

Recuperación sintomática, bioquímica y radiográfica en pacientes con COVID-19

Patrick Mallia,^{1,2} Jamilah Meghji,^{1,3} Brandon Wong,¹ Kartik Kumar,¹ Victoria Pilkington,¹ Shaan Chhabra,¹ Ben Russell,¹ Jian Chen,¹ Karthikan Srikanthan,¹ Mirae Park,¹ Harriet Owles,¹ Felicity Liew,¹ Joana Alcada,¹ Laura Martin,¹ Meg Coleman,¹ Sarah Elkin,¹ Clare Ross,¹ Shweta Agrawal,¹ Thomas Gardiner,¹ Aaron Bell,¹ Alice White,¹ Dominic Hampson,¹ Gauri Vithlani,¹ Kavina Manalan,¹ Solange Bramer,⁴ Alejandra Martin Segura,⁴ Anushree Kucheria,⁴ Prashanthi Ratnakumar,¹ Alexander Sheeka,¹ Lavanya Anandan,¹ Susan Copley,⁵ Georgina Russell,¹ Chloe I Bloom,² Onn Min Kon^{1,2}

¹Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK

²National Heart and Lung Institute, Imperial College, London, UK

³Department of Clinical Sciences, Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK

⁴Imperial College School of Medicine, Imperial College, London, UK

⁵Radiology Department, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK

BMJ Open Resp Res, [doi:10.1136/bmjresp-2021-000908](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2021-000908), 13 de mayo, 2021.

RESUMEN

Antecedentes Los síntomas, la radiografía, la bioquímica y la utilización de la atención médica de los pacientes con COVID-19, después del alta hospitalaria, no ha estado bien descrita.

Métodos Análisis retrospectivo de 401 pacientes adultos con COVID-19, que asistieron a una clínica, después de una admisión hospitalaria índice o de una asistencia en el departamento de emergencias. Se utilizaron modelos de regresión para evaluar la asociación entre las características y las anomalías en las radiografías de tórax, o la dificultad para respirar, persistentes.

Resultados El 75,1% de los pacientes presentaban síntomas en una mediana de 53 días después del alta y 72 días después del inicio de síntomas, y las radiografías de tórax de inicio fueron anormales en el 47,4%. Los síntomas y las anomalías radiográficas fueron similares en los pacientes con PCR positiva y con PCR negativa. La gravedad del COVID-19 agudo se asoció significativamente con la persistencia de las anomalías radiográficas y de la disnea. El 18,5% de los pacientes tuvieron visitas de atención médica no programadas en los 30 días después del alta.

Conclusiones Los pacientes con COVID-19 experimentaron síntomas persistentes y biomarcadores sanguíneos anormales con una resolución gradual de las anomalías radiológicas a lo largo del tiempo. Estos hallazgos pueden aportar información a los pacientes y a los médicos sobre los tiempos de recuperación esperados y permitir planificar los servicios para el seguimiento de los pacientes con COVID-19.

Mensajes clave

- ▶ ¿Con qué rapidez los síntomas, la radiografía y la bioquímica de los pacientes con COVID-19 que habían sido ingresado en el hospital o sido asistidos en el servicio de urgencias, tardan en resolverse, y con qué frecuencia acceden a la atención médica?
- ▶ La mayoría de los pacientes con COVID-19 están todavía sintomáticos a una mediana de 53 días después del alta y 72 días después del inicio de los síntomas, y el 18,5% de los pacientes tuvo visitas de atención médica no programadas en los 30 días después del alta.
- ▶ Estos datos proporcionan una descripción más detallada de l período de recuperación posterior a la infección por COVID-19.

INTRODUCCIÓN

Desde la detección inicial del SARS-CoV-2, casi 110 millones de casos de COVID-19 han sido confirmados en todo el mundo, con una cifra mundial estimada de casi 2,4 millones.¹ Los pacientes con enfermedad más grave requieren de hospitalización y gran número de pacientes han sobrevivido y han sido dados de alta del hospital. Las características clínicas de los pacientes con COVID-19 hospitalizados han estado bien descritas²; sin embargo, hay menos datos disponibles sobre el período de recuperación de los pacientes después del alta.

Los tiempos de la recuperación sintomática y radiográfica, los riesgos de complicaciones a corto plazo, y el momento óptimo del seguimiento, así como la prevalencia de las secuelas a largo plazo, aún son inciertos. Los estudios que están disponibles, de pacientes recuperados, han descrito una carga prolongada de síntomas tras el alta hospitalaria.³⁻⁹

Sin embargo, algunas características de la recuperación están menos estudiadas, incluyendo la tasa de recuperación de los síntomas, la recuperación en los pacientes no hospitalizados y en los pacientes sin una PCR de hisopado positiva, la recuperación bioquímica y hematológica, y la utilización de la asistencia sanitaria.

Recolectamos datos de los síntomas, las radiografías, la bioquímica y de la utilización de la asistencia sanitaria de los pacientes con COVID-19 que asistieron a un seguimiento clínico después del alta del hospital.

