Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Medicina Clínica 158 (2022) 418–421

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Original breve

Lesiones residuales en radiografía simple de tórax tras neumonía por SARS-CoV-2: identificación de factores de riesgo

Helena Gómez Herrero [a,*], Arkaitz Galbete [b], Begoña Álvarez Galván [a], Pilar Caballero García [a] e Iván Vicaría Fernández [a]

[a] *Servicio de Radiología, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, España*
[b] *Navarrabiomed-Complejo Hospitalario de Navarra-Universidad Pública de Navarra, IdiSNA, REDISSEC, Pamplona, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 28 de diciembre de 2020
Aceptado el 7 de abril de 2021
On-line el 6 de mayo de 2021

Palabras clave:
Enfermedad por coronavirus
Fibrosis pulmonar
Radiografía de tórax

R E S U M E N

Introducción: La neumonía por la enfermedad por el coronavirus 19 (COVID-19) es la manifestación clínica más frecuente de esta afección, siendo aún desconocidas sus secuelas a largo plazo y la posible evolución a fibrosis pulmonar. El objetivo de este trabajo es una revisión a medio plazo de las secuelas en la radiografía simple de tórax (RxTx) de pacientes con diagnóstico previo de neumonía por la COVID-19.
Pacientes y métodos: Revisión retrospectiva de pacientes con diagnóstico de neumonía por la COVID-19 en la que hemos valorado la persistencia de lesiones residuales en la RxTx de control y hemos analizado su posible relación con factores epidemiológicos, factores de riesgo, tratamientos recibidos y patrones radiológicos iniciales.
Resultados: Se analizan 143 pacientes (52 mujeres y 91 hombres), con una edad media de 64 años. Se objetivó una resolución completa radiológica en 104 (73%) y resolución parcial en 39 (27%). De los factores de riesgo solo la edad se relacionó significativamente con la persistencia de lesiones residuales (OR: 1,06; IC 95%: 1,02-1,10). En relación con los tratamientos se encontraron diferencias significativas con el tocilizumab y los glucocorticoides, donde los pacientes tratados tenían más riesgo de lesiones residuales (OR 2,44 [1,03; 5,80] y 3,05 [1;43; 6,51]) respectivamente. En el análisis de los patrones radiológicos se observaron diferencias significativas en los pacientes que presentaban en la evolución aguda condensaciones periféricas y un patrón de empeoramiento radiológico precoz. Se evidenció una disociación clínico-radiológica: de los pacientes con lesiones residuales un 83% no tenía síntomas respiratorios.
Discusión: Las neumonías por la COVID-19 pueden tener una resolución radiológica más lenta en pacientes de mayor edad y con ciertos patrones radiológicos iniciales, pero el desarrollo de fibrosis pulmonar en estos pacientes es un hecho aún cuestionable.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Residual lesions on chest-Xray after SARS-CoV-2 pneumonia: Identification of risk factors

Keywords:
Coronavirus disease
Lung fibrosis
Chest X-ray

A B S T R A C T

Introduction: COVID-19 pneumonia is the most frequent clinical manifestation of this disease, and its long-term sequelae and possible progression to pulmonary fibrosis are still unknown. The aim of this study is a mid-term review of the sequelae on plain chest radiography (CXR) in patients with a previous diagnosis of COVID-19 pneumonia.
Patients and methods: Retrospective review of patients with a diagnosis of COVID-19 pneumonia, assessing the persistence of residual lesions in the control CXR and analysing their possible relationship with epidemiological factors, risk factors, treatments received and initial radiological patterns.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: hgomezhe@cfnavarra.es (H. Gómez Herrero).

https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.04.001
0025-7753/© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Results: A total of 143 patients (52 women and 91 men) were analysed. Mean age was 64 years. Radiological complete resolution (CR) was observed in 104 (73%) and partial resolution (PR) in 39 (27%). Of the risk factors only age was significantly related to persistence of residual lesions (OR 1.06 CI 95% (1.02,1.10). In relation to treatments, significant differences were found with tocilizumab and glucocorticoids, where treated patients had a higher risk of residual lesions (OR 2.44 (1.03,5.80) and 3.05(1.43,6.51) respectively. In the analysis of radiological patterns, significant differences were observed in patients with peripheral condensations in the acute course and a pattern of early radiological worsening. A clinical-radiological dissociation was evident: 83% of patients with residual lesions had no respiratory symptoms.
Discussion: COVID19 pneumonias may have a slower radiological resolution in older patients with certain initial radiological patterns, but the development of pulmonary fibrosis in these patients is still questionable.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La pandemia por la enfermedad por el coronavirus-19 (COVID-19) está sometiendo a una extrema presión a los sistemas sanitarios, siendo aún desconocidas las complicaciones a largo plazo en los pacientes afectados.

