

Características clínicas de un grupo de pacientes que persisten con síntomas respiratorios después de la fase aguda de COVID-19

Autores: Gallego Claudio, Ortega Mayra, Méndez Ezcurra Luis, Poropat Alejandra, Lepek Gladys, García Fernández Alejandra, Agüero Silvia, Verdugo Silvina, Allegro Fabián, Salomone César

Hospital General de Agudos Parmenio P. Piñero, CABA, Argentina

Resumen

En la convalecencia de la infección por coronavirus SARS-CoV-2 un elevado número de pacientes requiere consulta médica por persistir sintomáticos.

Objetivo: Describir las características clínicas de pacientes que, luego del alta epidemiológica de COVID-19, concurren a un servicio de neumonología por persistir con síntomas respiratorios o torácicos, y valorar su etiología mediante la aplicación de un protocolo de seguimiento.

Materiales y métodos: Ingresaron al estudio pacientes con diagnóstico previo de COVID-19, mediante PCR o combinación de síntomas y criterios epidemiológicos, que se presentaron con derivación o en forma espontánea al servicio de neumonología. Se realizó examen clínico, radiografía de tórax, espirometría, análisis de laboratorio y los cuestionarios de calidad de vida EQ-5D y de depresión PHQ-9. Según los hallazgos se complementó la evaluación con dímero D, prueba de marcha de 6 minutos (PM6M), tomografía computada (TC) y evaluación cardiológica, siguiendo un algoritmo predeterminado. Se les ofreció consulta con salud mental a los pacientes con resultado igual o mayor de 10 en el cuestionario PHQ-9.

Resultados: Se incorporaron 95 pacientes: edad 48 ± 11 años, IMC = $28,4 \pm 4,9$ kg/m², 57 (60%) mujeres y 64 (67,5%) de nacionalidad argentina. Entre los extranjeros: 19 (20%) eran de nacionalidad boliviana, 8 (8,5%) peruana y 4 (4%) paraguaya. Tenían diagnóstico confirmado mediante PCR 91 pacientes, entre los restantes: dos tenían serología positiva y dos criterios clínicos y epidemiológicos. Las comorbilidades más frecuentes fueron tabaquismo (34%), hipertensión arterial (21%), diabetes (16%), asma (11%) y tuberculosis (5%); el 38% no refirió ninguna. Provenían de la internación 45 pacientes, de los cuales 8 requirieron terapia intensiva (UTI). El tiempo de consulta desde el alta epidemiológica fue de 46 ± 34 días (mediana = 38 días), y los síntomas más frecuentes fueron disnea (60%), tos (32%), dolor torácico (26%), lumbalgia (22%) y astenia (10.5%); 50 pacientes requirieron antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) para el manejo del dolor. Respecto del cuestionario de depresión: el 79% presentó PHQ-9 > 4 (depresión leve) y el 36% ≥ 10 (depresión moderada y severa), en este último grupo encontramos mayor prevalencia en mujeres: 44 vs 24%, $p = 0,03$. No encontramos relación entre depresión valorada con PHQ-9 y edad, nacionalidad o lugar de aislamiento; 13 pacientes aceptaron realizar una consulta con el equipo de salud mental (PHQ-9 $14,9 \pm 4$; EQ-5D 39 ± 10).

En 6 pacientes la espirometría mostró valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y/o capacidad vital forzada (CVF) < 80%, los cuales tenían antecedentes de neumoconiosis ($n = 1$), asma ($n = 1$) y obesidad ($n = 1$), dos presentaban alteraciones en la radiografía de tórax y el restante provenía de la unidad de terapia intensiva (UTI). En 24 pacientes se realizaron estudios adicionales (PM6M:3, TC:6, ecocardiograma: 2, dímero D: 21). Se encontró persistencia de densidades en vidrio esmerilado en 5 de las 6 tomografías. Ninguno de los pacientes requirió conductas médicas adicionales durante el seguimiento.

Conclusión: En pacientes post COVID-19, los síntomas más frecuentes de consulta fueron disnea, tos y dolor torácico o lumbar, como también el hallazgo de depresión valorada por cuestionario. Los resultados favorecen el enfoque holístico en la evaluación y seguimiento de estos casos.

