



MANIFESTACIONS PERSISTENTS DE LA COVID-19

GUIA DE PRÀCTICA CLÍNICA

Document Versió 1.0.

Data de finalització: 15 de novembre de 2020

Direcció

Antoni Sisó Almirall

Autors (ordre alfabètic).

Pilar Brito-Zerón (Medicina Interna).
Laura Conangla Ferrín. (GdT CAMFiC Ecografia).
Belchin Kostov (Metodologia Científica i Estadística, IDIBAPS i UPC).
Anna Moragas Moreno (GdT CAMFiC Infeccions).
Manel Ramos-Casals (Malalties Autoimmunes)
Ethel Sequeira Aymar (GdT CAMFiC COCOOPSI).
Antoni Sisó Almirall (GdT CAMFiC M. Autoimmunes).

Revisors (ordre alfabètic).

Iris Alarcón Belmonte. GdT CAMFiC Salut Comunitària.
Antonieta Also Fontanet. GdT CAMFiC Salut Mental.
Joan Barrot de la Fuente. GdT CAMFiC – GEDAPS.
Josep Basora Gallisà. GdT CAMFiC Desigualtats. IDIAP Jordi Gol i Gurina.
Carles Brotons Cuixart. GdT PAPPS-semFYC.
Emili Burdoy Joaquin. GdT CAMFiC Gent Gran
Rosa Caballol Angelats, PADEICS.
Juan Josep Cabré Vila. GdT CAMFiC - GEDAPS.
Francesc Xavier Cantero Gómez. Vocal Anoia CAMFiC
Cristina Carbonell Abella. GdT CAMFiC Osteoporosis
Ricard Carrillo Muñoz. GdT CAMFiC HIV
Albert Casasa Plana. Cap d'Estudis ACEBA
Silvia Copetti Fanlo. GdT CAMFiC Cefalees
Josep M^a Cots Yago. GdT CAMFiC Infeccions
Joan Deniel Rosanas. Cap d'Estudis Catalunya Central.
Patricia Díez-Cascón. GdT CAMFiC Malalties Autoimmunes
Daniel Ferrer-Vidal Cortella. GdT CAMFiC Gestió
Josep Franch Nadal. GdT CAMFiC – GEDAPS
Gisela Galindo Ortego. Vicepresident semFYC.
Pere Guirado Vila. GdT CAMFiC EcoAP
Jordi Hoyo. GdT CAMFiC Osteoporosis
Juan José Lozano Fernández. GdT CAMFiC Tabaquisme.
Esther Limón Ramírez. GdT CAMFiC ATDOM
Carles Llor Vila. GdT CAMFiC Infeccions.
Francisco Martín Luján. GdT CAMFiC GREMPOC.
Remedios Martín Álvarez. Secretaria semFYC
Minerva Mas Heredia. GdT CAMFiC Malalties Autoimmunes
Juanjo Mascort Roca. GdT CAMFiC Digestiu.
Jordi Mestres Lucero. GdT CAMFiC Comunicació.
Juan José Montero Alia. Vicesecretari ACMCiB.
Sonia Moreno Escrivà. GdT CAMFiC Urgències
Ramon Morera Castells. GdT CAMFiC Gestió. SEDAP.
Yolanda Ortega Vila. GdT CAMFiC Vocal Docència.
Aïna Perelló Bratescu. GdT CAMFiC ATDOM.
Mireia Sans Corrales. GdT CAMFiC TiC.
Jaume Sellarès Sallàs. COMB.
Mireia Serrano Manzano. GdT CAMFiC Dermatologia.
Jordi Serrano-Pons. Fundador Universal-Doctor Project i EpidemiXs.
Mercè Solà Gonfaus. GdT CAMFiC Síndromes de Sensibilitat Central
Mònica Solanes Cabús. GdT CAMFiC Ecografia Clínica
Irene Veganzones Guanyabens. CAMFiC.
Josep M^a Vilaseca Llobet. Executive Board, WONCA-Europe.
Rosa Villafàfila Ferrero. GdT CAMFiC Malalties Respiratòries.
Ernest Vinyoles Bargalló. GdT CAMFiC HTA.

Consultor.

Antoni Trilla García.
Catedràtic de Medicina Preventiva i Salut Pública. Universitat de Barcelona

INDEX

1. INTRODUCCIÓ

2. COVID-19

2.1. Síntomes de presentació

2.2. Cronologia de la infecció

3. METODOLOGIA

4. COVID-19 PERSISTENT

4.1. Definició

4.2. Freqüència

4.2.1. *Temps de recuperació de la infecció*

4.2.2. *Temps de recuperació dels símptomes individuals*

4.3. Etiologia

5. PROTOCOL D'ATENCIÓ INTEGRAL AL PACIENT AMB COVID-19 PERSISTENT

5.1. Antecedents

5.2. Síntomes de presentació de la infecció per SARS-Cov-2

5.3. Evolució de la COVID-19

5.4. Estudis de laboratori

5.5. Exploracions complementàries

6. PROTOCOL D'ATENCIÓ ESPECÍFIC ORIENTAT AL SÍMPTOMA PERSISTENT

6.1. Fatiga persistent

6.2. Dolors articulars persistents

6.3. Dolors musculars persistents

6.4. Dolor toràcic persistent

6.5. Tos persistent

6.6. Dispnea persistent

6.7. Anòsmia/disgèusia persistents

6.8. Cefalea persistent

6.9. Síntomes digestius persistents

6.10. Altres símptomes persistents

6.11. Alteracions persistents en exploracions complementàries

7. ALTRES ESCENARIS PATOLÒGICS POST-COVID-19

7.1. Seqüeles post-COVID-19

7.2. Benestar emocional i salut mental

7.3. Manifestacions i patologies post-virals

7.3.1. *Trombosis*

7.3.2. *Pneumònia organitzativa*

7.3.3. *Perniosi (chillblains)*

7.3.4. *Encefalitis.*

7.3.5. *Síndrome de Guillain-Barré*

7.3.6. *Glomerulonefritis*

7.3.7. *Citopènies autoimmunes*

7.3.8. *Tiroiditis.*

7.3.9. *Malalties Autoimmunes Sistèmiques.*

8. SEGUIMENT DEL PACIENT AMB COVID-19 PERSISTENT

8.1. Recomanacions primera visita a AP

8.2. Definició de circuits de derivació i atenció multidisciplinària

9. LIMITACIONS

10. REPTES FUTURS

10.1. Científics

10.2. Implicacions per a l'equip d'atenció primària.

10.3. Factibilitat i implementació

11. MATERIAL DE SUPORT

11.1. Taules

11.2. Figures

11.3. Algorismes

11.4. Annex

12. REFERÈNCIES

1. INTRODUCCIÓ

El coronavirus SARS-CoV-2 es va detectar per primera vegada el desembre de 2019 a la ciutat de Wuhan (Xina) i és el setè coronavirus conegut per infectar els humans després de la identificació del virus del SARS i de la síndrome respiratòria de l'Orient Mitjà aquest segle. La manca d'immunitat prèvia al virus ha provocat un ràpid augment de pacients infectats a tot el món originant una pandèmia que ha provocat un dels majors reptes de salut que ha hagut d'afrontar la humanitat en els darrers cent anys ^{1,2}. La difusió ràpida i imprevisible a nivell mundial del SARS-CoV-2, amb una majoria de persones infectades que presenten símptomes lleus o no presenten símptomes sembla estar relacionada en els seus inicis amb casos importats dels països afectats inicialment per la infecció ³. L'estat actual d'aquesta infecció pandèmica (9 de novembre de 2020) inclou més de 50 milions de casos confirmats a tot el món i més d'un milió de morts (<https://covid19.who.int/>).

La malaltia causada pel SARS-CoV-2 (COVID-19) té un espectre clínic molt ampli. El Centre xinès per al control i prevenció de malalties va informar que de 44.500 infeccions confirmades, la majoria dels pacients infectats (80%) van experimentar una malaltia lleu (incloent pneumònia lleu o no), el 14% van desenvolupar malalties greus (amb dispnea, hipòxia i pneumònia bilateral) i un 5% va desenvolupar malaltia crítica (caracteritzada per insuficiència respiratòria greu, xoc sistèmic o insuficiència multi-òrgan) ⁴. La informació etiopatogènica de la malaltia que provoca aquest virus s'actualitza a gran velocitat. No obstant sabem que el SARS-CoV-2 té com a principal tropisme l'epiteli respiratori, on entra a les cèl·lules hostes a través del receptor de l'enzim de conversió de l'angiotensina 2 (ACE2) provocant una infecció respiratòria.

La presentació clínica més freqüent de la COVID-19 és una infecció respiratòria lleu, i amb menor freqüència una pneumònia amb febre, tos i dispnea ^{1,2}. Aproximadament el 20-30% dels pacients que han estat hospitalitzats amb pneumònia associada a COVID-19 han requerit cures intensives per al suport respiratori degut a una pneumònia bilateral que progressa fins a insuficiència respiratòria, i, en alguns casos, fins a fallida multiorgànica i mort ⁴. En aquests casos, la inflamació pulmonar extensa pot provocar una síndrome del destret respiratori agut (SRAD) ⁵, amb una limfopènia profunda, alteració de les proves hepàtiques i de coagulació, increment de les proteïnes reactants de fase aguda i una supressió d'interferó que pot activar una resposta inflamatòria aberrant que inclou la producció exagerada de citocines ⁶. Aquesta resposta hiperinflamatòria causada per una reacció excessiva al virus, potser influïda genèticament, no només contribueix a empitjorar enlloc d'accelerar la resolució de la pneumònia, sinó que també pot afavorir el desenvolupament de manifestacions extrapulmonars ⁷.

2. COVID-19

2.1. Síntomes de presentació

La presentació clínica de la infecció per SARS-CoV-2 provoca un quadre d'infecció respiratòria aguda d'aparició sobtada de qualsevol gravetat que cursa principalment amb febre, tos o sensació de manca d'aire, malaltia que s'ha anomenat COVID-19. Altres símptomes com l'odinofàgia, anòsmia, agèusia, dolors musculars, diarrees, dolor toràcic o cefalees, entre d'altres, poden ser considerats també símptomes de sospita d'infecció per SARS-CoV-2 segons criteri clínic.

No obstant, les persones completament asimptomàtiques semblen representar aproximadament el 40% al 45% de les infeccions per SARS-CoV-2 ⁸.

En la **Taula 1** es resumeixen les freqüències dels principals símptomes de la infecció aguda per SARS-CoV-2 descrits en una selecció de publicacions incloent cohorts representatives amb més de 1000 pacients ⁹⁻²², (<https://isaric.tghn.org/articles/category/coronavirus/>);(<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>)

2.2. Cronologia de la infecció

A l'hora de valorar la història natural de la simptomatologia causada per la infecció és important conèixer la durada mitjana de la infecció simptomàtica d'acord als principals estudis (**Taula 2**). La gravetat de la infecció és actualment el principal factor que influeix en aquest paràmetre, que queda estratificat d'acord a la gravetat de la infecció (i, per tant, de la necessitat d'ingrés hospitalari/UCI) (**Taula 2**):

- Pacients no hospitalitzats/cohorts generals: Durada mitjana dels símptomes de 11 dies ^{12,23}
- Pacients hospitalitzats: Durada mitjana dels símptomes de 13 a 25 dies ^{21,24-31}.

Dins dels pacients hospitalitzats, la durada de la simptomatologia s'incrementa progressivament segons la gravetat (22 dies de mitjana per als pacients hospitalitzats que varen requerir alt flux d'oxigenació, 28 dies pels ingressats a UCI) ²⁷ (**Taula 2**).

3. METODOLOGIA

3.1. Identificació del problema de salut

Un escenari clínic fins ara poc explorat a la literatura científica és el de la persistència en el temps de manifestacions clíniques, alteracions funcionals i/o biològiques i lesions orgàniques diverses setmanes després de la resolució de la infecció vírica. El 30 d'octubre del 2020, el director general de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) compareixia en roda de premsa avisant de la importància de les seqüeles a llarg termini de la COVID-19. Aquestes manifestacions persistents afecten diversos òrgans i sistemes i podrien tenir orígens etiopatogènics molt diversos incloent els mecanismes fisiopatològics del virus com de la resposta immunitària del pacient, així com del desenvolupament de la malaltia en el procés agut, les conseqüències socioeconòmiques derivades de la pandèmia, i els fàrmacs i tècniques utilitzats per la malaltia. Prèviament, s'havia descrit en la bibliografia una síndrome post-SARS caracteritzada per fatiga persistent, miàlgies difuses, astènia, depressió i alteracions de la son ³².

Un cop superada la primera onada de la pandèmia, els inputs rebuts a la CAMFiC respecte al volum creixent de pacients amb COVID-19 simptomàtics vàries setmanes després de la infecció aguda van ser nombrosos i creixents, incloent metgesses i metges afectats per la infecció. El volum d'afectats per la pandèmia i la possibilitat de viure noves onades de la infecció (com malauradament es va començar a patir a partir de setembre) varen iniciar l'interès per preparar als professionals d'AP davant d'un problema de salut important i creixent.

3.2. Creació el grup de treball

Des de la presidència de la CAMFiC, es va coordinar la posada en marxa d'un grup de treball eminentment format per professionals d'atenció primària (90%) amb el suport d'especialistes en medicina interna, malalties autoimmunitàries, infeccions i epidemiologia, i amb suport metodològic per especialistes en matemàtica i estadística.

Un cop creada la primera versió de la GPC, la intenció és eixamplar el nombre de professionals implicats (incloent especialment infermeria, rehabilitació, psicologia i psiquiatria) i comptar amb la participació de pacients afectats, en un document que té un caràcter eminentment científic.

3.3. Cerca de la evidència

No hi ha recomanacions ni guies de pràctica clínica basades en l'evidència per al maneig de la COVID-19 persistent ^{33,34}. Per tant, hem utilitzat un enfocament pragmàtic basat en els pocs estudis publicats sobre SARS-Cov-2, editorials i opinions d'experts, notes de premsa, i l'experiència clínica dels autors.

Les fonts acadèmiques s'han identificat mitjançant una cerca sistemàtica de la base de dades PubMed fins al 1 d'octubre de 2020 amb el terme principal "COVID-19", en combinació amb els termes secundaris "chronic", "persistent", "long-term", "recovery time" and "post-viral", juntament amb cerques específiques per cadascun dels símptomes individuals inclosos en aquesta guia.

4. COVID-19 PERSISTENT: Definicions, freqüència i etiologia

Insistent en l'abordatge pragmàtic de la present guia, la principal aproximació es centrarà en aquelles manifestacions causades per la infecció aguda que es poden qualificar com a persistents, és a dir, la seva durada és molt superior a la descrita en la majoria de persones infectades pel virus i no es troba aparentment una causa mèdica que justifiqui aquesta persistència. Quedarien fora d'aquest concepte l'empitjorament o reaparició d'aquelles manifestacions ja presents abans de la infecció, les derivades com a conseqüència mèdicament raonable de seqüeles físiques o psíquiques atribuïbles a la infecció, i manifestacions paradoxals no presents a l'inici i que apareixen un cop curada la infecció (veure apartat següent).

4.1. Definició

En absència de definicions validades i acceptades per la comunitat científica a nivell internacional, l'enfoc essencial serà pragmàtic i als efectes d'aquesta guia s'utilitzaran les definicions respecte a les manifestacions clíniques que poden aparèixer després de patir la COVID-19 representades gràficament en la **Figura 1**.

Per poder aplicar el terme **COVID-19 persistent** es recomana aplicar els següents criteris d'inclusió i exclusió de la **Taula 3**.

4.2. Freqüència

La manca d'una definició acceptada a nivell científic, juntament amb l'escassa evidència científica disponible actualment i la seva gran heterogeneïtat metodològica, fan molt difícil un enfoc basat en la millor evidència científica. El primer aspecte essencial a abordar és la freqüència de la COVID-persistent. Diversos estudis amb una metodologia heterogènia han suggerit algunes xifres. Alguns estudis suggereix que al voltant del 10% dels pacients amb COVID-19 podrien presentar simptomatologia relacionada més enllà de les tres setmanes i una proporció menor durant mesos ^{33,34}. Un estudi recent dels Estats Units va trobar que només el 65% de les persones havien tornat al seu nivell de salut anterior 14-21 dies després d'una prova positiva ³⁵, mentre que un estudi realitzat a Regne Unit es va veure que el COVID persistent era aproximadament dues vegades més comú en dones que en homes i la mitjana d'edat era de 45 anys (<https://institute.global/policy/long-covid-reviewing-science-and-assessing-risk>).

Per a poder fer una aproximació al problema el més objectiva possible, hem analitzat la bibliografia existent respecte al temps de recuperació de la infecció, tant global com individualitzat pels principals símptomes.

4.2.1. Temps de recuperació de la infecció

Un primer aspecte objectiu a valorar és l'anàlisi dels estudis que hagin ofert dades respecte al temps de recuperació mitjà de la COVID-19, estudis realitzats principalment en població hospitalitzada (**Taula 2**). Novament és obligat destacar la gran heterogeneïtat en el disseny dels estudis, la població avaluada i la manca d'estandardització en la definició del terme "temps de recuperació" (*recovery time*), ja que en la metodologia dels estudis no es contempla diferenciar entre símptomes persistents i símptomes previs agreujats o símptomes derivats de les seqüeles típiques d'haver patit una pneumònia bilateral greu. El % de persones recuperades a les 2 setmanes del diagnòstic oscil·la entre el 30 i el 52% ²⁷⁻²⁹, mentre que a les 4 setmanes sol ser de quasi el 80% en pacients hospitalitzats que no requereixen oxigen i del 40% o inferior en els pacients que requereixen al flux d'oxigenació o UCI ^{27,36}. No hem localitzat encara estudis

publicats amb la taxa de recuperació en pacients ambulatoris, però tenint en compte la durada mitjana de símptomes i el IQR (**Taula 2**), és molt probable que sigui superior al 80-90%.

Per tant, la majoria de dades disponibles fins ara suggereixen que un 10-20% de pacients amb COVID-19 podrien presentar encara símptomes de la infecció 4 setmanes després del diagnòstic. L'estudi més ampli fet fins ara en població general amb COVID-19 i que mitjançant una APP va avaluar els símptomes en més de 4,000 persones aporta una xifra del 13.3% a les 4 setmanes, 4.5% a les 8 setmanes i 2.3% a les 12 setmanes ²³.

4.2.2. Temps de recuperació dels símptomes individuals

Per altra part, és també important avaluar si existeixen dades sobre la persistència del símptomes individuals a partir de les 4 setmanes d'inici de la infecció. La **Taula 4** resumeix les dades localitzades en els principals estudis ^{23,35,37-44}. Malauradament es segueix constatant la gran heterogeneïtat en el disseny dels estudis, la població avaluada (no seleccionada, o estudiada específicament en una determinada especialitat o patologia), la recollida dels símptomes (mitjançant autoreferència del propi pacient, o avaluació mèdica amb o sense exploracions) i la manca d'estandardització en la definició dels símptomes persistents, ja que es poden incloure símptomes previs agreujats o símptomes derivats de les seqüeles típiques d'haver patit una pneumònia bilateral greu.

4.3. Etiologia

No se sap per què la recuperació global de la infecció o d'algun dels seus símptomes s'allarga en algunes persones. S'ha plantejat com a possibles hipòtesis la virèmia persistent a causa d'una resposta d'anticossos dèbil o absent, recaigudes o reinfeccions, reaccions inflamatòries i altres reaccions immunes, pèrdua de forma física o estrès postraumàtic. Les principals seqüeles observades en altres coronavirus (SARS, MERS) amb un clar paral·lelisme fisiopatològic amb el SARS-Cov-2 són molt similars, principalment de tipus respiratori, musculo-esquelètiques i neuropsiquiàtriques ^{33,34}. També, s'han de considerar els efectes per la salut de les hospitalitzacions perllongades, especialment l'ingrés en Unitats de Cures Intensives, i les implicacions respecte a discapacitat funcional a llarg termini, tant a nivell pulmonar com extra-pulmonar ⁴⁵.

5. PROTOCOL D'ATENCIÓ INTEGRAL AL PACIENT AMB COVID-19 PERSISTENT

L'enfocament pragmàtic de l'atenció al pacient amb COVID-19 persistent en l'àmbit de l'atenció primària (AP) es pot desglossar en dues aproximacions diagnòstiques diferenciades però complementàries, seguint el model que s'aplica a altres patologies que poden presentar-se de forma mono- o multi-simptomàtica: una avaluació integral que cobreixi la totalitat sindròmica de la patologia, i una avaluació específica de cada un dels símptomes persistents.

De forma general, es recomana aplicar el protocol d'atenció integral en la primera visita a l'AP de la persona amb sospita de COVID-19 persistent, ja que permet una avaluació sistèmica i sindròmica de l'extensa expressió simptomàtica que molts pacients poden presentar.