Las similitudes entre la COVID-19 y el SARS y MERS hacen pensar que puede haber una comparable evolución a fibrosis pulmonar[1–3], aunque la mayoría de los estudios que analizan secuelas en la COVID-19 incluyen pacientes con neumonías graves, que requerían ingresos en unidades de cuidados intensivos (UCI), desconociéndose la evolución de formas más leves que constituyen la mayor proporción de pacientes hospitalizados[4,5]. Si se confirmara la existencia de lesiones pulmonares crónicas en este grupo de pacientes sería fundamental identificar factores de riesgo y marcadores precoces para implementar estrategias preventivas y tratamientos adecuados.

En el presente trabajo se valora la evolución radiológica en un seguimiento a medio plazo de pacientes con diagnóstico clínico-radiológico de neumonía por COVID-19 que requirieron ingreso hospitalario, pero no atención en UCI. El objetivo es identificar posibles indicadores de lesiones pulmonares residuales valoradas en las radiografías de tórax (RxTx), realizando un análisis de factores epidemiológicos, comorbilidades, patrones radiológicos y tratamientos aplicados a estos pacientes.

Pacientes y método

Los casos se seleccionaron retrospectivamente a través de la revisión en la historia clínica informatizada de pacientes consecutivos que requirieron ingreso por neumonía por COVID-19 en el Complejo Hospitalario de Navarra del 15 marzo al 1 abril de 2020. Se presentó el estudio al comité de ética de nuestro centro, que autorizó la realización del estudio con el número de referencia PI_2020/72.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico clínico-radiológico de neumonía por COVID-19 que requirieron ingreso hospitalario y que dispusieran de RxTx inicial y de control tardío. Se definió la RxTx de control tardío como la radiografía realizada como mínimo 30 días tras la primera RxTx al inicio de los síntomas.

Se desestimaron los pacientes que no se pudieron seguir por fallecimiento u otro motivo, los que no tenían RxTx de control tardío (RxTxT) y los que ingresaron en UCI. Estos últimos no se incluyeron, ya que solo se quería valorar las lesiones residuales por la COVID-19 y los pacientes en UCI podrían tener otras causas de lesiones residuales, como el distrés respiratorio, las sobreinfecciones o la ventilación mecánica. Se seleccionó la RxTx como técnica de imagen de valoración, al ser la más globalmente utilizada en la práctica habitual en nuestro medio en el diagnóstico inicial y seguimiento, reservándose la tomografía computarizada (TC) solo a algunos casos.

Se valoraron como comorbilidades la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la obesidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica-asma y la existencia de cardiopatía isquémica y se recogieron los tratamientos recibidos.

Se definieron los patrones radiológicos de inicio y de la evolución aguda y la persistencia de lesiones residuales en la RxTxT mediante consenso entre 2 radiólogas torácicas. La revisión radiológica se hizo por separado, resolviendo por consenso las discrepancias.

Como patrones de inicio se consideraron: RxTx normal, opacidad única, opacidades múltiples, patrón reticular, patrón intersticio-alveolar y como patrones radiológicos de evolución aguda: estabilidad radiológica, mejoría radiológica, progresión radiológica, pirámide (empeoramiento y mejoría radiológica en ese período). Se objetivó la afectación uni o bilateralidad y la existencia en la evolución aguda de consolidaciones periféricas, ya que estas constituyen una característica distintiva de estas neumonías.

Para el presente estudio se define como lesión residual radiológica cualquier opacidad visible en la RxTx que se considere como lesión persistente de neumonía por la COVID-19 previa. En el seguimiento los pacientes que presentaban lesiones residuales, independientemente de la extensión, se consideraban con resolución parcial radiológica (RP) y los que no presentaban ninguna lesión residual se consideraban como resolución completa radiológica (RC).

Se revisaron los datos de la sintomatología respiratoria de los pacientes en los controles tardíos.