Describimos los tiempos de recuperación para estos parámetros, examinamos los factores asociados con la recuperación sintomática y radiográfica, y el uso sanitario no programado registrado en estos pacientes.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Este estudio de cohorte retrospectivo recopiló datos de pacientes adultos que asistieron a un seguimiento clínico de COVID-19, entre el 1 de mayo de 2020 y el 21 de julio de 2020. Se identificaron los pacientes que habían sido admitido o asistido al servicio de urgencias (SU) de los 3 hospitales de agudos del Imperial College Healthcare NHS Trust (ICHNT), entre el 21

marzo de 2020 y 13 de junio de 2020. El ICHNT es uno de los complejos del NHS más grandes de Londres, que ofrece cuidado a una población urbana, en el noroeste de Londres.

Los pacientes fueron identificados sobre la base de un resultado positivo de una prueba de PCR de SARS-CoV-2, o un diagnóstico clínico de COVID-19 con una PCR negativa (o sin hisopado), si tenían las típicas características clínicas, radiológicas y bioquímicas consistentes con el COVID-19, según la evaluación de un médico consultor y si habían sido tratados como COVID-19. Se invitó a los pacientes a asistir a la clínica, pero los pacientes que fueron juzgados demasiado frágiles como para asistir o que vivían fuera del área, eran excluidos. 5 pacientes adquirieron la infección por coronavirus mientras estaban en el hospital, y no fueron incluidos en el análisis de la duración de la enfermedad y de la estancia (LOS, length of stay). El proyecto se registró con el equipo de auditoría de la Dirección de Medicina Aguda y Especializada del ICHNT (registro número 488).

Participación de los pacientes y del público

Los pacientes y el público no participaron en el diseño, ni en realización de este proyecto.

Identificación de las variables del paciente

Los datos relevantes de los pacientes se extrajeron de los registros del hospital. Los datos recopilados del primer encuentro con el paciente incluyeron información sobre: datos demográficos, comorbilidades, puntaje de fragilidad¹⁰ y The National Early Warning Score 2 (NEWS2).¹¹ Las radiografías de tórax de ingreso fueron informadas por radiólogos del Trust certificados por FRCR, utilizando la plantilla de informes validada y aprobada en Inglaterra por la Sociedad Británica de Imágenes Torácicas (BSTI) / NHS (NHSE) (normal, clásico / probable COVID-19, indeterminado y no COVID-19) y la puntuación de gravedad registrada (leve, moderada y grave).^{12 13} Los resultados de los análisis de sangre fueron registrados, incluida la proteína C reactiva (PCR, valor normal <5 mg / L), ferritina (valor normal <300 mg / L), Dímero D (valor normal <500 mg / L), troponina (valor normal <5 mg / L) y recuento de linfocitos en sangre (valor normal > 1 × 10⁹ / L).

Para los pacientes hospitalizados, se recopilaron detalles de LOS, la fracción máxima inspirada de oxígeno (FiO₂) requerida (aire ambiente, ≤0,4, > 0,4), el antecedente de intubación y hospitalización, y las investigaciones de tromboembolismo venoso (TEV).

Cuando se repitieron las radiografías de tórax y análisis de sangre, se registró el resultado más anormal. Se utilizó un formulario estándar para registrar los síntomas (tos, dificultad para respirar, dolor de pecho y astenia) y las visitas de atención médica no programadas en los 30 días posteriores al alta. Se pidió a los pacientes que estimaran su tolerancia al ejercicio antes de la admisión hospitalaria y en la actualidad, utilizando el cuestionario del Medical Research Council (MRC),¹⁴ y la presencia de un trauma psicológico continuo fue evaluada utilizando una herramienta estandarizada.¹⁵ Se realizaron la "Prueba de la Silla" para detectar la desaturación inducida por el ejercicio (caída de la saturación de oxígeno de ≥4%),¹⁶ radiografías de tórax y análisis de sangre.

Las radiografías de tórax fueron reportadas por radiólogos del Trust certificados por FRCR y fueron definidas como resueltas (si era normal o había vuelto a la línea de base), significativamente mejoradas, no significativamente mejoradas o peores, usando las pautas de seguimiento radiográfico de COVID-19 de BSTI.¹⁷ Los códigos de los informes de BSTI estaban

integrados con la información radiológica del sistema, para facilitar la coherencia de los informes y permitir la categorización de las apariencias radiográficas.

Análisis estadístico

Las variables continuas y categóricas se presentaron como mediana (IQR) y número (%), respectivamente. Los pacientes se clasificaron según el nivel de atención recibido: "ED sólo," los pacientes asistieron al servicio de urgencias, pero no fueron admitidos al hospital; Los pacientes de "Nivel I" son los que fueron admitidos y requirieron un nivel de atención de sala; Los pacientes de "nivel II / III" son los que fueron admitidos y requirieron soporte ventilatorio ya sea invasivo o no invasivo. Para analizar la relación entre el tiempo desde alta hospitalaria y la revisión clínica, los pacientes del Nivel II se dividieron en pacientes atendidos <42 días (temprana), entre 42 y 56 días (intermedia) y > 56 días post egreso hospitalario (tardía).

Se realizaron modelos de regresión logística, utilizando el análisis del caso completo, para medir cualquier asociación entre las características clínicas de un paciente durante la admisión y cualquier (1) anomalías radiológicas persistentes, o (2) dificultad para respirar, en el seguimiento.

