PREPUBLICACIÓN

Caracterización multidimensional de las secuelas post- agudas del COVID-19

Ziyad Al-Aly,[1,2,3,4] Yan Xie[1,2,6] y Benjamin Bowe[1,2,6]

[1]Centro de Epidemiología Clínica, Servicio de Investigación y Desarrollo, VA Saint Louis Health Care System, Saint Louis, MO, Estados Unidos.

[2]Fundación de Investigación y Educación de Veteranos de Saint Louis, Saint Louis, MO, Estados Unidos.

[3]Sección de Nefrología, Servicio de Medicina, VA Saint Louis Health Care System, Saint Louis, MO, Estados Unidos.

[4]Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Washington, Saint Louis, MO, Estados Unidos.

[5]Instituto de Salud Pública, Universidad de Washington en Saint Louis, Saint Louis, MO, Estados Unidos.

[6]Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Facultad de Salud Pública y Justicia Social, Saint Louis University, Saint Louis, MO, Estados Unidos.

Nature, doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9 22 de abril, 2021.

RESUMEN

Las manifestaciones clínicas agudas del COVID-19 están bien caracterizadas[1,2]; sin embargo, las secuelas post- agudas, no se han descripto de forma exhaustiva. Aquí usamos la base de datos nacional de salud del Departamento de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos, para identificar sistemáticamente y de manera integral los incidentes de secuelas a los 6 meses, incluyendo los diagnósticos, el uso de medicamentos y las anomalías de laboratorio, en sobrevivientes a 30 días del COVID-19.

Demostramos que más allá de los primeros 30 días de enfermedad, las personas con COVID-19 presentan un mayor riesgo de muerte y de utilización de recursos sanitarios. Nuestro enfoque de multidimensional identifica los incidentes de secuelas en el sistema respiratorio y varios otros sistemas, incluyendo trastornos del sistema nervioso y neurocognitivos, trastornos de salud mental, trastornos metabólicos, trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales, malestar, astenia, dolor musculoesquelético y anemia.

Mostramos un mayor uso de incidentes de varios recursos terapéuticos, que incluyen analgésicos (opioides y no opioides), antidepresivos, ansiolíticos, antihipertensivos e hipoglucemiantes orales y la evidencia de anomalías de laboratorio, en múltiples sistemas de órganos.

El análisis de una matriz de resultados preespecificados reveló un gradiente de riesgo que aumentó según la gravedad del COVID-19 agudo (no hospitalizado, hospitalizado, ingresado en cuidados intensivos).

Los resultados muestran que más allá de la enfermedad aguda, los supervivientes del COVID-19 experimentan una carga sustancial de pérdida de salud, que abarca manifestaciones pulmonares y de varios sistemas de órganos extrapulmonares. Los resultados proporcionan

una hoja de ruta para informar la planificación del sistema de salud y el desarrollo de estrategias de atención multidisciplinaria para, reducir la pérdida crónica de la salud, entre sobrevivientes de COVID-19.

El COVID-19 es una enfermedad viral causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo. Las manifestaciones clínicas agudas del COVID-19 están bien caracterizadas e involucran tanto manifestaciones pulmonares y sistémicas, como extrapulmonares[1,2]. Los informes emergentes del "COVID-19 prolongado" sugieren que más allá del proceso agudo, algunos pacientes con COVID-19, pueden experimentar manifestaciones clínicas de larga duración. Sin embargo, las secuelas post- agudas del COVID-19 aún no están claras.

Aquí aprovechamos la amplitud y la profundidad de la base de datos electrónicos del Departamento de Salud de Asuntos de Veteranos, para realizar un enfoque de multidimensional, e identificar de manera integral los resultados a los 6 meses de distintos incidentes de diagnósticos (de 379 categorías de diagnóstico), de uso de medicamentos (de 380 clases de medicamentos) y de anormalidades de laboratorio (de 62 pruebas de laboratorio) en personas que sobrevivieron a los primeros 30 días de COVID-19.

Análisis de multidimensional de pacientes con COVID-19 no hospitalizados versus usuarios de VHA (Veteran Health Administration)

La cohorte analizada incluyó a 73.435 usuarios de la Administración de Salud de Veteranos (VHA) con COVID-19 que sobrevivieron a los primeros 30 días después del diagnóstico de COVID-19 y que no fueron hospitalizados, y 4.990.835 de usuarios de VHA que no tenían COVID-19 y que no fueron hospitalizados (**Fig. complentaria 1a y b**). La mediana de seguimiento y el rango intercuartílico fue de 126 (81, 203) y 130 (82, 205) días en los grupos de usuarios con COVID-19 y en el grupo de VHA, respectivamente (**Tabla de datos ampliada 1a**). El examen de un panel de controles con resultado negativos, que incluyeron neoplasias y lesiones accidentales, dieron resultados coherentes con las expectativas a priori (HR 1,03 (0,94, 1,12) y HR 1,03 (0,95, 1,12), respectivamente) (los resultados de todos los controles con resultados negativos se proporcionan en la **tabla de datos ampliada 2a**). El examen de estandarizado de las diferencias de todas las variables multidimensionales en todas las cohortes de resultados específicos (incluidos los que fueron seleccionados y los que no, en los modelos) mostró que más del 99,99% de las diferencias estandarizadas fueron <0.1 después del ajuste (**Fig.2a y b complementaria**), resultando en distribuciones similares de las características basales en cada grupo después del ajuste (**Tabla complementaria 1**).

Más allá de los primeros 30 días de enfermedad, los sobrevivientes de COVID-19 tenían un riesgo de muerte aumentado (HR 1,59 (1,46. 1,73)). También estimamos el exceso de la carga ajustada debido al COVID-19 por 1000 personas a los 6 meses, según la diferencia de la tasa de incidencia estimada entre el COVID-19 y todos los usuarios de VHA. El exceso de muerte se estimó en 8,39 (7,09,9,58) por 1000 en los pacientes con COVID-19 a los 6 meses. Aquellos con COVID-19 tenían un mayor riesgo de encuentros de atención ambulatoria (HR 1,20 (1,19, 1,21); sobrecarga 33,22 (30.89, 35.58) y con mayor frecuencia (0.47 (0.44, 0.49) de encuentros adicionales cada 30 días) (**Tabla de datos ampliada 2b** y **c**).

Evaluamos el riesgo de incidentes de 379 diagnósticos (categorizados por Códigos ICD-10, basados en Clinical Classifications Software Refined (CCSR)), 380 clases de medicamentos y 62 pruebas de laboratorio, más allá de los primeros 30 días. Para cada resultado examinado, construimos una cohorte libre de los resultados relacionados en la línea de base, para identificar el riesgo de resultado del incidente durante el seguimiento. Varias condiciones en casi todos los sistemas de órganos exhibieron una razón de riesgo ajustada mayor que 1, y un valor de p menor de $6.57x10^{-5}$ (ajuste del nivel de significancia para comparaciones múltiples).