Análisis estadístico

Se analizó la asociación de las variables estudiadas con la presencia de lesiones residuales mediante test de Chi-cuadrado o test Fisher para las variables categóricas y con el test «t» de Student para comparación de medias para la variable edad.

En todos los casos se estimó la *odds ratio* univariante junto con su intervalo de confianza al 95%. Se estimó un modelo logístico multivariante incluyendo todas las variables de comorbilidades, sexo y edad, se ajustaron por todas las comorbilidades los efectos de los tratamientos y finalmente se estimó un modelo con las variables radiológicas junto a sexo y edad. Todos los contrastes fueron bilaterales, con un nivel de significación de $\alpha = 0{,}05$. Todos los análisis se realizaron con el software IBM SPSS Statistics v.24.

Resultados

La muestra inicial fue de 231 casos, desestimándose 88 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión. La población a estudiar incluyó 143 pacientes (52 mujeres, 91 hombres) con edad media de 64 años (desviación estándar [DE]: 13). La demora media de la RxTxT fue de 67 días (DE: 36). En 104 casos (73%) hubo una

Tabla 1
Asociación de factores de riesgo con la existencia de lesiones residuales. Análisis univariable y multivariable

Variable	Categoría	Resolución completa	Resolución parcial	Univariable		Modelo multivariable	
				OR (IC 95%)	Valor de p	OR (IC 95%)	Valor de p[d]
Edad	Media	61,6 (12,8)	69,9 (9,7)	1,06 (1,03, 1,10)	<0,001[a]	1,06 (1,02, 1,10)	0,002
Sexo	Mujer	42 (80,8%)	10 (19,2%)	ref		ref	
	Hombre	62 (68,1%)	29 (31,9%)	1,96 (0,87, 4,45)	0,103[b]	1,89 (0,77, 4,63)	0.165
DM	No	83 (74,1%)	29 (25,9%)	ref		ref	
	Sí	21 (67,7%)	10 (32,3%)	1,36 (0,58, 3,23)	0,481[b]	1,41 (0,51, 3,93)	0,507
HTA	No	65 (75,6%)	21 (24,4%)	ref		ref	
	Sí	39 (68,4%)	18 (31,6%)	1,43 (0,68, 3,01)	0,347[b]	1,31 (0,54, 3,14)	0,552
EPOC-asma	No	96 (72,2%)	37 (27,8%)	ref		ref	
	Sí	8 (80,0%)	2 (20,0%)	0,65 (0,13, 3,20)	0,728[c]	0,37 (0,07, 2,06)	0,257
Cardio ISQ	No	96 (72,7%)	36 (27,3%)	ref		ref	
	Sí	8 (72,7%)	3 (27,2%)	1,00 (0,25, 3,98)	1,0[c]	0,62 (0,14, 2,73)	0,524
Obesidad	No	69 (69,0%)	31 (31,0%)	ref		ref	
	Sí	35 (81,4%)	8 (18,6%)	0,51 (0,21, 1,22)	0,127[b]	0,42 (0,15, 1,14)	0,089

Cardi ISQ: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial; OR: *odds ratio*; Ref: categoría de referencia.
[a] t-test.
[b] Chi cuadrado.
[c] Test de Fisher.
[d] Modelo logístico multivariante.

Tabla 2
Asociación tratamientos con la existencia de lesiones residuales[a]

Variable	Categoría	Resolución completa	Resolución parcial	OR (IC 95%)	Valor p
Tto. hidroxicloroquina	No	12 (85,7%)	2 (14,3%)	Ref.	
	Sí	92 (71,3%)	37 (28,7%)	2,41 (0,51, 11,3)	0,251[b]
Tto. kaletra	No	57 (78,1%)	16 (21,9%)	Ref.	
	Sí	47 (67,1%)	23 (31,9%)	1,74 (0,83, 3,68)	0,142[b]
Tto. tocilizumab	No	88 (76,5%)	27 (23,5%)	Ref.	
	Sí	16 (57,1%)	12 (42,9%)	2,44 (1,03, 5,80)	0,039[b]
Tto. glucocorticoide	No	73 (81,1%)	17 (18,9%)	Ref.	
	Sí	31 (58,5%)	22 (41,5%)	3,05 (1,43, 6,51)	0,003[b]
Tto. anakinra	No	98 (73,7%)	35 (26,3%)	Ref.	
	Sí	6 (60,0%)	4 (40,0%)	1,87 (0,50, 7,01)	0,461[c]
Tto. otros	No	94 (73,4%)	34 (26,6%)	Ref.	
	Sí	10 (66,7%)	5 (33,3%)	1,38 (0,44, 4,34)	0,553[c]

OR: *odds ratio*; ref: categoría de referencia; Tto: tratamiento.
[a] t-test.
[b] Chi cuadrado.
[c] Test de Fisher.