Las covariables del modelo incluyeron las variables explicativas clínicamente relevantes identificadas a priori: edad, sexo, nivel socioeconómico, NEWS 2, PCR, recuento de linfocitos, gravedad de la radiografía de admisión, requerimiento máximo de oxígeno, intubación y tiempo desde el alta hasta el seguimiento. Los análisis se realizaron utilizando R V.3.4.

RESULTADOS

Datos demográficos de los pacientes

401 pacientes asistieron a la clínica y fueron incluidos en el análisis final (**tabla 1**). La edad promedio fue de 59 años, 76,3% tuvo una prueba de PCR de SARS-CoV-2 positiva, 59,6% de los pacientes eran hombres, la mediana de la puntuación de fragilidad de Rockwood fue 1 (IQR 1-3), el 15,5% trabajaba en los sectores de asistencia sanitaria o social, el 81% tenía un índice de masa corporal $\geq 25\%$ y el 61,8% tenían origen étnico negro, asiático y minoritario. La mayoría de los pacientes (315, 78,5%) estaban en el grupo de Nivel I; 38 (9,5%) fueron Nivel II / III (32 intubados) y 48 (12%) pacientes estaban solo en el grupo del servicio de urgencias. Los pacientes con PCR positiva tenían mayores necesidades de oxígeno en comparación con los pacientes con PCR negativa, pero por lo demás no hubo diferencias en sus marcadores demográficos o de gravedad de la enfermedad.

Table 1 Patient demographics at index admission or presentation

	All (n=401)	ED only (n=48)	Level I (n=315)	Level II/III (n=38)
M:F	239:162 59.6%/40.4%	23:25 47.9%/52.1%	190:125 60.3%/39.7%	26:12 68.4%/31.6%
Age (median and range)	59.0 (21–95)	54.0 (23–84)	61.0 (21–95)	52.5 (30–80)
BMI (n=381)				
<18	4 (1%)	1 (2.2%)	3 (1%)	0 (0%)
18.5–24.9	69 (18%)	9 (19.6%)	55 (18.5%)	5 (14%)
25–29.9	149 (39%)	16 (34.8%)	119 (40%)	14 (39%)
30–39.9	136 (36%)	14 (30.4%)	105 (35%)	16 (44.4%)
>40	23 (6%)	6 (13%)	16 (5.5%)	1 (2.6%)
Comorbidities				
Any	324 (81%)	35 (73%)	266 (84.4%)	23 (60.5%)
Diabetes mellitus	112 (27.9%)	6 (12.5)	99 (31.4%)	7 (18.4%)
Hypertension	168 (42%)	15 (31.25%)	142 (45%)	11 (29%)
CVS	74 (18.5%)	8 (16.7%)	62 (19.7%)	4 (10.5%)
Cancer	31 (7.7%)	3 (6.35%)	25 (7.9%)	1 (2.6%)
Asthma	61 (15.2%)	10 (20.8%)	48 (15.2%)	3 (8%)
COPD	20 (5%)	2 (4.2%)	17 (5.4%)	1 (2.6%)
BAME background (n=372)	227/372 (61%)	29/43 (67.4%)	172/292 (58.9%)	27/38 (71.1%)
Smoking (n=360) Current/ex/never	10/91/263	3/7/31	7/75/219	2000/9/24

BAME, black, Asian and minority ethnic; BMI, body mass index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CVS, cardiovascular disease.

Características de ingreso hospitalario / asistencia a urgencias

Las características del ingreso hospitalario índice o asistencia en servicio de urgencias se muestran en la **tabla 2**. La duración media de los síntomas antes de la admisión fue de 8 días y la mediana de la estancia hospitalaria fue de 5 días. 301 (75,5%) pacientes tenía una enfermedad leve a moderada basada en la evaluación de la radiografía de tórax y 310 (77,3%) requirieron una FiO₂ máxima ≤0,4. 39 (12,2%) pacientes fueron investigados por enfermedad tromboembólica venosa en el hospital, de los cuales 13 (3,3%) fueron positivos.

Datos de la clínica

El tiempo medio desde el alta hasta la cita en la clínica fue de 53 días (IQR 36-67), y el tiempo medio desde el inicio de los síntomas fue de 72 días (IQR 55,75-89) (**tabla 3**).

75 por ciento de los pacientes todavía estaban experimentando síntomas en el seguimiento: 46,4% informó dificultad para respirar, 45,1% de astenia, 30,5% de tos y 23,8% de dolor torácico. Entre los pacientes sintomáticos, el 63,1% experimentó al menos 2 síntomas. Los pacientes de nivel II tenían más probabilidades de estar sintomáticos (89,5%) y aquellos en el grupo de solo de consulta a urgencias, tenían menos probabilidades de ser sintomáticos (70,8%). 40,8% de los pacientes informaron no regresar a sus niveles de tolerancia al ejercicio previos a la enfermedad, y las puntuaciones de MRC fueron significativamente más altas que antes de la admisión (mediana de la línea de base de MRC = 1, mediana clínica MRC = 2, p

<0,0001). 13,1% de pacientes desaturaron con la “prueba de la silla” y el 15% de los pacientes obtuvieron resultados positivos para el score de angustia psicológica relacionada a su ingreso hospitalario.