5.1. Antecedents

És important tenir presents els principals antecedents del pacient, és una informació que pot tenir la seva rellevància alhora d'analitzar determinats símptomes persistents.

El metge/metgessa d'AP es precisament el professional amb la informació més àmplia, transversal i longitudinal respecte a l'estat de salut d'una persona previ a la infecció.

5.2. Símptomes de presentació de la infecció per SARS-Cov-2

Per fer la valoració dels símptomes de presentació de la infecció per SARS-Cov-2, pot ser de molta utilitat la recollida sistemàtica de símptomes de forma tabulada, incloent un EVA (0-10) respecte a la intensitat de cada símptoma (Taula 1).

És imprescindible recollir la data d'inici de símptomes de la COVID-19 i de la confirmació diagnòstica de la infecció per SARS-Cov-2 (data i prova microbiològica).

5.3. Evolució de la COVID-19

Recollir si la infecció va requerir ingress hospitalari, i en aquest cas, recollir dades com la data d'ingrés i d'alta, el requeriment màxim d'O₂, estada a UCI i durada, i les complicacions durant l'ingrés.

5.4. Estudis de laboratori

En la primera visita a AP recomanem la realització dels següents estudis, sempre segons el criteri mèdic i individualitzat de cada pacient:

- Hemograma
- Proteïna C reactiva, VSG i ferritina.
- Pèptids natriurètics i dímer-D (en cas de disponibilitat)
- Funcions hepàtica i renal, àcid úric, proteïnograma.
- Enzims musculars.
- Perfil nutricional: proteïnes totals, albúmina, ferritina, vitamina B12, Vitamina D.
- Hormones tiroïdals.

5.5. Exploracions complementàries

A tot pacient amb COVID-19 persistent es fa necessària l'avaluació del parènquima pulmonar amb la realització d'una radiografia de tòrax en almenys les dues projeccions convencionals. La radiografia permet una valoració àgil general i és habitualment accessible de forma urgent. Caldrà descartar la presència d'infiltrats intersticials, condensacions i opacitats, ocupació de sins costo-frènics, signes de redistribució i cardiomegalia radiològica. Per als pacients que no van ser

ingressats a cures intensives, les directrius de la *British Thoracic Society* sobre el seguiment de pacients COVID-19 que han tingut una malaltia respiratòria significativa proposen un seguiment comunitari amb una radiografia de tòrax a les 12 setmanes i derivació a Pneumologia de les persones amb símptomes progressius, persistents, o de nova aparició.

No obstant això, la principal exploració complementària que recomanem en l'àmbit de l'AP és la realització d'una ecografia toràcica sempre que sigui possible. És una prova molt útil per avaluar pneumònies i complicacions derivades (com ha demostrat en l'àmbit hospitalari) ⁴⁶, i que resulta ser també de gran utilitat en el diagnòstic diferencial. Pot realitzar-se a la consulta ambulatoria, a domicili, o en residències geriàtriques, de manera que és útil no tan sols en el diagnòstic, sinó també en el posterior seguiment i monitorització. L'ecografia toràcica estarà alterada en els casos en que hi hagi afectació pulmonar perifèrica; malaltia intersticial pulmonar (focal o difusa), condensacions amb contacte pleural (ja siguin pneumòniques o tromboembòliques), pneumotòrax, i vessament pleural. És una tècnica accessible que pot ser d'utilitat tant en la primera visita com a suport en el seguiment.

La resta d'exploracions complementàries vindran determinades en funció del símptoma/símptomes que pugui presentar cada pacient, i que es valoraran de forma específica d'acord al següent apartat (**Taula 5**).

6. PROTOCOL D'ATENCIÓ ESPECÍFIC ORIENTAT AL SÍMPTOMA PERSISTENT

L'avaluació clínica del pacient COVID-19 amb símptoma persistent ha de seguir principis similars als de la pràctica clínica habitual que es segueix respecte a aquest símptoma en l'àmbit de l'AP: una anamnesi acurada, tenint en compte la història clínica passada i un examen físic orientat al símptoma que refereix la persona.

6.1. FATIGA PERSISTENT

a) Freqüència i característiques

La fatiga és un dels símptomes extrarrespiratoris més freqüents de la infecció aguda per SARS-Cov-2, descrita en el 41.4% dels pacients inclosos en les cohorts publicades més nombroses (**Taula 1**).

Respecte a la fatiga persistent, les dades publicades en dos estudis suggereixen una freqüència del 35-53% a les 4-8 setmanes post-infecció, i del 16% a les 12 setmanes post-infecció ^{35,37,39}.

La naturalesa profunda i perllongada de la fatiga en alguns pacients amb COVID-19 comparteix característiques amb la síndrome de fatiga crònica (SFC) descrita després d'altres infeccions, incloses el SARS, MERS i pneumònia adquirida a la comunitat ^{32,33}. Fins el moment actual no s'han descrit característiques específiques de la fatiga persistent associada a la COVID-19 respecte a altres quadres de fatiga persistent.

b) Història clínica.

De forma específica, s'aconsella registrar les següents dades:

- Data d'inici de la fatiga i anamnesi dirigida a la fatiga: símptomes i signes acompanyants, factors psicosocials i emocionals concomitants, fàrmacs relacionats, abús de substàncies, trastorns del son, exposició a tòxics.
- Malalties prèvies a la infecció per COVID-19 que puguin estar associades a fatiga crònica (SFC, FM i altres síndromes de sensibilització central, malalties infeccioses cròniques).
- Seqüeles òrgan-específiques derivades d'una infecció per COVID-19 greu que va requerir ingrés hospitalari i que poden provocar fatiga (seqüeles pulmonars, cardiovasculars, renals)
- Altres símptomes actuals coexistents amb la fatiga

c) Exploracions.

- Saturació d'O₂
- Hemograma amb VSG i PCR.
- Electrolits: sodi, potassi, clorur, bicarbonat, calci, fosfat
- Bioquímica amb estudi hepàtic, renal i muscular
- Funció tiroïdal: TSH, T4 lliure.
- Perfil nutricional: proteïnes totals, albúmina, ferritina, vitamina B12, Vitamina D.
- Proteïnograma.
- Nivells de cortisol en plasma.
- Espirometria (en condicions de seguretat)

d) Procés diagnòstic: **Algorisme 1**

d1. Descartar causes de fatiga crònica pre-existents a la infecció

- En aquest cas, s'orientaria com a agreujament de patologia prèvia.
- Interconsulta a l'equip/equips al càrrec de la patologia prèvia.

d2. Descartar seqüeles òrgan-específiques d'una infecció greu per COVID-19

- En aquest cas, interconsulta a l'especialitat corresponent (insuficiència respiratòria crònica, insuficiència cardíaca crònica, insuficiència renal crònica...)

d3. Descartar altres causes de fatiga en l'àmbit de l'AP amb l'anamnesi, exploració física i exploracions complementàries

- Aplicar els protocols de diagnòstic i maneig en AP corresponents i descartar patologia orgànica de forma raonable.

d4. Aplicar criteris classificatoris de síndrome de fatiga crònica

- Descartat tot l'anterior, s'ha d'avaluar l'existència d'una síndrome de fatiga crònica (SFC) **(Taula 6)**.
- En cas de compliment de criteris, assolir el diagnòstic de SFC associat a COVID-19 i aplicar l'algorisme corresponent respecte a la derivació a la unitat multidisciplinària corresponent.

d5. Descartats tots els processos anteriors

- Avaluar la pèrdua de condició física relacionada amb la pandèmia, i factors psicològics especialment en casos inferiors a 6 mesos d'evolució.
- Seguiment a AP.

6.2. DOLORS ARTICULARS PERSISTENTS

a) Freqüència i característiques

Els pacients amb infecció aguda per SARS-Cov-2 poden presentar artràlgies (7.5%, **Taula 1**), que es defineixen com dolor en una o vàries articulacions sense evidència de dades inflamatòries (edema, dolor i calor articulars), fet que les diferencia de les artritis. En ocasions s'acompanyen de dolors musculars que el pacient difícilment pot localitzar (artromiàlgies, dolor músculo-esquelètic).

Respecte als dolors articulars persistents, la freqüència és variable, entre el 10 i el 27% a les 4-8 setmanes post-infecció ^{35,37,38} (**Taula 4**).

b) Història clínica i exploració física.

De forma específica, s'aconsella recollir les següents dades:

- Data d'inici dels dolors articulars, tipus de dolor (nociceptiu, neuropàtic o mixte), localització, durada, modificació amb exercici/repòs (factors que l'alleugen, empitjoren o desencadenen), resposta a l'analgèsia.
- Malalties prèvies a la infecció per COVID-19 que puguin estar associades amb dolors articulars (SFC, FM i altres síndromes de sensibilització central, malalties degeneratives o reumàtiques, autoimmunitàries,...)
- Altres símptomes actuals coexistents amb les artràlgies (especialment fatiga crònica)

c) Exploracions.

- Hemograma amb VSG i PCR.
- Bioquímica amb estudi hepàtic, renal i muscular, àcid úric
- Funció tiroïdal: TSH, T4 lliure.
- Perfil nutricional (proteïnes totals i albúmina)
- Proteïnograma, factor reumatoide
- Autoanticossos (anticossos anti-nuclears -ANA-), factor reumatoide, nivells de complement C3 i C4
- Ecografia articular si es sospita inflamació articular (si no està disponible, radiologia simple). Pot ser d'utilitat per monitoritzar la inflamació (sinovitis i entesitis) i el dany articular perifèric, tot i que no disposem de dades suficients per recomanar un sistema concret d'avaluació ecogràfica ni tampoc la seva periodicitat ⁴⁷.

d) Procés diagnòstic: **Algorisme 2**

d1. Descartar causes d'afectació articular pre-existents a la infecció

- En aquest cas, s'orientaria com a agreujament de dolor crònic de patologia prèvia.
- Caldria valorar realitzar una interconsulta a l'equip/equips consultors de la patologia prèvia.

d2. Descartar altres causes de dolors articulars en l'àmbit de l'AP amb l'anamnesi, exploració física i exploracions complementàries

- Aplicar els protocols de diagnòstic i maneig en AP corresponents,
- Realitzar ecografia articular si es considera necessari

d3. Descartar artritis post-COVID-19

- Descartades les causes anteriors, i en cas de detectar dades inflamatòries a l'exploració física/ecogràfica, s'ha de descartar artritis post-COVID-19. S'han reportat casos aïllats (menys de 10 casos fins ara), afectant homes amb una edat mitjana de 54 anys, que inclou una varietat de presentacions articulars (poliartritis simètrica, monoartritis, entesitis, artritis psoriàsica), i que apareixen principalment un cop resolta la infecció. En aquests casos, realitzar interconsulta al servei de Reumatologia.
- Si hi ha altres dades suggestives de lupus (serositis, lesions cutànies, citopènies, complement baix, ANA+), realitzar interconsulta al servei de Malalties Autoimmunes

d4. Aplicar criteris classificatoris de dolor crònic generalitzat/fibromiàlgia

- Descartat tot l'anterior, s'ha d'avaluar el compliment de criteris de dolor crònic generalitzat (DCG) (**Taula 7**).
- Actualment no se sap si la COVID-19 provocarà un augment de la prevalença del DCG en la població en general, però diversos factors epidemiològics i socioeconòmics, factors individuals com l'angoixa, l'insomni, la reducció de l'activitat física, i canvis en la dieta i estil de vida en relació al confinament han estat implicats també en l'etiopatogènia del DCG ^{33,34}. La fatiga crònica sovint es relaciona amb un dolor generalitzat i per tant també s'ha de descartar com a procés concomitant (veure apartat anterior).
- Els pacients amb fibromiàlgia compleixen els criteris classificatoris de DCG i, per tant, en tot pacient amb DCG s'ha d'avaluar també el compliment de criteris de FM (**Taula 8**)
- En cas de compliment de criteris, assolir el diagnòstic de DCG i/o FM associat a COVID-19 i derivar a la Unitat de Dolor o al servei de Reumatologia corresponent, segons disponibilitat o proximitat territorial.

d5. Descartats tots els processos anteriors

- Avaluar la pèrdua de condició física relacionada amb la pandèmia i factors psicològics, especialment en casos inferiors a 3 mesos d'evolució.
- Seguiment a AP.

6.3. DOLORS MUSCULARS PERSISTENTS

a) Freqüència i característiques

Els dolors musculars o miàlgies són una causa freqüent de consulta mèdica. Poden afectar a un o diversos músculs del cos i en la majoria dels casos tenen un caràcter benigne i autolimitat. També s'hi poden involucrar lligaments, tendons i fàscies. Les causes que els provoquen són molt diverses.

En les grans sèries, les miàlgies formen part de la infecció aguda per SARS-Cov-2 en un 20% dels casos (**Taula 1**).

Respecte als dolors musculars persistents, només l'estudi de Carfi et al ³⁷, reporta que el símptoma es va mantenir en un 6% dels casos a les 8 setmanes des del diagnòstic de la infecció.

b) Història clínica.

De forma específica, s'aconsella registrar les següents dades:

- Data d'inici dels dolors musculars, localització, durada, modificació amb exercici/repòs, factors que els alleugen/empitjoren-desencadenen, resposta a analgèsia.
- Etiologies prèvies a la infecció per COVID-19 que puguin estar associades amb dolors musculars (**Taula 9**).
- Altres símptomes actuals coexistents amb les miàlgies (especialment fatiga i dolor generalitzat crònic).

c) Exploracions.

- Hemograma amb VSG i PCR.
- Bioquímica amb estudi hepàtic, renal.
- Funció tiroïdal: TSH, T4 lliure.
- Perfil nutricional.
- Proteïnograma.
- Estudi analític enzims musculars (CK, aldolasa, LDH).
- Anticossos antinuclears (ANA), factor reumatoide.

d) Procés diagnòstic: **Algorisme 3**

d1. Descartar causes d'afectació muscular pre-existents a la infecció

- En aquest cas, s'orientaria com a agreujament de patologia muscular prèvia.
- Interconsulta si cal a l'equip/equips consultor de la patologia prèvia.

d2. Descartar seqüeles d'una infecció greu per COVID-19

- Considerar la debilitat i atròfia muscular en relació a l'enllitament perllongat per hospitalització o UCI.

d3. Descartar altres causes de dolors musculars en l'àmbit de l'AP amb l'anamnesi, exploració física i exploracions complementàries

- Aplicar els protocols de diagnòstic i maneig en AP corresponents (**Taula 9**).

d4. Descartar inflamació muscular relacionada amb COVID-19

- La freqüència de nivells elevats de CK en la infecció aguda per COVID-19 és aproximadament del 10%. No hi ha dades sobre la freqüència tardana o la seva

persistència. Una revisió dels casos aïllats de pacients amb COVID-19 que presentaren miositis/rabdomiòlisi va mostrar que la majoria dels casos es van produir en homes adults que presentaven miàlgies (en alguns casos, greus) que apareixen principalment durant la primera setmana d'infecció per COVID-19, amb nivells de CK superior a 10.000 U/L i deteriorament renal.

- En cas de confirmar inflamació muscular a l'analítica, remetre a Unitat de Malalties Autoimmunes/Musculars de referència.
- En cas de sospita de rabdomiòlisi (CK > 10.000 U/L, deteriorament funció renal), remetre a Urgències.

d5. Descartats els processos anteriors

- Valorar la pèrdua de condició física relacionada amb el confinament per la pandèmia i factors psicològics. Valorar suport de fisioteràpia.
- Seguiment a AP.

6.4. DOLOR TORÀCIC PERSISTENT

a) Freqüència i característiques

Es defineix com a dolor toràcic qualsevol sensació àlgida localitzada entre el diafragma i la base de coll. El dolor toràcic és freqüent en la infecció aguda per SARS-Cov-2, fins a un 13% de casos (**Taula 1**).

Respecte al dolor toràcic persistent, les dades publicades en els dos únics estudis específics de COVID-19 persistent indiquen una freqüència del 20-22% a les 4-8 setmanes post-diagnòstic^{35,37}. No hi ha estudis científics específics sobre les característiques del dolor toràcic persistent en la COVID-19. En la nostra experiència clínica, un percentatge significatiu de pacients refereixen un dolor centretoràcic alt, símptoma descrit en una gran enquesta dirigida per pacients com a “cremada pulmonar”, una mena de sensació de cremor al pit, tensió i una certa dificultat per respirar que refereixen els pacients especialment després de tos seca (Lambert, N. J. & Survivor Corps. COVID-19 “Long Hauler” Symptoms Survey Report. Indiana University School of Medicine; 2020, <https://www.wsha.org/for-patients/coronavirus/>).

b) Història clínica.

De forma específica, es recolliran les següents dades:

- Data d'inici del dolor toràcic, localització, durada, desencadenants, modificació amb exercici/repòs, simptomatologia acompanyant, antecedent traumàtic o caiguda.
- Seqüeles òrgan-específiques derivades d'una infecció per COVID-19 greu que va requerir ingrés hospitalari i que poden provocar dolor toràcic (seqüeles pulmonars i pleurals, cardiovasculars, pericardi...). Considerar també causes iatrogèniques del dolor, relacionades amb maniobres invasives (drenatge pleural o pericàrdic, pleurodesi o talcatge, biòpsia pulmonar...).
- Altres símptomes actuals coexistents amb el dolor toràcic, especialment aquells indicadors d'una patologia de potencial risc vital (**Taula 10**)

c) Exploracions.

- Hemograma amb VSG i PCR.
- Bioquímica amb estudi hepàtic renal
- Determinació de D-dímer, troponines i CPK- MB (segons disponibilitat)
- Funció tiroide: TSH, T4 lliure.
- Saturació d'O₂
- EKG
- Rx de tòrax
- Ecografia toràcica
- Espirometria (en condicions de seguretat)
- A valorar TC toràcica.

d) Procés diagnòstic: **Algorisme 4**

d1. Descartar causes de dolor toràcic pre-existents a la infecció

- En aquest cas, s'orientaria com a agreujament de patologia toràcica prèvia.
- Interconsulta a l'equip/equips al càrrec de la patologia prèvia, que generalment serà cardiologia.

d2. Descartar seqüeles òrgan-específiques d'una infecció greu per COVID-19

La COVID-19 pot produir en casos greus afectacions en òrgans vitals que poden ocasionar dolor toràcic (veure apartat 7.1).

- Seqüeles pulmonars post-pneumònia.
- Afectació pleural
- Miocarditis
- Vessament pericàrdic

També és important avaluar el dolor toràcic d'origen múscul-esquelètic (fissura costal, esquinç muscular...) especialment en pacients amb tos crònica persistent acompanyant.

d3. Descartar altres causes de dolor toràcic en l'àmbit de l'AP amb l'anamnesi, exploració física i exploracions complementàries

- Aplicar els protocols de diagnòstic i maneig en AP corresponents.
- Especial atenció a símptomes i/o signes acompanyants indicadors d'una patologia de potencial risc vital: en aquest cas remetre a Urgències (**Taula 10**).
- L'ecografia toràcica s'ha mostrat útil en el diagnòstic diferencial del dolor pleurític, a l'hora de distingir-ne l'origen en la paret toràcica o en la superfície pulmonar ⁴⁸.

d4. Descartats els processos anteriors

- En pacients que presentin símptomes compatibles amb el síndrome de cremada respiratòria amb totes les exploracions sense alteracions, s'ha plantejat com a hipòtesi la implicació del tracte respiratori extrapulmonar (inflamació crònica a tràquea, bronquis i/o bronquíols).
- En aquests casos, es pot iniciar un seguiment a AP amb tractament conservador, i en casos de cronicitat (durada > 3 mesos), fer derivació a ORL/Pneumologia.

6.5. TOS PERSISTENT

a) Freqüència i característiques

La tos crònica es defineix com aquella que persisteix més de 4 setmanes (segons la SEPAR i les societats nordamericana i australiana de pneumologia) o 8 setmanes (segons la British Thoracic Society).

La tos és un del símptomes més freqüents en la infecció aguda per SARS-Cov-2 en prop dels 90% de casos (**Taula 1**).

Respecte a la tos persistent, les dades publicades (**Taula 4**) reporten que la tos es va mantenir en un 40% de pacients entrevistats entre 2-3 setmanes després de la confirmació de la infecció³⁵, en un 15% dels casos després d'un seguiment mitjà de 2 mesos³⁷ i en un 2% a les 12 setmanes³⁹.

No hi ha estudis científics específics sobre les característiques de la tos persistent en la COVID-19. No obstant, sembla raonable classificar-la inicialment com a tos crònica postinfecciosa. Nombroses publicacions suggereixen que la majoria de casos que es relacionen amb infeccions de les vies respiratòries superiors es resolen en un període no major de 3 setmanes, especialment en gent jove sense patologies prèvies. No s'ha demostrat que la persistència de la tos s'associï a episodis de broncoespasme lleu o d'hiperreactivitat bronquial.

b) Història clínica.

