

Enfermedad pulmonar intersticial inflamatoria persistente posterior al COVID-19: un estudio observacional de tratamiento con corticosteroides

Katherine Jane Myall (MRCP)¹, Bhashkar Mukherjee (PhD)¹, Ana Margarida Castanheira (MSc)¹, Jodie L. Lam (BSc (Hons)¹, Giulia Benedetti (MD)², Sze Mun Mak (FRCR)², Rebecca Preston (FRCR)², Muhunthan Thillai (PhD)³, Amy Dewar (MRCP)¹, Philip L Molyneaux (PhD)^{4 & 5} y Alex G. West (MRCP)¹

1. Department of Respiratory Medicine, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Great Maze Pond, London

2. Department of Radiology, Guy's and St Thomas NHS Foundation Trust, Great Maze Pond, London

3. Department of Interstitial Lung Disease, Royal Papworth Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge UK

4. National Heart and Lung Institute, Imperial College London, UK

5. Royal Brompton Hospital, UK.

ANNALSATS, American Thoracic Society, 12 de enero, 2021.

Resumen

Justificación. La historia natural de la recuperación del SARS-CoV2 sigue siendo desconocida. Dado que la fibrosis con déficit fisiológico persistente es una característica previamente descrita en pacientes que se recuperaron de coronavirus similares, el tratamiento temprano representa una oportunidad para modificar el curso de la enfermedad, potencialmente previniendo un deterioro irreversible.

Objetivos. Determinar la incidencia y describir la progresión de la enfermedad pulmonar intersticial inflamatoria persistente (EPI) posterior al SARS-CoV2, cuando se trata con prednisolona.

Métodos. Mediante un protocolo de evaluación estructurado, examinó a los pacientes en busca de secuelas de neumonitis por SARS-CoV2.

837 pacientes fueron evaluados por teléfono 4 semanas después del alta. Aquellos con síntomas persistentes tuvieron una evaluación ambulatoria a las 6 semanas.

30 pacientes, con diagnóstico de cambios pulmonares intersticiales persistentes, fueron evaluados por un equipo multidisciplinario, junto con el servicio de enfermedades pulmonares intersticiales, y se les ofreció un tratamiento. Estos pacientes tenían síntomas persistentes que no mejoraban.

Resultados. A las 4 semanas posteriores al alta, el 39% de los pacientes informaron síntomas persistentes (325/837) y fueron evaluados.

Se observó en 35/837 supervivientes (4,8%) una enfermedad pulmonar intersticial, predominantemente neumonía organizada, con un déficit funcional significativo. 30 de estos pacientes recibieron tratamiento con esteroides, lo que resultó en un aumento relativo medio en el factor de transferencia de gas (DLCO) después del tratamiento del 31,6% (desviación

estándar $\pm 27,6$, $p < 0,001$) y en la FVC del 9,6% (desviación estándar $\pm 13,0$, $p = 0,014$), con una mejoría sintomática y radiológica significativa.

Conclusión. Después de la neumonitis por SARS-CoV-2, una cohorte de pacientes queda tanto con enfermedad pulmonar inflamatoria radiológica, como con déficit fisiológico y funcional persistente. El tratamiento temprano con corticosteroides fue bien tolerado y se asoció con una rápida y significativa mejoría. Estos datos preliminares deberían informar estudios adicionales sobre la historia natural y el tratamiento potencial para pacientes con EPI inflamatoria persistente después de la infección por SARS-CoV2.

A finales del 2019, un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, surgió en Wuhan, China, y desde entonces se ha extendido a nivel mundial, infectando a más de 31 millones de personas. El curso clínico de la infección parece ser extremadamente variable, desde asintomático hasta neumonía grave con insuficiencia multiorgánica que requiere cuidados intensivos. Al momento de escribir este artículo, al menos 1.122.036 de personas han muerto tras la infección, pero los datos sobre la morbilidad de los supervivientes son escasos. La injuria pulmonar es una característica predominante de la infección aguda por SARS-CoV-2, y comprender las implicaciones a más largo plazo es crítico, dado el número de pacientes afectados.

El patrón radiológico más común de la infección aguda por SARS-CoV-2 es la opacificación en vidrio esmerilado bilateral, con o sin consolidación, en una distribución subpleural, y un patrón radiológico e histológico de patrón de neumonía organizada, que se describe en muchos casos.¹⁻² Las anomalías radiológicas progresan a medida que avanza la enfermedad, pero las anomalías persistentes en la TC más allá del día 14 de inicio síntomas, y hasta el día 37, han sido reportadas.^{3,4}

Sin embargo, no existen datos sobre la historia natural de los infiltrados inflamatorios durante la recuperación del SARS-CoV-2 ni la utilidad de ningún tratamiento en los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial inflamatoria (EPI) después de una infección por coronavirus. Sin embargo, los corticosteroides son el pilar del tratamiento para la neumonía organizada de otras causas,⁵ y cuando se utilizan de forma aguda en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) causado por el SARS-CoV-2, se han asociado con una reducción de la mortalidad.^{6,-7}

Si bien el interés en las posibles complicaciones pulmonares, y específicamente fibróticas, posteriores al SARS-CoV-2 crece, la morbilidad respiratoria a largo plazo de los pacientes infectados sigue sin estar clara.⁸ Dado el número de pacientes infectados, es probable que persistan déficits funcionales, incluso en una proporción relativamente pequeña, lo que puede representar una carga significativa de la enfermedad, y la terapia inmediata puede evitar una potencial fibrosis y deterioro funcional permanente.

En este estudio, utilizando un protocolo de evaluación estructurado, con el objetivo de establecer la incidencia de EPI inflamatoria persistente en los pacientes luego de la infección por SARS-CoV-2, reportamos la progresión de la enfermedad cuando se trata con esteroides.

