la capacidad vital forzada tiende también a disminuir la DLCO%, pero no en la misma proporción (Ilustración 10).

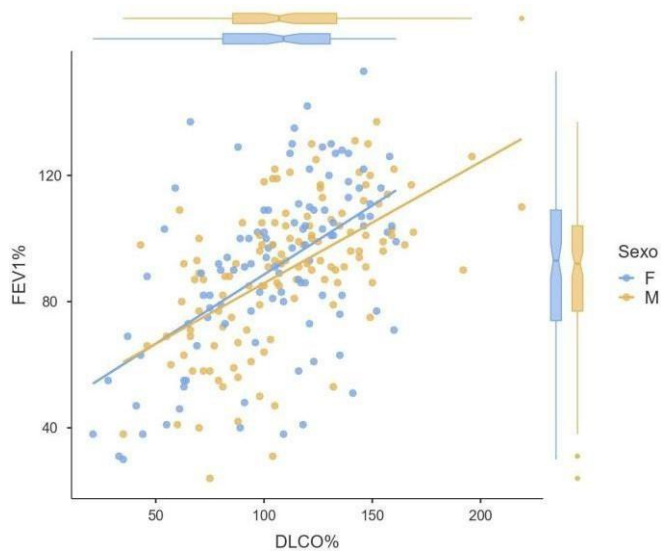
De igual manera, en la regresión lineal entre FEV1 y DLCO, se obtuvo un R^2 de 0,30. Demostrando que, al disminuir el volumen espiratorio forzado en el primer segundo disminuye de igual manera la DLCO tanto en hombres como mujeres (Ilustración 11).

Ilustración 10: Relación entre FVC% y DLCO% ($R^2: 0,37$)



Fuente: Elaboración propia.

Ilustración 4: Relación entre FEV1% Y DLCO% ($R^2: 0,30$).



Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Este estudio tuvo como principal objetivo identificar las posibles secuelas que se pueden presentar en la función pulmonar, tanto en la DLCO como

espirometría, de los pacientes post-COVID-19 de la ciudad de Cuenca. Hasta la fecha los datos disponibles en el Ecuador son muy escasos con respecto al tema, y cuentan con muestras relativamente pequeñas.

Los hallazgos de este estudio indican que los pacientes post COVID-19 pueden experimentar alteración de la función pulmonar, especialmente en la capacidad de difusión de monóxido de carbono, y que tanto la capacidad vital forzada como el volumen espiratorio forzado en el primer segundo pueden afectarse en diferentes grados.

Entre los resultados se observó que el 37,6% de los pacientes estudiados presentan un patrón espirométrico restrictivo, el mismo que debido a la alteración del tejido pulmonar causa una limitación en su expansión. Este patrón se refleja en una reducción de la capacidad vital forzada (FVC) y una disminución proporcional del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). Como resultado, la relación entre estos dos parámetros espirométricos puede mantenerse en valores normales o incluso mostrarse elevada. (15)

Y tan sólo 1,3% de los casos presentan un patrón obstructivo, que indica una obstrucción en la salida del aire. Esto provoca una disminución del flujo espiratorio, que se compensa mediante una prolongación del tiempo de espiración. En los resultados de la espirometría, se evidencia una FVC que puede estar dentro de los rangos normales o disminuida en casos graves. Además, se observa una disminución en el cociente entre el FEV1 y la FVC, así como una disminución del propio FEV1 (15).

En cambio, la alteración en la DLCO puede indicar daños en los capilares, en los alvéolos o el tejido intersticial pulmonar. Por lo que, la disminución de esta variable en el 21,8% de las pruebas nos sugiere la presencia de alteraciones intersticiales que puede incluir fibrosis, inflamación o cambios en el tejido conectivo que rodea los alvéolos pulmonares (16).

Los resultados obtenidos en este estudio concuerdan con investigaciones previas tanto a nivel nacional como internacional. Estudios llevados a cabo en Ecuador, y en otros países como China, España y México, han explorado la función pulmonar en individuos que se han recuperado de COVID-19, y también han encontrado que la disminución en la capacidad de difusión de

monóxido de carbono (DLCO) es la anormalidad más prevalente (13, 14, 17, 18, 19, 20, 21).