De forma específica, es recolliran les següents dades:

- Data d'inici de la tos i característiques: majoritàriament es tracta d'una tos seca, irritativa, poc productiva. En cas de tos productiva caldrà investigar sobre les característiques de l'espüt.
- Seqüeles òrgan-específiques derivades d'una infecció per COVID-19 greu que va requerir ingrés hospitalari i que poden provocar tos crònica (seqüeles pulmonars i pleurals, cardiovasculars, pericardi...).
- Seqüeles per iatrogènia relacionades amb maniobres invasives; post-intubació oro-traqueal, post-traqueostomia.
- Altres símptomes actuals coexistents amb la tos, especialment febre de nova aparició i dispnea, i altres símptomes d'alarma (**Taula 11**)

c) Exploracions.

- Hemograma amb VSG i PCR.
- Bioquímica hepàtica i renal
- Funció tiroide: TSH, T4 lliure.
- Saturació d'oxigen
- EKG
- Rx de tòrax
- Ecografia toràcica
- Espirometria (en condicions de seguretat)

d) Procés diagnòstic: **Algorisme 5**

d1. Descartar causes de tos pre-existents a la infecció

- En aquest cas, s'orientaria com a agreujament de la tos prèvia (tabaquisme, bronquitis crònica, asma, reflux gastroesofàgic, bronquièctasis, tuberculosi, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, emfisema, sarcoïdosis, patologia esofàgica, cardíaca, fàrmacs...)
- Derivar a l'equip/equips al càrrec de la patologia prèvia, generalment el servei de pneumologia.

d2. Descartar seqüeles òrgan-específiques d'una infecció greu per COVID-19

- La COVID-19 pot produir en casos greus afectacions en òrgans vitals que poden ocasionar tos crònica, principalment seqüeles pulmonars (afectació intersticial residual post-pneumònia, afectació pleural i insuficiència cardíaca).
- Els pacients que han sofert lesió pulmonar en el context de la COVID-19 presenten diferents patrons intersticials com àrees de pneumònia organitzativa (amb o sense fibrina), o pneumònia intersticial inespecífica, i més endavant i amb menys freqüència, signes de fibrosis pulmonar (engruiximent septal i bronquioloectàsies de tracció, pèrdua de volum pulmonar, bandes fibròtiques i rarament panalització).
- En aquests pacients amb afectació fibròtica, es farà necessari un seguiment a més llarg termini donat el risc de deteriorament a malaltia pulmonar intersticial fibrosant progressiva (veure següent apartat; dispnea). Al llarg del seguiment podria aparèixer expectoració i clínica bronquial persistent, motiu pel qual caldria descartar la presència de bronquièctasis.
- Per a la valoració de l'interstici pulmonar com també de la possible presència de bronquièctasis la tècnica d'elecció és la tomografia axial computeritzada pulmonar d'alta resolució, si bé l'ecografia ha demostrat ser una tècnica útil, innòcua i accessible en la seva aplicació a AP ⁴⁹.

d3. Descartar altres causes de tos en l'àmbit de l'AP amb l'anamnesi, exploració física i exploracions complementàries

- Aplicar els protocols de diagnòstic i maneig en AP respecte al diagnòstic establert.
- Especial atenció a símptomes i/o signes acompanyants indicadors d'una patologia de potencial risc vital (**Taula 11**), en aquest cas remetre a Urgències o a l'especialista corresponent segons el diagnòstic de sospita.
- Les principals malalties a descartar es resumeixen en la **Taula 12**.

d4. Descartats els processos anteriors

- Es pot iniciar un seguiment a AP amb tractament conservador,
- En casos de cronicitat (durada > 3 mesos), valorar una interconsulta a ORL o a Pneumologia en el cas d'associar-se a una limitació de flux aeri d'intensitat moderada a severa.

6.6. DISPNEA PERSISTENT

a) Freqüència i característiques

Sensació de manca d'aire, de dificultat per respirar correctament. En ocasions es confon amb fatiga perquè és un símptoma que pot ser de difícil descripció depenent de la condició sociocultural del pacient. La dispnea és un dels símptomes més freqüents en la infecció aguda per SARS-Cov-2 en el 43.1% de casos (**Taula 1**).

Respecte a la dispnea persistent, les dades publicades són força variables a les 4-8 setmanes oscil·lant entre un 8% i un 43%^{35,37,38}, amb un 14% a les 12 setmanes³⁹ (**Taula 4**).

b) Història clínica.

De forma específica, es recolliran les següents dades:

- Data d'inici de la dispnea. Important determinar si és d'inici agut (nou) o el símptoma persisteix des de l'inici de la infecció. Tanmateix, és important avaluar l'associació amb l'increment de la demanda física o si apareix en repòs, i especialment la seva eventual associació amb altres símptomes com el dolor toràcic. Seria recomanable administrar l'escala modificada de la dispnea MRC.
- Seqüeles òrgan-específiques derivades d'una infecció per COVID-19 greu que va requerir ingrés hospitalari i que poden provocar dispnea (seqüeles pulmonars i pleurals, cardiovasculars, pericardi...).
- Maniobres i tècniques invasives realitzades durant l'episodi agut i que puguin haver estat una causa iatrogènica de dispnea secundària.
- L'exploració física ha d'incloure com a mínim una valoració de l'orofaringe, auscultació cardio-respiratòria, i avaluació de signes d'insuficiència cardíaca (edemes mal·leolars, ingurgitació jugular, reflux hepato-jugular, etc).
- Altres símptomes actuals coexistents amb la dispnea, especialment febre de nova aparició

c) Exploracions.

- Hemograma amb VSG i PCR.
- Bioquímica amb estudi hepàtic, renal
- Determinació de D-dímer, troponines i CPK- MB, peptíds natriurètics (segons disponibilitat).
- El test de la marxa de 6 minuts (*6 minute walking test* o 6MWT) pot aportar informació addicional.
- Saturació d'oxigen.
- Gasometria (en cas de saturació d'oxigen basal persistentment disminuïda sense causa prèvia coneguda).
- EKG
- Rx de tòrax (si és possible, ecografia toràcica)
- Espirometria amb prova broncodilatadora en condicions de seguretat
- TC toràcica

d) Procés diagnòstic: **Algorisme 6**

d1. Descartar causes de dispnea pre-existents a la infecció

- En aquest cas, s'orientaria com a agreujament de patologia prèvia.

- Derivar si cal a l'equip/equips al càrrec de la patologia prèvia.

d2. Descartar seqüeles òrgan-específiques d'una infecció greu per COVID-19

- La COVID-19 pot produir en casos greus afectacions en òrgans vitals que poden ocasionar dispnea crònica (afectació intersticial residual post-pneumònia, afectació pleural, tromboembolisme pulmonar, insuficiència cardíaca). Les proves d'imatge podran contribuir a confirmar aquestes seqüeles. A tots els pacients amb dispnea persistent post-COVID és recomanable la realització d'una tomografia axial computeritzada (TAC o angioTAC), així com proves funcionals respiratòries (espirometria simple i capacitat de difusió del monòxid de carboni -DLCO-).
- En els pacients que han presentat quadres d'infecció greu amb dispnea post-COVID persistent, és recomanable la realització de rehabilitació respiratòria, així com avaluar els requeriments d'oxigen de cara a determinar la necessitat d'oxigenoteràpia crònica domiciliària.

En tots aquests casos, es recomana derivar a l'especialitat corresponent.

Especial atenció a l'aparició sobtada de dispnea aguda, en la que s'ha de descartar:

- Sobreinfeccions respiratòries
- TEP (especialment en els pacients amb antecedents d'hospitalització i gravetat); (veure apartat 7.3.1)
- Pneumònia organitzativa: el desenvolupament tardà de nous símptomes i opacitats respiratòries (> 2 setmanes després dels primers símptomes de COVID-19), especialment si no s'han detectat en estudis anteriors de TC, pot suggerir un desenvolupament post-viral d'una pneumònia organitzativa (ja descrit en pacients amb infecció per influència).
- Insuficiència cardíaca post-COVID-19
- En principi, l'aparició sobtada de dispnea sol ser un símptoma que requereix atenció urgent, especialment si està associada a la presència de símptomes d'alarma (**Taula 13**)

d3. Descartar altres causes de dispnea en l'àmbit de l'AP amb l'anamnesi, exploració física i exploracions complementàries

- Aplicar els protocols de diagnòstic i maneig en AP respecte al diagnòstic establert. En aquest sentit, la principal causa de la dispnea a la pràctica habitual és la patologia cardiopulmonar més freqüent (asma, MPOC, bronquitis, enfisema, ICC, arrítmies, cardiopatia isquèmica, valvulopaties), però hi ha altres entitats que poden originar aquest símptoma (tumors, malalties intersticials, pleurals, anomalies de caixa toràcica, obesitat, anèmia, RGE, patologia tiroïdal...).
- Considerar que en una gran part de casos l'origen serà multifactorial (50%).

d4. Descartats els processos anteriors

- Els pacients que presentin símptomes compatibles amb el síndrome de cremada respiratòria amb totes les exploracions sense alteracions poden referir també dispnea persistent, habitualment de localització alta (dispnea al parlar) i sense relació amb esforços físics importants; en aquests casos s'ha plantejat com a hipòtesi la implicació

del tracte respiratori extrapulmonar (inflamació crònica a tràquea, bronquis i/o bronquíols).

- En aquests casos, es pot iniciar un seguiment a AP amb tractament conservador, i en casos de cronicitat (durada > 3 mesos), fer derivació a ORL/PNM per estudis funcionals respiratoris addicionals (volums, difusió, pressions...), gasometria, ecocardiografia, TC, gammagrafia, etc..

6.7. ANÒSMIA/DISGEÚSIA PERSISTENTS

a) Freqüència i característiques

La pèrdua de l'olfacte pot ser parcial (hipòsmia) o completa (anòsmia), i pot ser temporal o permanent depenent de la causa. Gairebé tots els pacients amb anòsmia tenen una percepció normal de les substàncies salades, dolces, àcides i amargues, però no discriminen sabors, fet que també depèn en gran mesura de l'olfacte. Per tant, aquests pacients refereixen pèrdua de el sentit del gust (agèusia) i no gaudeixen del menjar.

La infecció viral de les vies respiratòries superiors és una causa freqüent de disfunció olfactiva, en part perquè l'epiteli olfatiu es troba adjacent a l'epiteli respiratori, el lloc de replicació de múltiples virus que causen la infecció de les vies respiratòries superiors i perquè les neurones olfactives accedeixen directament a l'ambient. Aquests virus podrien causar disfunció olfactiva no només a través de l'obstrucció nasal, sinó també a través de danys directes a l'epiteli sensorial, de forma transitòria o persistent. El concepte d'anòsmia després d'una infecció vírica es coneix amb el nom de pèrdua olfactiva postinfecciosa/postviral (POL).

Anòsmia i disgeúsia estan presents en un 8-9% dels pacients amb infecció aguda per SARS-CoV-2 (**Taula 1**).

Respecte a la seva persistència, les dades publicades són força variables: 17-56% a les 4 setmanes, 10-23% a les 8 setmanes, i 4-46% a les 12 setmanes ^{35,37-44,50} (**Taula 4**).

b) Història clínica.

De forma específica, es recolliran les següents dades:

- Data d'inici
- Malalties prèvies (especialment ORL i neurològiques)

c) Exploracions.

- Exploració ORL

d) Procés diagnòstic: **algorisme 7**

d1. Descartar causes pre-existents a la infecció

- En aquest cas, s'orientaria com a agreujament de patologia prèvia.
- Derivar a l'equip/equips al càrrec de la patologia prèvia.

d2. Descartar altres causes d'anòsmia i disgeúsia en l'àmbit de l'AP amb l'anamnesi, exploració física i exploracions complementàries

Aplicar els protocols de diagnòstic i maneig en AP respecte al diagnòstic establert.

Especial atenció a

- Infecció de nova aparició de les vies respiratòries superiors,
- Els fàrmacs poden contribuir a la anòsmia en pacients susceptibles, especialment el que s'administren per via intranasal.
- Altres causes inclouen la radiació prèvia de cap i coll, la cirurgia recent nasal o dels sins, els tumors nasals i cerebrals i les toxines.
- És incerta la participació del tabac.
- Patologia sinusal/rinitis
- Malalties neurològiques (tumors, demència, Parkinson).
- Consum de substàncies addictives per via intranasal.

d3. Descartats els processos anteriors.

- En aquests casos, es pot iniciar el seguiment a AP amb tractament conservador,
- En casos de cronicitat (durada > 3 mesos), fer derivació a ORL. Almenys un estudi va trobar que els pacients que rebien el màxim benefici d'un entrenament olfactiu específic eren aquells amb anòsmia de durada inferior a <12 mesos.

6.8. CEFALEA PERSISTENT

a) Freqüència i característiques

El mal de cap crònic (cefalea que es produeix més de 4 hores al dia, més de 15 dies al mes i durant més de 3 mesos) és una de les principals causes de dolor i discapacitat. És un dels símptomes neurològics més freqüents en la infecció aguda per SARS-CoV-2 reportat per un 14% de pacients (**Taula 1**).

Respecte a la cefalea persistent post-COVID-19, les dades publicades mostren una freqüència del 9-18% entre les 4 i 12 setmanes post-diagnosi de la infecció (**Taula 4**).

No hi ha estudis científics específics sobre les característiques de la cefalea persistent en la COVID-19. Però en principi quedaria englobada dins les cefalees primàries, que es diagnostiquen d'acord als símptomes en absència de cap anomalia orgànica ni estructural.

b) Història clínica.

De forma específica, es recolliran les següents dades:

- Data d'inici de la cefalea i principals característiques. A valorar especialment característiques que obliguen a pensar en patologia orgànica subjacent (cefalea d'aparició molt sobtada, associada a signes i símptomes neurològics i/o de nova aparició a partir dels 50 anys; cefalea nocturna que desperta; cefalea associada a vòmits sobtats).
- Diagnòstic previ de cefalea/malalties neurològiques
- Altres símptomes actuals coexistents amb la cefalea, especialment neurològics.

c) Exploracions.

- Presa de la pressió arterial.
- Inspecció i palpació de l'artèria temporal en majors de 50 anys.
- Examen de l'articulació temporo-mandibular.
- Palpació cranial (punts dolorosos, sinus paranasals, exploració de punts sensible i gatells)
- Valoració neurològica: nivell de consciència i de signes meníngis; marxa, dismetries (ditanas) i test de Romberg. Asimetries facials.
- Fons d'ull.
- Hemograma, PCR i VSG en majors de 50 anys amb cefalea d'inici recent.

d) Procés diagnòstic: **Algorisme 8**

d1. Descartar causes pre-existents a la infecció

- En aquest cas, s'orientaria com a agreujament de cefalea prèvia (veure les característiques dels principals tipus de cefalea episòdica més freqüent a la **Taula 14**) en el cas de que les característiques siguin similars, malgrat l'augment de freqüència i intensitat.
- L'estrès és un desencadenant conegut dels atacs de migranya i pot haver contribuït a l'empitjorament de cefalees preexistents.
- Les malalties virals poden empitjorar les cefalees primàries.
- Derivar a l'equip/equips al càrrec de la patologia prèvia.

d2. Descartar altres causes de cefalea en l'àmbit de l'AP amb l'anamnesi, exploració física i exploracions complementàries

- Aplicar els protocols de diagnòstic i maneig en AP respecte al diagnòstic establert.
- Especial atenció a
 - Abús de fàrmacs analgèsics
 - Patologia sinusal/rinitis
 - Malalties neurològiques
 - Trastorns del son i SAHS

d3. Descartats els processos anteriors

- En aquests casos, es pot iniciar un seguiment a AP amb tractament conservador
- En casos de cronicitat (durada > 3 mesos), valorar interconsulta a Neurologia.

6.9. SÍMPTOMES DIGESTIUS PERSISTENTS

a) Freqüència i característiques

La taxa global de pacients amb infecció aguda per SARS-Cov-2 amb símptomes gastrointestinals és del 34%⁵¹, incloent anorèxia (21%), diarrea (13%), nàusees i/o vòmits (12%) i dolor abdominal (11%) (**Taula 1**). La diarrea apareix com el signe clínic gastrointestinal més constant i consisteix generalment en una forma no deshidratant i no greu d'episodis de femtes semilíquides⁵¹. No queda clar el % d'aquests pacients que hagin pogut rebre determinats tractaments que es varen administrar durant la primera onada de la pandèmia i que produeixen efectes secundaris gastrointestinals.

Respecte a la seva persistència, els estudis de seguiment a 4-8 setmanes mostren xifres del 16-17% per anorèxia/pèrdua de pes, 15% per dolor abdominal, 10% per nàusees, 4% per vòmits i 3% per diarrea (**Taula 4**)^{35,37,38}.

b) Història clínica.

De forma específica, es recolliran les següents dades:

- Data de la confirmació microbiològica de la infecció per COVID-19 (PCR i/o serologies)
- Data d'inici de la manifestació gastrointestinal i principals característiques
- Malalties gastrointestinals prèvies
- Tractaments rebuts i en actiu.
- Exploracions complementàries prèvies.

c) Exploracions.

- Hemograma amb fórmula i recompte leucocitari
- Bioquímica bàsica amb enzims hepàtics i pancreàtics, IgA antitransglutaminasa tissular.
- Sang Oculta a Femtes (SOF)
- Ecografia abdominal.
- Endoscòpia digestiva.
- Estudis funcionals i d'intolerància alimentària.

d) Procés diagnòstic

d1. Descartar causes pre-existents a la infecció

- Malalties gastrointestinals prèvies (inclòs malaltia celíaca, síndrome budell irritable, malaltia inflamatòria intestinal, càncer i poliposi colorectal).

d2. Descartar altres causes de símptomes digestius en l'àmbit de l'AP amb l'anamnesi, exploració física i exploracions complementàries

- Aplicar els protocols de diagnòstic i maneig en AP respecte al diagnòstic establert.
- Descartar la presència de signes o símptomes d'alarma: dolor abdominal que no cedeix amb analgèsia, rectorràgia, massa abdominal palpable, canvi de ritme deposicional, pèrdua de pes >5%, anèmia.
- Especial atenció a
 - o Fàrmacs
 - o Dieta
 - o Pancreatitis. Diversos pacients amb COVID-19 que presenten dolor abdominal i enzims pancreàtics elevats han estat diagnosticats de pancreatitis aguda,

afectant amb més freqüència a les dones⁵². L'escenari clínic i epidemiològic és ampli i inclou la participació de nens i persones grans, pacients que presenten símptomes clínics, estudis *post mortem*, casos familiars o pacients amb factors predisponents sotsjacents (**Taula 15**).

d3. Descartats els processos anteriors

- En aquests casos, es pot iniciar un seguiment a AP amb tractament conservador
- En casos de cronicitat sense arribar a diagnòstic (durada > 3 mesos), valorar interconsulta a Digestiu.

6.10. ALTRES SÍMPTOMES PERSISTENTS

Dins dels símptomes persistents que fins ara s'han quantificat en els pocs estudis publicats s'inclouen també (**Taula 4**) :

- Símptomes generals com febrícula, calfreds, intolerància a canvis de temperatura
- Altres símptomes ORL com rinitis, congestió nasal, dolor o molèstia orofaríngia
- Altres símptomes neurològics: confusió/boira mental, trastorns de la concentració i del son, vertigen, inestabilitat
- Altres símptomes com sequedat, conjuntivitis
- De forma similar a d'altres situacions vitals estressants o malalties importants, la COVID-19 pot comportar efluvi telògen (intensa caiguda del cabell) setmanes després de la malaltia aguda.

No es disposa de la suficient informació per plantejar una aproximació específica per la majoria d'aquests símptomes, heterogenis i en general poc específics per ser atribuïts a una afectació orgànica específica concreta lligada a la infecció vírica. Alguns es poden relacionar amb l'afectació de les vies aèries superiors de forma similar a altres virasis respiratòries, mentre que molts altres poden entrar dins una presentació sindròmica similar als Síndromes de sensibilitat central com la SFC/FM.

6.11. ALTERACIONS PERSISTENTS EN EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES

Mencionar finalment que algunes determinacions analítiques relacionades amb la infecció aguda poden persistir alterades un cop resolta la infecció, així com alteracions radiològiques o funcionals en exploracions complementàries.

Les dades existents son encara prematures i heterogènies, esperem disposar de més informació per desenvolupar aquest apartat en properes revisions.

7. ALTRES ESCENARIS PATOLÒGICS POST-COVID-19

Les conseqüències per la salut de patir una infecció per SARS-Cov-2 van molt més enllà dels símptomes persistents.

Malgrat no ser l'objectiu principal d'aquesta guia, hem considerat adient incloure una breu descripció dels principals problemes de salut que poden sorgir en el pacient que ha patit la COVID-19. Queda obert en funció dels avenços científics en el coneixement d'aquests altres escenaris plantejar un esquema de maneig semblant al de les manifestacions persistents en futures revisions d'aquesta guia.

