

Artículo Original

Evaluación de la función respiratoria mediante espirometría en pacientes post COVID-19 del Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar número 2, San Luis Potosí, México

Assessment of respiratory function by spirometry in post COVID-19 patients at Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar número 2, San Luis Potosi, Mexico

Miguel Ángel Mendoza Romo¹, Floriberto Gómez Garduño¹, Cinthya Giselle Coronado Juárez¹, Simón Almaza Mendoza¹, Oscar Sosa Hernández¹, Gonzalo Armando Orestes Pérez Becerril¹, Karla Fabela Mendoza¹, Lourdes Marcos Ramírez², José Arturo Valdés Méndez³.

¹ Instituto Mexicano del Seguro Social, OOAD. San Luis Potosí, México.

² Universidad Autónoma de San Luis Potosí. San Luis Potosí, México.

³ Centro de Investigación en Sistemas de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública.

RESUMEN

Introducción: La pandemia por SARS-CoV19 ha tenido un impacto significativo a nivel global, afectando a más de 767 millones de personas, teniendo secuelas pulmonares en la mayoría de los pacientes afectados. Debido a lo anterior, es de importancia la valoración de su función respiratoria mediante espirometría. **Objetivo:** Determinar los hallazgos de la función pulmonar en la espirometría de pacientes positivos después de la infección por COVID-19. **Métodos:** Estudio transversal, analítico con muestreo no aleatorizado por casos consecutivos que incluyó a pacientes seleccionados para espirometría post COVID-19 confirmado por PCR hasta completar una muestra de 266 expedientes. Se realizó un análisis descriptivo, estimación de prevalencias totales y específicas con intervalos de confianza al 95% y comparación de variables mediante análisis inferencial con t de Student, χ^2 y r de Pearson. **Resultados:** La media de edad fue de 49.9 años, con una proporción de 57.9% mujeres (IC95% 51.7-63.4) y del 42.1% hombres (IC95% 36.1-48.3). Se encontró una relación entre los pacientes que sobrevivieron al virus y alteración de la función pulmonar, por ende, con anomalías en sus valores de CVF y la VEF1, encontrándose anormal el valor reportado de la VEF1 en el 96.6% (IC95% 93.7-98.4). **Conclusión:** Los pacientes post-COVID muestran una alta prevalencia de afección pulmonar, siendo solo el 5% de los casos los que presentan un patrón respiratorio normal. Predomina un patrón restrictivo en la mayoría de los casos, mientras que el patrón obstructivo suele estar asociado con exposición previa a agentes pulmonares lesivos.

Palabras clave: COVID-19, Espirometría, Epidemiología.

SUMMARY

Introduction: The SARS-CoV-19 pandemic has had a significant global impact, affecting more than 767 million people, with pulmonary sequelae in most of the affected patients. Due to the above, it is important to assess their respiratory function by spirometry. **Objective:** To determine the pulmonary function findings in the spirometry of positive patients after COVID-19 infection. **Methods:** Cross-sectional, analytical study with non-randomized sampling by consecutive cases that included patients selected for spirometry post COVID-19 confirmed by PCR to complete a sample of 266 files. Descriptive analysis, estimation of total and specific prevalence with 95% confidence intervals, and comparison of variables using inferential analysis with Student's t, chi-square and Pearson's r were performed. **Results:** The mean age was 49.9 years, with a proportion of 57.9% women (CI95% 51.7-63.4) and 42.1% men (CI95% 36.1-48.3). A relationship was found between patients who survived SARS-CoV-2 and altered pulmonary function, therefore, with abnormalities in their FVC and FEV1 values, the reported value of FEV1 was found to be abnormal in 96.6% (CI95% 93.7-98.4). **Conclusion:** Post-COVID patients show a high prevalence of pulmonary involvement, with only 5% of cases presenting a normal respiratory pattern. A restrictive pattern predominates in most cases, while the obstructive pattern is usually associated with previous exposure to pulmonary damaging agents.

Keywords: COVID-19, Spirometry, Epidemiology.