La razón de riesgo ajustada y la carga de todos los resultados se presentan en **figura 1a-c** y **tabla complementaria 2-4**. Los datos de los resultados que se asociaron positivamente con COVID-19 se presentan en la **figura 2a-c**, datos ampliados **Fig.1a-c**, **tabla complementaria 5** y se detallan a continuación:

Condiciones respiratorias

A los seis meses posteriores a una infección por COVID-19 que no resultó en una hospitalización en los primeros 30 días, la carga excesiva de afecciones respiratorias fue la más común, e incluyó signos y síntomas respiratorios (28,51 (26,40, 30,50) por 1000 pacientes con COVID-19 a los 6 meses), insuficiencia respiratoria, paro (3,37 (2,71, 3,92)) y enfermedades de las vías respiratorias inferiores (4,67 (3,96, 5,28)). También hubo evidencia de alta carga de uso de broncodilatadores (22.23 (20.68, 23.67)), antitusivos y expectorantes (12,83 (11,61, 13,95)), antiasmáticos (8,87 (7,65, 9,97)), y glucocorticoides (7,65 (5,67, 9,50)).

Enfermedades del sistema nervioso

Era evidente una carga excesiva de trastornos del sistema nervioso, incluidos los signos y síntomas del sistema nervioso (exceso de carga 14.32 (12.16, 16.36)) por 1000 pacientes con COVID-19 a los 6 meses), trastornos neurocognitivos (3,17 (2,24, 3,98)) y trastornos del sistema nervioso (4,85 (3,65, 5,93)) y dolor de cabeza (4,10 (2,49; 5,58)).

Carga de salud mental

Los resultados mostraron una carga excesiva de trastornos del sueño y la vigilia (14,53 (11.53, 17.36)) por 1000 pacientes con COVID-19 a los 6 meses), trastornos de ansiedad y relacionados con el miedo (5.42 (3.42, 7.29)) y con el trauma y el estrés (8,93 (6,62; 11,09)). Estos hallazgos se combinaron con evidencia de exceso de carga de incidentes de uso de analgésicos no opioides (19,97 (17.41, 22.40)), analgésicos opioides (9.39 (7.21, 11.43)), antidepresivos (7,83 (5,19, 10,30)) y sedantes y ansiolíticos de benzodiazepinas (22,23 (20,68, 23,67)).

Desordenes metabólicos

El exceso de carga de varios trastornos metabólicos fue evidente, incluyendo trastornos del metabolismo de los lípidos (12,32 (8,18; 16,24)) por 1000 pacientes con COVID-19 a los 6 meses), diabetes mellitus (8,23 (6,36; 9,95)) y obesidad (9,53 (7,55; 11,37)). Hubo también evidencia de un exceso de carga de incidentes de uso de agentes hipolipemiantes (11.56 (8.73, 14.19)), hipoglucemiantes orales (5,39 (3,99, 6,64)) e insulina (4,95 (3,87, 5,90)), y una carga excesiva de colesterol LDL elevado (9,48 (7,02, 11,81)), colesterol total (9,94 (6,61, 13,11)), triglicéridos (9,40 (6,63, 12,03)) y hemoglobina A1C (10,66 (6,77; 14,35)).

Bienestar general deficiente

Los sobrevivientes de COVID-19 exhibieron una carga excesiva de bienestar general deficiente, incluyendo malestar y astenia (12,64 (11,24, 13,93) por cada 1000 pacientes con COVID-19 a los 6 meses), trastornos musculares (5,73 (4,60, 6,74)), dolor musculoesquelético (13,89 (9,89, 17,71)) y anemia (4,79 (3,53, 5,93)). Estos diagnósticos se combinaron con pruebas de laboratorio de exceso de carga de anemia (disminución de la hemoglobina (31.03 (28.16, 33.76)), disminución de los niveles de hematocrito (30,73 (27,64, 33,67)) y de la albúmina sérica baja (6,44 (4,84, 7,92)).

Condiciones cardiovasculares

La carga excesiva de afecciones cardiovasculares incluyó a la hipertensión (15,18 (11,53; 18,62)) por 1000 pacientes con COVID-19 a los 6 meses), las arritmias cardíacas (8.41 (7.18, 9.53)), signos y síntomas circulatorios (6.65 (5.18, 8.01)), dolor de pecho (10.08 (8.63, 11.42)), aterosclerosis coronaria (4,38 (2,96, 5,67)) e insuficiencia cardíaca (3,94 (2,97, 4,80)). También había evidencia de carga excesiva de incidentes de uso de betabloqueantes (9,74 (8,06, 11.27)), bloqueadores de los canales de calcio (7.18 (5.61, 8.61)), diuréticos de asa (4.72 (3.59, 5.72)), diuréticos tiazídicos (2.52 (1.37, 3.54)) y antiarrítmicos (1,28 (0,79; 1,67)).

Sistema gastrointestinal

Hubo evidencia de exceso de carga de las siguientes condiciones: trastornos esofágicos (6,90 (4,58, 9,07)) por 1000 pacientes con COVID-19 a los 6 meses), trastornos gastrointestinales (3,58 (2,15, 4,88)), disfagia (2,83 (1,79; 3,76)), dolor abdominal (5,73 (3,7; 7,62)). Estos fueron acoplados con evidencia de un mayor uso de laxantes (9.22 (6.99, 11.31)), antieméticos (9,22 (6,99, 11,31)), antagonistas de la histamina (4,83 (3,63, 5,91)), otros antiácidos (1.07 (0.62, 1.42)) y agentes antidiarreicos (2.87 (1.70, 3.91)). Las anomalías de laboratorio incluyeron un mayor riesgo de incidentes de niveles altos de alanina aminotransferasa (7,62 (5,20, 9,90)).

Otras secuelas

También hubo evidencia de exceso de carga en los incidentes de embolia pulmonar (2,63 (2,25; 2,92) por cada 1000 pacientes con COVID-19 a los 6 meses) y uso de anticoagulantes (16,43 (14,85, 17,89)). Otras condiciones incluyeron una carga excesiva de trastornos de la piel (7.52 (5.17, 9.73)), artralgias y artritis (5,16 (3,18, 7,01)) e infecciones (incluidas infecciones del tracto urinario (2,99 (1,94, 3,93)) (**Figura 2a-c** y **tabla complementaria 2-5**).