Métodos

Diseño del estudio

Este fue un estudio observacional, prospectivo, de un solo centro, de pacientes con un diagnóstico de neumonitis por SARS-CoV-2, 6 semanas después del alta hospitalaria. Después de evaluar a cualquier persona con síntomas persistentes, se sometieron a una evaluación estructurada y los pacientes identificados con EPI (enfermedad pulmonar intersticial) se revisaron junto con el Servicio de Enfermedad Pulmonares Intersticiales. Cuando fue clínicamente apropiado, se les ofreció un tratamiento con corticosteroides, después de una discusión detallada de los riesgos y beneficios. Por seguridad, los pacientes fueron seguidos semanalmente por teléfono por un especialista en enfermedades pulmonares intersticiales, una enfermera especializada, y tenían acceso a una línea telefónica de ayuda. A las 3 semanas, a los pacientes se les repitieron las pruebas de función pulmonar, la TC de alta resolución y fueron revisados por un médico. Este proyecto fue presentado internamente en el Servicio de Calidad de Atención, y fue aceptado por el comité de seguridad del paciente (REF 11007) antes del comienzo, y por lo que la aprobación por un organismo de ética externo no fue necesaria.

Identificación de la cohorte de pacientes

A todos los pacientes que se presentaron a la Fundación Guy's y St Thomas NHS Trust de Guy's (un hospital universitario central de Londres, que cuenta con una unidad de EPI terciaria), con un diagnóstico de infección por SARS-Cov-2 por PCR, o con un hisopado negativo, pero con un diagnóstico clínico / radiológico altamente sospechoso, se los contactó por teléfono 4 semanas después de su alta.

Se les preguntó si habían regresado a su estado basal. Los pacientes con síntomas persistentes fueron invitados a una evaluación clínica estructurada y a una revisión por un médico senior de enfermedades respiratorias o infecciosas. Los pacientes que rechazaron la revisión fueron excluidos, y a todos los pacientes que informaron que se habían recuperado por completo, se les realizó una radiografía de tórax a las 12 semanas, de acuerdo con las directrices nacionales del Reino Unido.⁹

La cohorte final incluida en el estudio fueron adultos mayores de 18 años, que recibieron un diagnóstico de neumonitis por SARS-CoV-2, que tenían síntomas persistentes y un diagnóstico por un equipo médico multidisciplinario de una ILD resultante, a las 6 semanas después del alta, y que aceptaron el tratamiento con corticosteroides orales.

Evaluación clínica estructurada

A todos los pacientes que acudieron a la clínica se les realizó una radiografía de tórax a su llegada. Se sometieron a la medición de signos vitales e índice de masa corporal (IMC). Se registró el puntaje actual de disnea del Consejo de Investigación Médica (MRC) y se les pidió que informaran retrospectivamente de su función respiratoria antes de la enfermedad.

Se evaluaron la función pulmonar, las pruebas de marcha de 6 minutos (PM6M), la ecocardiografía y el electrocardiograma. Se tomaron muestras de sangre para analizar función renal, función hepática, proteína C reactiva, fibrinógeno, dímero D y ferritina. Después de la revisión médica, los pacientes con deterioro fisiológico persistente, definido por desaturación de $\geq 4\%$ o una función pulmonar anormal, y / o imágenes en la radiografía de tórax tomografía computarizada (TC) anormales, fueron incluidos. Los resultados radiológicos relevantes fueron discutidos por un equipo médico multidisciplinario post-COVID

semanalmente, que convocó 3 especialistas en imágenes tórax y 15 especialistas en enfermedades infecciosas y respiratorias. Esto permitió un aprendizaje institucional y un refinamiento del entendimiento de la enfermedad y sus imágenes.

Tratamiento

Se invitó a los pacientes que fueron identificados con una ILD post-SARS-Cov-2 por el equipo médico multidisciplinario post-COVID, que asistieran al servicio de enfermedades pulmonares intersticiales para considerar el tratamiento con corticosteroides. Estos pacientes se recuperaron de su infección inicial y se asumió que habían eliminado el virus en función de sus marcadores bioquímicos y el marco de tiempo conocido para el aclaramiento viral.¹⁰ Con cada paciente se tuvo una discusión detallada sobre el tratamiento propuesto y comprendió la justificación y los posibles efectos secundarios.

A los pacientes solo se les ofreció el tratamiento si había ausencia de una mejoría semanal en los síntomas informados, y en presencia de una combinación de EPI confirmada por un equipo médico multidisciplinario, con un deterioro funcional y fisiológico de la función pulmonar, demostrado por 6MWT (Test de Marcha de 6 Minutos) y test de transferencia de gas (DLCO).

Análisis estadístico

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar (DE) o mediana \pm rango intercuartílico (IQR). El cambio en FVC y TLCO, MRC, 6MWT distancia y SpO₂ y los biomarcadores se analizaron utilizando prueba t de muestras pareadas. Los eventos adversos y la radiología se informaron de forma descriptiva. El análisis fue realizado con SPSS versión 26 (IBM) y GraphPad Prism versión 8 (GraphPad Software, La Jolla, California, Estados Unidos).

Resultados

Entre el 28 de febrero y el 29 de mayo de 2020, 1272 pacientes fueron diagnosticados con neumonitis por SARS-CoV-2 en nuestro hospital, ya sea después de un accidente y asistencia de emergencia, o por ingreso hospitalario (**figura 1**). De estos, 1239 tuvieron un resultado de PCR positivo y el resto tuvo un diagnóstico clínico-radiológico realizado durante su asistencia hospitalaria, dada la sensibilidad de la TC en diagnóstico de neumonitis por SARS-CoV-2.¹⁸ La mortalidad fue del 19,1% (245 pacientes). En el momento de escribir este informe, 74 pacientes (6%) permanecían hospitalizados.

De los pacientes restantes el 88% se incluyó en el estudio (837/953). 116 pacientes (9%) no respondieron a dos llamadas telefónicas y a una carta. Los datos de la historia clínica electrónica confirmaron que 4 de los 116 pacientes a los que no pudieron contactar a los 28 días había fallecido.

Los 837 pacientes restantes fueron evaluados inicialmente por teléfono. De éstos, 316 (38%) informaron haberse recuperado por completo. Los síntomas persistentes fueron informados por 325 pacientes (39%), y a estos se les ofreció una evaluación estructurada. Tras la aceptación de la invitación inicial, 57 pacientes fueron que examinados por teléfono (9%) rechazaron cualquier seguimiento y 139 (16%) no pudieron asistir al hospital, pero fueron incluidos en el análisis.