Autor de correspondencia: José Arturo Valdés Méndez. Correo electrónico: conkerartur@gmail.com

Fecha de Recepción: 16 de noviembre de 2023

Fecha de Aceptación: 1 de abril de 2024

Introducción

La pandemia por SARS-CoV19 es una de las enfermedades con mayor implicación económica y social en los últimos años, afectando a nivel mundial a más de 767 millones de personas y ocasionando el colapso de diversos sistemas de salud en el mundo. Sin embargo, la mayoría de afectados presentaron enfermedad leve o moderada por COVID-19 con una adecuada mejoría debido a la atención médica prestada. (1,2)

La enfermedad causada por el este virus tiene un espectro de presentación clínica variado, desde una infección aparentemente asintomática, hasta la presencia de un compromiso respiratorio severo, el cual puede desencadenar clínicamente un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sumándose a esto un estado de generación de trombos, desencadenando una falla orgánica múltiple y al final, en el peor de los casos, la muerte. (3)

Se estima que algunos pacientes podrían presentar una disminución del 20 al 30% de su función pulmonar posterior a la recuperación. (4) Por lo que se sugiere realizar un adecuado seguimiento de la progresión patológica pulmonar posterior a la recuperación de COVID-19, evaluándose el daño a mediano y largo plazo. En ocasiones, el daño pulmonar puede ser permanente, ocasionando fibrosis; antecedente concordante con la presentación clínica de otros coronavirus como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) y el Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS). (5)

En México, el seguimiento continuo de los pacientes se lleva a cabo por parte de medicina familiar, incluyendo a los pacientes Post COVID, por lo que el objetivo del estudio fue determinar los hallazgos de la función pulmonar en la espirometría de pacientes positivos después de la infección por COVID-19 en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de San Luis Potosí, México, Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar número 2 (HGZ/UMF No. 2). Este análisis es crucial, ya que más que simplemente permitir demostrar si existen efectos tardíos, abona a la generación de evidencia que demuestra la presencia de tales

efectos; fundamental para identificar las secuelas pulmonares y su detección mediante la espirometría, evidenciando el daño pulmonar en distintos periodos posteriores a la enfermedad.

Material y Métodos

Se realizó un estudio de tipo transversal, analítico, retrospectivo. El cual se llevó a cabo con un muestreo no aleatorizado por casos consecutivos. Incluyendo a todos los pacientes mayores de edad, derechohabientes del IMSS, en la ciudad de San Luis Potosí, en el HGZ/UMF No. 2 durante el periodo 2020-2022, que hayan sido seleccionados para espirometría post COVID-19 confirmado por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), hasta completar la muestra de 266 expedientes. Se excluyeron aquellos pacientes con expedientes incompletos y se eliminaron a los pacientes que, tras haber encontrado su expediente, tengan datos incongruentes o confusos.

Las espirometrías se realizaron de acuerdo con las normas que se marca en la literatura internacional, para ser pruebas válidas, siguiendo las normas de la ATS (American Thoracic Society) y de la ERS (European Respiratory Society). Los parámetros espirométricos normales que principalmente se analizaron en el estudio incluyen la Capacidad Vital Forzada (CVF), el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1), con valores normales de $\geq 80\%$ y el índice VEF1/CVF, con un valor normal de $\geq 70\%$. (6,7)

El análisis estadístico se realizó mediante SPSS versión 29, incluyó un análisis descriptivo del evento en estudio, se estimaron prevalencias totales y específicas de los pacientes post COVID-19 con intervalos de confianza del 95%. A su vez, se realizó un análisis inferencial con t de Student, chi cuadrada y r de Pearson para la comparación de variables.

Dentro de las consideraciones éticas se establece que de acuerdo con el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud esta investigación se identifica sin algún tipo de riesgo. A su vez, este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética e Investigación

Tabla 1. Días de estancia de los pacientes post COVID-19 en el Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar número 2, San Luis Potosí, México.

	Mínimo	Máximo	Media	DE	No. de pacientes que requirió servicio de estancia
Días de estancia en Hospitalización	4	90	22.7	13.1	113
Días de estancia en UCI	2	30	13.1	5.8	36

Elaboración propia. Nota: DE = desviación estándar.

del IMSS, con número de registro R-2022-2402-059.

Resultados

Se analizó una muestra de 266 expedientes de pacientes, los cuales tuvieron diagnóstico de COVID-19. La media de edad registrada fue de 49.9 años (DE ± 9.9 años), con un valor mínimo de 23 y máximo de 76 años. El 57.9% (IC95% 51.7-63.4) de la muestra eran mujeres y 42.1% hombres (IC95% 36.1-48.3).