47,4% (126/309) de los pacientes tenía una radiografía de tórax anormal. 21% tenía una PCR alta, el 16,7% tenía una ferritina alta y el 34,8% tenía un dímero D alto. No hubo diferencias entre los pacientes con PCR positiva y aquellos con diagnóstico clínico, además de una mayor prevalencia de dímero D elevado en el grupo en pacientes con PCR positiva (**tabla 4**).

Table 2 Clinical data during index admission or emergency department attendance						
Admission data by level of care and PCR status during index presentation						
	All (n=401)	Level I (n=315)	Level II/III (n=38)	ED only (n=48)	PCR +ve (n=307)	PCR -ve (n=94)
Symptom duration prior to admission Median (IQR)	8 (5-12.5)	8 (5-13)	7 (6-12)	8.5 (6-11.75)	8 (5-12)	9 (5-14)
Length of stay Median (IQR)	5 (3-9)	5 (3-8)	24.5 (14-47.75)	N/A	6 (3-10.5)	3 (0-6)
Chest radiograph						
Normal	9 (2.2%)	7 (2.2%)	0	2 (4.2%)	7 (2.3%)	2 (2.1%)
Mild	144 (36%)	110 (34.9%)	0	34 (70.8%)	105 (34.1%)	39 (41.5%)
Mild-moderate	35 (8.7%)	27 (8.6%)	0	8 (16.8%)	25 (8.1%)	10 (10.6%)
Moderate	113 (28.1%)	103 (32.7%)	6 (15.7%)	4 (8.4%)	92 (29.9%)	21 (22.3%)
Moderate-severe	42 (10.5%)	36 (11.4%)	6 (15.7%)	0	34 (11%)	9 (9.6%)
Severe	58 (14.5%)	32 (10.2%)	26 (68.4)	0	45 (14.6%)	13 (13.8%)
NEWS2 Median (IQR)	5 (3-6)	5 (3-6)	7 (5-8)	2.5 (1-3)	5 (3-7)	4 (3-6)
Oxygen requirements						
No oxygen	85 (21.2%)	43 (13.7%)	0	42 (87.5%)	48 (15.6%)	37 (39.4%)
≤FIO ₂ 0.4	225 (56.1%)	219 (69.5%)	0	6 (12.5%)	186 (60.6%)	39 (41.5%)
>FIO ₂ 0.4	53 (13.2%)	53 (16.8%)	0	0	43 (14%)	10 (10.6%)
CPAP/Intubation	38 (9.5%)	0	38	0	30 (9.8%)	8 (8.5%)
C reactive protein	381/390 (97.7%)	309/315 (98%)	38/38 (100%)	34/37 (92%)	6/307 (2.0%)	3/83 (3.6%)
>ULN	137.4 (0-546.2)	135.7 (0-430.5)	313.9 (111.5-546.2)	37 (0.9-250.2)	139.5 (80.5-218.7)	121 (45.5-182.6)
Median (IQR)						
Ferritin	285/331 (86.1%)	238/274 (86.9%)	36/38	11/19	233/265 (87.9%)	52/66
>ULN	1029	924	-94.70%	-58%	1056	-78.80%
Median (IQR)	(34-24973)	(50-24973)	2605 (238-8288)	386 (34-2368)	(511-2275.5)	894 (414-2323)
D-dimer	297/322 (92.2%)	245/265 (92.5%)	38/38	14/19	231/251	66/71
>ULN	1461	1411	-100%	-73.70%	-92%	-93%
Median (IQR)	(270-20 000)	(270-20 000)	9786 (1081-20 000)	847 (270-3959)	1514 (899-3572)	1403 (786-3699)
Lymphocyte count	279/401 (69.6%)	231/315 (73.3%)	32/38	17/48	218/307	61/96
<LLN	0.8 (0.1-5.8)	0.8 (0.1-5.8)	-84.20%	-35.40%	-71%	-63.50%
Median (IQR)			0.6 (0.2-2.9)	1.25 (0.2-4.4)	0.8 (0.5-1.1)	0.9 (0.7-1.3)

CPAP, Continuous Positive Airways Pressure; LLN, Lower Limit of Normal; NEWS2, National Early Warning Score 2; ULN, Upper Limit of Normal

Table 3 Clinical parameters at clinic attendance by level of care during admission

	All (n=401)	ED only (n=48)	Level I (n=315)	Level II/III (n=38)
Time to clinic from discharge (days) Median (IQR)	53 (36–67)	82.5 (65.25–93.5)	50.5 (35–61)	43 (32–51.25)
Time to clinic from illness onset (days) Median (IQR)	72 (55.75–89)	91 (74.75–102.5)	66 (52–82)	84 (69–84.5)
Abnormal chest radiograph	176/390 (45.0%)	8/46 (17.4%)	145/306 (47.4%)	25/38 (65.8%)
Symptoms	301/401 (75.1%)	34/48 (70.8%)	232/315 (73.7%)	34/38 (89.5%)
C reactive protein Patients>ULN	84/399 (21.0%)	7/47 (14.9%)	68/314 (21.7%)	9/38 (23.7%)
Ferritin Patients>ULN	66/396 (16.7%)	5/47 (10.6%)	59/311 (19.0%)	2/38 (5.3%)
D-dimer Patients>ULN	137/394 (34.8%)	10/46 (21.7%)	117/310 (37.7%)	10/38 (26.3%)