7.1. Seqüeles post-COVID-19

La COVID-19 pot produir afectacions òrgan-específiques derivades d'una infecció per COVID-19 greu que va requerir ingrés hospitalari i que poden provocar seqüeles que origina la persistència de símptomes i alteracions en les proves diagnòstiques que persisteixen un cop curada la infecció aguda.

- Seqüeles pulmonars (afectació intersticial residual post-pneumònia). Diversos estudis han informat que un percentatge significatiu de pacients tenen resultats anormals en el funcionalisme respiratori (54%) i en els estudis d'imatge de TC (40-94%) un mes després de la confirmació de la infecció ^{39,53,54}.

- L'afectació pleural també s'ha relacionat amb la infecció aguda per COVID-19, amb una freqüència estimada del 27% per a l'engrossiment pleural i del 5-6% per al vessament pleural. No hi ha dades respecte a la seva cronicitat ^{55,56}.

- Afectació cardíaca: una revisió dels casos reportats de miocarditis en pacients amb COVID-19 mostra una àmplia gamma d'edats implicades (de 17 a 79 anys), que afecten amb més freqüència als homes que a les dones, amb els símptomes clau (dolor toràcic, dispnea) que es presenten principalment durant les primeres 2 setmanes d'infecció per COVID-19, tot i que s'han descrit diversos casos algunes setmanes després de la resolució de la infecció⁵². Respecte a dades de seguiments, els estudis mostren que al voltant de 2 mesos post-diagnòstic un 40-80% dels pacients poden tenir nivells de troponina-I augmentats i un 78% afectació cardíaca en imatge de ressonància magnètica cardíaca. La importància clínica d'aquestes troballes en pacients generalment asimptomàtics encara no està clara ^{57,58}.

- S'ha notificat vessament pericardíac en un 5% dels pacients amb COVID-19, i sembla que els pacients amb sospita de miocarditis podrien tenir una taxa més elevada d'efusió pericardíaca (22-75%). S'ha informat de tamponament cardíac en 1% de pacients ingressats principalment en els primers 7-10 dies d'una infecció per COVID-19 ⁵⁶.

En tots aquests casos, el principal àmbit d'atenció al pacient ha de ser l'atenció hospitalària.

7.2. Benestar emocional i salut mental

Malgrat des d'un punt de vista pragmàtic l'impacte sobre la salut mental del pacient que ha patit la COVID-19 es podria incloure en l'apartat anterior com a seqüela de la infecció, per la seva importància creiem que mereix un apartat per separat.

La majoria de publicacions sobre la COVID-19 i la repercussió en la salut mental han posat èmfasi en les reaccions individuals envers la pandèmia, com ara ansietat, estrès i afeccions relacionades amb rutines trencades, solitud, dol i aïllament social en individus no infectats ^{58,59}. De fet, moltes persones han augmentat el consum d'alcohol i drogues. Una funció fonamental de l'Atenció Primària és no medicalitzar aquestes situacions. La malaltia mental està fortament associada a

determinants socials com la pobresa, la discriminació i l'exclusió social; la salut mental i el benestar es veuen reforçats per l'augment de la solidaritat social, el suport social informal, l'ajuda mútua i altres mesures col·lectives i basades en la comunitat.

Les directrius de salut pública de molts països suggereixen que la gent es quedi a casa per evitar la transmissió del virus de persona a persona, cosa que pot provocar una reducció de l'activitat física i una major sensació d'aïllament. Aquests efectes poden ser particularment problemàtics en adults grans a causa de la seva capacitat física reduïda i del seu potencial per augmentar els problemes de salut mental, com l'ansietat i la depressió. Una fórmula per minimitzar molts d'aquests efectes colaterals de mantenir-se a casa pot ser l'entrenament progressiu de resistència a casa, que ha demostrat avantatges similars als entrenaments de resistència que normalment es troben als gimnasos.

L'aïllament durant l'ingrés hospitalari pot comportar també una pitjor vivència del procés de malaltia en situació de pandèmia, no només per COVID-19, sinó per totes aquelles altres patologies que han precisat ingrés hospitalari o intervenció quirúrgica durant la pandèmia. Els pacients han viscut noves normes preventives anti-contagi amb aïllament a les habitacions, distanciament en moments vitals estressants (com la vivència d'una malaltia greu o amb mal pronòstic) i en ocasions també amb impacte en la relació humana amb el metge. Algunes visites de patologia crònica s'han demorat o realitzat de forma telemàtica, les visites presencials en ocasions s'han realitzat des del distanciament físic que marca una mascareta o un equip de protecció individual.

Un altre grup de població vulnerable és aquell amb patologia mental prèvia, que ha pogut patir empitjorament o descompensació tant en la malaltia per COVID-19 (per l'aïllament i el distanciament físic) com en els períodes de confinament.

Les persones que han sobreviscut a la malaltia després d'un ingrés a la UCI tenen un major risc de limitacions funcionals greus de llarga durada, ansietat psicològica, trastorn d'estrès posttraumàtic i depressió ⁶¹.

7.3. Manifestacions i patologies post-virals

En aquest cas, el símptoma/símptomes no formen part de la presentació clínica de la infecció aguda per SARS-Cov-2 però apareixen en la fase post-viral un cop resolta la infecció aguda. La majoria d'aquestes manifestacions són molt poc freqüents i tenen una base autoimmunitària. Malgrat això, creiem important donar a conèixer aquestes manifestacions en l'àmbit de l'atenció primària ja que una sospita i orientació precoces són crucials en la majoria.

7.3.1. Trombosis

El risc de tromboembolisme venós pot aparèixer més enllà de la durada de l'hospitalització, i s'ha estimat en un 3% de pacients post-alta. Fins a un 80% dels esdeveniments que es produeixen en el període de baixa posthospitalària (30-45 dies) després de l'hospitalització índex. El risc de trombosi i hemorràgia és probablement modulats per factors com l'edat, alteracions prèvies de la coagulació, les comorbiditats i situacions de risc (com la gestació), la gravetat de la malaltia de l'índex i el grau d'immobilitat.

La infecció per COVID-19 s'ha relacionat amb coagulopatia i trombosi, especialment en pacients greus ingressats a la UCI. Tanmateix, el SARS-CoV-2 no sembla tenir efectes intrínsecs protrombòtics, i les anomalies de les proves de coagulació detectades freqüentment en pacients amb COVID-19 semblen estar relacionades principalment amb la resposta sistèmica

inflamatori, amb freqüent detecció d'anticossos antifosfolipídics (especialment anticoagulant lúpic) en els pacients més greus ingressats a UCI, malgrat no hi ha una clara correlació de la positivitat amb la trombosis. Es creu que el fenomen immunotrombòtic pot estar relacionat amb la lesió endotelial i la posterior activació de la cascada de coagulació i generació de trombina. Els estudis que han analitzat la freqüència de trombosis post-alta en els pacients amb COVID-19 reporten una xifra del 0.5-2.5%^{62,63}, similar o fins i tot inferior al descrit en poblacions no-COVID-19. En el cas de manca de disponibilitat d'ecografia vascular, en l'àmbit de l'Atenció Primària continua tenint utilitat l'aplicació dels criteris de Wells.

7.3.2. Pneumònia organitzativa

El desenvolupament tardà de nous símptomes i opacitats respiratòries (> 2 setmanes després dels primers símptomes de COVID-19), especialment si no s'han detectat en estudis anteriors de TC, pot suggerir un desenvolupament post-viral d'una pneumònia organitzativa (ja descrit en pacients amb infecció per influença).

7.3.3. Perniosi (chillblains)

Afecció inflamatori poc freqüent caracteritzada per lesions papulars o nodulars acrals eritematoses o violàcies induïdes pel fred. L'associació entre perniosis i COVID-19 es va establir inicialment perquè es van produir la majoria dels casos al sud d'Europa durant el primer pic de pandèmia, i perquè en una de les sèries més grans, en dos terços dels pacients van aparèixer lesions cutànies després de començar la infecció per la COVID-19⁶⁴. Una revisió de més de 1.300 casos mostra un predomini clar en gent jove: molts de menors de 18 anys i gairebé tots per sota dels 32 anys. Tanmateix, només el 6% d'aquests casos reportats han confirmat la infecció per COVID-19 de manera que el vincle amb la infecció per la COVID-19 és feble⁵². S'ha suggerit que els canvis en l'estil de vida relacionats amb el confinament, amb major inactivitat, hagi desencadenat lesions cutànies en població especialment predisposada (antecedents de perniosi, síndrome de Raynaud o tractaments amb β -bloquejadors)⁶⁵. Un estudi recent sobre la detecció del virus en biòpsies cutànies de nens amb resultats de PCR negatius podrien donar suport a la necessitat d'estudis histopatològics per confirmar una relació causal entre el SARS-CoV-2 i les lesions cutànies⁶⁶.

7.3.4. Encefalitis.

L'encefalitis és la inflamació del parènquima cerebral recolzada en proves neurològiques patològiques que inclouen la pleocitosi del LCR, canvis en les proves d'imatge o anomalies focals a l'EEG. Una revisió dels casos reportats en pacients amb infecció per COVID-19 mostra una distribució similar de dones i homes, amb una edat mitjana al diagnòstic de 55 anys (en un rang que va dels 11 a 84 anys). En un terç dels casos, els símptomes neurològics van començar després d'almenys dues setmanes d'inici de la infecció per COVID-19. Tot i que es van classificar diversos casos com a encefalitis viral no específica o meningoencefalitis, es van identificar algunes entitats clíniques específiques en altres pacients, incloses encefalitis autoimmunes⁵².

7.3.5. Síndrome de Guillain-Barré

És un trastorn post-infecciósecundari a immunitat creuada, que es caracteritza en la seva forma més clàssica per paràlisi flàccida ascendent simètrica. Més de dos terços dels pacients amb GBS refereixen símptomes d'infeccions respiratòries o digestives dins les 6 setmanes

anteriors a la seva aparició ^{52,67}. Fins ara, gairebé tots els casos relacionats amb el SARS-CoV-2 són casos aïllats, afectant principalment a homes majors de 50 anys (el 90% dels casos) i que es diagnostiquen almenys 2 setmanes després de l'aparició dels símptomes respiratoris de la COVID-19 en dos terços dels casos revisats. La variant més comuna de la GBS és la síndrome de Miller Fisher, caracteritzada per la tríada d'oftalmoplèxia, atàxia i areflèxia.

7.3.6. Glomerulonefritis

Diversos estudis han informat de pacients amb glomerulonefritis (GN) comprovada per biòpsia que presenten insuficiència renal aguda (en alguns casos acompanyada d'hematúria i/o síndrome nefròtica). També s'han descrit glomerulonefritis pauci-immunes, glomerulonefritis membranoses i IgA. En alguns casos la malaltia renal aguda va aparèixer dues setmanes després de l'aparició dels símptomes de la COVID-19, mostrant resultats de PCR negatius i proves serològiques positives ⁵².

7.3.7. Citopènies autoimmunes

La púrpura trombopènica idiopàtica (PTI) relacionada amb el COVID-19 afecta principalment a persones majors de 50 anys (75%) que presenten un recompte de plaquetes per sota de 10.000 / mm³ (80%). Els símptomes solen ser púrpura cutània i hemorràgies de la mucosa almenys 2 setmanes després dels símptomes de COVID-19 ⁵².

L'anèmia hemolítica autoimmune (AHA) també es diagnostica predominantment en persones majors de 50 anys (70%) presentant una hemoglobina inferior a 8 g/L (74% dels casos), i altres símptomes com astènia i icterícia que apareixen durant la primera o segona setmana de la infecció per la COVID-19 ⁵².

7.3.8. Tiroiditis.

Estudis recents han informat d'una disfunció tiroïdal potencialment relacionada amb el virus SARS-Cov2. Fins ara, tots els casos reportats coincideixen en una majoria aclaparadora d'hipertiroidisme que es manifesta en forma de símptomes clínics de tirotoxicosi. Pel que fa a l'hipertiroidisme en aquests pacients, serà necessària la determinació de TSH, T4 lliure i T3 per establir el diagnòstic. Un cop confirmat, l'ecografia tiroïdal permet l'estudi morfològic de la glàndula i és útil en el diagnòstic diferencial a l'hora de descartar altres causes (especialment goll, i adenoma tòxic) ⁵².

7.3.9. Malalties Autoimmunes Sistèmiques.

Els pacients amb COVID-19 poden presentar diverses característiques relacionades amb el LES, incloent-hi citopènies (limfopènia, trombocitopènia, anèmia hemolítica), artràlgies, serositis i presència d'anticossos antifosfolipídics. Fins ara, només s'ha informat d'un cas de LES probable desencadenat per SARS-Cov-2 en dona joves de 18 anys que abans era sana i que complia els criteris de classificació proposats recentment per LES ⁵².

Els símptomes de relacionats amb la síndrome de Sjögren no solen registrar-se en estudis clínics de COVID-19 i només un petit estudi ha informat que al voltant del 25% dels pacients refereixen síndrome sec ³⁷. Una altra característica clau relacionada amb la síndrome de Sjögren, la hipertròfia parotídia, s'ha informat en 20 pacients, la majoria dels joves (<30 anys) afectant més dones que homes ⁵².

S'han descrit casos de vasculitis amb afectació específica de la pell (n=9), del sistema nerviós central (n=3), dels pulmons (n=2) i del tracte gastrointestinal (n=1) que apareixen principalment 2 setmanes després dels primers símptomes de la infecció. De forma excepcional s'han descrit casos recents d'adults joves que presenten un fenotip clàssic de malaltia de Kawasaki ⁵².

8. SEGUIMENT DEL PACIENT AMB COVID-19 PERSISTENT

A l'hora d'establir un seguiment estructurat del pacient amb malaltia persistent post-infecció per SARS-CoV-2 és recomanable classificar el pacient en funció de l'impacte o gravetat de la malaltia en la fase aguda i de la presència de seqüeles. En funció de l'impacte de la malaltia en fase aguda distingim:

- Casos que han requerit hospitalització en unitat de cures intensives.

En principi, aquests casos seran donats d'alta de l'Hospital amb seguiment des de les consultes externes de l'hospital de referència que disposarà del seu protocol d'atenció adaptat a la simptomatologia persistent i a les eventuais lesions o seqüeles cròniques (seqüeles post-COVID-19).

- Casos que han requerit hospitalització convencional.

Aquests casos corresponen a pacients sense distrès respiratori que no han requerit de cures intensives i que poden ser atesos de manera compartida: en una primera visita pels serveis de referència segons la intensitat de la clínica persistent, i successivament per atenció primària.

- Casos que no han requerit hospitalització i han estat seguits des d'Atenció Primària.

Aquest serà el gran gruix majoritari de pacients, probablement superior al 80% del total de persones afectades pel virus, i que a priori ha estat diagnosticat i seguit de la infecció aguda en l'àmbit de l'AP. Segons l'aplicació dels algorismes inclosos en aquesta guia i a criteri del metge/metgessa d'AP, es valorarà la interconsulta corresponent si cal a l'àmbit hospitalari.

8.1. Recomanacions primera visita a AP

En tots els casos, la tipologia de la visita pot ser presencial (modalitat preferent) o telemàtica, sempre que l'acte assistencial compleixi amb els requeriments mínims per avaluar l'estat del pacient i permeti el seguiment òptim. No existeixen evidències sobre quina ha de ser la cadència òptima de visites.

La primera visita de control en Atenció Primària després de l'alta hospitalària serà presencial sempre que sigui possible (tot i que la seva necessitat pot venir determinada o descartada per un cribratge telefònic). En aquesta primera visita es realitzarà una història clínica i anamnesi detallada, repassant el procés hospitalari, els dies d'ingrés hospitalari i d'estada en UCI si és el cas, els tractaments realitzats i les maniobres invasives. Es revisaran les proves complementàries (especialment analítiques i d'imatge) realitzades a l'inici del quadre i durant l'ingrés. Es revisarà la prescripció farmacològica i la durada del mateix, conciliant la prescripció actual amb la preexistent si fos el cas, i informant al pacient de la necessitat o no de mantenir-lo. Es repassarà l'adherència terapèutica a la resta del pla de medicació, es valoraran els possibles canvis en el tractament crònic, reintroduir els fàrmacs necessaris i retirar els que calgui, prestant especial atenció a les interaccions farmacològiques i la funció renal. En cas de normalitat a la visita de control, i de no considerar-se precisa la realització de més exploracions complementàries per estabilitat clínica i remissió de la simptomatologia, sense troballes a l'exploració física, el pacient serà donat d'alta de l'episodi, per continuar el seu seguiment clínic segons el seu programa d'activitats preventives.

8.2. Definició de circuits de derivació i atenció multidisciplinària

No considerem que sigui un objectiu d'aquesta guia, que està centrada exclusivament en l'àmbit de l'AP.

Hi ha en marxa un grup d'estudi multidisciplinari del Departament de Salut format principalment per especialistes hospitalaris en el que hi ha representats membres d'AP. Creiem que és l'escenari ideal per definir de forma compartida els circuits de derivació del pacient COVID-19 des de l'AP a altres àmbits assistencials.

9. LIMITACIONS

Les manifestacions persistents són afeccions cada cop més reconegudes en pacients amb COVID-19, amb una presentació clínica sistèmica que afecta una àmplia gamma d'òrgans i sistemes. El nivell d'evidència científica actual és molt escàs, i la manca de definicions clares i acceptades a nivell internacional originen un nivell d'heterogeneïtat tan gran que fa molt difícil fer anàlisi de conjunt i, molt menys, meta-anàlisi. Un bon exemple és un estudi recent ⁶⁸ en el que a l'hora d'avaluar mitjançant consulta telefònica la COVID-19 persistent en pacients que reben alta hospitalària, en les variables analitzades es barreja la persistència amb l'aparició "de novo" del símptoma en la fase post-COVID-19. No serà possible avançar des d'un punt de vista científic si no hi ha un mínim consens respecte a la definició de les variables a mesurar (el concepte de persistència ha de ser l'eix), i als instruments amb els que es mesuren aquestes variables (habitualment mitjançant qüestionaris no validats, alguns mesurats de forma dicotòmica, altres categoritzats, altres quantificats amb escales EVA). Un altra limitació significativa és com s'estan oferint fins ara les xifres de freqüència dels símptomes persistents: en gairebé tots els estudis, es quantifica en un moment concret el nombre de persones que refereixen el símptoma respecte al nombre de persones total avaluades. Per una part, no permet avaluar la freqüència correcta de la persistència del símptoma, que s'hauria de calcular només analitzant les persones que varen presentar aquest símptoma durant la fase aguda de la infecció, incloent en el numerador quantes d'aquestes persones encara refereixen patir aquest símptoma en un moment concret de l'evolució post-COVID-19. Per altra part i com ja es comença a observar en algun estudi ⁶⁸, la mesura de la freqüència crua en un moment concret del seguiment respecte al total de pacients permet incloure persones que desenvolupen el símptoma *de novo* (és a dir, que no el varen patir durant la infecció aguda), un aspecte molt important a l'hora de valorar símptomes d'afectació general (fatiga, dolor crònic, cefalea, alteracions de memòria...) que poden estar més relacionats amb l'impacte psicològic i social d'haver patit la infecció que no amb una vinculació etiopatogènica directa amb la infecció per SARS-Cov-2 (**Figura 2**).

Per tant, no és sorprenent que la presa de decisions es fonamenti sovint en una escassa experiència clínica i en l'opinió dels experts. Sense poder oferir conclusions sòlides i explicacions etiopatogèniques plausibles, l'objectiu principal que esperem assolir amb aquesta guia és despertar l'interès de la comunitat científica i els responsables de salut en aquest grup emergent de manifestacions i facilitar així el desenvolupament d'estudis dedicats específicament a investigar els mecanismes patogènics que poden ajudar a una detecció precoç i un maneig adequat de les manifestacions persistents de COVID-19.

10. REPTES FUTURS

10.1. Científics

Un dels grans reptes a desenvolupar en el futur és tractar d'estructurar la gran varietat de símptomes i alteracions que alguns pacients amb COVID-19 poden presentar un cop curada la infecció al voltant de síndromes que puguin estar agrupats de forma raonable des d'un punt de vista mèdic per un millor maneig i identificació. Alguns articles d'opinió han iniciat el camí amb propostes de síndromes diferenciats al voltant d'alguns símptomes o grups de símptomes prominents, com la simptomatologia general al voltant de la fatiga, els símptomes ORL, les conseqüències respiratòries post-pneumònia greu o la salut mental (**Figura 3**); per exemple, un factor important és l'atenció mèdica rebuda segons la gravetat de la infecció: en pacients que varen requerir ingrés a UCI, l'empitjorament en la qualitat de vida està centrat especialment en el dolor i les dificultats de mobilitat, mentre que en els pacients no hospitalitzats el principal factor va ser l'ansietat/depressió ⁵⁰.