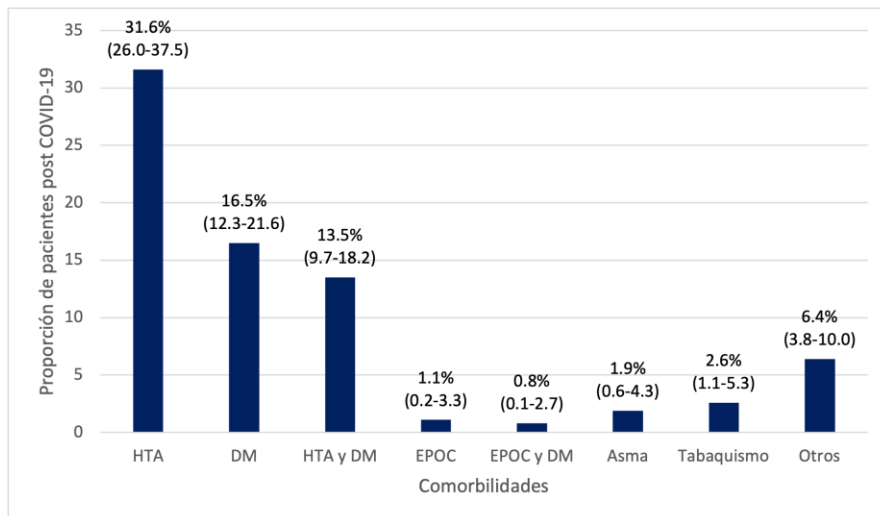
Con respecto a la infección y reinfección por COVID-19, se registró que 259 pacientes (97.4%; IC95% 94.7-98.9) presentaron infección en una ocasión y 7 pacientes (2.6%; IC95% 1.1-5.3) en 2 ocasiones. La media de días entre el diagnóstico de la enfermedad y la aplicación de la espirometría fue de 224 días (DE ± 156 días), con un valor mínimo de 10 y máximo de 624 días. La Tabla 1 describe en profundidad las

características generales de los pacientes examinados. (Tabla 1)

La totalidad de la muestra analizada presentó infección por COVID-19 validada mediante prueba PCR y asentada en el expediente clínico. A su vez, se encontró que el 100% de los casos tenían una Capacidad Vital Forzada (CVF) anormal.

Por otro lado, al realizar el análisis inferencial se observó una relación entre los pacientes sobrevivientes al SARS-CoV-2 y la presencia de lesión pulmonar con una reserva pulmonar debilitada y por ende con anomalías en valores de CVF y el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1), registrándose 257 casos con valores de VEF1 anormales, siendo esto equivalente al 96.6% (IC95% 93.7-98.4) y 9 casos con valores normales, siendo el 3.4% (IC95% 1.6-6.3). El daño primordial encontrado era compatible con el de fibrosis pulmonar.

Figura 1. Prevalencia de comorbilidades en pacientes post COVID-19 en el Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar número 2, San Luis Potosí, México.



En relación con el rango de volúmenes pulmonares, se observó una media de 2 L (litros) en CVF, (DE \pm 0.5 L) con un valor mínimo de 2 y máximo de 4.1 L. La sección de VEF1 registró una media de 2.1L (DE \pm 0.4 litros), con un valor mínimo de 1.1 y máximo de 3.4 L. En la relación VEF1/CVF se registró una media de 0.04 L y 0.74 L, con un valor mínimo de 0.4 y máximo de 1.0 L. A su vez, el porcentaje de la relación VEF1/CVF presentó una media de 74.4% (DE \pm 4.7%), con un valor mínimo de 42.2 y máximo de 99.2%

Durante el tiempo de estancia desde que se realizó el diagnóstico hasta que se presentó la resolución del padecimiento, se registraron 153 pacientes (57.5% IC95% 51.3-63.5) en servicios ambulatorios y 113 pacientes (42.5% IC95% 36.5-48.7) en servicios de hospitalización. La media de días hospitalizados fue de 22.7 días de estancia, con un valor mínimo de 4 y máximo de 90 días. Solo se registraron 36 pacientes (13.5% IC95% 9.7-18.2) que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), mientras que 230 pacientes (86.5% IC95% 81.8-90.3) no utilizaron este servicio. La media de estancia en UCI fue de 13 días (DE \pm 5.7 días), estancia mínima de 2 y máxima de 36 días. El 19.2% (IC95% 14.6-24.4) de la muestra requirieron ventilación mecánica, mientras que el 80.8% (IC95% 75.6-85.4) no lo requirieron.