Análisis multidimensional de COVID-19 hospitalizado versus influenza estacional

Para comprender mejor el espectro de manifestaciones clínicas en los sobrevivientes de COVID-19 que fueron hospitalizados, realizamos una evaluación comparativa en una cohorte de individuos hospitalizados con COVID-19, frente a los hospitalizados con influenza estacional (una conocida y bien caracterizada enfermedad viral respiratoria).

La cohorte de hospitalizados incluyó a 13.654 personas con COVID-19, y 13.997 personas con influenza que sobrevivieron al menos 30 días después de la admisión hospitalaria (**Fig. complementaria 2a** y **b**). La mediana de seguimiento y el rango intercuartílico fueron 150 (84, 217) y 157 (87, 220) días en los grupos de COVID-19 y de influenza, respectivamente (**tabla de datos ampliada 1**). Las pruebas de un grupo de control con resultados negativos, que incluyó neoplasias y lesiones en accidentes, rindieron resultados consistentes con las expectativas a

priori (HR 0,98 (0,83, 1,16) y HR 1,02 (0,90, 1,15), respectivamente) (los resultados de todos los controles de resultados negativos se proporcionan en la **tabla de datos ampliada 2a**).

El examen de las diferencias estandarizadas de todas las variables multidimensionales (incluidas las que fueron seleccionadas y las que no, en los modelos) en todas las cohortes de resultados específicos, mostró que más del 99,75% de las diferencias estandarizadas fueron <0,1 después del ajuste (**complementario Fig.4a** y **b**), resultando en distribuciones similares de las características basales en cada grupo después del ajuste (**Tabla complementaria 6**).

Más allá de los primeros 30 días de enfermedad, los sobrevivientes de COVID-19 que habían estado hospitalizado por COVID-19 tenía un mayor riesgo de muerte (HR = 1,51 (1,30, 1,76)); el exceso de muerte se estimó en 28,79 (19,52, 36,85) por 1000 personas a los 6 meses. Aquellos con COVID-19 exhibieron un mayor riesgo de encuentros de atención ambulatoria (HR 1,12 (1,08; 1,17), sobrecarga 6.37 (4.01, 9.03)) y con mayor frecuencia (1.45 (1.28, 1.63) de encuentros adicionales cada 30 días) (**Tabla de datos ampliada 2b** y **c**).

En comparación con los hospitalizados con influenza estacional y más allá los primeros 30 días de enfermedad, los sobrevivientes de COVID-19 que habían sido hospitalizados por COVID-19 tenían una mayor carga de una amplia gama de manifestaciones pulmonares, sistémicas y extrapulmonares, incluidos los trastornos neurológicos (trastornos del sistema nervioso (19,78 (12,58, 26,19) por 1000 pacientes hospitalizados con COVID-19) y trastornos neurocognitivos (16,16 (10.40, 21.19)), trastornos de la salud mental (por ejemplo, uso de sustancias y otras condiciones 7.75 (4.72, 10.10)), trastornos metabólicos (por ejemplo, trastornos del metabolismo de los lípidos 43,53 (28,71, 57,08)), trastornos cardiovasculares (p. ej. signos y síntomas circulatorios (17,92 (10,73; 24,35)), trastornos gastrointestinales (por ejemplo, disfagia (19,28 (12,75, 25,13)), trastornos de la coagulación (14,31 (10,08, 17,89)), embolia pulmonar (18,31 (15,83, 20,25)) y otros trastornos que incluyen malestar y astenia (36,49 (28,13, 44,15)), y anemia (19.08 (10.58, 26.81)) (**Datos extendidos Fig.2a-f**, **datos extendidos Fig. 3a-c**, y **tabla complementaria 7-10**).

Los análisis del riesgo y la carga de las manifestaciones clínicas, que además se ajustaron a la gravedad de la infección aguda, produjeron resultados consistentes en ambas direcciones y magnitud de las estimaciones (**datos extendidos Fig.4a-f**, **datos extendidos Fig. 5a-c**, y **tabla complementaria 11-14**). Una evaluación comparativa multidimensional de los resultados a los 6 meses en una cohorte de pacientes hospitalizados con COVID-19 (N = 13.654) frente a los hospitalizados por otras causas (N = 901,516) arrojaron resultados consistentes (**Datos extendidos Fig.6a-f**, **datos extendidos Fig. 7a-c**, y **tabla complementaria 15-18**).

Análisis de riesgo de incidentes de resultados preespecificado de COVID-19 post-agudo

Para complementar nuestro enfoque de multidimensional, y para obtener un conocimiento más profundo de las manifestaciones clínicas del COVID-19 post- agudo en función de la gravedad de la enfermedad aguda inicial, evaluamos los riesgos de un panel de resultados preespecificados en el entorno de atención de pacientes en la fase aguda de la enfermedad (no hospitalizado, hospitalizado y admitido a cuidados intensivos, un indicador indirecto de la gravedad de la enfermedad), y comparamos estos a un grupo de referencia común (la población más amplia del Sistema de Atención Médica de Asuntos de Veteranos (N = 4,990,835)) (**tabla de datos extendida 1b**). La evaluación de las diferencias estandarizadas

entre los cuatro grupos mostró que ninguno era <0,1 después del ajuste (**Fig. complementaria 5**).

Los resultados revelan: a) mayor riesgo de una amplia gama de manifestaciones clínicas específicas, incluyendo enfermedad coronaria aguda, arritmias, injuria renal aguda, enfermedad renal crónica, problemas de memoria, enfermedad tromboembólica y varios otros (**Figura 3**, **cuadro complementario 19** y **20**; b) los riesgos fueron evidentes incluso en aquellos que no fueron hospitalizados con COVID-19; y c) un gradiente de riesgo que aumentó en los entornos de atención de la infección aguda por COVID-19 (no hospitalizado, hospitalizado, ingresado a cuidados intensivos) donde las personas que requirieron cuidados intensivos durante la fase aguda presentó el mayor riesgo (**Figura 3**, **tabla suplementaria 19** y **20**).

Para obtener una mejor comprensión de si estos resultados de síntomas post- agudos preespecificados son exclusivos del COVID-19 en sí, o sí representan un síndrome post- viral general, luego realizamos un análisis comparativo (ajustados según se especifica en los métodos, incluido el ajuste por gravedad de la infección aguda) de los resultados preespecificados entre las personas hospitalizadas con COVID-19 e influenza estacional (**tabla de datos extendida 1a** y **tabla complementaria 6**). Los resultados muestran un aumento de los riesgos y una carga excesiva de una amplia gama de síntomas y afectación de órganos múltiples entre las personas con COVID-19 (**Datos extendidos Fig.8**, **cuadro suplementario 21**).