Palabras clave: SARS-CoV-2; Síndrome post COVID-19; COVID-19 post agudo; Seguimiento post COVID

Recibido: 11/02/2021 - Aceptado: 20/07/2021

Correspondencia: Claudio Gallego cgallego@intramed.net

El mundo se vio atravesado en el 2020 por una pandemia causada por el coronavirus SARS-CoV-2 que afectó a más de 80 millones de personas –considerando solamente los casos confirmados– y provocando más de 1,5 millones de muertes. Hacia comienzos de enero de 2021 se contabilizaban en Argentina más de un millón y medio de casos y alrededor de 40 000 fallecidos. En el seguimiento de estos pacientes se observó que aproximadamente el 10% de los recuperados presenta síntomas prolongados después de cursar la enfermedad¹. Estos pacientes son descriptos con el término de COVID-19 post agudo y generan una alta demanda de consultas al sistema de salud al tiempo que este continúa sometido a la presión de los casos nuevos.

Esta situación se repitió en distintas partes del mundo y dio lugar al desarrollo de guías locales con algoritmos de manejo costo-efectivo para estos pacientes^{1, 2}, facilitando la separación de aquellos con complicaciones respiratorias o cardiovasculares que requieren un seguimiento estricto y especializado. Entre las manifestaciones graves causadas por el COVID-19 se destacan el compromiso parenquimatoso pulmonar³, la afectación de la microvasculatura con el riesgo asociado de trombosis y el compromiso miocárdico⁴. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que concurren a la consulta luego de la fase aguda, presentan cuadros prolongados de sintomatología inespecífica que mejorarán gradualmente en el término de semanas o pocos meses sin evidenciar secuelas a mediano o, probablemente, a largo plazo.

Este trabajo se propone describir las características clínicas de pacientes categorizados como COVID-19 post agudo, por persistir con síntomas respiratorios luego del alta epidemiológica, aplicando un algoritmo desarrollado a partir de las guías previamente citadas.

Materiales y métodos

El trabajo de cohorte descriptivo prospectivo se desarrolló en el Hospital General de Agudos Parmenio Piñero entre los meses de octubre y diciembre de 2020, y fue aprobado por el Comité de Ética Independiente del Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez (CR 3766).

Ingresaron al estudio en forma consecutiva todos aquellos pacientes que acudieron al servicio de neumonología, con derivación o en forma espontánea, por persistir con síntomas respiratorios o torácicos luego del alta epidemiológica de COVID-19. Todos los pacientes habían sido diagnosticados previamente mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pero también se admitieron aquellos que cumplían criterios epidemiológicos (conviviente de caso confirmado) con historia de un cuadro clínico compatible con infección por SARS-CoV-2. Fueron excluidos aquellos con diagnóstico previo de secuelas respiratorias o cardiovasculares relacionadas con esta enfermedad. Se les realizó examen clínico (interrogatorio acerca de síntomas actuales, antecedentes médicos y examen físico), radiografía de tórax (RxT), oximetría de pulso, espirometría, análisis de laboratorio (hemograma, eritrosedimentación, glucemia, ionograma, hepatograma, urea y creatinina) y los cuestionarios de calidad de vida EQ-5D y de depresión PHQ-9.

