



## Editorial

### Evaluación de secuelas respiratorias en los pacientes con COVID-19, dónde estamos y hacia dónde vamos. Estudios CIBERESUCICOVID y RECOVID para comparar pacientes ingresados en UCI vs. sala convencional



### Evaluation of Respiratory Sequelae in Patients With COVID-19, Where we are and Where we are Going. CIBERESUCICOVID and RECOVID Studies to Compare Patients Admitted to ICU vs Conventional Ward

Desde diciembre de 2019 la humanidad se está enfrentando a una nueva infección respiratoria infecciosa, la COVID-19, que ha causado el mayor número de muertes desde la epidemia de influenza en 1918. Los sistemas de salud y el conocimiento médico no estaban preparados para esta adversidad y han debido adaptarse a esta nueva era. El conocimiento progresivo de la enfermedad ha permitido mejorar el pronóstico de los pacientes. Tras las diversas olas de episodios COVID-19 nos enfrentamos al tsunami de los daños sobre el órgano diana del SARS-CoV-2, el pulmón y otros órganos. Es conocido que hay persistencia de síntomas hasta meses después de la fase aguda. La causa es posiblemente multifuncional y está costando esclarecer. No obstante, nos cabe la preocupación de secuelas de mayor duración y calado sobre la función pulmonar y sobre la integridad del parénquima pulmonar, principalmente en aquellos pacientes que han tenido una enfermedad más grave y que requirieron soporte respiratorio invasivo o no invasivo.

Durante la fase aguda de la enfermedad<sup>1</sup> ya se han descrito daños fibróticos pulmonares. Hasta la fecha, en pacientes ingresados y no ingresados en UCI, hay estudios de seguimiento a los 3 meses que constatan la persistencia de alteraciones funcionales, como disminución de la capacidad de difusión pulmonar manifestada por reducción en la DLCO y radiográficos con permanencia de infiltrados. En un estudio de una cohorte unicéntrica<sup>2</sup> se ha observado que, a los 3 meses del alta, más del 80% de los pacientes admitidos en la UCI presentaban trastornos en la transferencia de monóxido de carbono (DLCO) y más del 70% alteraciones reticulares o fibróticas en la tomografía del tórax. La edad y la duración de la ventilación mecánica estaban asociadas a los cambios tomográficos observados. Además, se encuentra menor DLCO en pacientes que requirieron posición prono y en mujeres. En pacientes hospitalizados en sala convencional hasta un 23% mostraban menor DLCO a los dos meses del alta especialmente en mujeres y en personas fumadoras<sup>3</sup>. En un estudio de seguimiento a seis meses de pacientes ingresados en China, más del 60% de los pacientes presentaban persistencia de síntomas entre los que destacan la fatiga y debilidad muscular<sup>4</sup>. Datos del Reino Unido<sup>5</sup> destacan que el 29% de los

pacientes fueron readmitidos y el 12% murieron tras el alta; distintas enfermedades respiratorias fueron diagnosticadas en el 29,6% de los casos. Más del 40% de los pacientes requieren consultar a los servicios de salud por los síntomas residuales siendo la fatiga y la depresión los más comunes<sup>6</sup>. A pesar de que los síntomas parecen mejorar en el tiempo, las alteraciones radiológicas y en la DLCO podrían persistir más allá de los 12 meses<sup>7</sup>.

Existe menos información de daños y factores asociados a los 6 meses en estudios españoles amplios. Desde CIBERES y desde la SEPAR se ha adoptado la estrategia de trabajar juntos con un claro objetivo común para responder a esta pregunta clave. El punto de partida son dos estudios multicéntricos consolidados y que cuentan con el respaldo del Instituto de salud Carlos III y el Programa Integrado de Infecciones Respiratorias. Ambos estudios son estratégicos y se pretende ofrecer la mayor representatividad al incluir centros de toda España. El estudio CIBERESUCICOVID se constituye de pacientes que han requerido estancia UCI desde el 28 de febrero del 2020 a la misma fecha del año 2021, este estudio cuenta con financiación del Instituto de Salud Carlos III es coordinado por el Ciber de enfermedades respiratorias y cuenta con el apoyo de SEPAR y SEMICYUC<sup>8</sup>. En el estudio RECOVID se reclutan pacientes hospitalizados en sala convencional y atendidos por neumólogos. El diseño del estudio contempla un seguimiento estructurado a los 6 meses del alta que incluye variables clínicas, radiológicas, estudios funcionales respiratorios (espirometría y DLCO), test de calidad de vida (SF-12), posibles complicaciones infecciosas, cardiovasculares, nuevos ingresos hospitalarios y finalmente la mortalidad a largo plazo. Se ha uniformizado el protocolo de recogida de datos para una mejor integración de ambos estudios y se trabajará con la Barcelona Computing Center para el análisis de datos. Cabe destacar también que un subgrupo de pacientes incluidos en el estudio CIBERESUCICOVID se contara con datos epigenéticos y de biomarcadores que permitirán una mejor caracterización de estos pacientes.