Controles de exposición negativos

Además de probar los controles de resultados negativos (descriptos anteriormente y en la **tabla de datos ampliada 2a**), y para probar aún más la robustez de nuestro enfoque, desarrollamos y probamos un par de controles de exposición negativos. Postulamos que la exposición a la vacunación contra la influenza en los meses pares e impares entre el 1 de octubre de 2017 y el 30 de septiembre de 2019 debe estar asociado con riesgos similares de resultados clínicos. Nosotros por lo tanto probamos las asociaciones entre la exposición a la vacuna contra la influenza en meses pares (N = 762,039) versus meses impares (N = 599,981) y el complemento completo de los 821 resultados clínicos multidimensionales considerados en este estudio (incluidos todos los diagnósticos, medicamentos y resultados de pruebas de laboratorio).

Usamos las mismas fuentes de datos, algoritmos de construcción de cohortes, definición de variables, enfoque analítico (incluido el método de ponderación), especificación de resultados, duración similar del seguimiento e interpretación.

Los resultados mostraron que ninguna de las asociaciones alcanzó el umbral de significancia ($p < 6.57 \times 10^{-5}$) considerada en este estudio (**Suplementario Fig.6**, **tabla complementaria 22-24**).

Discusión

En este estudio, utilizamos un enfoque multidimensional para identificar el espectro de anomalías clínicas (incidentes de diagnósticos, uso de medicación y anomalías de laboratorio) experimentadas por los supervivientes de COVID-19, después de los primeros 30 días de enfermedad. Los resultados sugieren que más allá de los primeros 30 días de enfermedad, las

personas con COVID-19 están en mayor riesgo de muerte, utilización de recursos de atención médica y exhiben una amplia gama de manifestaciones clínicas pulmonares y extrapulmonares, incluyendo trastornos del sistema nervioso y neurocognitivos, trastornos de salud mental, trastornos metabólicos, trastornos cardiovasculares, trastornos gastrointestinales y signos y síntomas relacionados con el bienestar general deficiente que incluye malestar, astenia, dolor musculoesquelético y anemia. También se observó un mayor riesgo de uso de varios medicamentos, incluyendo analgésicos (opioides y no opioides), antidepresivos, ansiolíticos, antihipertensivos, hipolipemiantes, hipoglucemiantes orales, insulina y otras clases de fármacos. Nuestros análisis de los resultados preespecificados complementan al enfoque multidimensional para identificar las secuelas post- agudas específicas con una mayor resolución diagnóstica, y revelan dos hallazgos clave: a) el riesgo y la carga asociada de secuelas post- agudas es evidente, incluso entre aquellos cuya enfermedad aguda no fue lo suficientemente grave como para requerir hospitalización (el segmento que representa a la mayoría de las personas con COVID-19), y b) el riesgo y la carga asociada aumentan en todo el espectro de gravedad de la infección aguda por COVID-19 (no hospitalizados, hospitalizado, ingresado en cuidados intensivos).

Nuestro enfoque comparativo examinó las secuelas post- agudas en los hospitalizados con COVID-19 versus la influenza estacional (usando un enfoque multidimensional, y a través del examen de resultados preespecificados) sugiere sustancialmente una mayor carga de una amplia gama de secuelas post- agudas en los hospitalizados con COVID-19, frente a la influenza estacional, proporcionando características diferenciadoras post-COVID-19 (tanto en la magnitud del riesgo como en la amplitud de la implicación de los órganos) de un síndrome viral post- influenza.

La evidencia sugiere que los sobrevivientes de 30 días de COVID-19 exhibieron un mayor riesgo de muerte y de utilización de recursos sanitarios, y de carga de la pérdida de salud (que abarca los pulmones y varios sistemas de órganos extrapulmonares) y destaca la necesidad de un sistema holístico e integrado de atención multidisciplinaria a largo plazo de los sobrevivientes de COVID-19.

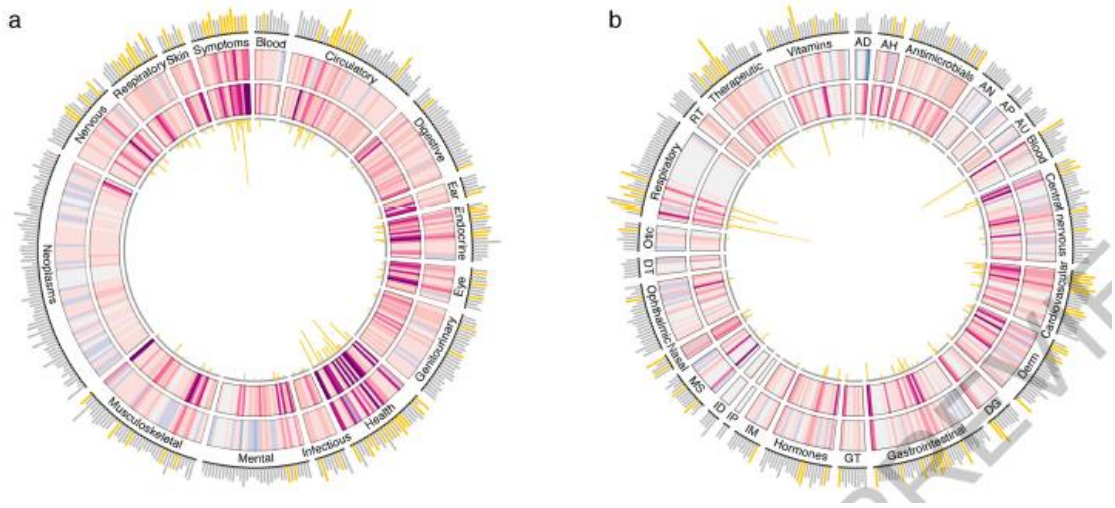
El (los) mecanismo (s) que subyacen a las manifestaciones post- agudas y crónicas del COVID-19 no están del todo claros. Algunas de las manifestaciones pueden ser impulsados por un efecto directo de la infección viral y puede ser supuestamente explicado por varias hipótesis, incluidas la persistencia del virus en sitios inmunológicamente privilegiados, la respuesta inmune aberrante, la hiperactivación del sistema inmunológico, o la autoinmunidad[3]. Los efectos indirectos que incluyen cambios sociales (por ejemplo, menor contacto social y soledad), económicos (por ejemplo, pérdida de empleo) y condiciones de comportamiento (por ejemplo, cambios en dieta y ejercicio) que pueden experimentar de manera diferente las personas con COVID-19, también pueden influir en los resultados de salud de los sobrevivientes del COVID-19, y pueden ser impulsores responsables de algunas de las manifestaciones clínicas informadas aquí[4-8]. Es necesaria una mejor delimitación de los efectos directos e indirectos y una comprensión más profunda de los mecanismos biológicos subyacentes y de los factores epidemiológicos, de las multifacéticas consecuencias a largo plazo del COVID-19[9].