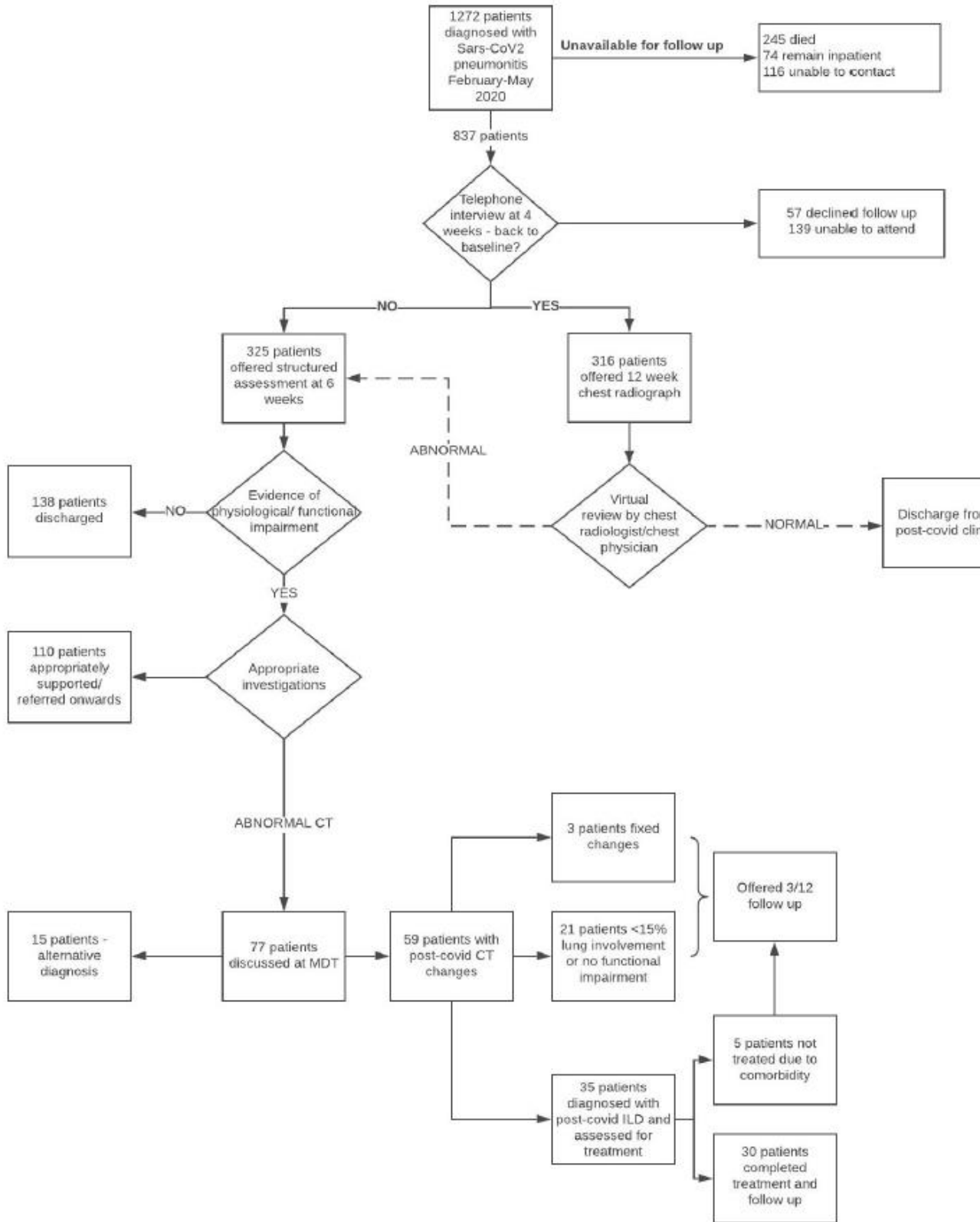


Figura 1. Diagrama de flujo de la población del estudio, reclutados entre febrero y mayo de 2020.

Resultados después de una evaluación clínica estructurada para pacientes ambulatorios

De los 325 pacientes que presentaban síntomas persistentes en el cribado telefónico y asistieron para la evaluación estructurada, 138 (42,9%) no tenían evidencia de deterioro fisiológico o cambios persistentes en la radiografía de tórax, y fueron dados de alta con tranquilidad o se les ofreció rehabilitación.

Se observó deterioro funcional o fisiológico en 110 (33,8%), en ausencia de cualquier evidencia radiológica de enfermedad pulmonar persistente o de embolia pulmonar. Estos los pacientes fueron adecuadamente derivados a cardiología, nefrología, diabetes, psicología o servicios de rehabilitación a través de vías previamente acordadas.

Después de la tomografía computarizada, 77 pacientes (24%) fueron referido por su médico al equipo médico multidisciplinario de post-enfermedad pulmonar COVID.

Hallazgos radiológicos

Con el equipo médico multidisciplinario, de los 77 pacientes remitidos, se encontró que 59 (76,6%) de las imágenes a 6 semanas tenían una anomalía parenquimatosa persistente, que se presumió que estaba relacionada con una infección previa.

El diagnóstico se realizó en base al consenso del equipo médico multidisciplinario del patrón radiológico, y no se realizó biopsia pulmonar.

Se observó un espectro de hallazgos que incluían pacientes que estaban cerca de la resolución completa de los cambios en la radiografía de tórax, pero con TC anormal. Otros tenían cambios persistentes, tanto en la radiografía de tórax como en la TC. En la mayoría, el patrón observado en el seguimiento inicial por CT representó un patrón similar a la neumonía organizada. Los hallazgos de infiltrados de vidrio esmerilado bilaterales subpleurales, con una distribución de zona media a baja, se describieron como neumonía organizativa.

En una proporción de casos, esto también se asoció con consolidaciones lineales densas, subpleurales y peribronquiales.

