

## Deterioro multiorgánico en personas de bajo riesgo con COVID prolongado

Andrea Dennis PhD<sup>1</sup>, *Head of Biomarker Science, Perspectum* [andrea.dennis@perspectum.com](mailto:andrea.dennis@perspectum.com)

Malgorzata Wamil PhD<sup>2, 3</sup>, *Consultant Cardiologist* [gosia.wamil@googlemail.com](mailto:gosia.wamil@googlemail.com)

Sandeep Kapur MBBS<sup>4</sup>, *Associate Medical Director* [kapur.sandeep@mayo.co.uk](mailto:kapur.sandeep@mayo.co.uk)

Johann Alberts MBBCh<sup>5</sup>, *Medical Director* [jalberts@alliance.co.uk](mailto:jalberts@alliance.co.uk)

Andrew D. Badley MD<sup>6</sup>, *Professor of Medicine & Chair, Mayo Clinic COVID Research Taskforce* [badley.andrew@mayo.edu](mailto:badley.andrew@mayo.edu)

Gustav Anton Decker MBBCh<sup>6</sup>, *President, Mayo Clinic International* [decker.anton@mayo.edu](mailto:decker.anton@mayo.edu)

Stacey A Rizza<sup>6</sup>, *Professor of Medicine* [Rizza.stacey@mayo.edu](mailto:Rizza.stacey@mayo.edu)

Rajarshi Banerjee DPhil\*<sup>12</sup> <sup>□</sup><sup>1,3</sup>, *Chief Executive and Honorary Consultant Physician*  
13 [rajarshi.banerjee@perspectum.com](mailto:rajarshi.banerjee@perspectum.com)

Amitava Banerjee DPhil\*<sup>□</sup><sup>7,8,9</sup>, *Associate Professor of Clinical Data Science and Honorary Consultant Cardiologist* [ami.banerjee@ucl.ac.uk](mailto:ami.banerjee@ucl.ac.uk)

On behalf of the COVERSCAN study investigators (listed at the end of manuscript)

<sup>1</sup>Perspectum, 5520 John Smith Drive, Oxford, OX4 2LL, UK

<sup>2</sup>Great Western Hospitals NHS Foundation Trust

<sup>3</sup>Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust

<sup>4</sup>Mayo Clinic Healthcare, 15 Portland Pl, Marylebone, London W1B 1PT

<sup>5</sup>Alliance Medical Limited, Icen Centre, Warwick Technology Park, Warwick, CV34 6DA

<sup>6</sup>Mayo Clinic | 200 First Street SW, Rochester, MN 55905

<sup>7</sup>Institute of Health Informatics, University College London, 222 Euston Road, London, UK

<sup>8</sup>University College London Hospitals NHS Trust, 235 Euston Road, London, UK

<sup>9</sup>Barts Health NHS Trust, The Royal London Hospital, Whitechapel Rd, London, UK

\*joint senior author

**Correspondencia al autor:** [ami.banerjee@ucl.ac.uk](mailto:ami.banerjee@ucl.ac.uk); [rajarshi.banerjee@perspectum.com](mailto:rajarshi.banerjee@perspectum.com)

medRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>, 16 de octubre, 2020.

---

## RESUMEN

**Antecedentes.** El SARS-CoV-2 ha afectado de manera desproporcionada a las personas mayores y a las personas con problemas médicos subyacentes. La investigación se ha centrado en resultados a corto plazo en hospitales y en el compromiso de órganos aislados. En consecuencia, el impacto del COVID prolongado (síntomas persistentes tres meses después de la infección), en múltiples órganos, en individuos de bajo riesgo, aún no se ha evaluado.

**Métodos.** Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, realizado en dos centros, en individuos sintomáticos después de la recuperación de una infección aguda por SARS-CoV-2. Se evaluaron los síntomas y la función de los órganos (corazón, pulmones, riñones, hígado, páncreas, bazo) mediante cuestionarios estandarizados (EQ-5D-5L, Dyspnea-12), análisis de sangre e imágenes de resonancia magnética cuantitativa, que definen el deterioro de un solo órgano y de múltiples órganos por definiciones de consenso.

**Hallazgos.** Entre abril y septiembre de 2020, 201 personas (edad media 44 (DE 11,0) años, 70% mujeres, 87% blancos, 31% trabajadores de la salud) completaron evaluaciones después de la infección por SARS-CoV-2 (mediana 140, IQR 105-160 días después de los síntomas iniciales). La prevalencia de condiciones preexistentes (obesidad: 20%, hipertensión: 6%; diabetes: 2%; enfermedad cardíaca: 4%) fue baja y solo el 18% de las personas habían sido hospitalizadas con COVID-19. La astenia (98%), los dolores musculares (88%), la disnea (87%) y los dolores de cabeza (83%) fueron los síntomas notificados con mayor frecuencia. Los síntomas cardiorrespiratorios (92%) y gastrointestinales en curso (73%) síntomas eran comunes y el 42% de las personas tenían diez o más síntomas. Hubo evidencia de deterioro leve de órganos en el corazón (32%), pulmones (33%), riñones (12%), hígado (10%), páncreas (17%) y bazo (6%). Único (66%) y se observó deterioro multiorgánico (25%), el cual se asoció significativamente con el riesgo de hospitalización previa por COVID-19 ( $p < 0,05$ ).

**Interpretación.** En una población joven de bajo riesgo con síntomas persistentes, casi el 70% de los individuos tienen deterioro en uno o más órganos, cuatro meses después de los síntomas iniciales de la infección por SARS-CoV-2. Hay implicaciones no solo para la carga del COVID prolongado sino también para los enfoques de la salud pública, que han asumido bajo riesgo en jóvenes sin comorbilidades.

**Financiamiento.** Este trabajo fue financiado por el Consorcio Nacional Imágenes Médicas Inteligentes del Reino Unido a través del Industry Strategy Challenge Fund, Innovate UK Grant 104688, y también a través del programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea bajo el acuerdo de subvención No 719445.

## **INVESTIGACIÓN EN CONTEXTO**

### **Evidencia antes de este estudio**

Se realizaron búsquedas en PubMed, medRxiv, bioRxiv, arXiv y Wellcome Open Research para artículos revisados por pares, pre-impresiones e informes de investigación sobre el síndrome COVID y su impacto a mediano y a largo plazo de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), utilizando los términos de búsqueda "coronavirus", "COVID-19" y términos similares, "deterioro de órganos", "función de órganos" y "morbilidad", hasta el 30 de septiembre de 2020. No encontramos estudios previos de mediano o largo plazo de deterioro multiorgánico debido a COVID-19. Estudios previos han considerado la fase aguda de los enfermos y de los pacientes hospitalizados, centrándose en personas de "alto riesgo" según la edad y condiciones subyacentes. Sin datos a más largo plazo que incluyan personas de menor riesgo, el impacto de la pandemia en la población no puede evaluarse y las respuestas del sistema de salud no pueden planearse.