RC radiológica y en 39 (27%) una RP radiológica. Los datos de RC y RP detallados según todas las variables analizadas y el análisis estadístico se recogen en las tablas 1-4.

De los factores de riesgo solo la edad aparece claramente como relacionada con la variable de lesiones residuales en el control tardío (OR: 1,06; IC 95%: 1,02-1,10). En las otras variables no había diferencias significativas. Cabe destacar la obesidad, que parece tener un efecto protector, pero no estadísticamente significativo (OR: 0,42 [0,15-1,14]).

En relación con los tratamientos se encontraron diferencias significativas en los tratamientos con tocilizumab y glucocorticoides, donde los pacientes tratados tenían un riesgo mayor de lesiones residuales (OR: 2,44 [1,03-5,80] y 3,05 [1,43-6,51]) respectivamente.

En el análisis de los hallazgos radiológicos detallados en la tabla 4 no se encontraron diferencias en la persistencia de lesiones residuales según los distintos patrones de afectación inicial radiológica (RxTx normal, opacidad única o múltiple, patrón reticular, patrón intersticio-alveolar), ni se encontraron diferencias si la afectación inicial radiológica había sido uni o bilateral. Sí se encontraron diferencias significativas según el tipo de evolución radiológica en el período agudo inicial (progresión, pirámide, estabilidad o mejoría). Los pacientes que sufrían una progresión o empeoramiento radiológico en los primeros días tenían más lesiones residuales en la RxTx de control tardío, hasta en un 39,6% de los casos, así como los pacientes que tenían en la evolución condensaciones periféricas, los cuales presentaban lesiones residuales en un 37,15% de los casos, frente al 17,1%de los que no las tenía.

En la valoración de la sintomatología respiratoria no se evidenció relación entre la existencia de lesiones residuales y síntomas respiratorios. De los pacientes que presentaban lesiones residuales el 83% no tenía síntomas.

Tabla 3
Asociación tratamientos con la existencia de lesiones residuales. Efecto ajustado por factores de riesgo

Variable	Categoría	OR (IC 95%)	Valor p
Tto. tocilizumab	No	Ref	
	Sí	2,57 (0,97-6,81)	0,057
Tto. glucocorticoide	No	Ref	
	Sí	2,94 (1,26-6,90)	0,013

OR: *odds ratio*; ref: categoría de referencia; Tto: tratamiento.

Tabla 4
Asociación de factores radiológicos y sintomatología tardía con la existencia de lesiones residuales

Variable	Categoría	Resolución completa	Resolución parcial	OR (IC 95%)	Valor de p
Rx inicial	Normal	17 (70,8%)	7 (29,2%)	ref	
	Opacidad única	14 (82,4%)	3 (17,6%)	0,52 (0,11, 2,39)	
	Opacidades múltiples	23 (67,6%)	11 (32,4%)	1,16 (0,37, 3,62)	0,835[a]
	Patrón reticular	27 (71,1%)	11 (28,9%)	0,99 (0,32, 3,05)	
	Intersticio-alveolar	23 (76,7%)	7 (23,3%)	0,74 (0,22, 2,51)	
Lateralidad	Unilateral	23 (79,3%)	6 (20,7%)	ref	
	Bilateral	64 (71,1%)	26 (28,9%)	1,56 (0,57, 4,26)	0,386[b]
Evolución aguda un mes	Progresión	32 (60,4%)	21 (39,6%)	ref	
	Pirámide	26 (68,4%)	12 (31,6%)	0,70 (0,29, 1,69)	
	Estable	24 (82,8%)	5 (17,2%)	0,32 (0,11, 0,96)	0,004[b]
	Mejoría	20 (100,0%)	0 (0,0%)	–	
Condensaciones periféricas	No	58 (82,9%)	12 (17,1%)	ref	
	Sí	44 (62,9%)	26 (37,1%)	2,86 (1,30, 6,26)	0,008[b]
Clínica tardía	Normal	70 (70,0%)	30 (20,0%)	ref	
	Sintomático	20 (76,9%)	6 (23,1%)	0,70(0,26,1,92)	0,486[b]

OR: *odds ratio*; ref: categoría de referencia; Rx: radiografía de tórax.
[a] Test de Fisher.
[b] Test Chi-cuadrado.