Algunos pacientes presentaron en las primeras imágenes de seguimiento, diferentes grados de bronquiectasias por tracción que pueden reflejar fibrosis parenquimatosa, consistente con un patrón de neumonía organizada fibrótica.

De los 18 pacientes que no tenían cambios en las imágenes relacionados con el COVID, 3 tenían parénquima pulmonar normal. Los restantes tenían nuevos hallazgos de embolia pulmonar (1 paciente), infarto de pulmón (1 paciente) neumonía de Klebsiella (1 paciente), neumonía por pneumocystis jirovecii, (1 paciente) y nódulo pulmonar (1 paciente).

Se identificaron algunas enfermedades preexistentes, que incluyeron enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo (CTD-ILD, 1 paciente), bronquiectasias (2 pacientes), enfermedad pulmonar por anemia falciforme (1 paciente) y enfermedad de las vías respiratorias (1 paciente).

Resultados de la enfermedad pulmonar intersticial por el equipo médico multidisciplinario

De los 59 pacientes con cambios intersticiales persistentes post-COVID, la mayoría (59%) tenía una neumonía organizada. En 3 pacientes (5,0%) que habían recibido previamente tratamiento con esteroides, se consideró que el patrón parecía fijo, con solo un vidrio esmerilado menor (<15% de afectación pulmonar).

Otros 21 pacientes (38,9%) tenían enfermedad limitada con vidrio esmerilado puro con <15% de afectación pulmonar y una distribución dispersa o sin deterioro funcional.

En los 35 pacientes restantes (66%), dada la presencia de neumonía organizada con fisiología restrictiva y en ausencia de una mejoría de los síntomas, se recomendó el tratamiento con corticoides.

Los pacientes restantes fueron seguidos a los 3 meses con TC y pruebas de función pulmonar. En 5 pacientes (22%), cuando se recomendó la terapia se decidió de mutuo acuerdo entre el paciente y médico que el tratamiento con esteroides no era apropiado, ya sea debido a una enfermedad comórbida o a síntomas limitados / mejorados, lo que significa que 30 pacientes completaron el tratamiento y el seguimiento.

Los pacientes fueron tratados el día 61 (± 19) después del alta. Se propuso una dosis inicial máxima de 0,5 mg / kg de prednisolona, basados en los protocolos estándar para el manejo de la neumonía organizada. La dosis inicial promedio fue de 26,6 mg y un destete rápido en 3 semanas, se consideró que era apropiado dada la presunta falta de un estímulo continuo de la inflamación.

En algunos casos, el médico tratante redujo la dosis en vista de la enfermedad comórbida. (Figura 2).

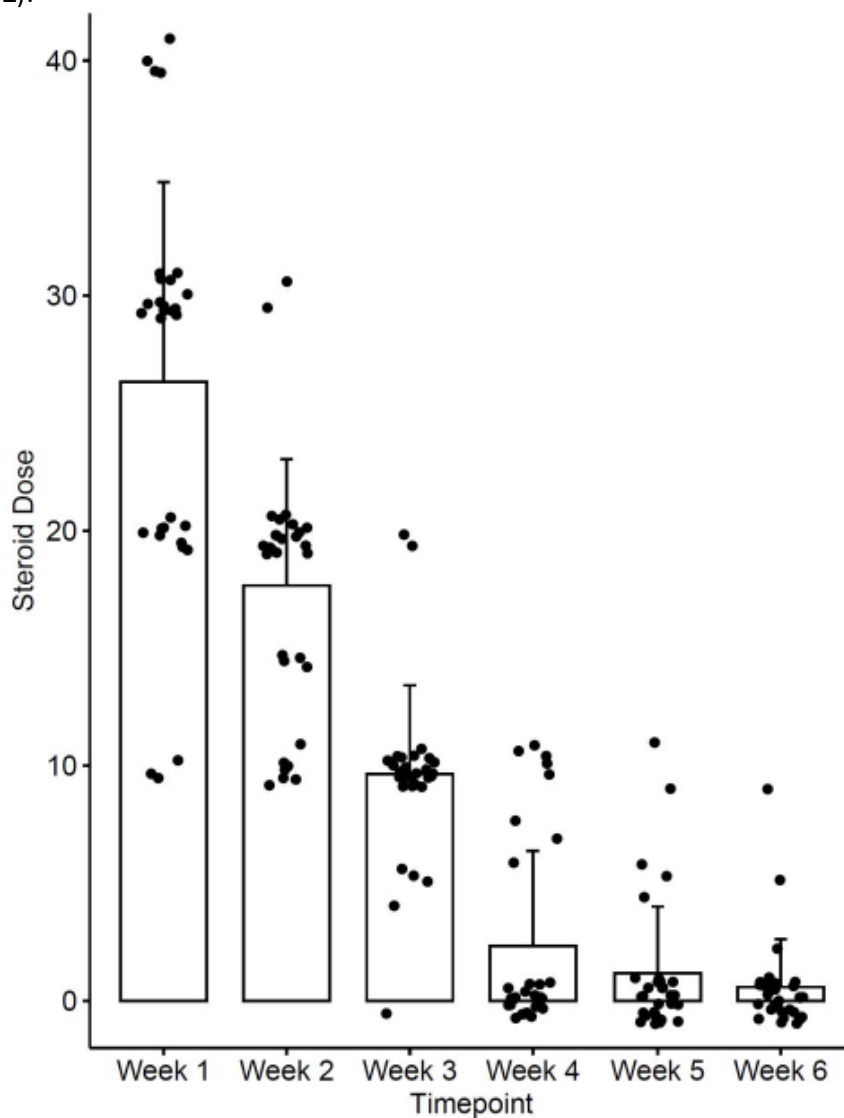


Figura 2. Dosificación de esteroides por semana. Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico.

Características de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial inflamatoria persistente

Los pacientes con EPI post-COVID eran predominantemente hombres (71,5%) y con sobrepeso, con una media IMC de $28,3 \pm 4,0$, aunque solo el 26% eran obesos (**tabla 1**). La mayoría tenía al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes la diabetes y el asma (22,9%).