### **Valor añadido de este estudio**

En 201 personas con bajo riesgo de enfermedad grave y de mortalidad por COVID-19 (edad media 44 años, 20% obesidad, 6% hipertensión, 2% diabetes y 4% enfermedad cardíaca, 18% hospitalizados), se evaluaron síntomas, análisis de sangre e imágenes de resonancia magnética multiorgánica en todos los sistemas de órganos, cuatro meses después de la infección por SARS-CoV-2.

99% y 42% tenían  $\geq 4$  y  $\geq 10$  síntomas respectivamente. Hubo deterioro leve de órganos en al menos un órgano en el 66% y en 2 o más órganos en 25% de los individuos. Se asoció el deterioro multiorgánico con el antecedente de hospitalización.

### **Implicaciones de toda la evidencia disponible**

Estos análisis apoyan las estrategias para suprimir y minimizar la tasa de infección en los habitantes; el seguimiento a mediano y largo plazo después de la infección por SARS-CoV-2 a través de la evaluación de los distintos sistemas de órganos; el manejo de condiciones subyacentes y de los factores de riesgo antes y después de la infección. Por primera vez, proporcionamos evaluación multiorgánica en personas jóvenes, de bajo riesgo con COVID prolongado para aportar datos para las respuestas políticas y de atención médica.

## Introducción

---

Al comienzo de la pandemia de COVID-19, la investigación y el interés clínico en el daño orgánico inducido por el SARS-CoV-2 se centró predominantemente en el sistema respiratorio (1). Han habido también efectos indirectos en otros órganos, sistemas y procesos patológicos, como enfermedades cardiovasculares y cánceres, a través de cambios en los sistemas de salud o comportamientos de pacientes y profesionales de la salud (2-4). Además, más allá de una respuesta inflamatoria sistémica aguda, la evidencia de los efectos del COVID-19 en múltiples órganos se está acumulando, con posibles impactos a largo plazo para las personas y los sistemas de salud (5-8). Sin embargo, ningún estudio hasta la fecha ha incluido la caracterización de todos los sistemas de órganos principales después de la infección por SARS-CoV-2.

El COVID-19 representa una convergencia de una enfermedad infecciosa, de enfermedades no transmisibles no tratadas adecuadamente y de determinantes sociales de la salud, como una "síndemia" (9). Las enfermedades no transmisibles y los factores de riesgo son importantes predictores de malos resultados en COVID-19, ya sean admisiones en cuidados intensivos o mortalidad (2). La investigación se ha centrado en la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2, en pacientes hospitalizados y en personas que han muerto de COVID-19 (10-12). Está claro que el COVID-19 puede tener síntomas múltiples más prolongados y efectos a largo plazo (13), pero el "COVID a largo plazo" aún no se ha definido completamente (14-15), en parte debido a falta de la comprensión de la fisiopatología a mediano y largo plazo en todos los sistemas de órganos.

El COVID prolongado en individuos de bajo riesgo, los que representan hasta el 80% de la población (2), tiene importancia en la salud pública, en términos de carga de enfermedad y de utilización de la asistencia sanitaria y, por lo tanto, tiene una relevancia política urgente en todos los países. Sin embargo, en el Reino Unido, las políticas gubernamentales han enfatizaron el exceso de riesgo de mortalidad en condiciones de riesgo moderado y alto, incluyendo un "blindaje" (2) y puesta en servicio de una calculadora de riesgo para identificar a quienes tienen mayor riesgo de severidad y mortalidad de COVID-19 (16). A medida que avanza la pandemia, existe una creciente preocupación sobre las estrategias de aislamiento prolongado para personas en condiciones de vulnerabilidad y en riesgo de resultados graves de COVID-19 (17). Estos enfoques han asumido un bajo riesgo de la infección por SARS-CoV-2 en individuos más jóvenes sin condiciones subyacentes, según su bajo exceso de mortalidad, pero sin conocimiento de los efectos crónicos pulmonares y extrapulmonares del COVID-19.

Para comprender mejor el impacto a largo plazo del COVID-19 y, y en última instancia, aportar información para la toma de medidas preventivas a nivel del sistema de salud, realizamos un estudio pragmático y prospectivo en individuos de bajo riesgo con evaluación de síntomas, imágenes de resonancia magnética multiorgánica e investigaciones en sangre de marcadores inflamatorios a los 3 meses del diagnóstico de COVID-19.

## Métodos

---

### **Población de pacientes y diseño del estudio**

En un estudio prospectivo, 201 participantes se inscribieron en dos sitios del Reino Unido (Perspectum, Oxford y Mayo Clinic Healthcare, Londres), entre abril del 2020 y agosto del 2020, y finalizó la evaluación de referencia antes del 14 de septiembre de 2020 (Figura 1). Los participantes eran elegibles para la inscripción si habían dado positivo en la PCR del hisopado buco /nasofaríngeo para SARS-CoV-2 (n = 62), si tenían anticuerpos positivos (n = 63), o tenían síntomas típicos y se determinó que tenían COVID-19 por 2 médicos independientes (n = 73). Los criterios de exclusión fueron el tener síntomas de infección del virus respiratorio activo (temperatura > 37,8 ° C o tres o más episodios de tos en 24 horas); si habían sido dados de alta hospitalaria en los últimos 7 días; y si tenían contraindicaciones para la resonancia magnética, incluidos los marcapasos, desfibriladores, otros dispositivos metálicos implantados; claustrofobia. El estudio fue aprobado por un comité de ética del Reino Unido (20/SC/0185), registrado (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04369807>) y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