Respecto a la presencia o ausencia de comorbilidades, se registraron 196 pacientes (73.7% IC95% 68.0-78.9) con presencia de comorbilidades y 70 pacientes (26.3% IC95% 21.1-32.0) con ausencia. La Figura 1 representa la proporción de pacientes que presentaron comorbilidades. (Figura 1)

Al realizar la correlación de Pearson se observaron diferentes relaciones significativas: entre el número de infecciones por COVID-19 y los litros de CVF y VEF1 presentados; entre los días de estancia en UCI y los días de hospitalización; entre los litros de CVF y VEF1 y la edad en años de los pacientes, así como entre la edad y el resultado en porcentaje de la relación VEF1/CVF.

La prueba χ^2 no registró una relación representativa entre los usuarios con ventilación mecánica y el patrón de espirometría presentado. Sin embargo, se encontró que, de los 231 pacientes con patrón restrictivo, solo 48 fueron usuarios de ventilación mecánica y de los 23 pacientes con patrón obstructivo, solo 3 fueron usuarios de ventilación mecánica. La Tabla 2 describe el patrón ventilatorio por características específicas. (Tabla 2)

Discusión

Durante el presente estudio no se pudo constatar que en el expediente se tuviera

Tabla 2. Características generales por patrón respiratorio en pacientes post COVID-19 en el Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar número 2, San Luis Potosí, México.

Variables	Patrón respiratorio				
	Restrictivo	Obstructivo	Mixto	Normal	
Sexo	Hombre	96	11	1	4
	Mujer	135	12	2	5
Edad	< 60 años	189	18	2	0
	> 60 años	41	5	1	0
Tipo de atención	Ambulatorio	128	13	2	6
	Hospitalizado	99	11	1	3
	UCI	34	2	0	0
	Ventilación mecánica	48	3	0	0

Elaboración propia. Nota: UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

registrada alguna contraindicación absoluta o relativa de la espirometría como lo marca Coates AL, et al. (8) Se encontró una relación entre los pacientes que sobrevivieron al SARS-CoV-2 y su lesión pulmonar, con una reserva pulmonar debilitada y por ende con anomalías en sus valores de CVF y la VEF1 como lo marca ya George PM et al. (9), en su artículo del 2020, encontrándose 257 casos como anormal el valor reportado de la VEF1, siendo esto equivalente en porcentaje al 96.6% del total de la muestra. Se encontró fibrosis y patrón restrictivo en 86.8% por ciento de la muestra (231 pacientes), siendo concordante con lo ya descrito, quienes tuvieron un 85% de huellas de fibrosis pulmonar relacionado con una espirometría anormal.

Se realizó la espirometría una vez que por clínica se determinó que no tenía COVID-19 al momento de realizar la espirometría, debido a que como ya lo marca Toor H et al., teniendo la fase activa de la enfermedad el paciente no podría realizar las maniobras espirométricas. (10) De los patrones que se encontraron en la espirometría, ya habiendo analizado las diversas variables a considerar, se tuvo que, de la muestra, 3 pacientes presentaron patrón mixto (1.1%), 9 patrón normal (3.4%), 23 patrón obstructivo (8.6%), se encontró el antecedente de tabaquismo, (196 sujetos) un 73.7% de la muestra con este o algún otro antecedente de importancia para patología pulmonar, en concordancia con lo establecido en el estudio de Hei SJ Van De et al. (11)

Se encontró en cuanto al sexo de la misma, con una proporción de femeninos de 57.9% (154 mujeres) y masculinos del 42.1% (112 hombres) de nuestra muestra 2 pacientes femeninos con patrón obstructivo, 5 con patrón normal, 12 con obstructivo y 135 con patrón restrictivo; dentro del grupo de masculinos 1 con patrón mixto, 4 con patrón normal, 11 con patrón obstructivo y 96 con patrón restrictivo; siendo concordante con otros estudios como el de Almazán AJ et al. (12), en el cual se tuvo una proporción de 65.3% de sexo femenino y de 34.7% en sexo masculino. Se encontró en esta proporción de afectación (más afectación de pacientes femeninos que masculinos) concordando con lo encontrado por

Lago VC. et al, encontrándose la muestra que presentan una prevalencia de COVID-19 severo en mujeres. (13)

Aproximadamente 70 pacientes (26.3%) no presentaban alguna comorbilidad (como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, asma, EPOC, tabaquismo), así como se tuvo que la mayoría de los pacientes, 73.7% de la muestra (196 pacientes) si presentaban alguna de estas comorbilidades, siendo la hipertensión arterial, sola, como comorbilidad la más prevalente con un 31.6%, seguida de la diabetes con un 16.5% (44 pacientes), teniendo dentro de las patologías respiratorias previas el asma como un 1.9 % (5 pacientes) y el EPOC como un 1.1% (únicamente 3 pacientes); el tabaquismo no fue una comorbilidad tan predominante pues solo se encontró en un 2.6% (7 pacientes).