Discusión

El seguimiento a largo plazo de los pacientes que han padecido neumonía por la COVID-19 está por determinar. Existe ya en la bibliografía alguna guía[6] que plantea distintos seguimientos a los pacientes según la gravedad de la neumonía por la COVID-19. Cabe señalar que en este seguimiento la RxTx es la prueba de imagen básica inicial de valoración de lesiones residuales.

Este estudio añade a la literatura científica actual datos preliminares sobre la evolución de las neumonías por COVID-19 que no requirieron ingreso en UCI, comprobando su completa resolución radiológica en el 73% de los casos en el control al mes, hallazgo descrito previamente en casos de SARS y MERS a las 12 semanas[6] y similar al 70% de resolución al mes de las neumonías extrahospitalarias[7].

La resolución radiológica fue más lenta en pacientes de mayor edad, dato que coincide con lo descrito en la bibliografía[4,8,9]. También se apreció una resolución más lenta en los pacientes con tratamiento de tocilizumab y glucocorticoides, lo cual se podría justificar por el sesgo derivado de la indicación de estos tratamientos por aumento de los parámetros analíticos de inflamación y gravedad de la neumonía.

En relación con el análisis radiológico, la progresión radiológica en el control agudo y la existencia de condensaciones periféricas se relacionó significativamente con la persistencia de lesiones, constituyendo posibles indicadores radiológicos de lesiones residuales.

Se evidenció una disociación clínico-radiológica en nuestra serie, ya que no existía relación entre la existencia de lesiones residuales radiológicas y la persistencia de síntomas respiratorios, lo que podría llevar a cuestionar la significación clínica de dichas lesiones residuales.

Nuestro estudio tiene ciertas limitaciones, siendo las más importantes el limitado número de pacientes analizados, la naturaleza retrospectiva del estudio, que la existencia de lesiones residuales se realiza con RxTx y no con TC, que no hay correlación con pruebas de función respiratoria y que no hay un seguimiento a largo plazo.

Con los datos obtenidos se concluye que las neumonías por COVID-19 que no requirieron ingreso en UCI pueden tener una lenta mejoría radiológica en pacientes de mayor edad y con progresión radiológica y condensaciones periféricas en la fase aguda, pero que no conlleva necesariamente persistencia de sintomatología respiratoria, observándose además una tasa de resolución completa radiológica similar a otras neumonías, por lo que la evolución a fibrosis pulmonar en este grupo de pacientes es poco probable, siendo necesarios más estudios a largo plazo y con mayor número de pacientes para confirmar estas conclusiones.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Coconcelli E, Biondini D, Della Casa G, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: A call to arms? Lancet Respir Med May. 2020;8:30222–8.
2. Gentile F, Aimo A, Forfori F, Catapano G, Clemente A, Cademartiri F, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: The importance of planning ahead. Eur J Prev Cardiol. 2020;27:1442–6.
3. Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos D, Tzanakis N, Antoniou K. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). Exp Ther Med. 2020;20:2557–60.
4. Huang W, Wu Q, Chen Z, Xiong Z, Wang K, Tian J, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. J Infect. 2020;82:30632.
5. Rogliani P, Calzetta L, Coppola A, Puxeddu E, Sergiacomi G, D-Amato D, et al. Are there pulmonary sequelae in patients recovering from COVID-19. Respir Res. 2020;21:286.
6. George P, Barratt S, Condliffe R, Desai S, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. Thorax. 2020;75:1009–16.
7. Bruns A, Oosterheert J, El Moussaoui R, Opmeer B, Hoepelman A, Prins J. Pneumonia recovery: Discrepancies in perspectives of the radiologist, physician and patient. J Gen Intern Med. 2009;25:203–6.
8. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. Korean J Radiol. 2020;21:746–55.
9. Liu D, Zhang W, Pan F, Li L, Yang L, Zheng D, et al. The pulmonary sequalae in discharged patients with COVID-19: A short-term observational study. Respir Res. 2020;21:125.