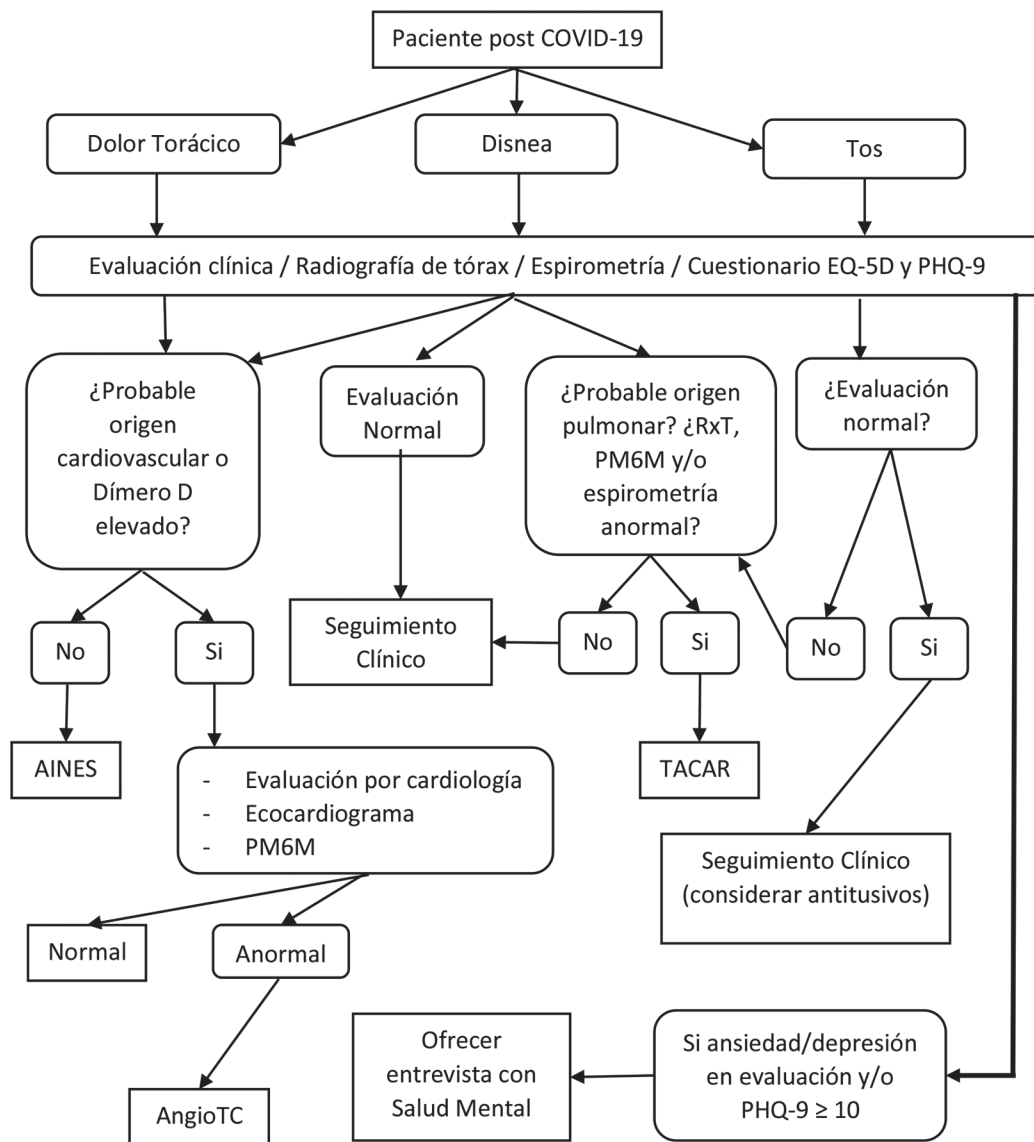
A partir de los resultados obtenidos en la evaluación inicial se aplicó un algoritmo de seguimiento que se muestra en la **Figura 1**. En aquellos con disnea o dolor torácico en los que se consideró necesario descartar el origen cardiovascular de los síntomas se incluyó la determinación de dímero D en el laboratorio. Si con el examen clínico o el resultado del dímero D se justificaba realizar una evaluación cardiológica, se completaba el estudio con la prueba de la marcha de los 6 minutos (PM6M), ecocardiograma y evaluación por especialista.

Si se determinaba que el origen del dolor torácico era osteomuscular se les recetaba AINEs. Se utilizó en forma aleatoria diclofenac 75 mg vía oral (VO) cada 12 hs o ketorolac 10 mg VO cada 8 hs, según disponibilidad.

En quienes presentaban tos o disnea con presunción de origen respiratorio, o tenían alteraciones en la espirometría o la RxT, la evaluación se complementaba con PM6M y tomografía computada (TC) según los hallazgos. Se consideraba el uso de antitusivos en forma individualizada.

La evaluación inicial incluyó la realización de dos cuestionarios:

1. Cuestionario de salud EQ-5D (versión en español)⁵: diseñado para ser auto-completado, evalúa el estado de salud a partir de 5 preguntas referidas a: movilidad, cuidado personal, actividades diarias, presencia de dolor o malestar y de ansiedad o depresión. Se complementa con una escala analógica-



TACAR: TC alta resolución

Figura 1. Algoritmo que muestra el enfoque diagnóstico y de seguimiento de los pacientes.

visual, en la cual el paciente realiza una marca entre cero (el peor estado de salud imaginable) y 100 (el mejor) para señalar el punto en el que se encuentra al momento de la consulta.

2. Cuestionario de depresión PHQ-9^{6, 7}: consta de 9 ítems que evalúan la presencia de síntomas depresivos (correspondientes a los criterios DSM-IV) presentes en las últimas dos semanas. El paciente clasifica la respuesta a cada ítem según su severidad como: 0 = “nunca”, 1 = “algunos días”, 2 = “más de la mitad de los días” y 3 = “casi todos los días”. Con la sumatoria de ellos se obtiene un puntaje que permite categorizar el grado de depresión: 0-4 sin evidencia, 5-9 leve, 10-14 moderada, 15-19 moderadamente severa, 20-27 severa. A todos aquellos con valores iguales o mayores a 10 (compatible con depresión en grado moderado o severo) o con < 10 pero evaluación clínica sugestiva de alteraciones significativas en la esfera anímica, se les ofrecía realizar una evaluación con el servicio de Salud Mental del hospital.