Hasta donde sabemos, este es el mayor estudio de COVID-19 post- agudo hasta la fecha, involucrando a 73,435 pacientes no hospitalizados con COVID-19, y 4.990.835 controles (correspondientes a 2.070.615,52 personas-año de seguimiento), y 13.654 pacientes hospitalizados con COVID-19, y 13.997 pacientes hospitalizados con influenza estacional

(correspondiente a 12.179,05 personas-año de seguimiento). Aprovechamos la amplitud y la profundidad de la atención médica nacional de la base de datos del Departamento de Asuntos de Veteranos de los Estados Unidos: el mayor sistema de prestación de servicios de salud integrado a nivel nacional, para emprender una comparación exhaustiva de un enfoque multidimensional (relativo a los grupos de control) para identificar a los 6 meses los resultados de salud, y las manifestaciones clínicas, en pacientes con COVID-19 que sobrevivieron a los primeros 30 días del COVID-19. Examinamos más a fondo el riesgo en un conjunto predefinido de resultados con mayor resolución diagnóstica a través de los entornos de atención, para permitir una comprensión más profunda de la sintomatología clínica y del diagnóstico de COVID-19 post- agudo, en todo el espectro de gravedad de la fase aguda de la infección.

Este estudio tiene varias limitaciones. Si bien nuestro enfoque identifica las secuelas posteriores al incidente agudo en los supervivientes de COVID-19, no delimita aquellas que pueden ser consecuencias directas o indirectas de la infección por COVID-19. Debido a la composición predominantemente masculina de la población del VA, es posible que nuestros hallazgos no identifiquen las características clínicas del COVID-19 que puede ser diferencialmente mucho más pronunciadas en las mujeres, y no se expresen o sean muy raras en los hombres. Mientras nuestro enfoque demostró un equilibrio, para más de 1150 variables, en varios dominios de datos (diagnósticos, medicamentos y datos de laboratorio), y arrojó pruebas exitosas de exposición negativa y controles de resultados, no se puede descartar completamente la confusión residual. Finalmente, como la pandemia mundial del COVID-19 sigue evolucionando y las estrategias de tratamiento mejorando, surgen nuevas variantes del virus y la disponibilidad de la vacuna aumenta, es probable que la epidemiología, a corto y largo plazo de los resultados del COVID-19 también pueda cambiar con el tiempo.

En conclusión, los hallazgos muestran que más allá de los primeros 30 días de enfermedad, una carga sustancial de pérdida de salud, que abarca enfermedades pulmonares y varios sistemas de órganos extrapulmonares, es experimentada por los sobrevivientes de la fase aguda de COVID-19. Nuestros resultados informan la discusión global sobre las manifestaciones post- agudas del COVID-19; los hallazgos proporcionan una hoja de ruta para informar la planificación del sistema de salud y el desarrollo de las estrategias de atención destinadas a reducir la pérdida de salud crónica y permanente, optimizando el bienestar entre los sobrevivientes de COVID-19.



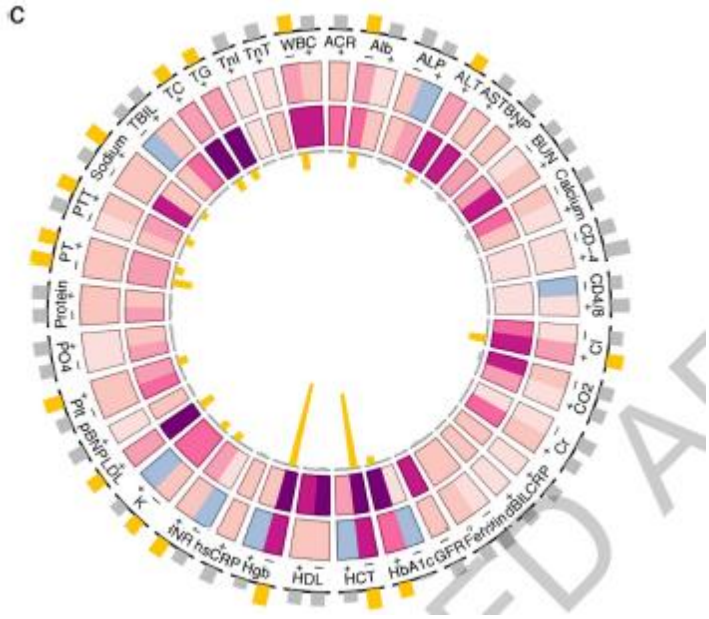


Fig. 1 | Identificación de alta dimensión de las secuelas posteriores al incidente del COVID-19. a) incidentes de diagnósticos, (b) incidentes de uso de medicamentos y (c) Incidentes de anomalías de laboratorio. Todos los usuarios de VHA se usaron en la categoría de referencia. Se determinaron secuelas post- agudas a partir de los 30 días posteriores a la infección, hasta el final del seguimiento. Empezando por el anillo exterior, el primer anillo representa cocientes de riesgo para las secuelas post-agudas del COVID-19. Una barra más alta indica **un** mayor índice de riesgo. Los cocientes de riesgo con una estimación puntual superior a uno y estadísticamente significativas fueron coloreadas en amarillo. El segundo anillo representa el exceso de carga por 1000 pacientes con COVID-19 a los 6 meses. El color de la celda indica el valor del exceso de carga, donde los tonos más profundos de rojo indican mayor exceso de carga y tonos más profundos de azul indican una mayor reducción de la carga. El tercer anillo representa la tasa de incidentes de referencia en el grupo control, donde los tonos más profundos de rojo indican una mayor tasa de incidencia. El cuarto anillo representa el logaritmo negativo del valor P, donde una barra más alta indica l valor P, y la barra amarilla indican que es estadísticamente significativo. ACR, Albumin/ Creatinine Ratio; AD, Antidotes; AH, Antihistamines; ALB, Albumin; ALP, Alkaline phosphatase; ALT, Alanine aminotransferase; AN, Antineoplastics; AP, Antiparasitics; AST, Aspartate aminotransferase; AU, Autonomic; BNP, Brain natriuretic peptide; BUN, Blood urea nitrogen; CD-4, CD-4-cell count; CD4/8, CD4/CD8 Ratio; CL, Cholesterol; CL, Chloride; CO2, Carbon dioxide; Cr, Creatinine; CRP, C-reactive protein; dBIL, Direct bilirubin; Derm, Dermatological; DG, Diagnostic; DT, Dental; GFR, glomerular filtration rate; GT, Genitourinary; HbA1c, Hemoglobin-A1c; HCT, Hematocrit; HDL, High-density lipoprotein cholesterol; Hgb, Hemoglobin; hsCRP, High-sensitivity C-reactive protein; ID, Irrigation/Dialysis; IM, Immunological; INR, International normalized ratio; IP, Intrapleural; K, Potassium; LDL, Low-density lipoprotein cholesterol; MS, Musculoskeletal; pBNP, Pro-B natriuretic peptide; Plt, Platelet; PO4, Phosphate; Protein, Total protein; PT, Prothrombin time; PTT, Partial thromboplastin time; RT, Rectal; TBIL, Total bilirubin; TG, Triglycerides; TnI, Troponin-I; TnT, Troponin-T; WBC, White blood cell.