### **Para evaluar la carga de afectación multiorgánica después de la infección por SARS-CoV2**

La función de los órganos se evaluó mediante cuestionarios validados, informados por el paciente, investigaciones de sangre en ayunas (enumeradas a continuación) y resonancia magnética multiorgánica. La resonancia magnética fue la modalidad de imagen elegida porque es: (1) segura, sin exposición a la radiación, sin necesidad de contraste intravenoso, contacto mínimo con el radiógrafo; (2) cuantitativa, repetible y consistente, con una tasa de éxito de procesamiento de imágenes y adquisición > 95%; (3) informativa a través de un banco de datos digitales que se pueden compartir en la comunidad de investigación para el análisis e investigación; (4) rápida y escalable, es decir, una exploración de 35 minutos puede fenotipificar el pulmón, corazón, riñón, hígado, páncreas y bazo. En el momento de la resonancia magnética, completamos (i) cuestionarios para la calidad de vida (EQ-5D-5L (18)), abordando movilidad, autocuidado, actividad habitual, dolor y ansiedad y dificultad para respirar (disnea-12 (19)) y (ii) hemograma completo, bioquímica sérica (sodio, cloruro, bicarbonato, urea, creatinina, bilirrubina, fosfatasa alcalina, aspartato transferasa, alanina transferasa, lactato deshidrogenasa, creatinina quinasa, gamma-glutamyl transpeptidasa, proteína total, albúmina, globulina, calcio, magnesio, fosfato, ácido úrico, triglicéridos en ayunas, colesterol (total, HDL, LDL), hierro, capacidad de unión a hierro (insaturados y total) y marcadores inflamatorios (velocidad de sedimentación globular, VSG; Proteína C reactiva, CRP) (laboratorios TDL, Londres).

### **Análisis de imágenes por resonancia magnética**

Se recopilaron datos de resonancia magnética de órganos múltiples en ambos sitios de estudio (Oxford: MAGNETOM Aera 1.5T, Mayo Healthcare Londres: MAGNETOM Vida 3T; ambos de Siemens Healthcare Erlangen, Alemania). La evaluación de la resonancia magnética multiparamétrica

COVERSCAN requirió normalmente 35 minutos por paciente, e incluyó pulmones, corazón, hígado, páncreas, riñones y bazo por estandarización (métodos complementarios).

### **Definición de deterioro orgánico**

Las mediciones derivadas de la resonancia magnética del corazón, pulmones, riñón, hígado, páncreas y bazo fueron en comparación con los rangos de referencia establecidos (Tabla S1) para determinar el deterioro para cada órgano. Un órgano individual se clasificó como deteriorado si al menos una de las métricas calculadas para ese órgano estaba fuera del rango de referencia. El exceso de grasa orgánica no se consideró un indicador de deterioro, con el supuesto de que esto probablemente sea preexistente. El deterioro orgánico se definió para cada métrica de acuerdo con ciertos puntos de corte establecidos (Tabla S1) y fue agrupado por evidencia de: fracción de eyección límite o baja y evidencia de miocarditis en el corazón; medidas dinámicas pulmonares reducidas en los pulmones; T1 cortical elevado en los riñones; Inflamación límite o definida en el hígado y páncreas; y esplenomegalia de la longitud del bazo.

### **Análisis estadístico**

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software R (versión 3.6.1) con un valor p menor de 0,05 considerado estadísticamente significativo. Se utilizaron estadísticas descriptivas para resumir las características basales de los participantes. La media y la desviación estándar (DE) se utilizaron para describen variables continuas con distribución normal, mediana con rango intercuartílico (IQR) para la distribución no normal y frecuencia y porcentaje para las variables categóricas.

Las diferencia media en las métricas cuantitativas de órganos entre hospitalizados y no hospitalizados se compararon mediante la prueba de Wilcoxon y la diferencia en los recuentos de los resultados binarios de los que tenían evidencia de anomalías orgánicas ,se compararon con la prueba de Fisher. El deterioro mutiorgánico se definió como el deterioro de  $\geq 2$  órganos. Las asociaciones entre el deterioro de múltiples órganos y síntomas, comorbilidades y factores de riesgo preexistentes se evaluaron utilizando la correlación de Spearman. Basado en las diferencias observadas entre grupos hospitalizados y no hospitalizados, se utilizaron modelos de regresión logística multivariante para evaluar los factores de riesgo por hospitalización por COVID-19.

### **Resultados**

---

La edad media fue de 44,0 (DE: 11,0) años. El 70% de las personas eran mujeres, el 87% eran blancas, 31% eran trabajadores de la salud, 18% habían sido hospitalizados con COVID-19. La evaluación (síntomas, sangre y resonancia magnética) fue una mediana de 140 (IQR 105-160) días después de los síntomas iniciales.

Los antecedentes médicos relevantes incluyeron tabaquismo (3%), asma (18%), obesidad (20%), hipertensión (6%), diabetes (2%) y enfermedades cardíacas (4%). Los pacientes del grupo de

hospitalizados fueron mayores ( $p = 0,001$ ), tenían una mayor proporción de participantes no blancos ( $p = 0,038$ ) y era más probable que informaran "incapacidad para caminar" ( $p = 0,01$ ) que las personas no hospitalizadas. No había otras diferencias significativas entre los factores de riesgo o síntomas informados entre los grupos.

Los síntomas persistentes informados con más frecuencia (independientemente del estado de hospitalización) fueron la astenia (98%), dolor muscular (88%), dificultad para respirar (87%) y dolor de cabeza (83%) (Tabla 1, Figura 2 (a)). Los síntomas cardiorrespiratorios (92%) y gastrointestinales (73%) en curso fueron comunes. El 99% de las personas tenía cuatro o más y el 42% tenía diez o más síntomas. 52% de pacientes informaron problemas moderados persistentes al realizar las actividades habituales (nivel 3 o mayor en la pregunta correspondiente EQ-5D-5L). 20% informó Disnea-12  $\geq 15$  (equivalente a  $\sim 3$  en el grado de disnea MRC).

### **Investigaciones de sangre**

Los triglicéridos ( $p = 0,002$ ), colesterol ( $p = 0,021$ ), colesterol LDL ( $p = 0,005$ ) y la saturación de transferrina ( $p = 0,005$ ) tenían más probabilidades de ser anormales en los pacientes hospitalizados que en las personas no hospitalizadas.

La concentración media de hemoglobina corpuscular (26%), alanina transferasa (14%), lactato deshidrogenasa (16%), triglicéridos (12%) y colesterol (42%) fueron todos anormalmente altos en  $\geq 10\%$  de todos los individuos (sin separación por estado de hospitalización).

La ESR (13%), bicarbonato (13%), ácido úrico (16%) y PCR de alta sensibilidad (13%) fueron anormalmente altos en  $\geq 10\%$  de los individuos del grupo de hospitalizados.

El bicarbonato (10%), fosfato (13%), ácido úrico (11%) y la saturación de transferrina (19%) fueron anormalmente bajos en  $\geq 10\%$  de los individuos (sin separación por estado de hospitalización) (Tabla S2).