La exploración funcional respiratoria se realizó según las normativas de ATS/ERS⁸ mediante un espirómetro MIR Spirobank II. La PM6M se efectuó a partir de los lineamientos de ATS⁹ con equipo NONIN 8500M.

Los datos obtenidos fueron analizados con herramientas de estadística descriptiva. Se utilizó Chi cuadrado para variables cualitativas (<https://www.socscistatistics.com>) y *t* de Student para cuantitativas en la comparación entre grupos (Excel 2016), considerando significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Se incorporaron al estudio 95 pacientes de los cuales 91 tuvieron diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante PCR. En los restantes, además de haber tenido clínica compatible, dos tenían serología positiva y dos cumplieron criterios epidemiológicos.

Las características demográficas y lugar de aislamiento durante la enfermedad se expresan en la **(Tabla 1)**. Se destaca que algo más de la mitad provenían del domicilio u hoteles adaptados para aislamiento, y de los internados ($n = 45$): 39 (87%) requirieron oxígeno y 6 (13%) asistencia respiratoria mecánica.

Las comorbilidades más frecuentes fueron tabaquismo (34%), hipertensión arterial (21%), diabetes (16%), asma (11%) y tuberculosis (5%); el 38% no refirió ninguna **(Tabla 2)**.

El tiempo de consulta desde el alta epidemiológica fue de 46 ± 34 días (mediana = 38 días), siendo 63 ± 36 días (mediana = 55 días) si consideramos el tiempo desde el inicio de los síntomas de COVID-19. Los síntomas más frecuentes que motivaron la consulta post COVID-19 fueron disnea (60%), tos (32%), dolor torácico (26%, descrito mayormente como opresivo y esporádico), lumbalgia (22%) y astenia (10,5%) **(Tabla 3)**; 50 pacientes requirieron AINEs al considerar al dolor torácico o lumbar de origen osteomuscular.

Respecto de los estudios realizados en la consulta inicial, en 6 pacientes la espirometría mostró valores de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) y/o capacidad vital forzada (CVF) $< 80\%$, los cuales tenían antecedentes de neumoconiosis ($n = 1$), asma ($n = 1$) y obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, $n = 1$), dos presentaban alteraciones en la radiografía de tórax y el restante provenía de la UTI. Ninguno re-

TABLA 1. Características demográficas y lugar de aislamiento

Edad	48±11 años
Sexo	
Mujeres	57 (60%)
IMC	28,4±4,9 kg/m ²
IMC > 30 kg/m ²	20 (21%)
Nacionalidad	
Argentina	64 (67,5%)
Bolivia	19 (20%)
Perú	8 (8,5%)
Paraguay	4 (4%)
Lugar de aislamiento	
Domicilio	38 (40%)
Aislamiento extra hospitalario	12 (12,5%)
Internación en sala	37 (39%)
Internación en UTI	8 (8,5%)

TABLA 2. Comorbilidades referidas sobre 95 pacientes estudiados

Comorbilidad	n de pacientes (%)
Ninguna	36 (38)
Tabaquismo	32 (34)
Hipertensión arterial	20 (21)
Obesidad (IMC \geq 30)	20 (21)
Diabetes	15 (16)
Asma	10 (10,5)
Tuberculosis	5 (5)
Enfermedad de Chagas	3 (3)
Hipotiroidismo	3 (3)
Portador de VIH	2 (2)
Dislipemia	2 (2)
EPOC	1 (1)
Epilepsia	1 (1)
Insuficiencia cardíaca	1 (1)
Artritis Reumatoidea	1 (1)
Neumoconiosis	1 (1)
Fibromialgia	1 (1)
Depresión	1 (1)
Atopía	1 (1)

TABLA 3. Síntomas post COVID-19 referidos al momento de la consulta

Síntoma	n de pacientes (%)
Disnea	57 (60)
Tos	30 (32)
Dolor torácico	25 (26)
Lumbalgia	21 (22)
Astenia	10 (10,5)
Cefalea	5 (5)
Odinofagia	4 (4)
Mialgias/Dolor generalizado	3 (3)
Anosmia	2 (2)
Diarrea	2 (2)
Disfonía	1 (1)
Disgeusia	1 (1)

quirió tratamientos específicos con relación al COVID-19. Solo 6 pacientes tenían $SpO_2 < 95\%$, siendo 92% la más baja.