La internación media fue de $16,9 \pm 12,5$ días. El 82,9% requirió oxigenoterapia, y la mitad (55%) requirió ingresar a la unidad de cuidados intensivos (UCI), y el 46% requirió ventilación mecánica invasiva (**tabla 2**).

Los marcadores bioquímicos indicaron una mejoría de la inflamación sistémica en el seguimiento, con PCR cayendo de una media de $230,2 \pm 162,6$ mg / L en el pico de enfermedad, a $30,9 \pm 37,5$ mg / L al salir de la internación, y $6,1 \pm 9,79$ mg / L al momento alta clínica. Asimismo, la ferritina estaba elevada en el pico con una media de $1592,4 \pm 1274,6$ ug / L, cayendo a $807,6 \pm 450,0$ ug / L al alta hospitalaria y $179,0 \pm 141,8$ ug / L en la evaluación estructurada. Los pacientes tenían un dímero D elevado durante su ingreso de $17,2 \pm 8,1$ mg / L, y mientras había caído a las 6 semanas, y seguía persistentemente elevado a $2,35 \pm 3,7$ mg / L (**Tabla 3**).

Tras una evaluación estructurada, demostramos que los pacientes con EPI persistente tenían deterioro funcional y fisiológico. Los pacientes informaron su MRC a las 6 semanas en la evaluación estructurada como 3 (± 2) y reportó su MRC pre-COVID como 1 (± 2).

Las pruebas de función pulmonar demostraron una FVC media de 91,9% del predicho ($\pm 15,9$) y TLCO 60,6% del previsto ($\pm 24,9$) (**tabla 4**). Estos fueron ligeramente más bajos en la cohorte tratada, con una media FVC de FVC 86,4% ($\pm 16,3$) y TLCO 56% ($\pm 19,6$).

Table 1: Baseline characteristics of patients with interstitial lung disease following infection with SARS-CoV-2. Data are presented as percentage value or mean \pm standard deviation (SD) as appropriate. CKD: Chronic Kidney Disease; HIV: Human Immunodeficiency Virus; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

n=35		
Age		60.5 \pm 10.7
Sex	Male	25 (71.4%)
	Female	10 (28.6%)
BMI		28.3 \pm 4.0
Smoking history	Ever smoker	21 (34.2%)
	Never smoker	14 (65.7%)
Comorbidities	Obesity	9 (25.7%)
	Hypertension	11 (31.4%)
	Diabetes	8 (22.9%)
	CKD	2 (5.8%)
	HIV	1 (2.9%)
	Sickle cell	1 (2.9%)
	Asthma	8 (22.9%)
	COPD	2 (5.8%)
	Pre-existing ILD	0

Table 2: Admission data from patients with interstitial lung disease following infection with SARS-CoV-2. Data are presented as percentage value or mean \pm standard deviation (SD) unless otherwise stated.

Admission data	
Length of Stay-LOS (Mean \pm SD)	16.9 \pm 12.5
O2 therapy (>24 hours)	29 (82.9%)
Max O2 requirement (%) (Median \pm IQR)	38.0 \pm 48
Days O2 therapy (Median \pm IQR)	13.9 \pm 12.1
Steroid treatment (Inpatient)	6 (17.1%)
Critical care admission	19 (54.5%)
Invasive mechanical ventilation	16 (45.7%)
SpO2 on discharge	95.1 \pm 2

Table 3: Patients demonstrated improvement in markers of systemic inflammation at six weeks post-discharge. Normal values are presented in brackets for each marker. Data are presented as percentage value or mean \pm standard deviation (SD) unless otherwise stated. CRP: C-Reactive Protein

	Peak	Discharge	Clinic
CRP (0-4mg/L)	230.2 \pm 162.6	30.9 \pm 37.5	6.1 \pm 9.79
Ferritin (30-400ug/L)	1592.4 \pm 1274.6	807.6 \pm 450.0	179.0 \pm 141.8
Fibrinogen (1.7-3.9g/L)	12.3 \pm 1.1	5.4 \pm 1.6	4.2 \pm 2.6
D-dimer (0.00-0.55mg/L)	17.2 \pm 8.1	10.2 \pm 6.7	2.35 \pm 3.7
Creatinine (59-104umol/L)	150.2 \pm 30.3	87.6 \pm 89.0	62.5 \pm 33.2
	Nadir	Discharge	Clinic
Lymphocyte (1.2-3.5 x10⁹)	0.7 \pm 0.2	1.6 \pm 0.5	2.7 \pm 1.4

Table 4: Results following structured assessment of patients with interstitial lung disease following infection with SARS-CoV2. Data are presented as percentage value or mean \pm standard deviation (SD) unless otherwise stated. MRC: Medical Research Council; FEV1: Forced Expiratory Volume in 1s; FVC: Forced Vital Capacity; TLCO: Transfer Factor of the lung for Carbon Monoxide; KCO: Transfer Coefficient

Structured assessment		
Resting SpO2 (%)		95.5 \pm 3
MRC Dyspnoea Score (Median \pm IQR)	Pre-COVID	1.0 (0-3)
	Post-COVID	3.00 (1-5)
6MWT distance (m)		291.2 \pm 153.2
6MWT (% predicted)		54.9 \pm 25.0
6MWT min SpO2		90.0 \pm 6
Lung function	FEV1 (L)	2.4 \pm 0.7
	FEV1 (%)	86.0 \pm 13.7
	FVC (L)	3.2 \pm 1.0
	FVC (%)	91.9 \pm 16.0
	FEV1/FVC (%) (Median \pm IQR)	77.8 (73.2-82.4)
	TLCO (SI)	5.6 \pm 2.2
	TLCO (%)	60.6 \pm 24.9
	KCO (TLCO/L)	1.3 \pm 0.3
	KCO (%)	88.0 \pm (87.6 – 88.15)

Respuesta a la terapia

30 pacientes completaron el tratamiento y seguimiento con revisión clínica, tomografía computarizada y pruebas de función pulmonar.