### **Deterioro de un solo órgano y de múltiples órganos**

La alteración estaba presente en el corazón en el 32% (miocarditis en el 11%; disfunción sistólica en 23%), pulmones en 33%, riñones en 12%, hígado en 10%, páncreas en 17% y 6% tenían evidencia de esplenomegalia (Tabla 2, Figura 2 (b)). El 66% de las personas tenía discapacidad en uno o más sistemas de órganos. Hubo evidencia de deterioro multiorgánico en el 25% de los individuos, con grados variables de superposición en múltiples órganos (Figura 1 y 3).

El deterioro de órganos fue más común en pacientes hospitalizados frente a no hospitalizados. Las medidas de inflamación en los riñones y el páncreas, y la grasa ectópica en el páncreas y el hígado, también fueron mayores en los individuos hospitalizados (todos  $p < 0,05$ ) (Figura 2 (b)).

## Asociación entre síntomas, análisis de sangre y deterioro de órganos

La Figura 4 muestra el porcentaje de síntomas reportados en aquellos con daño orgánico (por órgano). La participación de múltiples órganos se asoció con síntomas más graves (fatiga, disnea, etc.), pero no se observó un patrón claro que vincule los síntomas al daño de un órgano. El análisis de regresión no mostró ninguna asociación entre el deterioro de órganos específicos y los síntomas específicos o investigaciones de sangre. La mayor edad (OR: 1,06 [IC: 1.02-1.10],  $p < 0.01$ ), el aumento del volumen del hígado (OR: 1.18 [IC: 1.06-1.30],  $p < 0.001$ ) y el tener deterioro multiorgánico (OR: 2,75 [IC: 1,22-6,22],  $p < 0,05$ ), todos aumentaron significativamente la probabilidad de haber estado hospitalizado, ajustando por sexo e IMC.

## Discusión

---

En el primer estudio hasta la fecha que evalúa el deterioro a mediano plazo en múltiples órganos después de la infección por SARS-CoV2, tuvimos tres hallazgos principales. Primero, en individuos jóvenes, en gran parte sin factores de riesgo, enfermedad preexistente u hospitalización, hubo una significativa carga de síntomas y evidencia de deterioro del corazón, pulmón, hígado y páncreas cuatro meses posteriores al COVID-19. En segundo lugar, los síntomas y las investigaciones de sangre no predijeron ninguna discapacidad de órgano ni hospitalización. En tercer lugar, la disfunción cardíaca (miocarditis y disfunción sistólica) y la disfunción pulmonar, tienen una prevalencia similar en personas de bajo riesgo con COVID prolongado.

Los síntomas a corto plazo que pueden predecir el COVID-19 (20) persisten cuatro meses después de la infección, particularmente la astenia, la dificultad para respirar, las mialgias, el dolor de cabeza y las artralgias. En esta joven cohorte con baja prevalencia de comorbilidades, el grado de carga de los síntomas y la deficiencia de órgano es preocupante. Los modelos de impacto del COVID-19 en la población se han basado en la edad, en las enfermedades subyacentes y la mortalidad, excluyendo la morbilidad o la posibilidad de deterioro y de enfermedad crónica (21, 22). Además, los estudios que destacan las manifestaciones extrapulmonares del COVID-19 enfatizaron la fase aguda de la enfermedad (20). Aunque describimos el daño orgánico leve en lugar de un daño grave, la escala de la pandemia y las altas tasas de infección en individuos de riesgo (por edad y condiciones subyacentes), sugieren un impacto a plazo medio y largo de la infección por SARS-CoV-2 que no se puede ignorar en las esferas de las políticas de salud o las políticas.

Aunque puede haber una base inmunológica para las variaciones en la progresión y gravedad de la infección por SARS-CoV-2 en diferentes individuos (24), los modelos de predicción hasta la fecha tienen tasas altas de sesgo y un bajo rendimiento (25). Encontramos agrupaciones de síntomas cardiorrespiratorios y síntomas gastrointestinales, con evidencia de deterioro en el corazón, hígado y páncreas respectivamente, pero las investigaciones de sangre no se asociaron con patrones particulares de deterioro de órganos, según lo determinado por la evaluación de órganos múltiples de COVERSCAN. Ni los síntomas ni los análisis de sangre fueron predictivos de deterioro orgánico. En los pacientes con enfermedad aguda, se han centrado en el reconocimiento de la disfunción respiratoria y de la provisión temprana de ventilación, pero la función crónica de múltiples órganos no se ha descrito de forma sistemática. Estudios en marcha están considerando el impacto crónico del COVID-19 (26) pero excluyendo no hospitalizados, personas de bajo riesgo con y sin deterioro de



órganos, que investigaremos más en el largo plazo. Además del interés en los servicios clínicos especializados de COVID a largo plazo (27), existe un papel para la evaluación de múltiples órganos y la evaluación continua, incluidas las personas de bajo riesgo, no hospitalizadas, quizás incluso en ausencia de síntomas.

Se han descrito miocarditis aguda y shock cardiogénico (28), así como alta prevalencia de miocarditis en pacientes hospitalizados con COVID-19 (29). En los atletas estadounidenses, aunque el COVID-19 reciente se asoció con cambios miocárdicos, muchos pacientes no infectados también mostraron estos cambios (30). Ahora agregamos que un tercio de las personas de bajo riesgo con síndrome de COVID prolongado tienen insuficiencia cardíaca en forma de disfunción sistólica leve o miocarditis tres meses después de la infección por SARS-CoV-2. Si bien la causalidad no puede ser atribuida, la función cardíaca se puede considerar como un factor de riesgo de infección grave y una explicación de los síntomas persistentes en COVID largo. A medida que los datos longitudinales a través de los órganos se vuelvan disponibles, el significado potencial de nuestros hallazgos en el hígado, riñón y páncreas necesita ser explorado.

### **Implicaciones para la investigación**

Nuestros hallazgos cuatro meses después de la infección y los hallazgos de investigaciones futuras tienen tres implicaciones. Primero, a medida que los países enfrentan segundas olas pandémicas, los modelos del impacto de la pandemia deben incluir al COVID prolongado, ya sea en la calidad de vida, la utilización de la atención médica, la productividad y los efectos económicos. En segundo lugar, existe una necesidad urgente de realizar más evaluaciones multiorgánicas, incluidos el análisis de sangre y de imágenes en el contexto de COVID-19, así como la vinculación con los datos de atención primaria y secundaria, para que el COVID largo se pueda definir correctamente. Tercero, además de la investigación longitudinal de la agrupación de síntomas y del deterioro de órganos aportará datos los sistemas de salud planificar vías de atención multidisciplinaria.