En 24 pacientes se realizaron estudios adicionales individualizados según la evaluación clínica: PM6M: 3, TC: 6, ecocardiograma: 2, dímero D: 21. Se encontró persistencia de densidades en vidrio esmerilado en 5 de las 6 tomografías que se interpretaron como lesiones en vías de resolución de la neumonía por SARS-CoV-2. En 4 pacientes el dímero D persistía elevado (> 500) sin hallazgos cardiológicos activos que lo justifique. Ninguno de los pacientes requirió conductas médicas adicionales durante el seguimiento.

Respecto del cuestionario de depresión: el 79% presentó PHQ-9 > 4 (depresión leve) y el 36% ≥ 10 (depresión moderada y severa), en este último grupo encontramos mayor prevalencia en mujeres vs hombres: 25 de 57 (44%) vs 9 de 38 (24%), $p = 0.03$. No encontramos relación entre depresión valorada con PHQ-9 y edad, nacionalidad o lugar de aislamiento. A los pacientes con PHQ-9 ≥ 10 se les ofreció realizar una entrevista con el equipo de Salud Mental del hospital, 13 pacientes (38%) aceptaron: PHQ-9 14.9 ± 4 y un valor de calidad de vida estimado mediante la escala del EQ-5D de 39 ± 10 . Al comparar los 2 cuestionarios (el EQ-5D fue contestado en forma completa por 84 pacientes), encontramos una correlación inversa débil entre el valor obtenido mediante PHQ-9 y la escala analógica visual del EQ-5D ($r = -0.37$). Sin embargo, en la respuesta a la pregunta que identifica a aquellos con autopercepción de ansiedad o depresión, la respuesta “no estoy ansioso/a o deprimido/a” del EQ-5D, separó significativamente al grupo que tampoco evidenciaba depresión por PHQ-9: de 26 pacientes sin autopercepción de ansiedad/depresión en EQ-5D, 22 (85%) tenían PHQ-9 < 10 .

Al momento del cierre del estudio obtuvimos la devolución del Servicio de Salud Mental acerca de los 12 pacientes que asistieron (uno aceptó la invitación pero no se presentó), siendo los principales hallazgos: temor a la reinfección, astenia, trastornos del sueño y depresión leve (**Tabla 4**).

TABLA 4. Hallazgos en la valoración por Salud Mental sobre 12 pacientes evaluados

	% de pacientes
Temor a la reinfección	80
Astenia	80
Trastornos del sueño	80
Depresión leve	70
Indicadores traumáticos leves	60
Trastornos de Angustia generalizados	50
Angustia asociada a ser el sostén económico familiar	40
Duelos ligados a la pandemia	20
Irritabilidad	20
Culpa por miedo a contagiar al grupo familiar	10

Por otra parte, alrededor de un tercio (36 pacientes) solo realizaron la visita y los estudios iniciales. Estos pacientes no evidenciaron hallazgos patológicos significativos y no regresaron para cumplir con la visita de cierre. En quienes completaron las visitas de seguimiento, realizando un cuestionario PHQ-9 en la visita final, se vio una significativa disminución de los marcadores de depresión valorados por cuestionario PHQ-9: basal 7.8 ± 6 vs final 3.6 ± 4 ($p < 0.001$).

Discusión

En el grupo de pacientes que asistió al servicio de neumonología por persistir con síntomas luego de la fase aguda del COVID-19, los motivos de consulta más frecuentes fueron: disnea, tos, dolor torácico, lumbalgia y astenia. La carga psicológica asociada a la recuperación de la enfermedad fue valorada mediante un cuestionario de depresión que evidenció alteraciones significativas en la esfera de la salud mental en más de un tercio de los casos. Como contrapartida no encontramos alteraciones orgánicas significativas que expliquen tanto la sintomatología como las alteraciones psicológicas, lo cual concuerda con el enfoque expresado en distintas guías^{1, 2, 13} que señalan la necesidad de realizar un abordaje holístico en estos pacientes.

Nuestro estudio incluyó una población donde predominan las formas leves y moderadas de COVID-19 agudo por sobre las severas, con un promedio de edad levemente inferior a otras series^{10, 11} y con una mayor representación de la tuberculosis entre las comorbilidades¹². Síntomas como disnea, tos, astenia y dolor (torácico o generalizado en forma de mialgias o artralgias) se describen en todos los reportes. La presencia de dolor lumbar, no relacionado al lugar de aislamiento, se destaca en nuestra serie sin que podamos establecer relación causal con la infección o como resultado del decúbito prolongado.