Los 30 pacientes informan que su dificultad para respirar y su función respiratoria habían mejorado con el tratamiento con prednisolona, y la mediana de MRC había mejorado de 3 (\pm 2) a 2 (\pm 1) ($p = 0,002$). Esto se asoció con un aumento relativo medio en la FVC del 9,6% (\pm 13,6) en 3 semanas, y el aumento medio de TLCO fue de 31,49% (\pm 27,7), que lo alcanzó significancia estadística (**Tabla 5**).

A un paciente, que no pudo realizar las pruebas de función pulmonar, se le realizó un 6MWT en su lugar, para evaluar la respuesta. En la evaluación estructurada, pudieron caminar 130 metros (33,0% del previsto), desaturando al 89%. Después del tratamiento, completó 343 metros (86,6% del previsto), y la SpO2 mínima fue del 92%.

No se presentaron complicaciones importantes del tratamiento con esteroides.

Table 5: Follow up data from patients with interstitial lung disease following infection with SARS-CoV-2. Data are presented as percentage value or mean \pm standard deviation (SD) unless otherwise stated. FEV1: Forced Expiratory Volume in 1s; FVC: Forced Vital Capacity; TLCO: Transfer Factor of the lung for Carbon Monoxide; KCO: Transferr Coefficient

n = 30	Pre-treatment	Post-treatment	Mean difference (95% CI)	p
FVC (L)	3.07 \pm 1.12	3.36 \pm 1.11	0.42 (0.28 – 0.56)	0.014
FVC (%)	86.8 \pm 18.5	99.2 \pm 19.1	9.63 (4.49 – 14.7)	0.004
TLCO (SI)	5.56 \pm 2.56	7.05 \pm 2.42	1.72 (1.18 – 2.25)	<0.001
TLCO (%)	59.7 \pm 21.1	82.6 \pm 15.7	22.3 (14.1-32.5)	<0.001
KCO (TLCO/L)	1.25 \pm 0.34	1.83 \pm 0.36	0.27 (0.16-0.37)	0.025
KCO (%)	82.9 \pm 28.8	104.3 \pm 24.0	19.9 (9.72-30.1)	0.002

Todas las imágenes de TC luego de los esteroides se volvieron a discutir con el equipo médico multidisciplinario. En todos los casos, el consenso fue que las características de las CT habían mejorado. La repetición de imágenes demostró la resolución de los componentes más sólidos, dejando un patrón de vidrio esmerilado más sutil en la misma distribución. Donde el patrón inicialmente era vidrio esmerilado puro, la densidad de estos cambios disminuyó uniformemente después del tratamiento.

A las tres semanas de seguimiento por imágenes, no observamos la progresión de los cambios inflamatorios a cualquier forma de fibrosis. Una respuesta típica se muestra en la **Figura 4**, y con más ejemplos en las **figuras complementarias 2 y 3**. Sin embargo, la importancia de cualquier cambio residual sigue siendo desconocida y se requerirán más imágenes longitudinales.

Se ha realizado un seguimiento de 3 pacientes que, tras la discusión, eligieron no recibir esteroides. La imagen se realizó en dos casos y reveló un grado de mejora en el componente de vidrio esmerilado, aunque es de destacar que ambos escaneos de seguimiento también demostraron bronquiectasias por tracción. El aumento medio de la CVF a los tres meses fue del 8,9% y el aumento medio de TLCO fue del 6,9%.