### **Implicaciones para la práctica clínica y la salud pública**

Hay tres implicaciones para el manejo de COVID-19. Primero, además de destacar el potencial de la resonancia magnética en todos los sistemas de órganos después de la infección por SARS-CoV-2, nuestros hallazgos señalan la necesidad de monitoreo y seguimiento al menos a mediano y largo plazo, especialmente para **las** secuelas extrapulmonares. En segundo lugar, como la búsqueda de vacunas COVID-19 y tratamientos eficaces continúan, las consecuencias potenciales y reales a largo plazo para múltiples órganos de la infección por SARS-CoV-2 en personas de bajo riesgo refuerza la importancia central de minimizar la infección a través de medidas en la población tales como el distanciamiento social, el uso de máscaras, y el aislamiento físico. En tercer lugar, tanto en términos de gestión del riesgo de referencia como de seguimiento y tratamiento **de las** complicaciones en todos los sistemas de órganos, el COVID prolongado requiere manejo de todas las especialidades (por ejemplo, cardiología, gastroenterología) y disciplinas (por ejemplo, enfermedades transmisibles y no transmisibles).

## **Fortalezas y limitaciones**

Nuestro estudio es un estudio de cohorte longitudinal, prospectivo y en curso con una caracterización detallada por sangre y por imágenes de la función del órgano, a pesar de un examen clínico limitado con video consultas en la era del COVID-19. Al reclutar pacientes ambulatorios después de la infección con criterios de inclusión amplios (p. ej., pruebas de SARS-CoV-2 por ARN del virus, anticuerpos o antígenos), se centran en personas con menor riesgo de gravedad y mortalidad por infección aguda por SARS-CoV-2.

Nuestro protocolo de resonancia magnética cardíaca excluyó el contraste de gadolinio para minimizar el riesgo de complicaciones renales asociadas al COVID-19. Confiamos en el mapeo nativo T1 para detectar y caracterizar la inflamación del miocardio, lo que permite una caracterización tisular no invasiva que se evaluó previamente como superior a la resonancia magnética con gadolinio para la miocarditis aguda (31).

Informamos los hallazgos de referencia después de la infección por SARS-CoV-2. En nuestro diseño de estudio pragmático, el diagnóstico de COVID-19 fue por múltiples métodos, en parte limitado por el acceso a las pruebas de laboratorio durante la pandemia. La causalidad de la relación entre el deterioro orgánico no se puede deducir la infección, pero se puede abordar mediante un seguimiento longitudinal de las personas con deterioro de órganos. Nuestra población de estudio estaba limitada por la etnia a pesar del impacto desproporcionado de COVID-19 en personas no blancas. Posteriormente se agregaron al protocolo pulsioximetría y espirometría para el seguimiento; no se incluyeron desde el principio para limitar la interacción y la exposición entre el equipo del ensayo y los pacientes. No incluimos controles sanos o evaluación por resonancia magnética de la función cerebral o muscular.

## **Conclusiones**

---

El COVID prolongado tiene una base fisiológica, con resultados medibles informados por el paciente y deterioro de órganos. Es probable que se requiera la evaluación y seguimiento a mediano y largo plazo de la función de múltiples órganos más allá de los síntomas, más allá de investigaciones de sangre, incluso en los casos de personas de menor riesgo. Las respuestas del sistema de salud deben enfatizar la supresión de la infección de la población, así como el manejo de factores de riesgo y enfermedades crónicas pre y post COVID-19.

**Tabla 1: Datos demográficos y síntomas iniciales en 201 629 individuos de bajo riesgo con COVID prolongado.**

	All (n=201) N (%)	Not hospitalised (n=164) N(%)	Hospitalised (n=37) N(%)
<b>Patient characteristics</b>			
Age (yrs, mean; sd)	44(11.0)	43(10.9)	50(10.0)
Female (No, %)	140(69.7)	117(71.3)	23(62.2)
BMI (kg.m <sup>-2</sup> , median; IQR)	25.7(22.7,28.1)	25.3(22.6,27.7)	27.2(23.1,31.0)
<i>Ethnicity</i>			
White	174(86.6)	146(89.0)	28 (75.7)
Mixed	3(1.5)	3(1.8)	0 (0)
South Asian	8(4.0)	5(3.0)	3 (8.1)
Black	5(2.5)	3(1.8)	2 (5.4)
<b>Comorbidities and risks</b>			
<i>Smoking</i>			
Never	132 (65.7)	108 (65.9)	24 (64.9)
Current	6 (3.0)	6 (3.7)	0 (0.0)
Ex	63 (31.3)	50 (30.5)	13 (35.1)
Health care worker	62 (30.8)	49 (29.9)	13 (35.1)
Asthma	36 (17.9)	33(20.1)	3 (8.1)
<b>BMI</b>			
≥25 kg/m <sup>2</sup>	112 (56.3)	87 (53.7)	25 (67.6)
≥30 kg/m <sup>2</sup>	40 (20.1)	28 (17.3)	12 (32.4)
Hypertension	12 (6.0)	10 (6.1)	2 (5.4)
Diabetes	4 (2.0)	4 (2.4)	0 (0.0)
Previous heart disease	8 (4.0)	7 (4.3)	1 (2.7)
<b>Symptoms</b>			
Fatigue	197 (98.0)	160 (97.6)	37 (100.0)
Muscle ache	176 (87.6)	145 (88.4)	31 (83.8)
Shortness of breath	175 (87.1)	140 (85.4)	35 (94.6)
Headache	166 (82.6)	139 (84.8)	27 (73.0)
Joint pain	157 (78.1)	128 (78.0)	29 (78.4)
Fever	151 (75.1)	127 (77.4)	24 (64.9)
Chest pain	147 (73.1)	116 (70.7)	31 (83.8)
Cough	148 (73.6)	119 (72.6)	29 (78.4)
Sore throat	143 (71.1)	120 (73.2)	23 (62.2)
Diarrhoea	119 (59.2)	92 (56.1)	27 (73.0)
Abnormal pain	108 (53.7)	91 (55.5)	17 (45.9)
Wheezing	97 (48.3)	74 (45.1)	23 (62.2)
Inability to walk	81 (40.3)	59 (36.0)	22 (59.5)
Runny nose	68 (33.8)	55 (33.5)	13 (35.1)
<b>Time interval</b>			
Initial symptoms-to-assessment (days: median, [IQR])	(n=1 missing) 140 (105, 160)	(n=1 missing) 140 (106, 162)	138 (97, 150)
COVID-19 positive-to-assessment (days: median, [IQR])	(n=3 missing) 70 (42, 112)	(n=3 missing) 67 (39, 109)	105 (59, 126)

**Tabla 2: Evidencia de deterioro de órganos en 201 individuos de bajo riesgo con COVID prolongado.** Los datos se presentan como recuento (%). Comparaciones entre pacientes atendidos en casa vs hospitalizados, se realizaron utilizando la prueba exacta de Fisher.