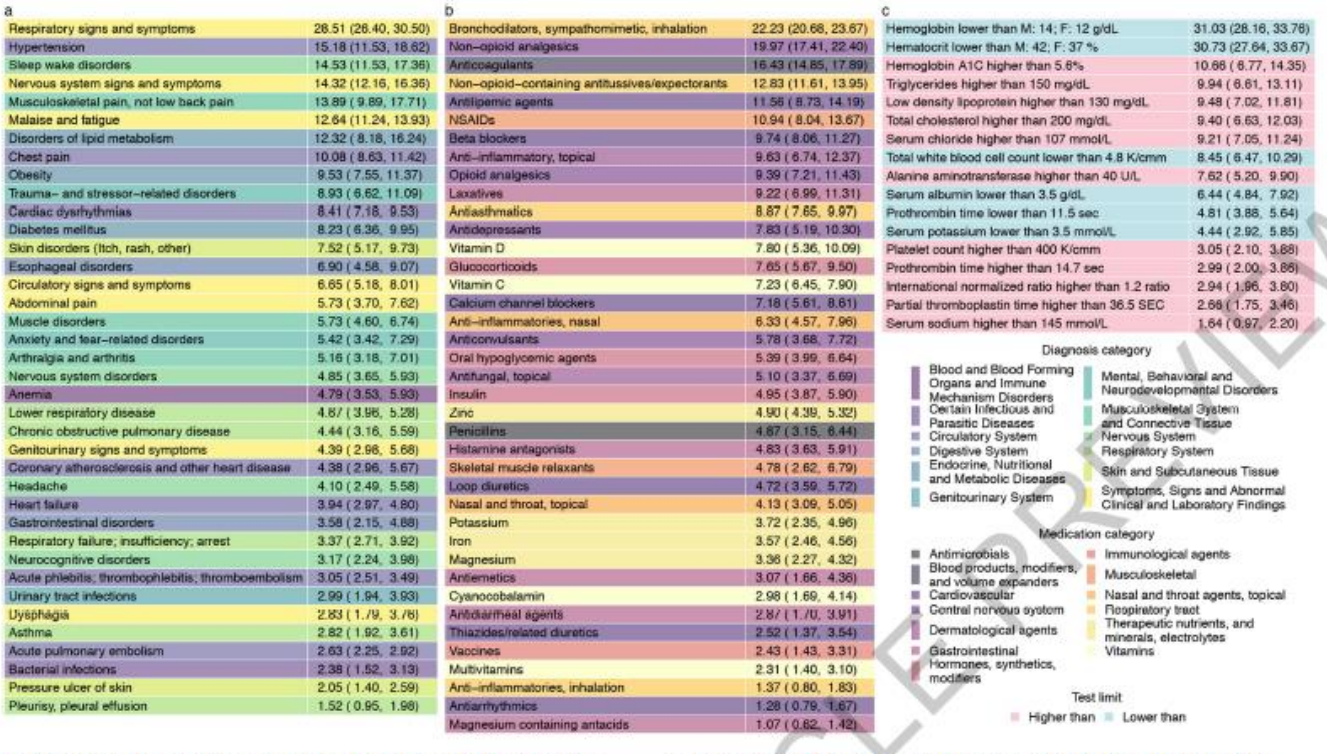
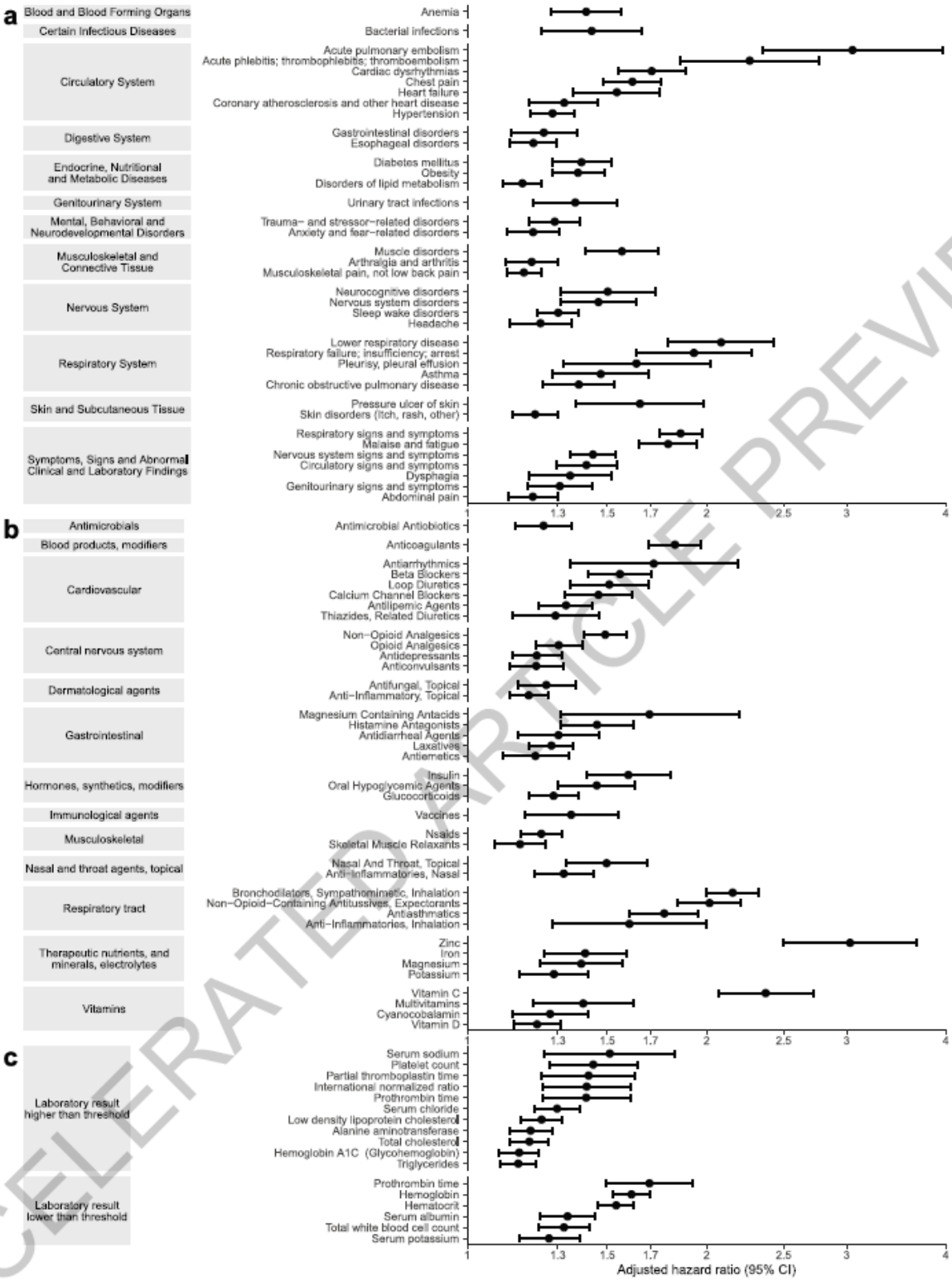