Un altre repte és disposar d'informació respecte a possibles factors que puguin ajudar a identificar les poblacions de més risc de patir una COVID-19 persistent. Un estudi encara *pre-print* suggereix com a factors predisponents d'un major risc de patir COVID-19 persistent el gènere (dona), edat (>70 anys), necessitat d'atenció hospitalària en el període d'infecció aguda, i patir asma; no hi ha diferència entre països ni grups socioeconòmics. El nombre de símptomes durant la infecció aguda també sembla influir, ja que les persones que varen patir 5 símptomes o més varen desenvolupar persistència amb més freqüència; els símptomes amb un major poder predictor varen ser la fatiga, cefalea, dispnea, veu ronca i miàlgies (en el subgrup de persones per sobre dels 70 anys, la febre, pèrdua d'olfacte i comorbiditats cardiopulmonars) ²³.

10.2. Implicacions per a l'equip d'atenció primària.

La història natural de la COVID-19 persistent a la comunitat es desconeix en el moment actual. Si es fa una estimació que el 10% dels supervivents de COVID-19 poden experimentar un curs persistent, això es podria traduir en una xifra no inferior a les 10,000 persones a Catalunya, xifra que com sabem s'incrementa cada dia. Els pacients, molts dels quals eren joves i sans abans de la seva malaltia, estan descrivint en premsa i xarxes socials d'arreu del món que els professionals de la salut els acomiaden o els tracten com a hipocondríacs ^{33,34}.

A partir de les limitades evidències actuals, preveiem que un percentatge significatiu de pacients amb COVID-19 persistent es recuperaran sense necessitat d'atenció especialitzada hospitalària, si no mitjançant un enfocament holístic i d'acompanyament en AP. Es pot aconseguir molt mitjançant serveis de rehabilitació multidisciplinars i la creació de grups de pacients afectats d'una mateixa comunitat o territori que aprofitin el potencial del vídeo i altres tecnologies remotes. La gestió del COVID-19 persistent s'ha de produir conjunta i complementàriament al maneig de les comorbiditats preexistents o causades per la pròpia infecció.

10.3. Factibilitat i implementació

Creiem des de la CAMFiC que el nombrós volum de pacients (actuals i futurs) amb COVID-19 persistent és tan elevat que es fa completament inassolible la seva avaluació en l'àmbit de l'AP, tenint en compte els recursos actuals i l'augment exponencial de la càrrega de treball que està generant la segona onada de la pandèmia en la que estem actualment immersos.

L'aplicació real d'aquesta guia només seria possible amb la dotació de recursos humans específic per a atendre aquest nombrós grup de pacients.

Des d'un punt de vista pilot, es podria valorar inicialment la creació d'una consulta específica en AP sobre COVID-19 persistent en cada centre d'atenció primària, amb la incorporació amb contractes indefinits de personal mèdic, d'infermeria i administratiu.

A més a més, si es vol posar en marxa realment una atenció integral i multidisciplinària, també resultarà del tot imprescindible de dotar els CAP de personal addicional de suport en les principals àrees detectades (rehabilitació, salut mental) **(Figura 3)**.

Qualsevol intent d'encabir aquesta atenció en la cartera de serveis dels centres d'atenció primària amb els recursos humans actualment disponibles estarà abocada necessàriament a un fracàs rotund i absolut.

11. MATERIAL DE SUPORT

11.1. Taules

Taula 1. Resum de les freqüències dels principals símptomes de la infecció aguda per SARS-Cov-2 descrits en una selecció de publicacions incloent cohorts representatives amb més de 1000 pacients ⁹⁻²²;

(<https://isaric.tghn.org/articles/category/coronavirus/>);(<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>)

Taula 2. Durada mitjana de la infecció simptomàtica d'acord als principals estudis, incloent pacients no hospitalitzats/cohorts generals ^{12,23} i pacients hospitalitzats ^{21,24-31}.

Taula 3. Criteris d'inclusió i exclusió per poder aplicar el terme COVID-19 persistent.

Taula 4. Resum de les dades localitzades en els principals estudis respecte a símptomes reportats com a COVID-19 persistent ^{23,35,37-44}. Malauradament s'ha de destacar la gran heterogeneïtat en el disseny dels estudis, la població avaluada (no seleccionada, o estudiada específicament en una determinada especialitat o patologia), la recollida dels símptomes (mitjançant autoreferència del propi pacient, o avaluació mèdica amb o sense exploracions) i la manca d'estandardització en la definició dels símptomes persistents, ja que es poden incloure símptomes previs agreujats o símptomes derivats de les seqüeles típiques d'haver patit una pneumònia bilateral greu.

Taula 5. Avaluació integral del pacient amb sospita de COVID-19 persistent.

Taula 6. Criteris classificatoris de la síndrome de fatiga crònica

Taula 7. Criteris classificatoris de dolor crònic generalitzat.

Taula 8. Criteris classificatoris de fibromiàlgia.

Taula 9. Etiologies prèvies a la infecció per COVID-19 que puguin estar associades amb dolors musculars.

Taula 10. Altres símptomes coexistents amb el dolor toràcic indicadors d'una patologia de potencial risc vital

Taula 11. Símptomes d'alarma en el pacient amb tos persistent

Taula 12. Principals malalties a descartar en el pacient amb tos persistent

Taula 13. Símptomes d'alarma en el pacient amb dispnea persistent

Taula 14. Característiques dels principals tipus de cefalea episòdica més freqüent en AP:

Taula 15. Factors predisponents de pancreatitis.

11.2. Figures

Figura 1. Representació gràfica pragmàtica respecte a les manifestacions clíniques que poden aparèixer després de patir la COVID-19

Figura 2. Representació gràfica respecte a les limitacions d'utilitzar la mesura de la freqüència crua en un moment concret del seguiment respecte al total de pacients (figura pendent).

Figura 3. Proposta d'a atenció integral i multidisciplinària, de la COVID-19 en l'àmbit d'AP.

11.3. Algorismes

Algorisme 1. Fatiga persistent

Algorisme 2. Artràlgies persistents.

Algorisme 3. Miàlgies persistents

Algorisme 4. Dolor toràcic persistent

Algorisme 5. Tos persistent

Algorisme 6. Dispnea persistent

Algorisme 7. Anòsmia / Disgèusia persistent

Algorisme 8. Cefalea persistent

11.4. Annex. Confirmació de la infecció per SARS-Cov-2: criteris de COVID-19 d'acord a la definició proposada per Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública (Procediment d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2. Actualitzat el 18.10.2020. Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2020).
<https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuacio-coronavirus.pdf>

12. REFERÈNCIES

1. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M, et al. Prognostic factors in Spanish COVID-19 patients: A case series from Barcelona. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237960. doi:10.1371/journal.pone.0237960
2. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040. doi:10.1182/blood.2020006000
3. Rader B, Scarpino S V, Nande A, et al. Crowding and the shape of COVID-19 epidemics. *Nat Med*. October 2020. doi:10.1038/s41591-020-1104-0
4. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. July 2020. doi:10.1001/jama.2020.12839
5. Ware LB. Physiological and biological heterogeneity in COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. August 2020. doi:10.1016/S2213-2600(20)30369-6
6. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-724. doi:10.1126/science.abc6027
7. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-1032. doi:10.1038/s41591-020-0968-3
8. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. June 2020. doi:10.7326/M20-3012
9. Casas Rojo JM, Antón Santos JM, Millán Núñez-Cortés J, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: results from the SEMI-COVID-19 Network. *medRxiv*. January 2020:2020.05.24.20111971. doi:10.1101/2020.05.24.20111971
10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
11. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(26):2534-2543. doi:10.1056/NEJMsa2011686
12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. April 2020. doi:10.1111/joim.13089
13. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020;369:m1996. doi:10.1136/bmj.m1996
14. Zhang X, Cai H, Hu J, et al. Epidemiological, clinical characteristics of cases of SARS-CoV-2 infection with abnormal imaging findings. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020;94:81-87. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.040
15. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9(6). doi:10.3390/jcm9061733
16. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5). doi:10.1183/13993003.00547-2020
17. Imam Z, Odish F, Gill I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med*. June 2020. doi:10.1111/joim.13119
18. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOV registry. *Neurology*. June 2020. doi:10.1212/WNL.00000000000009937
19. Zhang J, Wang X, Jia X, et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc*

- Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;26(6):767-772. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.012
20. Zhang H, Liao Y-S, Gong J, Liu J, Xia X, Zhang H. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. *Dig liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. May 2020. doi:10.1016/j.dld.2020.04.034
 21. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
 22. Lapostolle F, Schneider E, Vianu I, et al. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: the COVID-call study. *Intern Emerg Med*. May 2020:1-5. doi:10.1007/s11739-020-02379-z
 23. Sudre CH, Lee K, Ni Lochlainn M, et al. Symptom clusters in Covid19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom study app. *medRxiv*. January 2020:2020.06.12.20129056. doi:10.1101/2020.06.12.20129056
 24. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721. doi:10.1148/radiol.2020200370
 25. Wang Y, Dong C, Hu Y, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020;296(2):E55-E64. doi:10.1148/radiol.2020200843
 26. Gatto M, Perricone C, Tonello M, et al. Frequency and clinical correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multicentre study on 122 cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38(4):754-759.
 27. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. May 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764
 28. Liu Z, Jin C, Wu CC, et al. Association between Initial Chest CT or Clinical Features and Clinical Course in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020;21(6):736-745. doi:10.3348/kjr.2020.0171
 29. Barman MP, Rahman T, Bora K, Borgohain C. COVID-19 pandemic and its recovery time of patients in India: A pilot study. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):1205-1211. doi:10.1016/j.dsx.2020.07.004
 30. Ki M. Epidemiologic characteristics of early cases with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) disease in Korea. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020007. doi:10.4178/epih.e2020007
 31. Shi H, Han X, Cao Y, Alwalid O, Zheng C. CT screening for early diagnosis of SARS-CoV-2 infection - Authors' reply. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(9):1011. doi:10.1016/S1473-3099(20)30247-4
 32. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;11:37. doi:10.1186/1471-2377-11-37
 33. Rimmer A. Covid-19: Impact of long term symptoms will be profound, warns BMA. *BMJ*. 2020;370:m3218. doi:10.1136/bmj.m3218
 34. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026
 35. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-998. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1
 36. Sung HK, Kim JY, Heo J, et al. Clinical Course and Outcomes of 3,060 Patients with Coronavirus Disease 2019 in Korea, January-May 2020. *J Korean Med Sci*. 2020;35(30):e280. doi:10.3346/jkms.2020.35.e280
 37. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. July 2020. doi:10.1001/jama.2020.12603

38. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. October 2020. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.052
39. Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100463
40. Fjaeldstad AW. Prolonged complaints of chemosensory loss after COVID-19. *Dan Med J*. 2020;67(8).
41. Cho RHW, To ZWH, Yeung ZWC, et al. COVID-19 Viral Load in the Severity of and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunction. *Laryngoscope*. August 2020. doi:10.1002/lary.29056
42. Brandão Neto D, Fornazieri MA, Dib C, et al. Chemosensory Dysfunction in COVID-19: Prevalences, Recovery Rates, and Clinical Associations on a Large Brazilian Sample. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. September 2020;194599820954825. doi:10.1177/0194599820954825
43. Lv H, Zhang W, Zhu Z, et al. Prevalence and recovery time of olfactory and gustatory dysfunctions of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. September 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.039
44. Gorzkowski V, Bevilacqua S, Charmillon A, et al. Evolution of Olfactory Disorders in COVID-19 Patients. *Laryngoscope*. July 2020. doi:10.1002/lary.28957
45. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683-693. doi:10.1056/NEJMoa022450
46. Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1445-1448. doi:10.1007/s00134-020-06048-9
47. Uson J, Loza E, Möller I, et al. Recommendations for the Use of Ultrasound and Magnetic Resonance in Patients With Spondyloarthritis, Including Psoriatic Arthritis, and Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *Reumatol Clin*. 2018;14(1):27-35. doi:10.1016/j.reuma.2016.08.008
48. Volpicelli G, Cardinale L, Berchiolla P, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. A comparison of different diagnostic tests in the bedside evaluation of pleuritic pain in the ED. *Am J Emerg Med*. 2012;30(2):317-324. doi:10.1016/j.ajem.2010.11.035
49. Cordovilla R, Álvarez S, Llanos L, et al. SEPAR and AEER consensus recommendations on the Use of Bronchoscopy and Airway Sampling in Patients with Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *Arch Bronconeumol*. 2020;56 Suppl 2:19-26. doi:10.1016/j.arbres.2020.03.017
50. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. August 2020. doi:10.1016/j.jinf.2020.08.029
51. Simona D, Lorena T, Davide F, et al. Gastrointestinal Coronavirus disease 2019: epidemiology, clinical features, pathogenesis, prevention and management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. September 2020. doi:10.1080/17474124.2020.1821653
52. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P MX. Immune-Related Manifestations of COVID-19 Infection. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;(in review).
53. Frija-Masson J, Debray M-P, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2). doi:10.1183/13993003.01754-2020
54. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6). doi:10.1183/13993003.01217-2020
55. Zhu J, Zhong Z, Li H, et al. CT imaging features of 4121 patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(7):891-902. doi:10.1002/jmv.25910

56. Bao C, Liu X, Zhang H, Li Y, Liu J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(6):701-709. doi:10.1016/j.jacr.2020.03.006
57. 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*. July 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557
58. Yancy CW, Fonarow GC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart-Is Heart Failure the Next Chapter? *JAMA Cardiol*. July 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3575
59. Townsend E. COVID-19 policies in the UK and consequences for mental health. *The Lancet Psychiatry*. October 2020. doi:10.1016/S2215-0366(20)30457-0
60. Carlo AD, Barnett BS, Unützer J. Harnessing Collaborative Care to Meet Mental Health Demands in the Era of COVID-19. *JAMA psychiatry*. October 2020. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3216
61. Hosey MM, Needham DM. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat Rev Dis Prim*. 2020;6(1):60. doi:10.1038/s41572-020-0201-1
62. Patell R, Bogue T, Koshy A, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1342-1346. doi:10.1182/blood.2020007938
63. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347-1350. doi:10.1182/blood.2020008086
64. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: A case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):486-492. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.109
65. Herman A, Peeters C, Verroken A, et al. Evaluation of Chilblains as a Manifestation of the COVID-19 Pandemic. *JAMA dermatology*. June 2020. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2368
66. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol*. June 2020. doi:10.1111/bjd.19327
67. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383-384. doi:10.1016/S1474-4422(20)30109-5
68. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. July 2020. doi:10.1002/jmv.26368

Taula 1. Resum de les freqüències dels principals símptomes de la infecció aguda per SARS-Cov-2 descrits en una selecció de publicacions incloent cohorts representatives amb més de 1000 pacients ⁹⁻²²;

(<https://isaric.tghn.org/articles/category/coronavirus/>);(<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>)

	Símptomes	Freqüència n/N	%	Estudis (n)
Respiratori	Tos	107044/135767	78,8	15
	Dispnea	71604/166030	43,1	14
	Expectoració	12383/66211	18,7	10
	Dolor toràcic	9603/71793	13,4	6
Símtomes Generals	Febre	123188/168346	73,2	16
	Fatiga	60006/144955	41,4	12
	Calfreds/esgarrifances	7244/60661	11,9	5
	Sibilàncies	5109/63937	8,0	2
	Síncope	53/1841	2,9	2
	Edemes	30/1968	1,5	2
Reumàtics	Miàlgies	15337/76919	19,9	13
	Miàlgies i/o artràlgies	8277/55924	14,8	1
	Artràlgies	4619/61675	7,5	3
ENT	Odinofàgia	14252/123319	11,6	9
	Disgèusia	3483/38484	9,1	5
	Anòsmia	4494/56356	8,0	7
	Rinorrea	3519/65987	5,3	7
	Congestió nasal	2684/55924	4,8	1
	Hemòptisi	660/61775	1,1	6
	Otàlgia	631/75336	0,8	2
Digestius	Anorèxia	4084/19092	21,4	4
	Diarrea	20249/153778	13,2	13
	Nàusees o vòmits	17142/136902	12,5	13
	Dolor abdominal	7421/69573	10,7	4
Neurològics	Confusió / Alteració de la consciència	18434/70032	26,3	2
	Cefalea	17734/128233	13,8	12
	Conjuntivitis	782/138724	0,6	5

Taula 2. Durada mitjana de la infecció simptomàtica d'acord als principals estudis, incloent pacients no hospitalitzats/cohorts generals ^{12,23} i pacients hospitalitzats ^{21,24–31}.

Autors	Publicació	País	Població	N	Mitja/Mitjana	Taxa de recuperació (%)	Temps de seguiment (dies)	Temps de Recuperació		Recovery definition
								Range/SD/IQR/95%CI	5%CI	
Pan	In press	Xina	Hospitalitzada	21	17	ND	ND	SD 4		Alta hospitalària (ND)
Wang	In press	Xina	Hospitalitzada	90	24	ND	18,00	range 11-26		Interval entre l'aparició dels símptomes i l'alta
Ki	Epidemiol Health	Korea el Sud	Hospitalitzada i Quarentenada	28	13	ND	ND	range 7-17		Alta hospitalària (ND)
Shi	Lancet Infect Dis	Xina	Hospitalitzada	81	23,2	ND	ND	SD 6, range 12-41		Interval entre l'aparició dels símptomes i l'alta
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalitzada	521	15	52,4	15	95%CI 13-19		El temps de recuperació, definit com el primer dia, durant els 28 dies posteriors a la inscripció, en què un pacient va satisfer les categories 1, 2 o 3 de l'escala ordinal de vuit categories. Les categories són les següents: 1, no hospitalitzada, sense limitacions d'activitats; 2, no hospitalitzada, limitació d'activitats, requeriment d'oxigen a la llar o totes dues coses; 3, hospitalitzats, que no requereixen oxigen suplementari i que ja no requereixen atenció mèdica contínua (s'utilitza si es va ampliar l'hospitalització per raons de control de la infecció)
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalitzada sense requeriments suplementaris d'oxigen	60	6	78,3	15	95%CI 4-8		El temps de recuperació, definit com el primer dia, durant els 28 dies posteriors a la inscripció, en què un pacient va satisfer les categories 1, 2 o 3 de l'escala ordinal de vuit categories. Les categories són les següents: 1, no hospitalitzada, sense limitacions d'activitats; 2, no hospitalitzada, limitació d'activitats, requeriment d'oxigen a la llar o totes dues coses; 3, hospitalitzats, que no requereixen oxigen suplementari i que ja no requereixen atenció mèdica contínua (s'utilitza si es va ampliar l'hospitalització per raons de control de la infecció).
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalitzada amb requeriments suplementaris d'oxigen	199	9	64,3	15	95%CI 7-11		El temps de recuperació, definit com el primer dia, durant els 28 dies posteriors a la inscripció, en què un pacient va satisfer les categories 1, 2 o 3 de l'escala ordinal de vuit categories. Les categories són les següents: 1, no hospitalitzada, sense limitacions d'activitats; 2, no hospitalitzada, limitació d'activitats, requeriment d'oxigen a la llar o totes dues coses; 3, hospitalitzats, que no requereixen oxigen suplementari i que ja no requereixen atenció mèdica contínua (s'utilitza si es va ampliar l'hospitalització per raons de control de la infecció)
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalitzada, amb ventilació no invasiva o bé oxigen a alt fluxe	99	22	43,4	15	95%CI NE-12		El temps de recuperació, definit com el primer dia, durant els 28 dies posteriors a la inscripció, en què un pacient va satisfer les categories 1, 2 o 3 de l'escala ordinal de vuit categories. Les categories són les següents: 1, no hospitalitzada, sense limitacions d'activitats; 2, no hospitalitzada, limitació d'activitats, requeriment d'oxigen a la llar o totes dues coses; 3, hospitalitzats, que no requereixen oxigen suplementari i que ja no requereixen atenció mèdica contínua (s'utilitza si es va ampliar l'hospitalització per raons de control de la infecció)
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalitzat rebent ventilació mecànica invasiva o ECMO	147	28	34,7	15	95%CI NE-22		El temps de recuperació, definit com el primer dia, durant els 28 dies posteriors a la inscripció, en què un pacient va satisfer les categories 1, 2 o 3 de l'escala ordinal de vuit categories. Les categories són les següents: 1, no hospitalitzada, sense limitacions d'activitats; 2, no hospitalitzada, limitació d'activitats, requeriment d'oxigen a la llar o totes dues coses; 3, hospitalitzats, que no requereixen oxigen suplementari i que ja no requereixen atenció mèdica contínua (s'utilitza si es va ampliar l'hospitalització per raons de control de la infecció)
Uu	KJR	Xina	Hospitalitzada	72	15,5	44,4	ND	range 9-25		Criteris per a l'alta hospitalària: 1) temperatura corporal normal durant més de 3 dies; 2) millora significativa dels símptomes respiratoris (com ara la freqüència respiratòria, la hipoxèmia o els valors de SpO2 retornats al rang normal); 3) la inflamació dels pulmons va mostrar resultats evidents d'absorció en la imatge per TC; i 4) dues proves consecutives d'àcid nucleic viral respiratori negatiu (fetes com a mínim un dia de diferència).
Barman	Diabetes & Metabolic Syndrome	Índia	Hospitalitzada	221	25	29,3	15	95%CI 16.1-33.9		No especificat
Barman	Diabetes & Metabolic Syndrome	Índia	Hospitalitzada	221		46,5	21	95%CI 16.1-33.9		No especificat
Barman	Diabetes & Metabolic Syndrome	Índia	Hospitalitzada	221		54	27	95%CI 16.1-33.9		No especificat
Barman	Diabetes & Metabolic Syndrome	Índia	Hospitalitzada	221		55,8	37	95%CI 16.1-33.9		No especificat
Sung	J Korean Med Sci.	Korea	Puntuació de gravetat de la malaltia a l'Ingrés 1-2	2201		78,6	28			Va definir les puntuacions de gravetat de la següent manera: 1) cap limitació de les activitats diàries; 2) limitació de les activitats diàries però sense necessitat de teràpia d'oxigen suplementària; 3) necessitat de teràpia d'oxigen suplementari mitjançant càndula nasal; 4) necessitat de teràpia d'oxigen suplementària mitjançant màscara facial; 5) necessitat d'oxigenoteràpia suplementària d'alt flux o ventilació mecànica no invasiva; 6) necessitat de ventilació mecànica invasiva; 7) insuficiència multiorgànica o necessitat de teràpia d'oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO); 8) mort. La recuperació es va definir com una puntuació d'1 o 2, o l'alta a casa i l'alliberament de l'aïllament.
Sung	J Korean Med Sci.	Korea	Puntuació de gravetat de la malaltia a l'Ingrés 3-4	96		59,4	28			Va definir les puntuacions de gravetat de la següent manera: 1) cap limitació de les activitats diàries; 2) limitació de les activitats diàries però sense necessitat de teràpia d'oxigen suplementària; 3) necessitat de teràpia d'oxigen suplementari mitjançant càndula nasal; 4) necessitat de teràpia d'oxigen suplementària mitjançant màscara facial; 5) necessitat d'oxigenoteràpia suplementària d'alt flux o ventilació mecànica no invasiva; 6) necessitat de ventilació mecànica invasiva; 7) insuficiència multiorgànica o necessitat de teràpia d'oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO); 8) mort. La recuperació es va definir com una puntuació d'1 o 2, o l'alta a casa i l'alliberament de l'aïllament.
Sung	J Korean Med Sci.	Korea	Puntuació de gravetat de la malaltia a l'Ingrés 5-7	39		23.1	28			Va definir les puntuacions de gravetat de la següent manera: 1) cap limitació de les activitats diàries; 2) limitació de les activitats diàries però sense necessitat de teràpia d'oxigen suplementària; 3) necessitat de teràpia d'oxigen suplementari mitjançant càndula nasal; 4) necessitat de teràpia d'oxigen suplementària mitjançant màscara facial; 5) necessitat d'oxigenoteràpia suplementària d'alt flux o ventilació mecànica no invasiva; 6) necessitat de ventilació mecànica invasiva; 7) insuficiència multiorgànica o necessitat de teràpia d'oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO); 8) mort. La recuperació es va definir com una puntuació d'1 o 2, o l'alta a casa i l'alliberament de l'aïllament.