Measurement	All (n=201) N(%)	Not hospitalised (n=164) N(%)	Hospitalised (n=37) N(%)	p
<b>HEART</b>				
Left ventricular ejection fraction (%)				
• Normal (>55%)	155 (77.1)	129 (78.7)	26 (70.3)	0.079
• Borderline impairment (50-55%)	38 (18.9)	31 (18.9)	7 (18.9)	
• Definite impairment (<50%)	8 (4.0)	4 (2.4)	4 (10.8)	
Left ventricular end diastolic volume (ml)				
• >214ml in M; ≥178ml in W	27 (13.4)	18 (11.0)	9 (24.3)	0.057
<b>Evidence of myocarditis</b>				
• ≥ 3 segments with high T1 (≥1264ms at 3T; ≥1015ms at 1.5T)	22 (10.9)	18 (11.0)	4 (10.8)	1
<b>LUNGS</b>				
Deep Breathing Fractional area change	(n= 11 missing)	(n= 8 missing)	(n= 3 missing)	
• < 39%	63 (33.2)	47 (30.1)	16 (47.1)	0.071
<b>KIDNEYS</b>				
Kidney cortex T1	(n= 12 missing)	(n= 8 missing)	(n= 4 missing)	
• Normal (<1610 ms at 3T; <1191ms at 1.5T)	175 (88.4)	146 (90.7)	29 (78.4)	0.046
• Definite impairment (≥1610ms at 3T; ≥1191ms at 1.5T)	23 (11.6)	15 (9.3)	8 (21.6)	
<b>PANCREAS</b>				
Pancreatic inflammation (T1 in ms)				
• Normal (<800ms)	157 (83.1)	136 (87.2)	21 (63.6)	0.003
• Borderline (800-865ms)	20 (10.6)	11 (7.1)	9 (27.3)	
• Significant (>865ms)	12 (6.3)	9 (5.8)	3 (9.1)	
Pancreatic fat	(n= 6 missing)	(n= 4 missing)	(n= 2 missing)	
• Normal (<5%)	126 (64.6)	111 (69.4)	15 (42.9)	0.005
• Borderline (5-10%)	44 (22.6)	33 (20.6)	11 (31.4)	
• Significant(>10%)	25 (12.8)	16 (10.0)	9 (25.7)	
<b>LIVER</b>				
Liver Inflammation (cT1 in ms)	(n= 1 missing)	(n= 1 missing)		
• Normal (<800ms)	181 (90.5)	150 (92.0)	31 (83.8)	0.040
• Borderline (800-825ms)	5 (2.5)	5 (3.1)	0 (0.0)	
• Significant (>825ms)	14 (7.0)	8 (4.9)	6 (16.2)	
Liver fat				
• Normal (<5%)	162 (80.6)	138 (84.1)	24 (64.9)	0.025
• Borderline (5-10%)	18 (9.0)	12 (7.3)	6 (16.2)	
• Definite (>10%)	21 (10.4)	14 (8.5)	7 (18.9)	
<b>SPLEEN</b>				
Splenic length (mm)	(n= 10 missing)	(n= 10 missing)		
• Normal (Table S1)	179(9.4)	144(9.5)	35 (9.5)	1
• Borderline (Table S1)	12 (6.3)	10 (6.5)	2 (5.4)	

Figure 1: Natural history of long COVID, the COVERSCAN study in low-risk individuals (n=201) and policy recommendations.

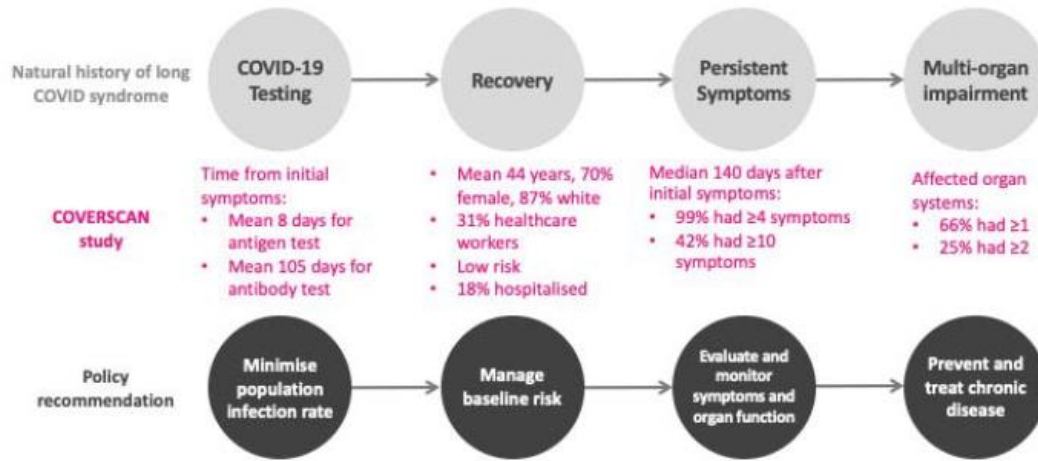
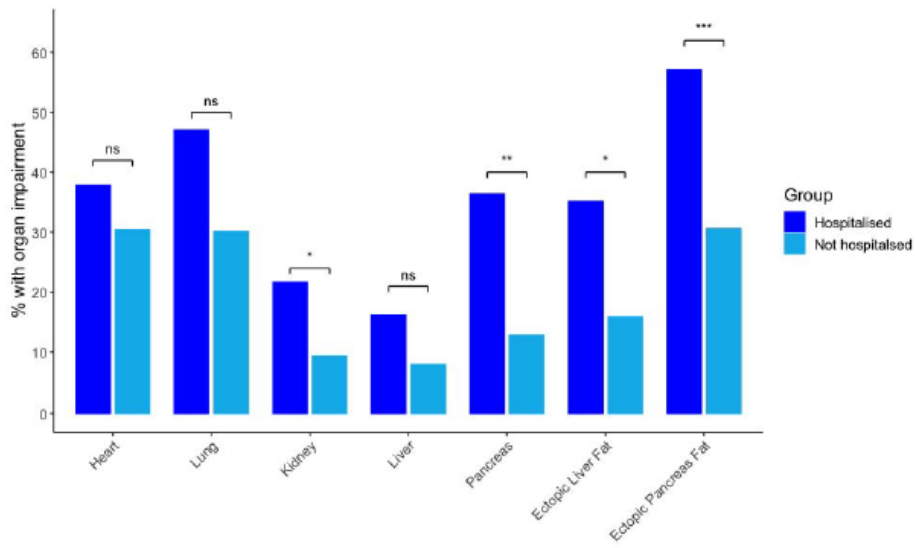


Figure 2: Proportion of low-risk individuals with long-COVID by hospitalisation (n=201) for (a) symptoms; and (b) evidence of organ impairment.