Por ejemplo, en el estudio realizado en Guayaquil por Cherez et al., se encontró que el 18,6% de los participantes presentaba una disminución significativa en la DLCO, cifra similar al 21,8% obtenido en nuestro estudio (17). Hui et al. también observaron una alteración de este parámetro en el 23,7% de los pacientes a los 12 meses del inicio de la enfermedad (18). Asimismo, Zhao et al. encontraron una reducción en el 16,36% de los pacientes en su investigación (19). Otros estudios han reportado porcentajes más altos de anomalías en la DLCO, como el estudio de Mo et al. que reveló que el 47,2% de los casos presentaban estas alteraciones (20). Además, Yiyang et al. informaron un deterioro en el 52,6% de los pacientes al mes del alta hospitalaria (21).

Estos hallazgos respaldan la consistencia de nuestras observaciones y sugieren que la disminución de la DLCO es una anormalidad común dentro de las secuelas pulmonares en los pacientes post-COVID-19. Es importante destacar que además han abordado otras alteraciones en la función pulmonar, como trastornos obstructivos y restrictivos, reforzando aún más la complejidad y la diversidad de las secuelas pulmonares relacionadas con esta enfermedad.

En relación a la espirometría, se realizó un estudio en la Universidad César Vallejo de Guayaquil por Llugcha y Reinaldo, donde se analizó una muestra de 308 pacientes. Los resultados mostraron anomalías en un rango del 45 al 55% en relación a la FVC y del 44 al 56% en relación al FEV1. Estos porcentajes no difieren significativamente de los obtenidos en nuestro estudio, donde observamos que el 39,8% de los pacientes presentaron una disminución en la FVC y el 29,1% mostraron un menor FEV1 (22). De igual modo, numerosas investigaciones respaldan la disminución de estos dos parámetros en un grado menor. (18, 19, 20, 21)

Es importante considerar las limitaciones inherentes a la comparación entre estudios, como las diferencias en el diseño de investigación, la selección de la muestra, los métodos de evaluación y las características de los participantes.

En relación a nuestro estudio, existen asimismo algunas limitaciones que es necesario tener en cuenta. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo con una muestra pequeña, lo que puede afectar la generalización de los resultados a una población más amplia. La restricción en el tamaño de la muestra se debió a la presencia de pacientes con otras enfermedades pulmonares de base, lo que limitó la disponibilidad de participantes.

Se debe destacar que todas las pruebas de función pulmonar recopiladas se llevaron a cabo en un único lugar y bajo la supervisión de personal calificado. Aunque esto asegura cierta uniformidad en los procedimientos, también puede existir un sesgo asociado con las condiciones específicas del entorno y los profesionales involucrados.

No obstante, a pesar de las limitaciones mencionadas, es alentador destacar que nuestros hallazgos se suman a una creciente cantidad de estudios tanto a nivel nacional como internacional que respaldan la relevancia clínica de las alteraciones en la DCLO y la espirometría de los pacientes post-COVID-19.

De esta manera, los resultados obtenidos en este estudio confirman la persistencia de alteraciones en la función pulmonar en pacientes recuperados de la enfermedad por COVID-19, independientemente del grado de la enfermedad o la extensión del daño pulmonar inicial. La relevancia clínica de estos hallazgos radica en la importancia de un seguimiento continuo y una atención médica adecuada para estos pacientes. Aunque la mayoría de los individuos pueden recuperarse de los síntomas agudos de la COVID-19, existen otros en los que persisten las secuelas pulmonares que requieren una evaluación y manejo adecuados.

Es fundamental destacar que estas alteraciones en la función pulmonar pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes que superaron la enfermedad por COVID-19. Los síntomas respiratorios persistentes, la disminución de la capacidad de ejercicio y la dificultad para realizar actividades diarias pueden afectar negativamente su bienestar físico y emocional. Por lo tanto, es necesario brindar una atención multidisciplinaria para abordar de manera integral las secuelas pulmonares y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Financiación

Este estudio fue financiado en su totalidad por los autores. Los autores asumieron la responsabilidad de cubrir todos los gastos relacionados con la investigación, incluyendo los costos de recolección y análisis de datos, adquisición de materiales y equipos.