Se encontró que la hipertensión y el asma son de las comorbilidades más prevalentes, en concordancia con otros estudios¹¹, la hipertensión con un 31.6% y el asma con 2.9%. En el resto de la bibliografía se menciona como comorbilidad más prevalente la hipertensión en los grupos de sujetos estudiados. Así como el padecer de hipertensión es un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones tromboticas. (14)

Dentro de los parámetros de la espirometría se encontró que estaban debajo de los valores esperados, concordando con los estudios de Almazán AJ et al¹⁰ y Lago VC et al (13), con una persistencia de anomalías con valores debajo del límite inferior de la normalidad. (14)

Se observó diferencia en el porcentaje de pacientes que requirieron ventilación mecánica, pues en el estudio de Fan E et al (15), se encontró que había un porcentaje mayor de necesidad de este procedimiento teniendo en sus muestras hasta un 75-100% de uso de ventilador mecánico, teniendo en nuestra muestra un uso de apenas un 19.2% (51 pacientes).

Se encontró con 16.5% (44 casos) con diabetes mellitus tipo 2, esto concuerda con lo reportado por Choudhary S. et al, en donde se encontró un riesgo mayor de infección por COVID-19, esto pudiéndose explicar por qué hay un aumento de actividad en las células T, así como una

predisposición aumentada a la tormenta de citoquinas, aumento de expresión de receptor ACE2. (16) En los valores de la espirometría se encontró que el valor que era más constante con un 55.6% de prevalencia en la muestra tomada era el de valor de la relación VEF1/CVF de 81.1 L., siendo este valor consistente con lo encontrado en la literatura, con lo que plantea como hallazgos Ambrosino P. et al (17), teniendo un valor de esta relación en 82.4 L.

En algunos estudios, como el de Ponce-Campos SD. et al, se menciona que, de su muestra de 42 participantes, se tuvo desarrollo de neumonía severa en un 69.0%, neumonía en 4.7%, siendo tratados de manera ambulatoria 73.8%, 9 fueron hospitalizados (21.4%) y 2 pacientes ingresados en UCI (4.7%); estos datos son contrastantes con nuestros resultados, teniendo un 57.5% de resolución de patología de manera ambulatoria (153 casos), hospitalizándose el 42.5% (113 casos), requiriendo ingreso a UCI un 13.5% (36 casos). En nuestro estudio, 15 días fueron el tiempo más frecuente de estancia en UCI.3

Se encontró que la edad no era un factor determinante por que la mayor afectación se tiene en edades diversas, a los 40 años (16 casos, un 22.6% de la muestra), 44 años (19 pacientes, 33.5% de la muestra), 45 años (15 casos, 39.1% de la muestra), 50 años (19 casos, 59.8% de la muestra); teniendo como referencia que la muestra no fue elegida bajo un criterio de edad, además es concordante la edad en la cual se acude a valoración médica con el estudio publicado por Raman B. et al, en la cual se tomó una muestra con 58 participantes encontrándose la edad entre 42 y 68 años. (3)

Nuestro estudio únicamente se centró en encontrar y describir la función respiratoria por espirometría posterior a una infección por COVID-19 sin considerar específicamente otros factores asociados con una mala difusión de monóxido de carbono pulmonar en pacientes hispanos con COVID-19 moderado ni la severidad del cuadro, como en otros estudios.18 Telles A.C. et al encontraron un 21% de su muestra con un patrón espirométrico restrictivo, con un 13% que presentaban una mala difusión de monóxido de carbono y restricción pulmonar. En nuestro

estudio se encontró un 86.8%, mostrando que el porcentaje es mayor debido a que no se buscó solo casos de pacientes con COVID-19 moderado, en nuestro estudio no fue un criterio de exclusión. (19) Ahora bien, las comorbilidades y el porcentaje de estas concuerda con los datos obtenidos por Cruz D. et al., el cual menciona que un 74.1% de los pacientes presentaron hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 un 33%, asma en un 10.3%, EPOC en un 7.7%. (20)