(a)



(b)

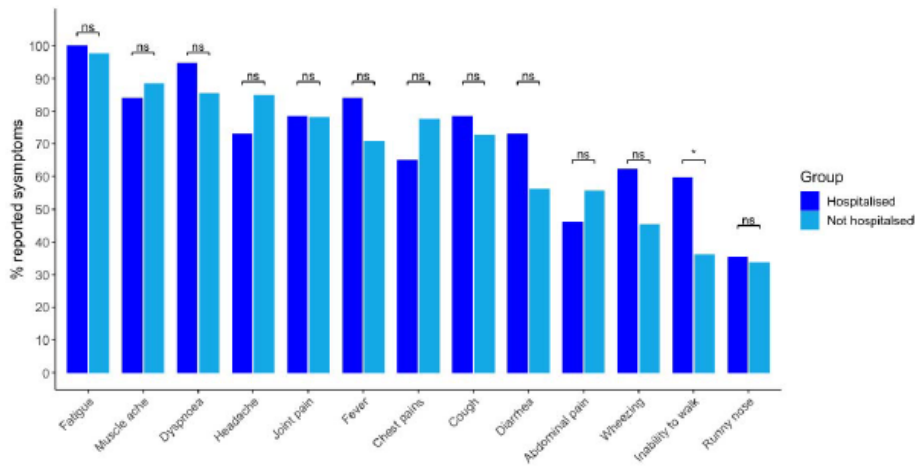


Figure 3 Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID by gender and hospitalisation (n=201).

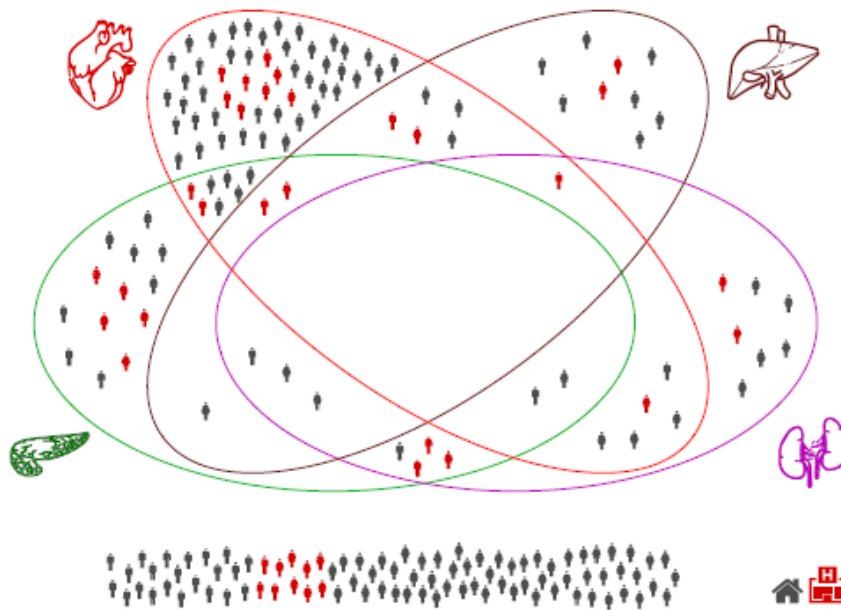
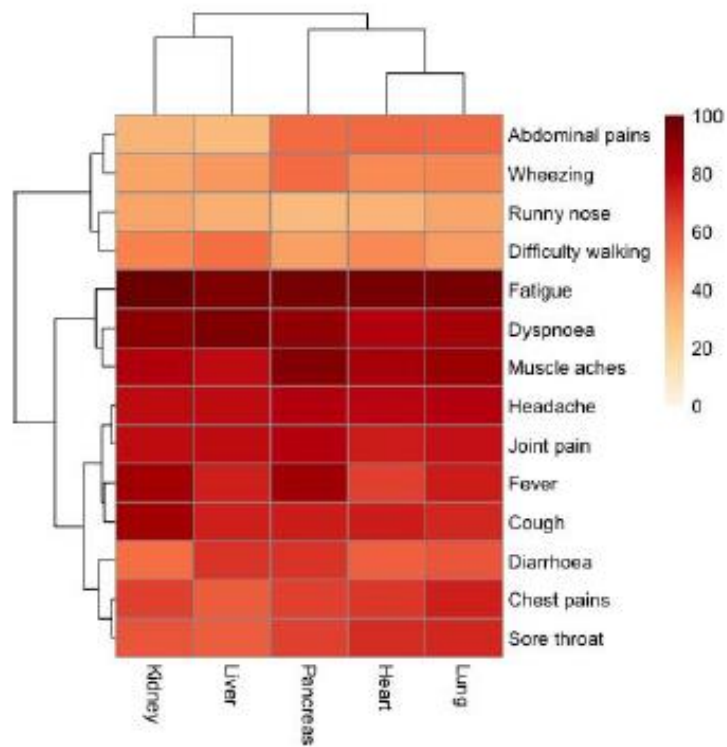


Figure 4: Clustering of reported symptoms and organ impairment for individuals with long-COVID (n=201).