Table 4 Clinical parameters at clinic attendance by PCR status

	PCR +ve (n=307)	PCR -ve (n=94)	P value
Time to clinic from discharge (days) Median (IQR)	52 (35–61)	56 (40–83)	0.0011
Time to clinic from illness onset (days) Median (IQR)	71 (54–85)	76 (56.75–94.25)	0.0083
Abnormal chest radiograph	137/306 (44.8%)	39/93 (41.9%)	NS
Symptoms	236/307 (76.9%)	67/94 (71.3%)	NS
CRP Patients>ULN	68/305 (22.3%)	12/94 (12.8%)	NS
Ferritin Patients>ULN	50/303 (16.5%)	15/93 (16.1%)	NS
D-dimer Patients>ULN	113/302 (37.4%)	23/92 (25%)	0.03
Healthcare utilisation	59/307 (19.2%)	23/94 (24.5%)	NS

Utilización de la asistencia sanitaria después del alta

74 pacientes (18,5%) tuvieron visitas de atención médica no programada relacionada al COVID-19 relacionado (a cuidados primarios o secundarios). Estas visitas resultaron en 12 angiografías pulmonares por TC (CTPA) (incluidos dos diagnósticos de embolia (EP)), 2 tomografías computarizadas torácicas y 8 radiografías de tórax. A otros 18 pacientes se les realizaron investigaciones para TEV de la clínica con 1 CTPA positiva diagnóstico de embolia de pulmón crónica no diagnosticada previamente.

Relaciones entre el tiempo desde el alta y la recuperación

Entre los pacientes de Nivel II, 109 (35,0%) fueron atendidos <42 días desde el alta, 79 (25,3%) a los 42-56 días y 124 (39,7%) a > 56 días después del alta (**tabla 5**). Allí no hubo diferencia en la proporción de pacientes que informaron síntomas entre los diferentes puntos temporales ($p = 0,38$).

Significativamente, más pacientes en el grupo Temprano tuvieron tos, en comparación con el grupo Tardío (Temprano 48,8%, Tardío 32,7%; $p = 0.02$), la disnea fue más común en el nivel

del grupo Intermedio (Temprano 44,1%, Intermedio 71,9%, Tardío 53%; $p = 0,0047$), y la astenia fue más común en el grupo Tardío (Temprano 48,8%, Intermedio 59,7%, Tardío 73,3%, $p = 0,004$).

La prevalencia de las radiografías de tórax anormales disminuyó significativamente con el aumento del tiempo desde el alta hospitalaria (Temprano 66,4%, Intermedio 48%, Tardía 29,5%; $p < 0,0001$; tabla 5). No hubo diferencia en la prevalencia de una PCR alta entre los distintos puntos de tiempo, pero la ferritina y el dímero D estuvieron elevados menos frecuentemente en el grupo Tardío comparado con el grupo Temprano.

Table 5 Clinic parameters by time to clinic

	Early (n=109)	Intermediate (n=79)	Late (n=124)
Time to clinic from illness onset (days) Median (IQR)	48 (35–82)	64 (50–99)	85 (61–133)
Symptomatic patients	86 (78.9%)	58 (73.4%)	89 (71.8%)
Patients with number of symptoms (%) 1/2/3/4	34.5/35.7/23.8/6.0	35.1/33.3/22.8/8.8	38.9/34.4/20.0/6.7
Individual symptoms			
Cough	42 (48.8%)	19 (33.3%)	28 (32.0%)
Breathlessness	38 (44.2%)	48 (71.9%)	47 (53.3%)
Chest pain	27 (31.4%)	22 (38.6%)	29 (32.2%)
Fatigue	42 (48.8%)	35 (59.7%)	65 (73.3%)
Abnormal chest radiograph	71/107 (66.4%)	36/75 (48.0%)	37/121 (29.5%)
CRP	17/108	18/78	20/122
Patients>ULN	–15.70%	–23.20%	–16.40%
Ferritin	28/107	16/78	16/123
Patients>ULN	–25%	–20.50%	–13%
D-dimer	48/107	22/76	47/122
Patients>ULN	(45%.0)	–29.00%	–38.50%

Early follow-up (<42 days); Intermediate follow-up (42–56 days) and Late follow-up (>56 days).
CRP, C reactive protein.

Factores asociados con la disnea y una radiografía de tórax anormal en el seguimiento

Un tiempo más prolongado hasta la consulta, se asoció significativamente con probabilidades más bajas de una radiografía de tórax anormal: los grupos Intermedio y Tardío tuvieron 0,37 (IC del 95%: 0,20 a 0,68) y 0,17 (IC del 95%: 0,09 a 0,30) de probabilidades más bajas de anomalías, respectivamente, en comparación con el grupo Temprano.

Controlando otros parámetros, los pacientes mayores 60 años y de más 80 años tenían 8,4 (IC del 95%: 2,71 a 28,6) y 4,6 (IC del 95%: 1,17 a 19,0) veces más probabilidades de tener una radiografía de tórax anormal, en comparación con los de edad 20 a 40 años, respectivamente.