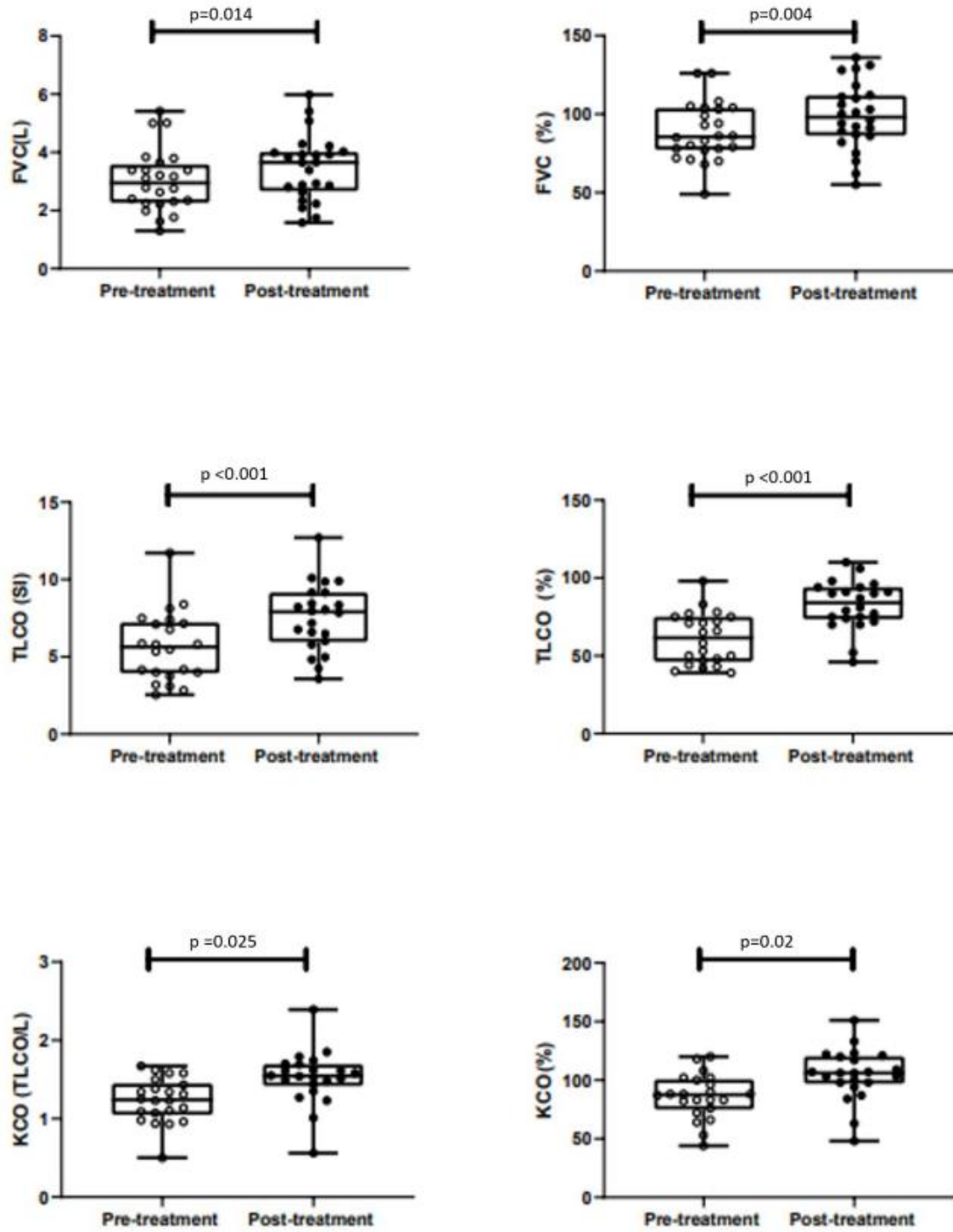


Figure 3: Change in lung function following treatment with oral prednisolone in patients with interstitial lung disease following infection with SARS-CoV-2

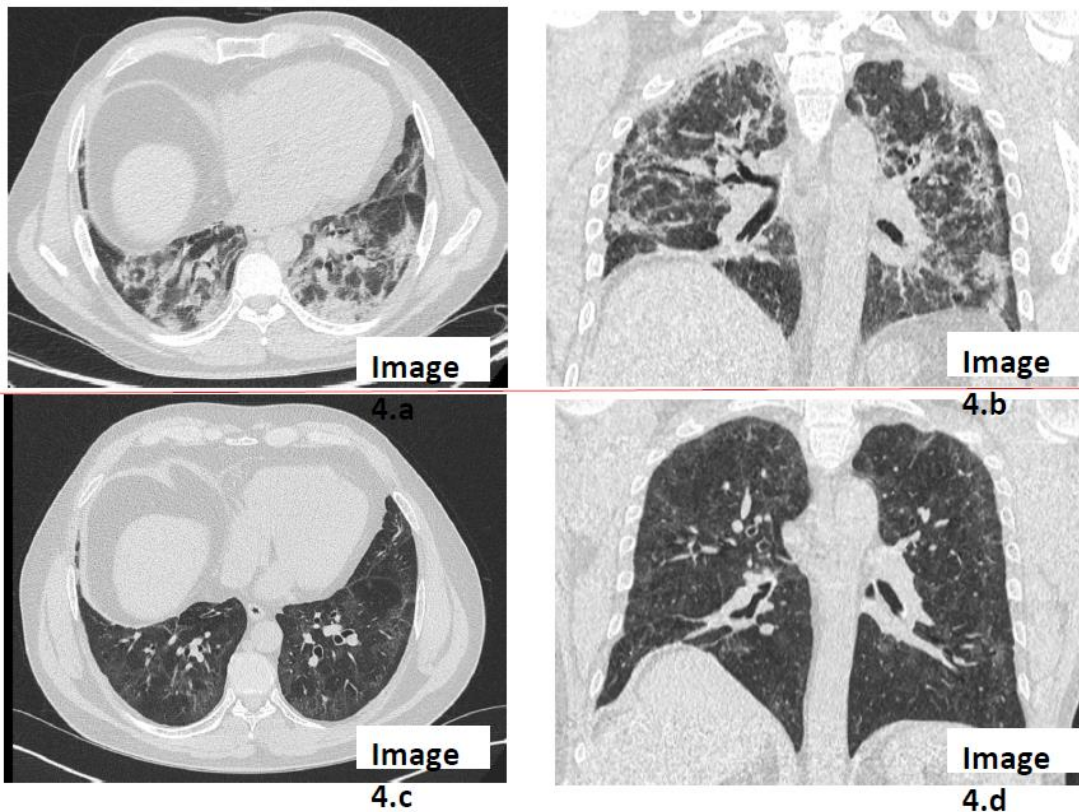


Figura 4. Imagen axial y reconstrucción coronal de TC de tórax realizada inmediatamente antes del alta en un hombre de 57 años en buen estado físico y en buen estado general [Imagen 4a, 4b] que muestra un patrón radiológico de enfermedad neumonía organizada con predominio peribronquial y perilobulillar de consolidaciones densas y bronquiectasia con tracción leve de las vías respiratorias. En esta etapa, el paciente solo podía caminar 30 yardas. TC de seguimiento tórax realizada después de 3 semanas de prednisolona oral [Imagen 4c, 4d], que muestra la resolución de consolidación con vidrio

Discusión

Aquí describimos las características de una gran cohorte de pacientes que se recuperan después del ingreso hospitalario con COVID-19, incluidos aquellos que tenían enfermedad pulmonar residual, 6 semanas después del alta.

30 pacientes tenían cambios intersticiales persistentes que sugerían una neumonía organizativa y fueron tratados con prednisolona oral.

El objetivo era prevenir el desarrollo de la fibrosis pulmonar, con déficit funcional permanente, que se había observado en el seguimiento a largo plazo de SARS-CoV-1.^{11,12}

Nuestro cribado telefónico identificó una cohorte de pacientes persistentemente sintomáticos, y permitió una clasificación clínica rápida. Tras una evaluación formal, se identificó una cohorte de pacientes que tenían enfermedad pulmonar inflamatoria radiológica (de tipo neumonía organizada), y déficit fisiológico y funcional persistente a las 6 semanas.

La historia natural de la enfermedad en este punto de tiempo no se ha descrito previamente, y la falta de una trayectoria de recuperación conocida, es una limitación de este estudio. Es difícil distinguir de un solo momento de imágenes si los cambios son simplemente parte de la recuperación normal de una lesión pulmonar. Parece probable que los pacientes con <15% de afectación, especialmente dada su función pulmonar relativamente conservada, puedan

representan la trayectoria de recuperación "típica". Sin embargo, después de una lesión pulmonar / SDRa debido a otras causas, el patrón radiológico predominante típico no es el de neumonía organizada o en organización.^{19,20}

De hecho, trazando paralelismos con otras infecciones por coronavirus, es probable que, en ausencia de una intervención, algunos pacientes podrían haber quedado con déficits funcionales persistentes y cambios fibróticos permanentes.