## Referencias

---

1. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance 13 March 2020.  
<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel452-cov.pdf>
2. Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A, Torralbo A, Shallcross L, Noursadeghi M, Pillay D, Sebire N, Holmes C, Pagel C, Wong WK, Langenberg C, Williams B, Denaxas S, Hemingway H. Estimating excess 1-year mortality from COVID-19 according to underlying conditions and age in England: a rapid analysis using NHS health records in 3.8 million adults. *Lancet* May 30;395(10238):1715-1725
3. Banerjee A, Chen S, Pasea L, Lai A, Katsoulis M, Denaxas S, Nafilyan V, Williams B, Wong WK, Bakhai A, Khunti K, Pillay D, Noursadeghi M, Wu H, Pareek N, Bromage D, Mcdonagh T, Byrne J, Teo JT, Shah A, Humberstone B, Tang LV, Shah ASV, Rubboli A, Guo Y, Hu Y, Sudlow CLM, Lip GYH, Hemingway H. Excess deaths in people with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic. *Medrxiv*. Preprint. 2020. Online 11/6/2020.  
<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20127175v1>
4. Lai AG, Pasea L, Banerjee A, Denaxas S, Katsoulis M, Chang WH, Williams B, Pillay D, Noursadeghi M, Swanton C, Linch D, Hughes D, Forster MD, Johnson P, Turnbull C, DATA-CAN, Cooper M, Jones M, Pritchard-Jones K, Sullivan R, Lawler M, Hall G, Davie C, Hemingway H. Estimating excess mortality in people with cancer and multimorbidity in the COVID-19 emergency. *BMJ Open*. 2020. In press.
5. Pavon AG, Meier D, Samim D, Rotzinger DC, Fournier S, Marquis P, Monney P, Muller O, Schwitter J. First Documentation of Persistent SARS-Cov-2 Infection Presenting With Late Acute Severe Myocarditis. *Can J Cardiol*. 2020 Aug;36(8):1326.e5-1326.e7.
6. Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J*. 2020 Jun;8(5):509-519.
7. Farouk SS, Fiaccadori E, Cravedi P, Campbell KN. COVID-19 and the kidney: what we think we know so far and what we don't. *J Nephrol*. 2020 Jul 20:1-6.
8. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, 478 Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, Gamage KKK, de Silva NL, Sumanatilleke M, Katulanda P, Grossman AB. The Impact of SARS-Cov-2 Virus Infection on the Endocrine System. *J Endocr Soc*. 2020 Jul 2;4(8):bvaa082.
9. Horton R. Offline: COVID-19 is not a pandemic. *Lancet* 2020. 396; 874.
10. Shovlin CL, Vizcaychipi MP. Implications for COVID-19 triage from the ICNARC report of 2204 COVID-19 cases managed in UK adult intensive care units. *Emerg Med J*. 2020 Jun;37(6):332-333.
11. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG; ISARIC4C investigators. Features of 20,133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020 May 22;369:m1985. doi: 10.1136/bmj.m1985.



12. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, Mehrkar A, Evans D, Inglesby P, Cockburn J, McDonald HI, MacKenna B, Tomlinson L, Douglas IJ, Rentsch CT, Mathur R, Wong AYS, Grieve R, Harrison D, Forbes H, Schultze A, Croker R, Parry J, Hester F, Harper S, Perera R, Evans SJW, Smeeth L, Goldacre B. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020 Jul 8. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4.
13. World Health Organization. What we know about Long-term effects of COVID-19.9 September 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms501updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/risk-comms501updates/update-36-long-term-symptoms.pdf?sfvrsn=5d3789a6_2)
14. Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ*. 2020 Sep 7;370:m3489.
15. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026.
16. National Institute for Health Research. New risk prediction model could help improve guidance for people shielding from COVID-19. 23 June 2020. <https://www.nihr.ac.uk/news/new-risk-prediction-model-could-help-improve-guidance509for-people-shielding-from-covid-19/25096>
17. Wise J. Covid-19: Experts divide into two camps of action—shielding versus blanket policies. *BMJ* 2020;370:m3702. <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3702>
18. Janssen MF, Pickard AS, Golicki D, Gudex C, Niewada M, Scalone L, Swinburn P, Busschbach J. Measurement properties of the EQ-5D-5L compared to the EQ-5D-3L across eight patient groups: a multi-country study. *Qual Life Res* 2013 Sep;22(7):1717-1727
19. Yorke J, Moosavi SH, Shuldham C, Jones PW. Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax*. 2010 Jan;65(1):21-6. doi: 10.1136/thx.2009.118521. Epub 2009 Dec 8.
20. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, Ganesh S, Varsavsky T, Cardoso MJ, El-Sayed Moustafa JS, Visconti A, Hysi P, Bowyer RCE, Mangino M, Falchi M, Wolf J, Ourselin S, Chan AT, Steves CJ, Spector TD. Real time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1037-1040.
21. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, Bikdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Bauer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Schwartz A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3.
22. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, Onder G, Maggi S, Michel JP, Prieto R, Sykara G, Donde S. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res*. 2020 Jul;32(7):1189-1194.
23. Wyper GMA, Assunção R, Cuschieri S, Devleeschauwer B, Fletcher E, Haagsma JA, Hilderink HBM, Idavain J, Lesnik T, Von der Lippe E, Majdan M, Milicevic MS, Pallari E, Peñalvo JL, Pires SM, Plaß D,

Santos JV, Stockton DL, Thomsen ST, Grant I. Population vulnerability to COVID-19 in Europe: a burden of disease analysis. *Arch Public Health*. 2020 May 29;78:47.

24. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, Alanio C, Kuri- Cervantes L, Pampena MB, D'Andrea K, Manne S, Chen Z, Huang YJ, Reilly JP, Weisman AR, Ittner CAG, Kuthuru O, Dougherty J, Nzingha K, Han N, Kim J, Pattekar A, Goodwin EC, Anderson EM, Weirick ME, Gouma S, Arevalo CP, Bolton MJ, Chen F, Lacey SF, Ramage H, Cherry S, Hensley SE, Apostolidis SA, Huang AC, Vella LA; UPenn COVID Processing Unit, Betts MR, Meyer NJ, Wherry EJ. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020 Sep 4;369(6508):eabc8511.

25. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, Bonten MMJ, Damen JAA, Debray TPA, De Vos M, Dhiman P, Haller MC, Harhay MO, Henckaerts L, Kreuzberger N, Lohman A, Luijken K, Ma J, Andaur CL, Reitsma JB, Sergeant JC, Shi C, Skoetz N, Smits LJM, Snell KIE, Sperrin M, Spijker R, Steyerberg EW, Takada T, van Kuijk SMJ, van Royen FS, Wallisch 551 C, Hooft L, Moons KGM, van Smeden M. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 2020 Apr 7;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328.

26. PHOSP-COVID: Post-HOSPitalisation COVID-19 study. <https://www.phosp.org/>

27. NHS to offer 'long covid' sufferers help at specialist centres. 7 October 2020 556  
<https://www.england.nhs.uk/2020/10/nhs-to-offer-long-covid-help/>

28. Chau VQ, Giustino G, Mahmood K, Oliveros E, Neibart E, Oloomi M, Moss N, Mitter SS, Contreras JP, Croft L, Serrao G, Parikh AG, Lala A, Trivieri MG, LaRocca G, Anyanwu A, Pinney SP, Mancini DM. Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males with COVID-19. *Circ Heart Fail*. 2020 Aug 26. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485. Online ahead of print.. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online July 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.

30. Rajpal S, Tong MS, Borchers J, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Competitive Athletes Recovering From COVID-19 Infection. *JAMA Cardiol*. Published online September 11, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.4916.

31. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, Karamitsos TD, Francis JM, Ntusi N, et al. T1 mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2- weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(10):1048-58)