Conclusión

Hay una alta prevalencia de afección de la función respiratoria en los pacientes post-COVID, muy pocos de los casos estudiados con espirometría a quienes se le solicito por considerarlo necesario clínicamente, presentaron patrón respiratorio normal. El patrón de función respiratoria anormal en su mayoría fue tipo restrictivo. En los casos donde el patrón fue obstructivo se tiene el antecedente de exposición a algún agente lesivo pulmonar como humo de biomasa, tabaquismo y/o exposición laboral, y tres cuartas partes de ellos con comorbilidades. La dispersión mundial del virus SARS-CoV-2 y sus graves repercusiones sobre la población se han constituido como una amenaza directa a la salud de los trabajadores la atención de primer contacto de medicina familiar, ofrece la seguridad social sobre las enfermedades y se convierte en una estrategia para todos los trabajadores y sus beneficiarios que estuvieron expuestos a la infección por SARS-CoV-2 y sus consecuencias. Este artículo puede ser útil para identificar las alteraciones de la función pulmonar por el medico familiar y actuar en consecuencia.

Referencias

1. Secretaría de Salud. informe Integral de COVID-19 en México. México; 2023.
2. Alyammahi SK, Abdin SM, Alhamad DW, Elgendy SM. The dynamic association between COVID-19 and chronic disorders: An updated insight into prevalence, mechanisms, and therapeutic modalities. Infect Genet Evol. 2020;(January).

3. Ponce-campos SD, Díaz JM, Moreno-agundis D, González-delgado AL, Andrade-lozano P, Avelar-gonzález FJ, et al. A Physiotherapy Treatment Plan for Post-COVID-19 Patients That Improves the FEV1, FVC, and 6-Min Walk Values , and Reduces the Sequelae in 12 Sessions. 2022;3(May):1–9.
4. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;(13):1-10.
5. Baldini M, Chiapella MN, Fernández A, Guardia S, Sala H. Evaluation of the pulmonary function of patients with severe coronavirus 2019 disease three months after diagnosis Results. 2021;715–21.
6. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. AMERICAN THORACIC SOCIETY Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(8).
7. Rivero-Yeverino D. Espirometría: conceptos básicos. *Rev Alerg México [Internet].* 2019 Apr 4;66(1):76–84. Available from: <http://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/536>
8. Coates AL, Graham BL, Mcfadden RG, Mccarland C, Moosa D, Cre RRT, et al. Spirometry in primary care. 2013;20(1):13–21.
9. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med.* 2020;8(January).
10. Toor H, Kashyap S, Yau A, Simoni M, Farr S, Savla P, et al. Efficacy of Incentive Spirometer in Increasing Maximum Inspiratory Volume in an Out-Patient Setting. 2021;i(10).
11. Hei SJ Van De, Blok BMJF, Baretta HJ, Doornwaard NE, Molen T Van Der, Patberg KW. Quality of spirometry and related diagnosis in primary care with a focus on clinical use. *Prim Care Respir Med.* 2020;22:1–7.
12. Almazán AJ, Martínez A, Ángel C, Romero B, Franco F, Antonio J, et al. Relationship between the severity of persistent symptoms , physical fitness , and cardiopulmonary function in post COVID 19 condition . A population based analysis. *Intern Emerg Med [Internet].* 2022;17(8):2199–208.
13. Lago VC, Prudente RA, Luzia DA, Franco ET. Persistent interstitial lung abnormalities in post-COVID-19 patients : a case series. 2021;(October 2020):1–5.
14. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136, Numbe(January):1317–29.
15. Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome : is a different approach to management warranted ? *Lancet Respir Med.* 2020;8.
16. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog.* 2020;150.
17. Multidisciplinary C-PU, Ambrosino P, Molino A, Calcaterra I, Formisano R, Stufano S, et al. Clinical Assessment of Endothelial Function in Convalescent Pulmonary Rehabilitation. 2021;2(March 2020):1–16.
18. Raman B, Philip M, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post- hospital discharge. *EClinicalMedicine.* 2021;31.
19. Telles AC, Hurtado EF, Lizbeth D, Farias O, Zavorsky GS. Clinical predictors of lung function in patients recovering from mild COVID 19. *BMC Pulm Med [Internet].* 2022;9:4–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02086-9>.

20. Cruz D, Santos A, Mancuzo EV, Aline T, Horta B, Priscila A, et al. Lung function six months after severe COVID-19 : Does time , in fact , heal all wounds ? 2022;26(3).