Taula 3. Criteris d'inclusió i exclusió per poder aplicar el terme COVID-19 persistent.

Criteris d'inclusió
1. <u>Confirmació</u> de la infecció per SARS-Cov-2 (Annex 1)
2. El símptoma/símptomes <u>han persistit en el temps més enllà de les 4 setmanes</u> des de l'inici del primer símptoma/símptomes atribuïbles a la infecció aguda per SARS-Cov-2
3. El símptoma/símptomes persistents varen formar part de la <u>presentació clínica de la infecció aguda</u> per SARS-Cov-2
Criteris d'exclusió
1. El símptoma/símptomes ja existien abans de la infecció aguda per SARS-Cov-2 (en aquest cas s'utilitzarà el terme símptomes o patologies prèvies agreujades o reactivades per la COVID-19)
2. El símptoma/símptomes no formen part de la presentació clínica de la infecció aguda per SARS-Cov-2 però apareixen en la fase post-viral un cop resolta la infecció aguda (en aquest cas s'utilitzarà el terme símptomes o patologies COVID-19 post-virals o post-infecció).
3. El símptoma/símptomes no formen part de la presentació clínica de la infecció aguda per SARS-Cov-2 però apareixen com a conseqüència del dany òrgan-específic causat per una COVID-19 greu (en aquest cas s'utilitzarà el terme símptomes o patologies com a seqüela de la COVID-19)

Taula 4. Resum de les dades localitzades en els principals estudis respecte a símptomes reportats com a COVID-19 persistent ^{23,35,37-44}. Malauradament s'ha de destacar la gran heterogeneïtat en el disseny dels estudis, la població avaluada (no seleccionada, o estudiada específicament en una determinada especialitat o patologia), la recollida dels símptomes (mitjançant autoreferència del propi pacient, o avaluació mèdica amb o sense exploracions) i la manca d'estandardització en la definició dels símptomes persistents, ja que es poden incloure símptomes previs agreujats o símptomes derivats de les seqüeles típiques d'haver patit una pneumònia bilateral greu.

		Setmanes després del primer símptoma d'infecció aguda per COVID-19		
Persistent signs and symptoms of COVID-19 infection		4 setmanes	8 setmanes	12 setmanes
Freqüència global (sudre)		13.3%	4.5%	2.3%
Síntomes generals ^{74,140,141,146} Garrigues	Febre	4%	0%	-
	Calfreds	5%	-	-
	Fatiga	35%	53%	16-55%
Manifestacions musculoesquelètiques ^{74,140,141}	Artràlgia	10-15%	16-27%	-
	Miàlgia	-	6%	-
	Miàlgia, cefalea o fatiga	36%	21%	-
Manifestacions pulmonars ^{74,140-143,146} Garrigues	Dispnea	11-27%	8-43%	14%
	Dolor toràcic	20%	22%	10.8%
	Tos	43%	18%	2-16.7%
	Expectoració	-	8%	2%
Manifestacions ORL ^{74,140,141,146} Fjaeldstad,cho,neto,gorzkovsky,Iv Garrigues	Rinitis/congestió	28%	15%	-
	Odinofàgia	15%	7%	-
	Anòsmia	29.2-56%	17%	13.3-46.2%
	Disgèusia	16.7-50%	10%	10.8-31.7%
	Anòsnia/Agèusia	28-49.6%	11.3-23%	4%
Manifestacions Gastrointestinals ^{74,140,141,146}	Dolor abdominal	15%	-	-
	Nàusees	10%	-	-
	Vòmits	4%	-	-
	Diarrees	-	3%	-
	Diarrees o vòmits	17%	11%	31%
	Anorèxia	-	8%	-
	Pèrdua de pes >5%	16%	17%	-
Manifestacions neurològiques ^{74,140,146} Garrigues	Cefalea	14%	9%	18%
	Confusió	21%	-	-
	Trastorn de conducta	-	-	26.7%
	Pèrdua de memòria	-	-	34.2%
	Trastorns del son	-	-	30.8%
Altres manifestacions ⁷⁴ Garrigues	Vertígen	-	6%	-
	Síndrome sec	-	16%	-
	Alopècia	-	-	20%
	Ull vermell	-	10%	-
*Tenforde et al van avaluar manifestacions a les 2-3 setmanes				

Taula 5. Avaluació integral del pacient amb sospita de COVID-19 persistent. Les exploracions derivades de cada símptoma no són mandatòries. Depenen de la valoració mèdica individualitzada.

	Fatiga	Artràlgies	Miàlgies	Dolor tòrax	Tos	Díspnea	Anòsmia/ Disgeusia	Cefalea	Tr. Digestius
Hemograma	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	x	Sí	Sí
VSG	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	x	Sí	x
PCR	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	x	x	x
Na/K	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	x	x	Sí
Perfil Hepàtic	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	x	x	Sí
Perfil pancreàtic	x	x	x	Sí	x	x	x	x	Sí
Perfil renal	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	x	x	Sí
Funció tiroïdal	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	x	x	x	x
Proteinograma	Sí	Sí	Sí	x	x	x	x	x	x
Perfil nutricional	Sí	Sí	Sí	x	x	x	x	x	x
Cortisol	Sí	x	x	x	x	x	x	x	x
FR	x	Sí	Sí	x	x	x	x	x	x
Pèptids natriurètics	x	x	x	Sí	x	Sí	x	x	x
D-dímer	x	x	x	Sí	x	Sí	x	x	x
Enzims musculars	x	x	Sí	Sí	x	Sí	x	x	x
Ac-Antitransglutaminasa	x	x	x	x	x	x	x	x	Sí
Sang Oculta Femtes	x	x	x	x	x	x	x	x	Sí
Pressió arterial	x	x	x	Sí	x	x	x	Sí	x
Fons d'ull	x	x	x	x	x	x	x	Sí	x
Saturació O2	Sí	x	x	Sí	Sí	Sí	x	x	x
ECG	x	x	x	Sí	Sí	Sí	x	x	x
Rx tòrax	x	x	x	Sí	Sí	Sí	x	x	x
Eco pulmonar	x	x	x	Sí	Sí	Sí	x	x	x
Eco articular	x	Sí	x	x	x	x	x	x	x
Eco Abdominal	x	x	x	x	x	x	x	x	Sí
Esprometria	Sí	x	x	Sí	Sí	Sí	x	x	x
TC toràcic	x	x	x	Sí	x	Sí	x	x	x
Endoscòpia Digestiva	x	x	x	x	x	x	x	x	Sí

Taula 6. Criteris classificatoris de la síndrome de fatiga crònica

1. Fatiga crònica persistent, de 6 mesos de durada, com a mínim, o intermitent, inexplicada, que es presenta per primera vegada o que té un inici indefinit i que no és el resultat d'esforços recents, que no millora clarament amb el descans, i que ocasiona una reducció considerable dels nivells previs d'activitat quotidiana dels pacients.
2. Exclusió d'altres malalties potencialment causants de fatiga
3. De forma concurrent, hi ha d'estar presents quatre símptomes o més dels que es relacionen a continuació, tots quatre han de persistir durant sis mesos o més, i han de ser posteriors a la presentació de fatiga:
a) Trastorns de la concentració o de la memòria recent.
b) Odinofàgia.
c) Adenopaties cervicals o axil·lars doloroses.
d) Miàlgies.
e) Poliartràlgies sense signes inflamatoris.
f) Cefalees d'inici recent o de característiques diferents de les habituals.
g) Son no reparador
h) Malestar postesforç durant més de 24 hores.

Taula 7. Criteris classificatoris de dolor crònic generalitzat.

1. El dolor crònic seria aquell que dura més de 3 mesos, més de 5 dies per setmana
2. El pacient presenta dolor en ≥ 4 de les 5 àrees de el cos (no s'inclouen la mandíbula, el tòrax ni l'abdomen)
• àrea superior esquerra: mandíbula (esquerra) a, espatlla superior (esquerra), braç esquerre, avantbraç esquerre
• àrea superior dreta: mandíbula (dreta) a, espatlla superior (dret), braç dret, avantbraç dret
• àrea inferior esquerra: maluc (gluti o trocànter major), la cuixa esquerra, panxell esquerra
• àrea inferior dreta: maluc (gluti o trocànter major), la cuixa esquerra, panxell esquerra
• àrea axial: coll, esquena superior, esquena inferior, tòrax, abdomen
3. El pacient no ha de tenir cap malaltia que pugui explicar el dolor.

Taula 8. Criteris classificatoris de fibromiàlgia.

(1) Compliment de criteris de DCG
(2) Els símptomes han estat presents a un nivell similar durant almenys 3 mesos.
(3) WPI ≥ 7 i SS ≥ 5 o WPI de 4-6 i SS ≥ 9 .

Taula 9. Etiologies prèvies a la infecció per COVID-19 que puguin estar associades amb dolors musculars.

• Fàrmacs: fonamentalment estatines, ciprofloxacina, bifosfonats, inhibidors de l'aromatasa, fibrats
• Malalties autoimmunes sistèmiques: dermatomiositis, polimiositis.
• Malalties inflamatòries o degeneratives musculars (miopaties)
• Malalties endocrines: malaltia tiroïdal, insuficiència suprarenal (es presenten amb hipotensió ortostàtica i hiperpigmentació). Dèficits vitamínics.
• Malalties cròniques: renals, hepàtiques
• Síndromes de sensibilització central (FM/SFC/SHQM).

Taula 10. Altres símptomes coexistents amb el dolor toràcic indicadors d'una patologia de potencial risc vital

• Dispnea
• Síncope
• Hipotensió
• Hipertensió severa
• Taqui o bradiarítmia
• Agitació
• Disminució de el nivell de consciència

Taula 11. Síntomes d'alarma en el pacient amb tos persistent

Hemoptisis
Ronquera
Producció important de esput
Síntomes sistèmics
Malaltia per reflux gastroesofàgic complicada amb: pèrdua de pes, anèmia, hematèmesis, disfàgia o nul·la resposta a el tractament específic
Ennuegament o vòmits
Pneumònies recurrents
Radiografia de tòrax patològica

Taula 12. Principals malalties a descartar en el pacient amb tos persistent

• Tabaquisme actiu
• Infeccions agudes i cròniques traqueobronquials incloent tos ferina
• Afeccions de via aèria: bronquitis crònica, traqueopatia osteocondroplàsica, asma, degoteig post-nasal.
• Afeccions del parènquima pulmonar
• SAHS.
• Tumors: carcinoma broncogènic, carcinoma bronquioloalvelolar, tumors de la via aèria benignes, tumors mediastínics
• Cossos estranys a la via aèria
• Irritació del meat auditiu extern
• Malalties cardiovasculars: fallada ventricular esquerra, infart pulmonar, aneurisma aòrtic
• Patologia digestiva: reflux gastroesofàgic o reflux esofàgic-bronquial, diverticle de Zenker, acalàsia, aspiració recurrent, sutures endobronquials
• Fàrmacs: inhibidors de l'enzim conversor de l'angiotensina
• Tos psicògena

Taula 13. Síntomes d'alarma en el pacient amb dispnea persistent

-	afectació del nivell de consciència
-	agitació
-	mala perfusió tissular
-	dificultat per parlar (o tossir)
-	cianosi, treball respiratori
-	taquipnea
-	baixa saturació d'oxigen
-	silenci auscultatori

Taula 14. Característiques dels principals tipus de cefalea episòdica més freqüent en AP.

Cefalea tensional. És el tipus de cefalea més freqüent de la cefalea primària i predomina en dones a partir dels 30 anys d'edat. És una cefalea de localització típicament bilateral (frontal i occipital) amb dolor tensiu o opressiu (no pulsatiu) d'intensitat lleu o moderada i de duració de minuts a dies. Aquest dolor no empitjora amb l'activitat física habitual ni està associat a nàusees però podria presentar fotofòbia o sonofòbia. Freqüentment es relacionada amb estrès emocional. No s'acompanya d'alteracions visuals.

Cefalea migranyosa. És una cefalea recurrent amb episodis de dolor de 4 a 72 hores de durada. Les característiques típiques del dolor són : localització unilateral (temporal, frontal o retro orbitaria), caràcter pulsatiu d'intensitat moderada o severa, empitjorament amb l'activitat física i associació amb nàusees o fotofòbia i sonofòbia. Pot precedir una "aura" visual (escotomes). Alguns dels factors desencadenants més freqüents són l'estrès, la menstruació, la presa d'anticonceptius orals, els canvis del ritme de la son (especialment dormir menys), el dejuni, l'alcohol i alguns aliments (formatges, iogurt, marisc, nous, xocolata, vi, faves, plàtans, etc.)

Clúster o cefalea histamínica d'Horton. Afecta principalment a homes (5: 1) entre els 30 a 40 anys d'edat. Cursa en forma d'episodis de dolor intens o molt intens estrictament unilaterals en regió orbitària, supraorbitària, temporal o en qualsevol combinació d'aquests llocs amb una durada de 15 a 180 minuts, que es presenta amb una freqüència variable des d'un episodi cada 2 dies a 8 episodis al dia. El dolor està associat a injecció conjuntival homolateral, llagimeig congestió nasal, rinorrea, sudoració frontal i facial, miosi, ptosi i o edema palpebral i/o agitació o inquietud. Poden haver-hi períodes d'acumulació d'episodis de cefalea d'1 a 2 mesos de durada seguits de temporades sense cefalea durant mesos o anys. L'alcohol pot ser un desencadenant.

Taula 15. Factors predisponents de pancreatitis.

Consum excessiu d'alcohol
Litiasis biliar
Hiperlipidemia
Fàrmacs: Àcid valproic, azatioprina, estrògens, furosemida, mercaptopurina, sulfonamidas, tetraciclins, metronidazol, glucocorticoides, salicilats, tiazides
Obstrucció pancreàtica o periampular
Agents tòxics (organofosforats)
Isquèmia
Fibrosi quística

Figura 1. Representació gràfica pragmàtica respecte a les manifestacions clíniques que poden aparèixer després de patir la COVID-19 .

INFECCIÓ PER COVID-19: ESCENARIS EN EL SEGUIMENT

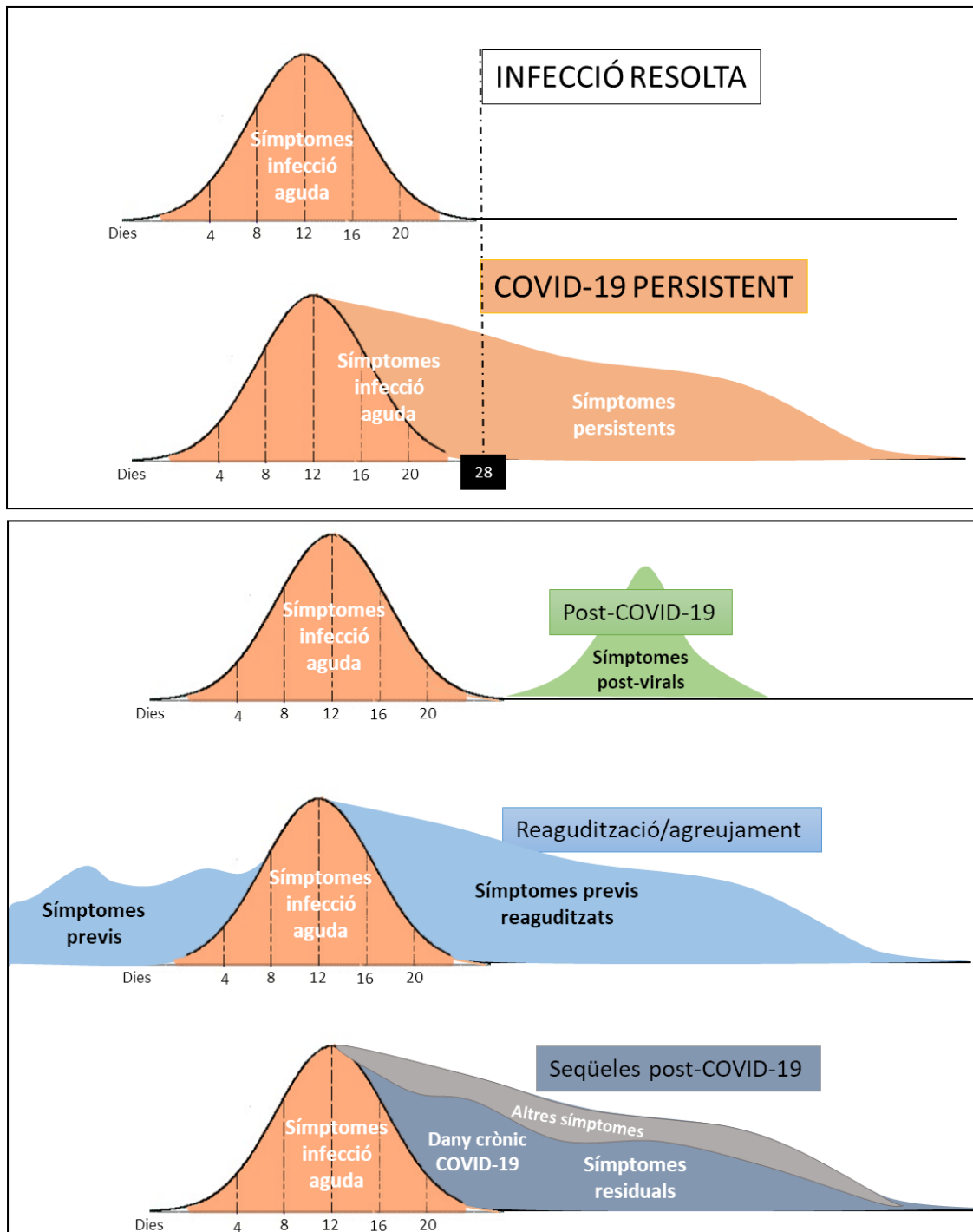


Figura 2. Representació gràfica respecte a les limitacions d'utilitzar la mesura de la freqüència crua en un moment concret del seguiment respecte al total de pacients.