Este proyecto que suma la fuerza de dos bases de datos con idéntico seguimiento en dos poblaciones de diferente gravedad nos va a permitir responder a varias preguntas. Entre ellas destaca

la posibilidad de que haya características de los pacientes que sean comunes independientemente de la gravedad inicial (por ejemplo, el factor género) de los hábitos tóxicos o comorbilidades previas como tabaco o EPOC. Por último, se podrá evaluar el impacto del grado de inflamación durante el episodio agudo en pacientes con o sin ventilación mecánica. Es de prever que haya características comunes en ambas cohortes y algunos factores específicos para cada ámbito de actuación y tratamiento.

Por último, se desconoce el impacto a largo plazo de las alteraciones radiográficas o funcionales, las cuales podrían ejercer un efecto negativo sobre el paciente haciéndole más vulnerable a futuros episodios neumológicos. Ambos estudios proyectan una nueva visita al año del ingreso, la cual nos permitirá un estudio longitudinal de los efectos de la COVID-19 a más largo plazo.

Actualmente, las campañas de vacunación y la aparición de nuevas cepas han modificado las características epidemiológicas de los contagios, afectando en mayor medida a una población más joven. Es aún desconocido si la afectación a largo plazo en esta población será similar, pero de ser así las consecuencias sobre esta generación en términos de calidad de vida y económicas pueden ser muy importantes.

Para el éxito de estos proyectos es necesario involucrar al mayor número de investigadores posibles, para esto se los invita a todos aquellos interesados en unirse a los proyectos aquí descritos. Es indudable que se requieren más datos para poder caracterizar la evolución clínica a largo plazo de esta enfermedad y también cuáles de estas alteraciones a nivel clínico, de la función pulmonar, o radiológicas puedan ser potencialmente reversibles.

La suma de dos grandes estudios respiratorios, CIBERESUCICVID y RECOVID ofrecerá información valiosa para los profesionales sanitarios y pacientes. Generar conocimiento es la mejor arma que tenemos para enfrentar esta situación que ha alterado el modo de vida y causado millones de pérdidas de vidas humanas. Estos nuevos datos nos permitirán caracterizar la enfermedad y desarrollar nuevos estudios enfocados en resolver los síntomas y secuelas a largo plazo. La COVID-19 ha venido para quedarse y las alianzas que aúnan información para investigar e integran grupos multidisciplinarios con un objetivo común construyen con solidez el camino que queda por recorrer.

## Bibliografía

1. Barbata E, Benegas M, Sánchez M, Motos A, Ferrer M, Ceccato A, et al. Risk Factors and Clinical Impact of Fibrotic-Like Changes and the Organizing Pneumonia Pattern in Patients With COVID-19- and Non-COVID-19-Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:183–7.

2. González J, Benítez ID, Carmona P, Santistevé S, Monge A, Moncusí-Moix A, et al. Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19. *Chest.* 2021;160:187–98.
3. Méndez R, Latorre A, González-Jiménez P, Fedec L, Bouzas L, Yépez K, et al. Reduced Diffusion Capacity in COVID-19 Survivors. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18:1253–5.
4. 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 Lond Engl.* 2021;397:220–32.
5. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021;372:n693.
6. Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, Aschmann HE, Domenghino A, Fehr JS, et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study. *PLOS ONE.* 2021;16:e0254523.
7. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021;9:747–54.
8. Torres A, Arguimbau M, Bermejo-Martín J, Campo R, Ceccato A, Fernandez-Barat L, et al. CIBERESUCICVID: un proyecto estratégico para una mejor comprensión y manejo clínico de la COVID-19 en pacientes críticos. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:1–2.

Rosario Menéndez<sup>a,b</sup>, Adrián Ceccato<sup>b,c</sup>,  
Ignacio Martín-Loeches<sup>d</sup>, Ana Motos<sup>b,e</sup>, Ferrán Barbé<sup>b,f</sup>,  
Germán Peces-Barba<sup>b,g</sup>, Laia Fernández-Barat<sup>b,e</sup>,  
Jesús Bermejo-Martín<sup>b,h,i</sup> y Antoni Torres<sup>b,c,j,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, IIS/Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Ciber de Enfermedades Respiratorias, Madrid, España

<sup>c</sup> Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS),  
Universitat de Barcelona (UB), Barcelona, España

<sup>d</sup> Intensive Care Medicine Unit, St. James Hospital, Dublín, Irlanda

<sup>e</sup> Respiratory Institute, Pulmonary Intensive Care Unit, Hospital Clínic  
de Barcelona, Barcelona, España

<sup>f</sup> Group of Translational Research in Respiratory Medicine, Hospital  
Universitari Arnau de Vilanova y Santa María, IRB Lleida, Lleida,  
España

<sup>g</sup> Servicio de Neumología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

<sup>h</sup> Group For Biomedical Research in Respiratory Infection & Sepsis  
(BioSepsis), Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

<sup>i</sup> IIMD23, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL),  
Salamanca, España

<sup>j</sup> Servei de Pneumologia, Institut Clínic de Respiratori, Hospital Clínic  
of Barcelona, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [atorres@clinic.cat](mailto:atorres@clinic.cat) (A. Torres).