La EPI se diagnosticó en el 4,8% de los pacientes que sobrevivieron a la infección, y en el 10,8% del total de pacientes con síntomas persistentes, e incluyó a aquellos pacientes con enfermedad relativamente leve que no requirieron más de 24 horas de oxigenoterapia. Esta puede ser una subestimación de la verdadera prevalencia, dado el uso proactivo de corticosteroides en la UCI en nuestra región, durante la primera ola en el Reino Unido. Sin embargo, dado el ahora establecido beneficio de la dexametasona en los pacientes hospitalizados, este estudio reflejará prácticas mundiales en oleadas posteriores.^{6,7}

Radiológicamente, las anomalías intersticiales detectadas después del COVID-19 estuvieron dominadas por un fenotipo de neumonía organizada (59%). La confianza en el diagnóstico del equipo médico multidisciplinario significó que no se realizó lavado broncoalveolar (BAL) ni biopsia pulmonar en esta cohorte, pero claramente esta es un área para futuras investigaciones.

Varios sujetos tenían una enfermedad residual mínima y no presentaban deterioro fisiológico (25%) y, de manera tranquilizadora, no hubo un predominio de la enfermedad pulmonar fibrótica, a pesar del número de pacientes que requirieron UCI y del tratamiento de ventilación mecánica invasiva (46%).

Como se anticipó en el cribado de una población de este tipo, con comorbilidades importantes, también se diagnosticaron afecciones respiratorias no diagnosticadas previamente, incluidas FPI y CTD-ILD.

El patrón radiológico de la neumonía organizada es concordante con los conocidos hallazgos post-mortem del COVID-19^{3,15} aunque demostramos su persistencia en pacientes convalecientes.

Los esteroides son el tratamiento de primera línea aceptado de la neumonía organizada por otras causas, y fue con este fundamento que se trató a los pacientes post- COVID-19.

En pacientes con > 15% de participación pulmonar en la tomografía computarizada y con deterioro de su función respiratoria, demostramos una buena respuesta a la terapia inmunosupresora.

El tratamiento fue bien tolerado y hubo un aumento espectacular de la espirometría y la transferencia de gas (DLCO) a las 3 semanas, con mejoría funcional, en un grupo de pacientes cuya trayectoria clínica se había estancado antes del tratamiento.

La mejoría clínica se reflejó en las imágenes, con la resolución radiológica de los cambios inflamatorios.

Este no fue principalmente un estudio radiológico y las tomografías computarizadas no se calificaron formalmente pre/ post tratamiento. Sin embargo, cada caso se discutió antes y después del tratamiento en un equipo médico multidisciplinario (MDT), con tres radiólogos senior, semicuantitativamente, de acuerdo con la práctica estándar de ILD MDT, y los hallazgos fueron emparejados con la mejora en la función informada por el paciente y con los parámetros fisiológicos.

Además de esto, nuestro trabajo tiene varias otras limitaciones. En primer lugar, hay alguna dificultad es comprender si las imágenes y los hallazgos clínicos no representaron nada más que una lenta resolución en curso. Este no fue un ensayo clínico aleatorizado y controlado, y los regímenes de tratamiento se extrajeron de protocolos establecidos de mejores prácticas para tratar la neumonía organizada desencadenada por otros factores. Si bien hemos visto una buena resolución después de la terapia inicial,

Los pacientes con cambios intersticiales requerirán un seguimiento estrecho para observar y comprender la evolución de esta condición. Sin embargo, estableciendo paralelismos con la

organización de la neumonía secundaria a otros factores desencadenantes es poco probable que, una vez resuelta, esto vuelva a ocurrir.

El pequeño número de pacientes que permanecen hospitalizados puede significar que hemos subestimado la verdadera prevalencia de la enfermedad inflamatoria. Sin embargo, incluso en estas estimaciones, dado el número de casos en continuo aumento en todo el mundo, es probable que haya una gran cohorte de pacientes en riesgo de estas secuelas inflamatorias y que claramente se beneficiarían de una evaluación temprana y una terapia inmediata, para prevenir daños pulmonares irreversibles a largo plazo.

Estos datos preliminares deben informar estudios adicionales sobre la historia natural y el tratamiento potencial para pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial inflamatoria persistente después de la infección por SARS-CoV-2.

Referencias

- 1 Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation between chest CT findings and clinical conditions of coronavirus disease (covid-19) pneumonia: A multicenter study. *Am J Roentgenol* 2020; **214**: 1072–7.
- 2 Bradley BT, Maioli H, Johnston R, *et al.* Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* 2020; **396**: 320–32.
- 3 Pan F, Ye T, Sun P, *et al.* Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020; **295**: 715–21.
- 4 Wang Y, Dong C, Hu Y, *et al.* Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology* 2020; **296**: E55–64.
- 5 Cordier JF. Organising pneumonia. *Thorax* 2000; **55**: 318–28.
- 6 Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; : 1–11.
- 7 Sterne JAC, Murthy S, Diaz J V., *et al.* Association between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality among Critically Ill Patients with COVID-19: A Metaanalysis. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; **324**: 1330–41.
- 8 George PM, Barratt SL, Condliffe R, *et al.* Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020; **75**: 1009–16.
- 9 BTS guideline. file:///C:/Users/Kate/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbw e/TempState/Downloads/Resp follow up guidance post covid pneumonia (1).pdf.
- 10 He X, Lau EHY, Wu P, *et al.* Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* 2020; **26**: 672–5.
- 11 Hui DS, Joynt GM, Wong KT, *et al.* Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax* 2005; **60**: 401–9.

12 Zhang P, Li J, Liu H, *et al.* Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 2020; **8**. DOI:10.1038/s41413-020-0084-5.

13 Matthay MA. Acute respiratory distress syndrome. *Acute Respir Distress Syndr* 2003; **2**: 1–566.

14 Wilcox ME, Patsios D, Murphy G, *et al.* Radiologic outcomes at 5 years after severe ARDS. *Chest* 2013; **143**: 920–6.