Los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad (PCR, NEWS2, recuento de linfocitos, gravedad de la radiografía de tórax, requerimiento de oxígeno, intubación) durante la admisión tenían más probabilidades de tener una radiografía de tórax anormal de seguimiento.

Controlando otros parámetros, los pacientes con radiografía de tórax con compromiso moderado o grave durante el ingreso hospitalario tuvieron 2,13 (1,19-3,85) y 3,28 (1,59 a 6,90)

veces más probabilidades de tener una radiografía de tórax anormal en el seguimiento, en comparación con aquellos con score en la radiografía de tórax con compromiso leve.

Del mismo modo, los pacientes que tenían un máximo de $\text{FiO}_2 > 0.4$ durante el ingreso tuvieron 3.36 (1.17-9.94) veces más probabilidades de tener una radiografía de tórax anormal, en comparación con aquellos que requirieron aire ambiente solamente. La intubación no estuvo asociada de forma independiente con la resolución de los cambios en la radiografía de tórax (OR ajustado = 0,745; IC del 95%: 0,24 a 2,34).

DISCUSIÓN

Reportamos una carga prolongada de síntomas, anomalías radiológicas y bioquímicas persistentes, y frecuentes visitas de atención médica no programadas en pacientes con COVID-19, después de la admisión al hospital o de la asistencia a urgencias. Una enfermedad aguda más grave y un aumento de la edad se asociaron con anomalías radiográficas persistentes en el tórax.

La enfermedad clínica provocada por el SARS-CoV-2 ha sido bien caracterizada²; sin embargo, el período de recuperación no está tan bien descrito. El tiempo de recuperación de la neumonía está influenciada por muchos factores, incluyendo la gravedad de la enfermedad, la edad y las comorbilidades,¹⁸ pero la mayoría de los pacientes con neumonía no COVID-19 se recuperan entre 10 y 21 días,¹⁸⁻²⁰ y solo el 35% tiene síntomas no resueltos a los 28 días²¹. El documento COVID-19 de la OMS establece que "normalmente las personas se recuperan del COVID-19 después de 2 a 6 semanas".²²

Los estudios del tiempo de recuperación han tenido resultados variables, con algunos informando que la mayoría de los pacientes se recuperan a las 4 semanas⁵, mientras que otros informan que la mayoría de los pacientes aún presentan síntomas a las 6³ y 8^{6,7} semanas después del alta. Las limitaciones de los estudios publicados han incluido cohortes pequeñas,^{5,23} los puntos de tiempo en que los pacientes son vistos luego del alta hospitalaria^{5,8} y la falta de datos en pacientes no hospitalizados,^{7,8,23} y en los pacientes con un diagnóstico clínico de COVID-19^{6,8,23}

Nuestro estudio aporta datos adicionales a los estudios publicados, ya que examinamos los resultados en diferentes momentos y puntos de tiempo, registrados desde el inicio de la enfermedad; nosotros incluimos pacientes no ingresados en el hospital y pacientes con un diagnóstico clínico de COVID-19, y examinamos los factores que predicen la recuperación, y los datos registrados sobre la utilización de la atención médica.

De acuerdo con otros estudios, reportamos una alta prevalencia de síntomas en los pacientes, después de una admisión hospitalaria o de una asistencia a urgencias por COVID-19. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes notificando síntomas entre los observados hasta las 6 semanas, y los que se ven a las 8 semanas y más. En el último grupo se observó que, en una mediana de 85 días desde el inicio de la enfermedad, aún el 71,8% presentaba síntomas. Incluso entre los pacientes que no fueron admitidos en el hospital y fueron atendidos en urgencias, a una mediana de 82,5 días desde la asistencia al servicio de urgencias, y 91 días desde el inicio de la enfermedad, el 70,8% seguía siendo sintomático. No hubo diferencia de los síntomas informados entre los pacientes que tenían PCR-positivo y los que tenían PCR negativa. Por lo tanto, nuestro estudio se suma a la literatura que describe

síntomas prolongados después de la infección aguda por COVID-19 y amplía estas observaciones a los pacientes no hospitalizados y a aquellos con un diagnóstico clínico de COVID-19.

Los síntomas residuales más comunes fueron astenia, dificultad para respirar y tos. En la neumonía no COVID-19, la disnea y la astenia se resuelven en promedio en 25 días, y la tos 13,6 días desde el inicio de los síntomas,¹⁵ por lo que la recuperación del COVID-19 parece prolongarse significativamente. La prevalencia de los síntomas individuales varió, con la tos como síntoma más común al principio del período de recuperación, mientras que la astenia fue más prominente más tarde. Es posible que la variación se relacione con la fisiopatología subyacente, pero los síntomas pueden ser influenciados por el momento en que los pacientes vuelvan a los niveles normales de actividad después del alta, las expectativas del paciente y la capacidad para hacer ejercicio durante el aislamiento en la pandemia. La naturaleza subjetiva de los síntomas como la dificultad para respirar, y las influencias complejas en las experiencias del paciente sobre esto, pueden explicar la escasa asociación entre los marcadores de severidad de la enfermedad y la disnea residual en nuestro estudio, en las correlaciones más fuertes con las anomalías objetivas en la radiografía de tórax. Son necesarios otros estudios para comprender cómo y por qué cambian los síntomas durante el período de recuperación. 40% de los pacientes no habían regresado a su capacidad de ejercicio inicial después del alta. La capacidad de ejercicio deteriorada puede ser parte del resultado del autoaislamiento de los pacientes y las limitaciones impuestas al ejercicio al aire libre. No queda claro qué proporción de pacientes experimentarán problemas de capacidad para el ejercicio a largo plazo, pero estos pacientes pueden ser una carga significativa para los servicios de rehabilitación en el futuro. El 15% de los pacientes tenían síntomas de ansiedad y el ampliar la prestación de los servicios de asesoramiento y de psicología, puede ser necesaria para los pacientes con COVID-19.