Declaración de Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con los resultados y conclusiones de este estudio. No se recibieron fondos de fuentes externas que pudieran influir en los resultados o en la interpretación de los mismos.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al personal de la Unidad Respirio por su valiosa colaboración y apoyo que han sido fundamentales para llevar a cabo la recopilación de datos y el análisis de muestras de manera eficiente y precisa. Además, extendemos nuestro agradecimiento al tutor de tesis, cuya orientación, conocimientos y experiencia han sido de gran importancia para el desarrollo de este estudio. Sus sugerencias y comentarios constructivos han contribuido significativamente a mejorar la calidad y el rigor científico de nuestra investigación.

Referencias:

1. Coronavirus: número acumulado mundial de casos 2020 [Internet]. Statista. Available from: <https://es.statista.com/estadisticas/1104227/numero-acumulado-de-casos-de-coronavirus-covid-19-en-el-mundo-enero-marzo/>
2. Ecuador - COVID-19 - Crisis del coronavirus 2020 [Internet]. datosmacro.com. Available from: <https://datosmacro.expansion.com/otros/coronavirus/ecuador>
3. Stephanie L, Falcón L. SECUELAS A LARGO PLAZO DE COVID-19. 2020;(10):2–5.
4. Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. Eur Respir J. 2020;55(4):2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
5. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome : Incidence , Clinical Spectrum , and Challenges for Primary Healthcare Professionals. Arch Med Res [Internet]. 2021;52(6):575–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
6. Lagadinou M, Kostopoulou E, Karatza A. The prolonged effects of COVID-19 . A new “ threat ”? 2021;4611–5.
7. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Review Article Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors : Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. 2020;2020.
8. Antonio GE, Wong KT, Hui DS, WuA, Lee N, Yuen EH, et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. Radiology. 2003;228:810-5. <https://doi.org/10.1148/radiol.2283030726>
9. Chapman HA. Disorders of lung matrix remodeling. J Clin Invest. 2004;113:148-57.
10. Gharaee-Kermani M, Gyetko MR, Hu B, Phan SH. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: a potential

- role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy. *Pharm Res.* 2007;24:819-41.
11. Benítez-pérez RE, Torre-bouscoulet L, Villca-alá N, Del-río-hidalgo RF, Pérez-padilla R, Vázquez-garcía JC, et al. Espirometría: recomendaciones y procedimiento. 2016;75(2):173–90.
 12. Vázquez-garcía JC, Gochicoa-rangel L, Río-hidalgo RF Del, Cid-juárez S, Silva-cerón M, Miguel-reyes JL, et al. con técnica de una sola respiración (DL, COsb). Recomendaciones y procedimiento. 2016;75(2):161–72.
 13. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, Maria R, Alius F, Knape P, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2 : An observational longitudinal study over 12 months. 2022;191(December 2021).
 14. Secuelas C-. Follow-up of patients after COVID-19 pneumonia . Pulmonary sequelae Seguimiento de los pacientes después de neumonía por Resumen. 2020;67(4):350–69.
 15. Romero G, Cabezón DÁ, Rey JG, Estévez CR, Timiraos R, Angélica M, et al. Las 4 reglas de la espirometría. 2013;
 16. Reumatoide A. ASOCIADA A TRASTORNOS DEL TEJIDO. :61–74.
 17. Cherrez-ojeda I, Vanegas E, Robles-velasco K. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives Pulmonary evaluation of post-COVID-19 patients : an Ecuadorian experience. 2022;12(2).
 18. 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* [Internet]. 2005;128(4):2247–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.2247>
 19. Zhao Y, Shang Y, Song W, Li Q, Xie H, Xu Q, et al. EClinicalMedicine Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery.

- EClinicalMedicine [Internet]. 2020;25:100463. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
20. 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(6):2001217. <https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020>
21. 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. 2020;1–10.
22. Salud DELOSSDELA. Evolución de las altas y función pulmonar en pacientes COVID-19 de una clínica privada de Guayaquil, 2020-2021. 2022.