Escenari A. El % de persones amb símptomes persistents es calcula amb el denominador del total de pacients afectats per la COVID-19 en l'inici de l'estudi

Escenari B. El % de persones amb símptomes persistents es calcula amb el denominador del total de pacients afectats per la COVID-19 que varen presentar aquest símptoma durant la fase aguda de la infecció (inici de l'estudi).

Escenari C. Si no s'exclou de forma explícita dins la metodologia, dins l'escenari A no es pot descartar que els estudis publicats puguin incloure pacients amb el símptoma a estudi que no el varen presentar durant la infecció aguda, sino que va apareixer posteriorment, un cop resolta la infecció aguda.

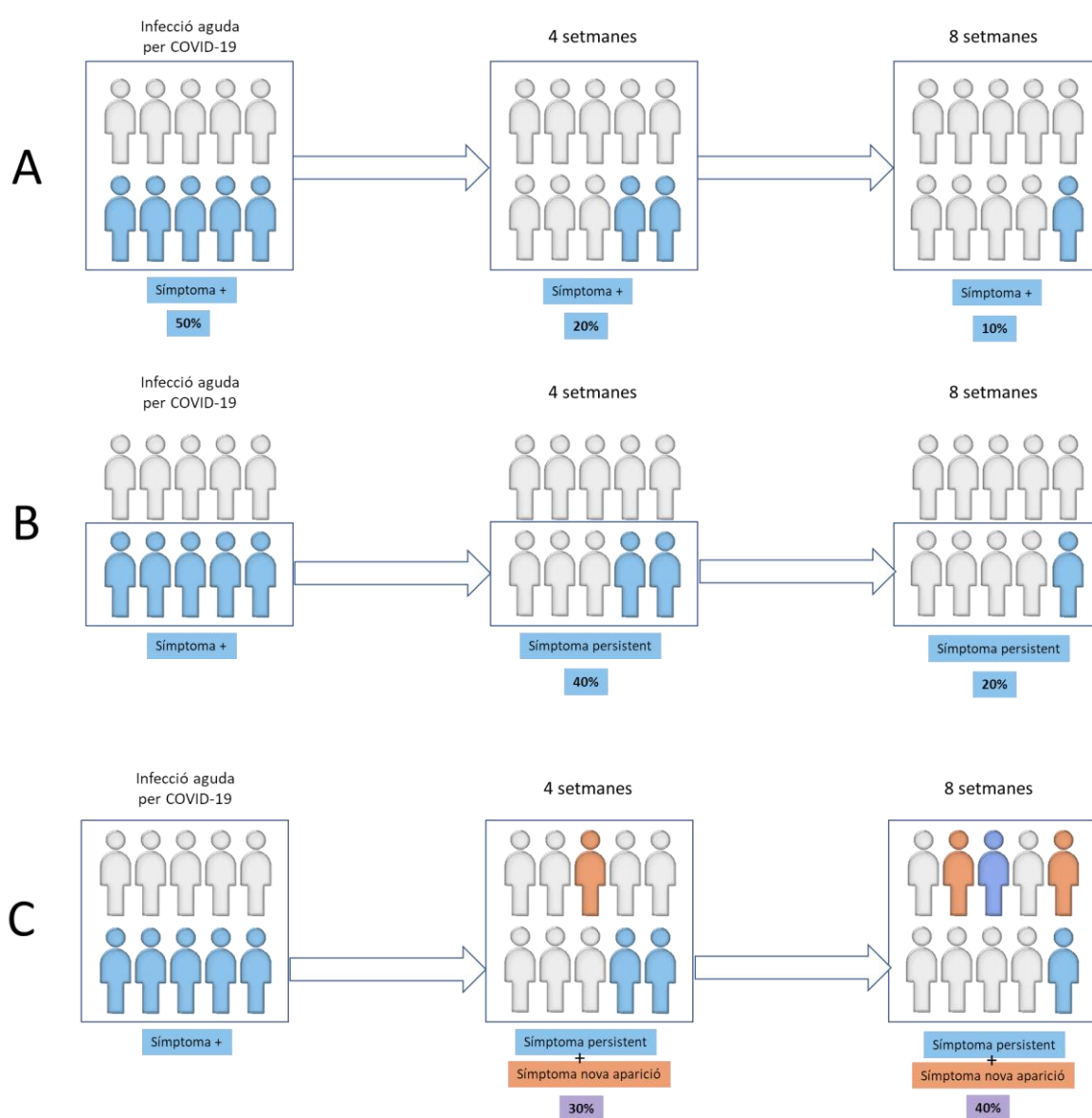
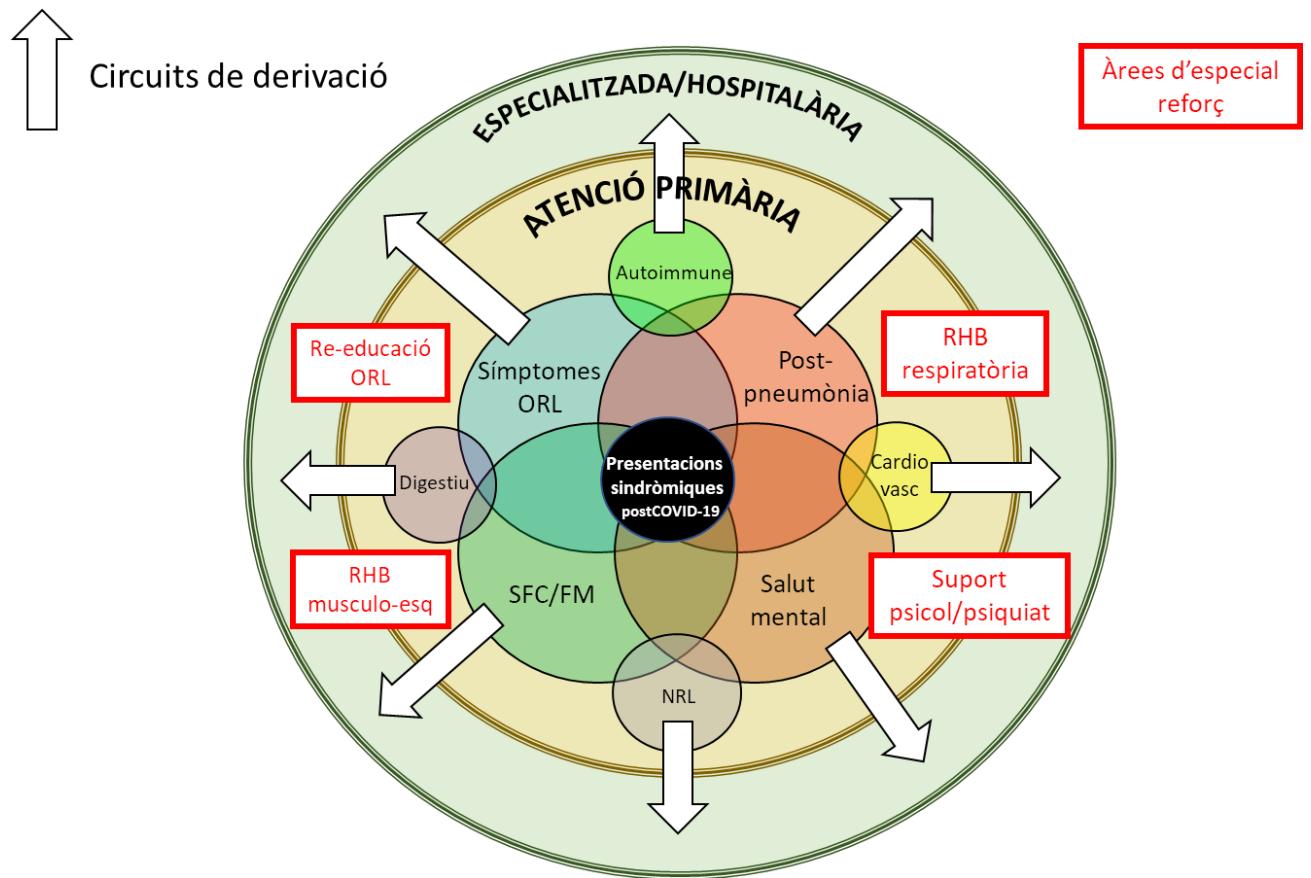
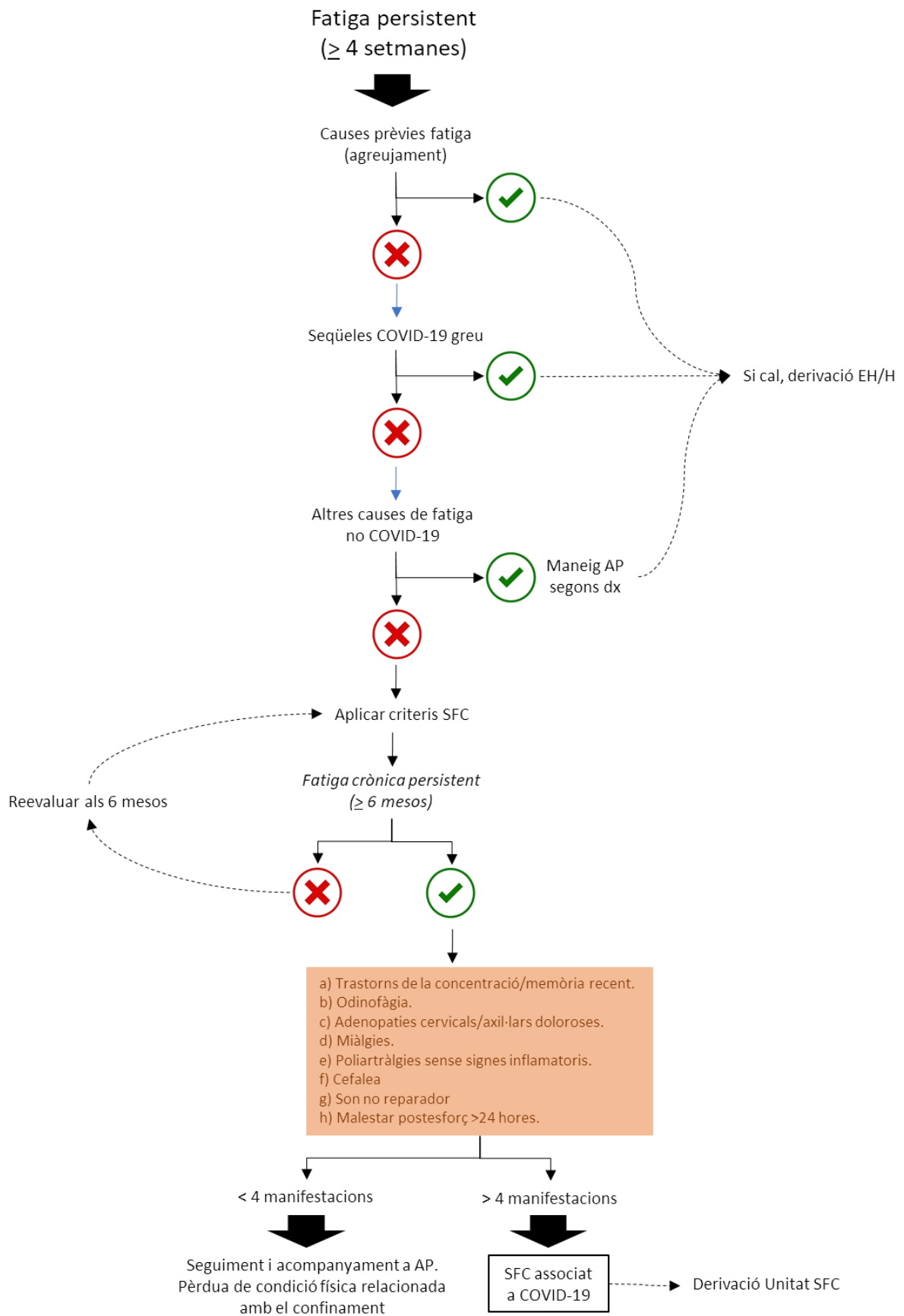


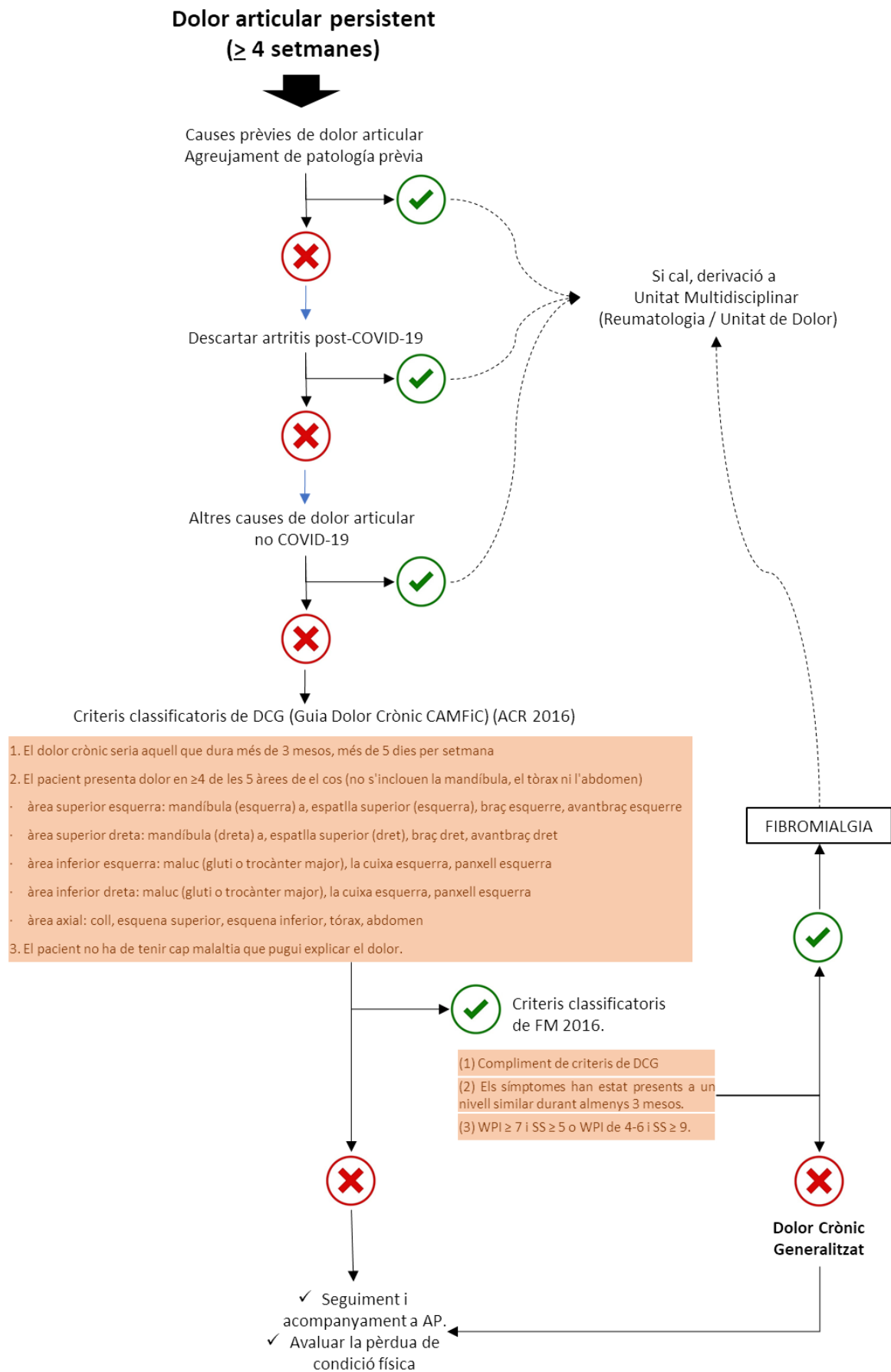
Figura 3. Proposta d'a atenció integral i multidisciplinària, de la COVID-19 en l'àmbit d'AP.



Algorisme 1. Fatiga persistent

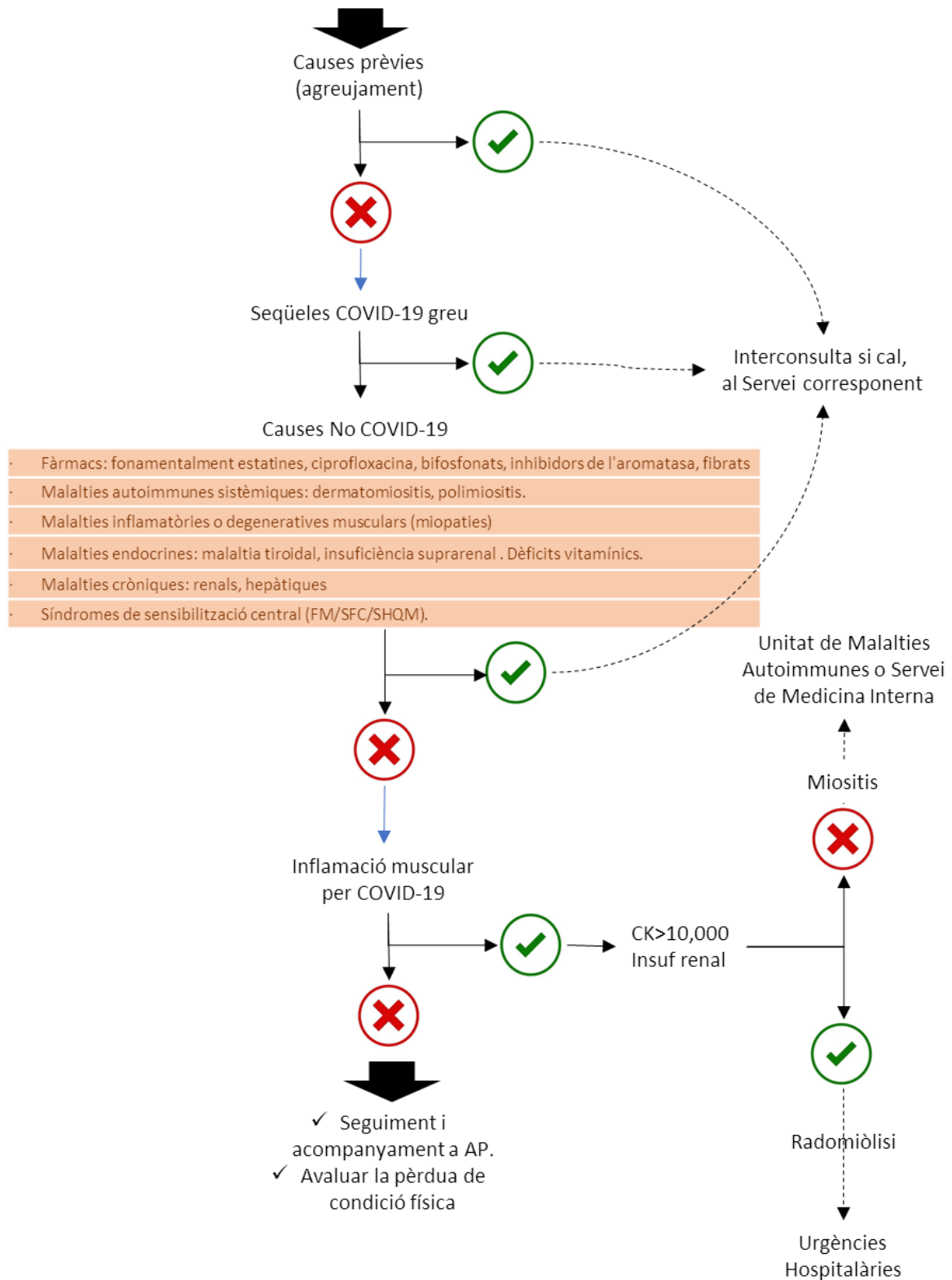


Algorisme 2. Artràlgies persistents.