Casi una cuarta parte de los pacientes de nuestro estudio informaron dolor en el pecho, a pesar de que la OMS no incluye actualmente este como un síntoma de COVID-19. 68,6% de los pacientes hospitalizados con neumonía no COVID experimenta dolor en el pecho,²⁴ con una mediana del tiempo hasta la resolución de 7-9 días.¹⁸ La etiología del dolor en el pecho no está clara, ya que investigaciones como la CTPA (angiotomografía de tórax) y las enzimas cardíacas fueron negativas. Ha sido una preocupación considerable por la aparición de TEV en el COVID-19,²⁵ pero solo se identificó una embolia pulmonar crónica, que probablemente ocurrió durante la fase aguda del COVID-19. Por lo tanto, estos datos brindan cierta seguridad de que el riesgo de TEV no es elevado en el período posterior al alta, a pesar de los síntomas y biomarcadores sugerentes, aunque las CTPA pueden potencialmente pasar por alto los trombos pulmonares subsegmentarios, y un informe reciente destacó la posibilidad de lesión miocárdica no diagnosticada en pacientes con COVID-19.²⁶ El umbral con el que se necesita que se realicen las investigaciones solicitadas en estos pacientes ser elevado y se necesitan más estudios para comprender la fisiopatología de los síntomas persistentes.

Hay datos contradictorios con respecto a la resolución radiográfica que sigue al COVID-19. Un estudio chino informó la resolución radiológica completa en la tomografía computarizada en el 53% de 149 pacientes hospitalizados 3 semanas después del alta,²⁷ mientras que otro estudio chino informó que el 52% de los pacientes tenía fibrosis pulmonar a los 58 días después del alta.²⁸ En la neumonía no COVID-19, el 53% -68% de las radiografías de tórax son normales a las 4 semanas después del alta.^{29,30} En nuestra cohorte, el 45% de las radiografías de tórax fueron anormales durante el seguimiento, similar al 38% reportado por Mandal y colegas,⁶

pero superior al el 23% informado por Sykes y colegas.²³ Hubo una clara tendencia hacia la resolución radiográfica a mayor tiempo desde el alta, pero incluso en pacientes atendidos a > 56 días, 29,5% de las radiografías de tórax eran anormales, al igual que el 17,4% en los pacientes que no fueron hospitalizados. Hubo una prevalencia similar de radiografías de tórax anormales en los pacientes con PCR-positiva y los con PCR negativa. Los pacientes con una enfermedad aguda más grave y los pacientes de edad más avanzada eran más propensos a tener anomalías radiográficas, por lo que la resolución radiográfica variará entre los diferentes subgrupos de pacientes.

Nuestros hallazgos de una reducción a la mitad de las radiografías de tórax anormales entre los puntos de tiempo Temprano y Tardío apoyan la recomendación de la British Thoracic Society de que los pacientes con COVID-19 debe tener un seguimiento con una radiografía de tórax a las 12 semanas después del alta, en lugar del estándar 6 de semanas.³¹ La prevalencia de las anomalías radiológicas a largo plazo después de COVID-19 sigue siendo desconocida.

El 18,5% de los pacientes accedió a la asistencia sanitaria no programada relacionada con el COVID por problemas después del alta. El estudio AUK informó que el 40% de los casos de llamadas a un servicio telefónico especial para asesoramiento de médicos de atención primaria, relacionados con COVID, fueron por síntomas persistentes³¹. (Esto está relacionado con la referencia correcta, pero debe ser 31 no 30) Nuestros datos deben proporcionar la tranquilidad a los pacientes que experimentan síntomas persistentes de que en el período de recuperación que sigue a la infección por COVID-19, los síntomas prolongados y persistentes son comunes. Este conocimiento debería ayudar a reducir la investigación innecesaria; sin embargo, se necesitan más datos en cohortes mayores, y los pacientes sintomáticos todavía requieren de una evaluación cuidadosa por parte de los médicos.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Solo pudimos incluir una cohorte selecta de pacientes, ya que los pacientes extremadamente frágiles no fueron atendidos, mientras que otros rechazaron la invitación para asistir. Esta cohorte era de una división de un solo centro en tres ubicaciones geográficas, pero, debido a sus ubicaciones en el interior de la ciudad, los tres hospitales atienden a una población diversa.

Los síntomas se registraron preguntando a los pacientes si estaban presentes o no, no usamos herramientas estandarizadas para evaluar la gravedad de los síntomas o la calidad de vida. Las radiografías de tórax solo se clasificaron como resueltos o no resueltos y no se registró el grado de mejora.