Fig. 2 | Burden of post-acute sequalae of COVID-19 per 1000 persons at 6-month. (a) Incident diagnoses, (b) Incident medication use and (c) Incident laboratory abnormalities. All VHA users served as the referent category. Post-acute sequalae were ascertained from 30 days after infection until end of follow-up. Sequalae were selected based on hazard ratio larger than one, P value less than 6.57×10^{-5}. Excess burdens per 1000 COVID-19 patients at 6-months are presented. Within each domain, outcomes are ranked based on excess burden from high to low. Diagnoses are colored based on diagnosis group, medications are colored based on medication class, and laboratory abnormalities are colored based on higher or lower than normal range.

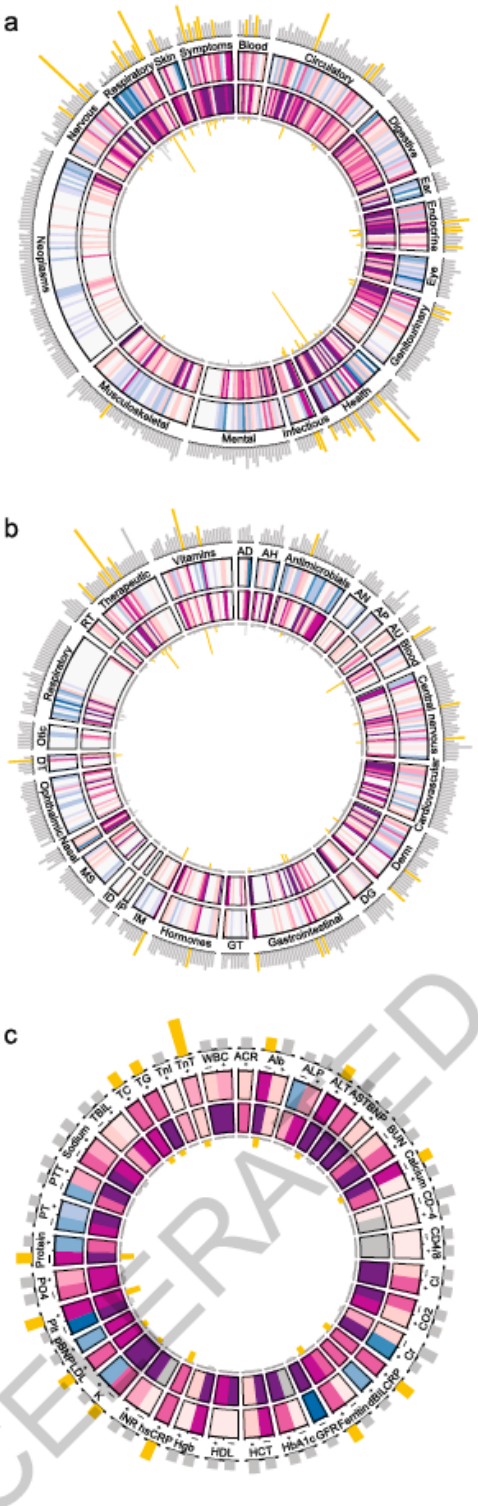
Fig. 3 | Risks and burdens of incident pre-specified high resolution post-acute COVID-19 outcomes at 6 months in mutually exclusive cohorts of people with non-hospitalized COVID-19 (green), people hospitalized for COVID-19 (orange), and people admitted to intensive care for COVID-19 (blue) during the acute phase (first 30 days) of the infection. ; all users of the Veteran Health Administration healthcare system served as the referent category. Outcomes were ascertained from day 30 after COVID-19 diagnosis until end of follow-up. Hazard ratios and 95% confidence intervals and excess burdens per 1000 patients and 95% confidence intervals at 6-months are presented.

ELIMINATED ARTICLE PREVIEW



Extended Data Fig. 1 | Risk of incident post-acute sequalae in COVID-19. (a) Incident diagnoses, (b) Incident medication use and (c) Incident laboratory abnormalities. All users of the Veteran Health Administration healthcare system served as the referent category. Outcomes were ascertained from day 30 after COVID-19 diagnosis until end of follow-up. Adjusted hazard ratios for incident sequalae that are larger than one and P value less than 6.57×10^{-5} are presented. Hazard ratios (dots) and 95% confidence intervals (bars) are presented on log 10 scale.

ACCELERATED ARTICLE PREVIEW



d

Respiratory failure; insufficiency; arrest	70.38 (64.60, 75.63)
Disorders of lipid metabolism	43.53 (28.71, 57.08)
Fluid and electrolyte disorders	40.23 (31.39, 48.33)
Malaise and fatigue	36.49 (28.13, 44.15)
Acute renal failure	27.93 (20.67, 34.50)
Bacterial infections	27.38 (19.39, 34.68)
Malnutrition	24.08 (19.99, 27.59)
Septicemia	23.63 (18.52, 28.14)
Muscle disorders	22.77 (15.11, 29.72)
Pressure ulcer of skin	20.98 (16.53, 24.79)
Shock	19.99 (17.39, 22.07)
Nutritional and metabolic disorders	19.92 (13.71, 25.41)
Nervous system disorders	19.78 (12.58, 26.19)
Dysphagia	19.28 (12.75, 25.13)
Anemia	19.08 (10.58, 26.81)
Urinary tract infections	18.48 (12.52, 23.74)
Acute pulmonary embolism	18.31 (15.83, 20.25)
Circulatory signs and symptoms	17.92 (10.73, 24.35)
Neurocognitive disorders	16.16 (10.40, 21.19)
Hypotension	15.28 (9.21, 20.64)
Coagulation and hemorrhagic disorders	14.31 (10.08, 17.89)
Lower respiratory disease	12.80 (7.08, 17.81)
Acute phlebitis; thrombophlebitis; thromboembolism	12.76 (9.28, 15.63)
Postprocedural respiratory system complication	10.42 (8.99, 11.42)
Aspiration pneumonitis	7.88 (4.89, 10.23)
Symptoms of mental and substance use conditions	7.75 (4.72, 10.10)
Myopathies	7.39 (6.17, 8.12)