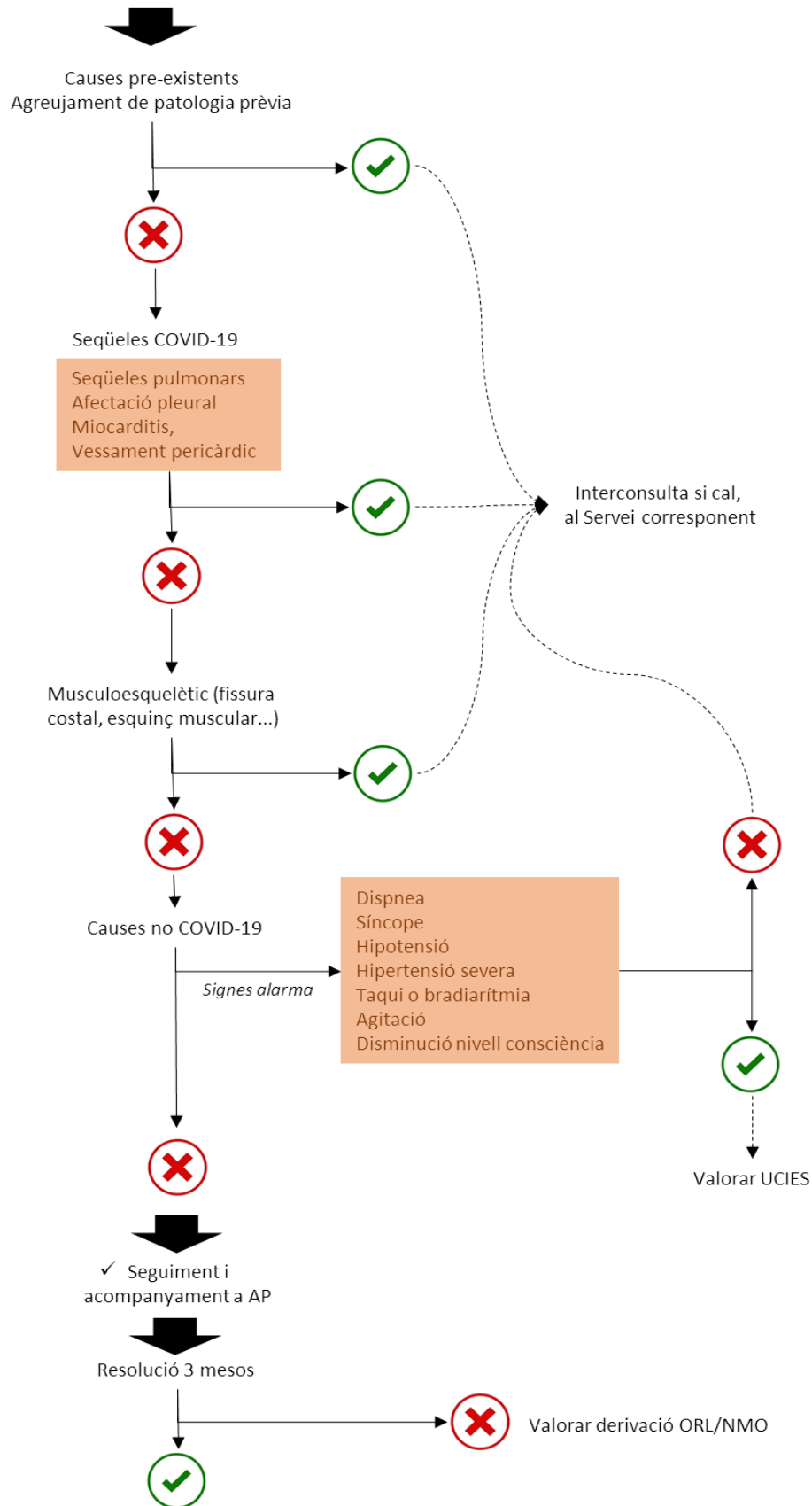
Algorisme 3. Miàlgies persistents

**Dolor muscular persistent
(≥ 4 setmanes)**

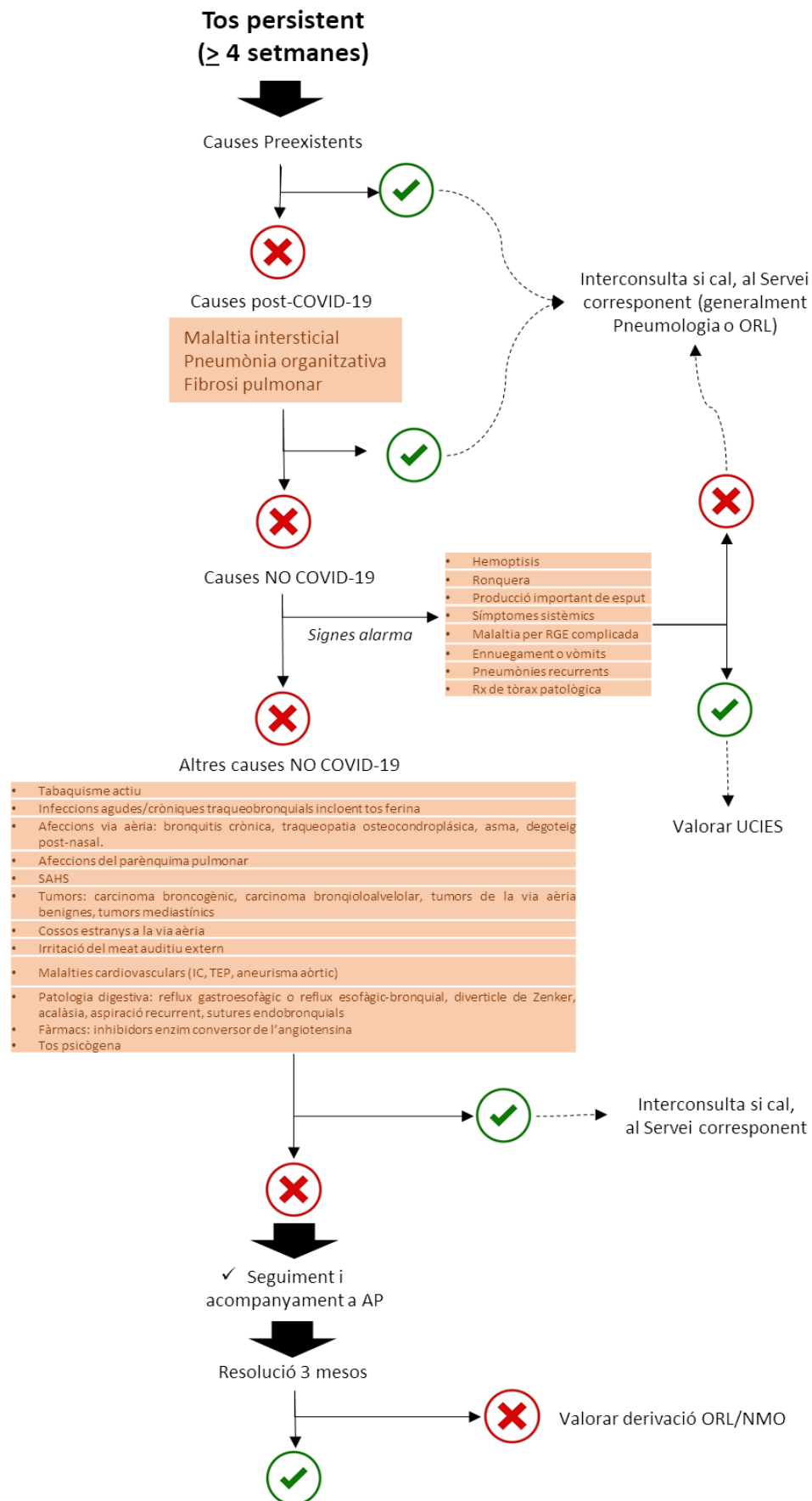


Algorisme 4. Dolor toràcic persistent

**Dolor toràcic persistent
(≥ 4 setmanes)**

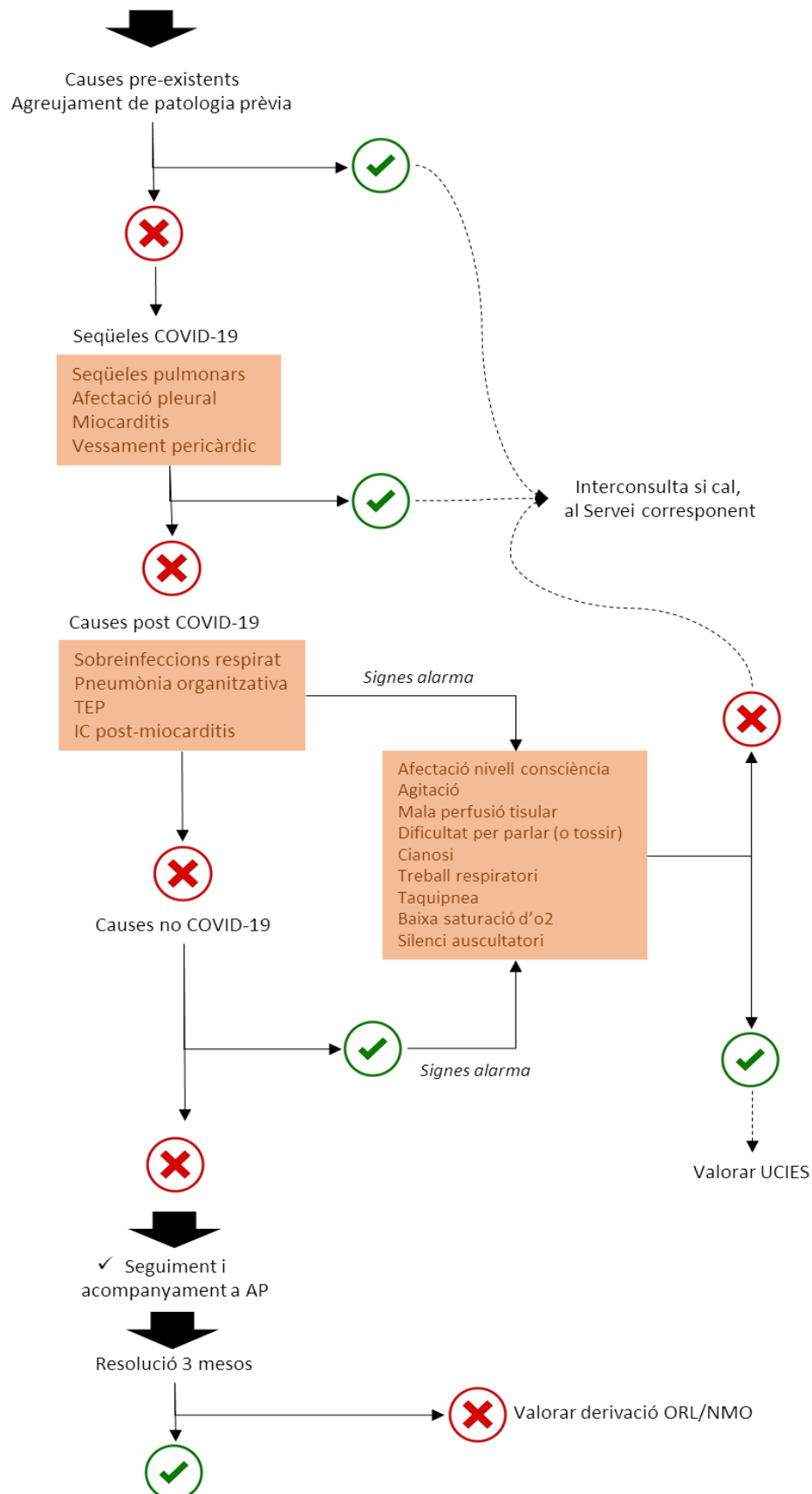


Algorisme 5. Tos persistent



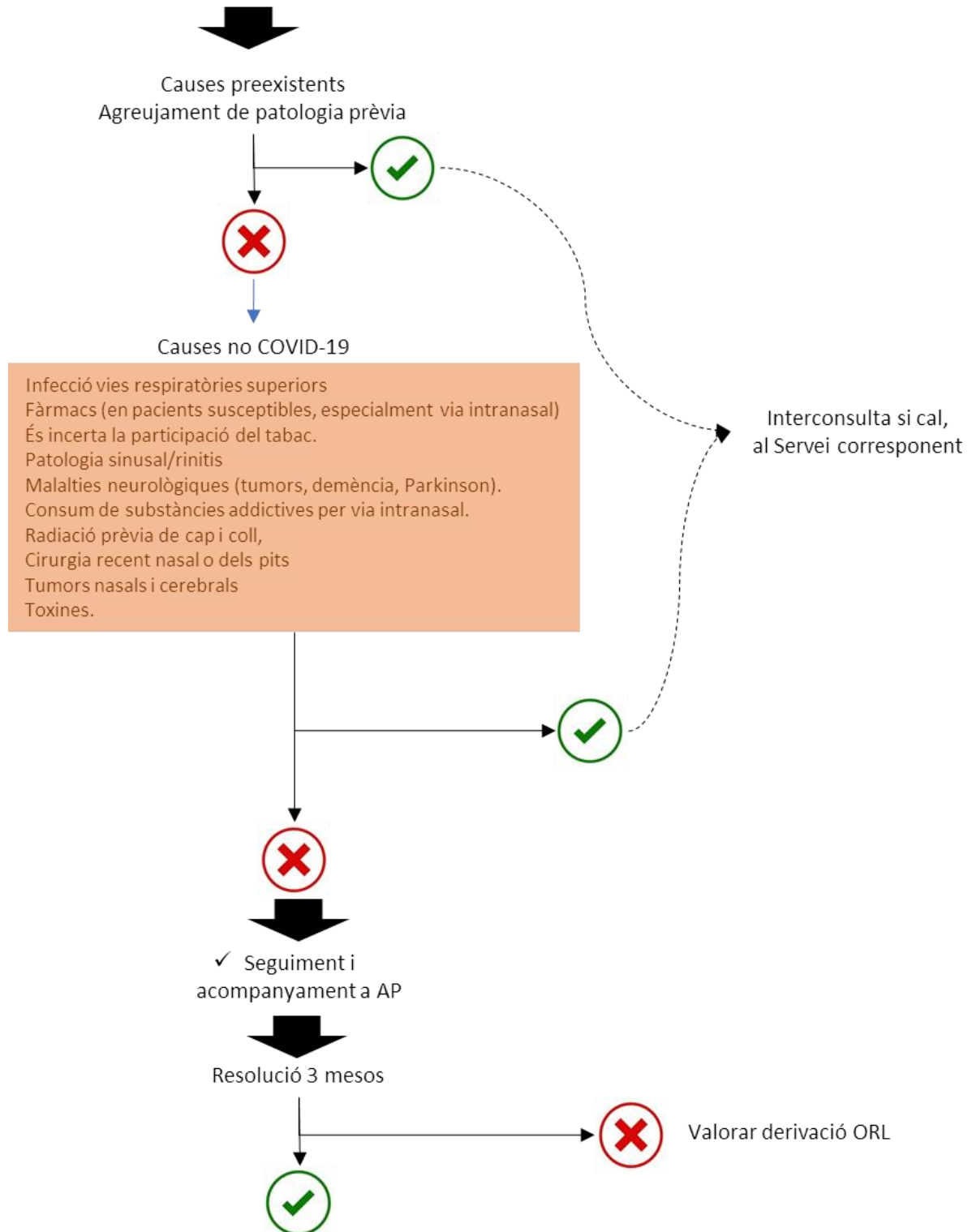
Algorisme 6. Dispnea persistent

**Dispnea persistent
(≥ 4 setmanes)**

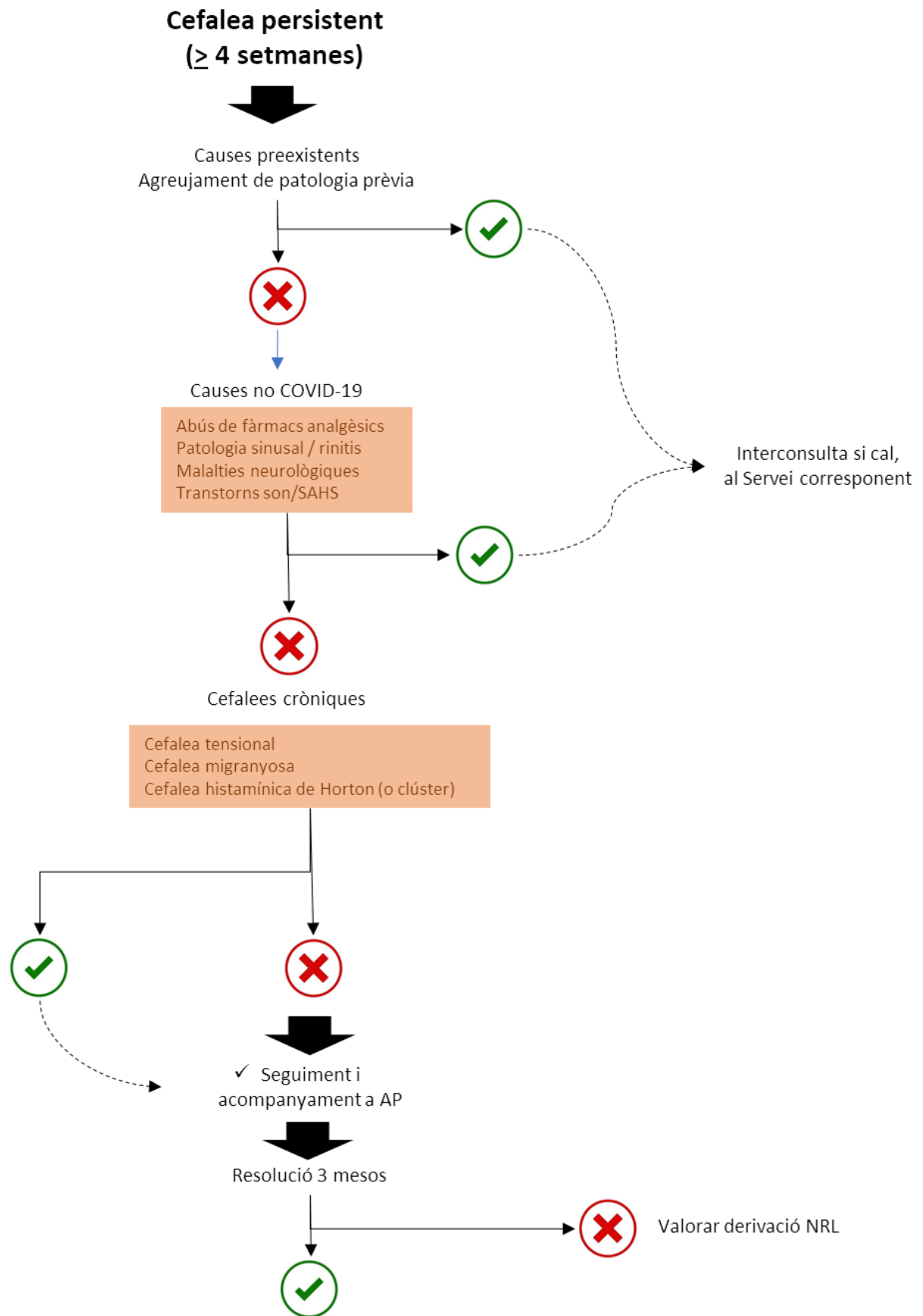


Algorisme 7. Anòsmia / Disgèusia persistent

**Anòsmia / Disgèusia persistents
(≥ 4 setmanes)**



Algorisme 8. Cefalea persistent



11.4. Annex. Confirmació de la infecció per SARS-Cov-2: criteris de COVID-19 d'acord a la definició proposada per Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública (Procediment d'actuació enfront de casos d'infecció pel nou coronavirus SARS-CoV-2. **Actualitzat el 18.10.2020.** Sub-direcció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2020). <https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuacio-coronavirus.pdf>

- **Cas sospitós:** cas que compleix criteri clínic de cas sospitós fins a obtenir el resultat de la PCR o del test ràpid antigènic.
- **Cas confirmat amb infecció activa:**
 - Persona que compleix criteri clínic de cas sospitós amb PCR o test antigènic positiu.
 - Persona que compleix criteri clínic de cas sospitós, amb PCR o test antigènic negatiu i resultat positiu a IgM per serologia d'alt rendiment (no per test ràpids) o immunocromatografia (en aquest cas però, cal descartar que no es tracti d'un resultat d'IgM falsament positiu).
 - Persona asimptomàtica amb PCR o test antigènic positiu amb IgG negativa o no practicada.
- **Cas confirmat amb infecció resolta:**
 - Persona asimptomàtica amb serologia IgG positiva independentment del resultat de la PCR o del test antigènic.
- Els pacients amb infecció respiratòria aguda greu amb criteri clínic i radiològic compatible amb COVID-19 amb resultats de PCR o de test antigènic negatius, amb vincle epidemiològic amb casos confirmats, ja sigui en l'àmbit de centres tancats o en l'àmbit familiar, o els casos sospitosos amb PCR no concloent, es consideraran **casos probables**. Per al maneig de casos probables es seguiran les mateixes indicacions que per als casos confirmats.
- Els casos sospitosos amb PCR negativa o test antigènic negatiu i IgM també negativa, si aquesta prova s'ha realitzat, en els quals no hi ha alta sospita clínica ni vincle epidemiològic amb un cas confirmat, es consideraran **casos descartats**.