En conclusión, los tiempos de resolución sintomática, radiográfica y bioquímica después de la infección por COVID-19 se prolongan con la edad avanzada y con la gravedad de la enfermedad aguda, ambos relacionados con la no recuperación.

La utilización de la asistencia sanitaria durante el período de recuperación es común. El seguimiento de los pacientes con COVID-19 ha impuesto una tensión considerable sobre los recursos sanitarios que se intensificarán aún más con las siguientes oleadas de infección.

REFERENCIAS

- 1 WHO coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available: [https:// covid19.who. int/](https://covid19.who.int/) [Accessed 18 Feb 2021].
- 2 Zhou F, Yu T, Du R, *et al.* Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- 3 Carfi A, Bernabei R, Landi F, *et al.* Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–5.
- 4 Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, *et al.* Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021;93:1013–22.
- 5 Wang X, Xu H, Jiang H, *et al.* Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM* 2020;113:657–65.
- 6 Mandala S, Barnett J, Brill SE, *et al.* 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2020. doi:10.1136/ thoraxjnl-2020-215818. [Epub ahead of print: 10 Nov 2020].
- 7 Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, *et al.* Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2020. doi:10.1136/ thoraxjnl-2020-216086. [Epub ahead of print: 03 Dec 2020].
- 8 Hall J, Myall K, Lam JL, *et al.* Identifying patients at risk of post-discharge complications related to COVID-19 infection. *Thorax* 2021;76:408–11.
- 9 Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, *et al.* Post-COVID-19 symptom burden: what is Long-COVID and how should we manage it? *Lung* 2021;11:1–7.
- 10 Royal College of Physicians. *National early warning score (NEWS) 2: standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Updated report of a working Party.* London: Royal College of Physicians, 2017.
- 11 Hare SS, Rodrigues JCL, Nair A, *et al.* The continuing evolution of COVID-19 imaging pathways in the UK: a British Society of thoracic imaging expert reference group update. *Clin Radiol* 2020;75:399–404.
- 12 Hare SS, Tavaré AN, Dattani V, *et al.* Validation of the British Society of thoracic imaging guidelines for COVID-19 chest radiograph reporting. *Clin Radiol* 2020;75:710.e9–4.
- 13 Fletcher C. Standardized Questionnaires on respiratory symptoms. *Br Med J* 1960;2:1665.
- 14 Lang AJ, Stein MB. An abbreviated PTSD checklist for use as a screening instrument in primary care. *Behav Res Ther* 2005;43:585–94.
- 15 Crook S, Busching G, Schultz K, *et al.* A multicentre validation of the 1-min sit-to-stand test in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017;49:1601871.
- 16 COVID-19 Bsti Reporting templates. The British Society of thoracic imaging. Available: [https://www. bsti. org. uk>covid-19-resources](https://www.bsti.org.uk/covid-19-resources) [Accessed 17 Sep 2020].

- 17 Wyrwich KW, Yu H, Sato R, *et al.* Observational longitudinal study of symptom burden and time for recovery from community-acquired pneumonia reported by older adults surveyed nationwide using the cap burden of illness questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas* 2015;6:215–23.
- 18 Wootton DG, Dickinson L, Pertinez H, *et al.* A longitudinal modelling study estimates acute symptoms of community acquired pneumonia recover to baseline by 10 days. *Eur Respir J* 2017;49:1602170.
- 19 El Moussaoui R, Opmeer BC, de Borgie CAJM, *et al.* Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. *Chest* 2006;130:1165–72.
- 20 Metlay JP, Atlas SJ, Borowsky LH, *et al.* Time course of symptom resolution in patients with community-acquired pneumonia. *Respir Med* 1998;92:1137–42.
- 21 World Health Organization. What we know about. Long-term effects of COVID-19. Available: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms-updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6_2 [Accessed 17 Feb 2021].
- 22 Wyrwich KW, Yu H, Sato R, *et al.* Community-Acquired pneumonia: symptoms and burden of illness at diagnosis among US adults aged 50 years and older. *Patient* 2013;6:125–34.
- 23 Rockwood K, Song X, MacKnight C, *et al.* A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489–95.
- 24 Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, *et al.* Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1995–2002.
- 25 Huang L, Zhao P, Tang D, *et al.* Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13:2330–9.
- 26 Liu D, Zhang W, Pan F, *et al.* The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res* 2020;21:125.
- 27 Huang W, Wu Q, Chen Z, *et al.* The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. *J Infect* 2021;82:e5–7.
- 28 Bruns AHW, Oosterheert JJ, El Moussaoui R, *et al.* Pneumonia recovery: discrepancies in perspectives of the radiologist, physician and patient. *J Gen Intern Med* 2010;25:203–6.
- 29 Bruns AHW, Oosterheert JJ, Prokop M, *et al.* Patterns of resolution of chest radiograph abnormalities in adults hospitalized with severe community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007;45:983–91.
- 30 George PM, Barratt SL, Condliffe R, *et al.* Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;75:1009–16.
- 31 Kumar K, Mak V, Groom K, *et al.* Respiratory specialists working in different ways: development of a GP Hotline and respiratory support service during the COVID-19 pandemic. *Future Healthc J* 2020;7:e88–92.

Traducción: Ramiro Heredia (ramiroherediamd@gmail.com)