Diagnosis category
- Blood and Blood Forming Organs and Immune Mechanism Disorders
- Certain Infectious and Parasitic Diseases
- Circulatory System
- Endocrine, Nutritional and Metabolic Diseases
- Genitourinary System
- Musculoskeletal System and Connective Tissue
- Nervous System
- Respiratory System
- Skin and Subcutaneous Tissue
- Symptoms, Signs and Abnormal Clinical and Laboratory Findings

e

Anticoagulants	69.22 (56.74, 80.91)
Laxatives	35.29 (24.56, 45.24)
Vitamin C	27.83 (24.82, 30.33)
Vitamin D	25.85 (17.04, 33.74)
Gastric medications	25.82 (14.03, 36.53)
Vaccines	22.42 (17.87, 26.33)
Local anesthetics, topical	22.24 (14.76, 28.93)
Potassium	22.13 (13.38, 30.08)
Zinc	21.71 (20.34, 22.63)
Insulin	20.65 (13.05, 27.42)
Benzodiazepine sedatives/hypnotics anxiolytics	18.26 (12.12, 23.67)
Dermatologicals, topical	14.69 (9.09, 19.58)
Antipsychotics	14.43 (9.38, 18.79)
Mouthwashes	13.84 (9.92, 17.14)
Phosphorus	10.43 (7.03, 13.18)
Cephalosporins	9.47 (5.89, 12.42)

Medication category
- Antimicrobials
- Blood products, modifiers, and volume expanders
- Central nervous system
- Dental and oral agents, topical
- Dermatological agents
- Gastrointestinal
- Hormones, synthetics, modifiers
- Immunological agents
- Therapeutic nutrients, and minerals, electrolytes
- Vitamins

f

Serum albumin lower than 3.5 g/dL	37.55 (27.21, 47.08)
Serum total protein lower than 6 g/dL	27.39 (21.78, 32.38)
Platelet count higher than 400 K/cmm	22.55 (18.24, 26.25)
Serum calcium lower than 8.5 mg/dL	20.31 (11.27, 28.54)
Alanine aminotransferase higher than 40 U/L	20.10 (12.48, 26.92)
Triglycerides higher than 150 mg/dL	19.90 (11.87, 27.04)
Serum potassium lower than 3.5 mmol/L	18.59 (10.38, 25.99)
High-sensitivity C reactive protein higher than 3 mg/L	16.41 (12.80, 19.40)
Total cholesterol higher than 200 mg/dL	14.88 (9.57, 19.42)
Ferritin higher than M: 388; F:252 ng/mL	14.38 (10.18, 17.93)
Low density lipoprotein higher than 130 mg/dL	11.58 (7.02, 15.41)
C reactive protein higher than 4.9 mg/L	11.34 (8.00, 14.08)
Troponin T higher than 0.4 ng/mL	5.28 (4.03, 6.03)

Test limit
- Higher than
- Lower than

Extended Data Fig. 2 | See next page for caption.

Extended Data Fig. 2 | High dimensional identification of the incident post-acute sequalae of COVID-19 in people who had been hospitalized for COVID-19. (a, d) Incident diagnoses, (b, e) Incident medication use and (c, f) Incident laboratory abnormalities. Hospitalized with seasonal influenza served as the referent category. Post-acute sequalae were ascertained from 30 days after infection until end of follow-up. (a, b, c) Beginning from the outside ring, the first ring represents hazard ratios for the post-acute sequalae of COVID-19. A higher bar indicates larger hazard ratio. Hazard ratios with point estimate larger than one and statistically significant were colored in yellow. The second ring represents excess burden per 1000 COVID-19 patients at 6-months. Color of the cell indicates value of the excess burden, where deeper shades of red indicate higher excess burden and deeper shades of blue indicate greater reduced burden. The third ring represents the baseline incident rate in the control group, where deeper shades of red indicate higher incident rate. The fourth ring represents negative log of the P value, where a higher bar indicates smaller P value and yellow bar indicate statistically significant. (d, e, f) Sequalae were selected based on hazard ratio larger than one and P value less than 6.57×10^{-5}. Excess burdens per 1000 COVID-19 patients at 6-months are presented. Within each domain, outcomes are ranked based on excess burden from high to low. Diagnoses are colored based on diagnosis group, medications are colored based on medication class, and laboratory abnormalities are colored based on higher or lower than normal range.

ACCEPTED ARTICLE IN REVIEW

Referencias

1. Wang, D. *et al*. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*, https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585 (2020).

2. Xie, Y., Bowe, B., Maddukuri, G. & Al-Aly, Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *Bmj*, https://doi.org/10.1136/bmj.m4677 (2021).

3. Long-term immunological health consequences of COVID-19. *British Society for Immunology* (2020).

4. Figueroa, J. D. *et al*. Distinguishing between direct and indirect consequences of covid-19. *Bmj* 369, m2377, https://doi.org/10.1136/bmj.m2377 (2020).

5. Townsend, E. COVID-19 policies in the UK and consequences for mental health. *Lancet Psychiatry* 7, 1014-1015, https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30457-0 (2020).

6. Knipe, D., Evans, H., Marchant, A., Gunnell, D. & John, A. Mapping population mental health concerns related to COVID-19 and the consequences of physical distancing: a Google trends analysis. *Wellcome open research* 5, 82, https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15870.2 (2020).

7. Raker, E. J., Zacher, M. & Lowe, S. R. Lessons from Hurricane Katrina for predicting the indirect health consequences of the COVID-19 pandemic. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 117, 12595-12597, https://doi.org/10.1073/pnas.2006706117 (2020).

8. Mahase, E. Covid-19: Mental health consequences of pandemic need urgent research, paper advises. *Bmj* 369, m1515, https://doi.org/10.1136/bmj.m1515 (2020).

9. Del Rio, C., Collins, L. F. & Malani, P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *Jama*, https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719 (2020).