Establecimos un protocolo de seguimiento para identificar, con la evaluación clínica y estudios de baja complejidad (RxT, espirometría, PM6M y dímero D), a aquellos pacientes en riesgo de presentar secuelas cardiológicas o respiratorias, confirmando las mismas mediante estudios de mayor especificidad diagnóstica como ecocardiografía y TC. En ninguno de los pacientes valorados con este algoritmo encontramos alteraciones significativas. Una alta proporción de los pacientes, confrontados con resultados normales, no regresó al seguimiento. Si bien especulamos que esto puede deberse tanto a la evolución espontánea favorable como a la disminución de la ansiedad del paciente, al no realizar un control telefónico posterior no podemos confirmar esta impresión, lo cual implica una debilidad del diseño del estudio en cuanto al seguimiento.

En la evaluación de los pacientes incorporamos, además del cuestionario de calidad de vida EQ-5D, el de depresión: PHQ-9. Si bien hay estudios que valoraron los trastornos psicológicos en trabajadores de la salud que participaron en la atención de enfermos con COVID¹⁴, no resultó habitual que se realice esta evaluación con pacientes. Si bien se admite que las manifestaciones físicas asociadas al COVID pueden distorsionar las respuestas a este cuestionario¹³, su implementación por médicos no especializados en el diagnóstico de patologías de la salud mental resultó una manera práctica de identificar a aquellos que cursan con alteraciones psicológicas y que podrían beneficiarse de la atención por equipos de este área. El cuestionario evidenció valores elevados, sugestivos de depresión en cualquier grado, en la mayoría de los pacientes. En el 36% de la población estudiada la medición del cuestionario mostraba resultados muy elevados, compatibles con depresión moderada o severa. En este grupo encontramos una mayor prevalencia en mujeres, lo cual concuerda con diferencias de género establecidas en múltiples investigaciones¹⁵. A este grupo de pacientes se les ofreció consulta con el servicio de Salud Mental la cual fue aceptada por alrededor de un tercio. Si bien la pregunta que valora ansiedad/depresión del EQ-5D resultó útil para excluir a aquellos que no requerían consulta con Salud Mental, el PHQ-9 facilitó la identificación de un subgrupo, definido como en riesgo de padecer depresión significativa, para el cual dicha consulta era necesaria.

En conclusión, en el grupo de pacientes post COVID 19 que cursaron mayormente la enfermedad fuera de UTI, los síntomas más frecuentes de consulta fueron disnea, tos y dolor torácico o lumbar, sin encontrarse un correlato orgánico que requiera otras medidas más allá del tratamiento sintomático. Fue también frecuente el hallazgo de depresión valorada por cuestionario. Estos resultados favorecen llevar a cabo un enfoque holístico en la evaluación y seguimiento de estos pacientes.

Bibliografía

1. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
2. Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el seguimiento clínico post-COVID-19. *Open Respiratory Archives*. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.09.002>

3. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* 2020; 33: 2156-68. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00661-1>
4. Lowenstein C, Solomon S. Severe COVID-19 is a Microvascular Disease. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050354>
5. Cabasés JM. El EQ-5D como medida de resultados en salud. *Gac Sanit* 2015; 29: 6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2015.08.007>
6. Kroenke K, Spitzer R, Williams J. The PHQ-9 Validity of a Brief Depression Severity Measure. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 606-13.
7. Baader T, Molina JL, Venezian S, et al. Validación y utilidad de la encuesta PHQ-9 (Patient Health Questionnaire) en el diagnóstico de depresión en pacientes usuarios de atención primaria en Chile. *REV CHIL NEURO-PSIQUIAT* 2012; 50: 10-22.
8. Graham BL, Steenbruggen I, Miller M, et al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 200: e70.
9. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7
10. Tenforde M, Kim S, Lindsell C, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network. *MMWR* 2020; 69, July 24.
11. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 6. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
12. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020; 323(20): 2052-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.677>
13. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020;370:m3026. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026>
14. Azoulay E, Cariou A, Bruneel F, et al. Symptoms of Anxiety, Depression, and Peritraumatic Dissociation in Critical Care Clinicians Managing Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 20: 1388-98.
15. Vázquez Machado A. Depresión, diferencias de género. *Multimed* 2013; 17: 1-21.