

---

---

---

# MANIFESTACIONES PERSISTENTES DE LA COVID-19

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC)

# SARS-CoV-2

---

---



**semFYC**  
Sociedad Española de Medicina  
de Familia y Comunitaria



**CAMFiC**  
societat catalana de medicina  
familiar i comunitària

© 2020, Sociedad Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC)

© De la traducció al español y de esta edición 2020, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

Diputació, 320  
08009 Barcelona  
[www.semfc.es](http://www.semfc.es)

Queda prohibida la reproducció parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, sea este electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito del titular del *copyright*.

ISBN: 978-84-121938-5-5



# MANIFESTACIONES PERSISTENTES DE LA COVID-19

## GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC)

### DIRECCIÓN

Antoni Sisó Almirall

### AUTORES

Pilar Brito-Zerón. Medicina Interna; Laura Conangla Ferrín. GdT CAMFiC Ecografía; Belchin Kostov. Metodología Científica, IDIBAPS i UPC; Anna Moragas Moreno. GdT CAMFiC Infecciones; Manel Ramos-Casals. Enfermedades Autoinmunes; Ethel Sequeira Aymar. GdT CAMFiC COCOOPSI; Antoni Sisó Almirall. CAMFiC.

### REVISORES (ORDEN ALFABÉTICO)

Iris Alarcón Belmonte. GdT CAMFiC Salud Comunitària; Antonieta Also Fontanet. GdT CAMFiC Salud Mental; Joan Barrot de la Fuente. GdT CAMFiC-GEDAPS; Josep Basora Gallisà. GdT CAMFiC Desigualdades. 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 Neurología; Josep M<sup>a</sup> Cots Yago. GdT CAMFiC Infeccions; Joan Deniel Rosanas. Cap d'Estudis Catalunya Central; Patricia Díez-Cascón. GdT CAMFiC Enfermedades Autoinmunes; Daniel Ferrer-Vidal Cortella. GdT CAMFiC Gestió; Josep Franch Nadal. GdT CAMFiC-GEDAPS; Gisela Galindo Ortego. Vicepresidenta semFYC; Pere Guirado Vila. GdT CAMFiC EcoAP; Jordi Hoyo. GdT CAMFiC Osteoporosis; Juan José Lozano Fernández. GdT CAMFiC Tabaquismo; Esther Limón Ramírez. GdT CAMFiC ATDOM; Carles Llor Vila. GdT CAMFiC Infecciones; Francisco Martin Luján. GdT CAMFiC GREMPOC; Remedios Martín Álvarez. Secretaria semFYC; Minerva Mas Heredia. GdT CAMFiC Enfermedades Autoinmunes; Juanjo Mascort Roca. GdT CAMFiC Digestivo; Jordi Mestres Lucero. Vocalia de Comunicació CAMFiC; Juan José Montero Alía. Vicesecretario ACMCiB; Sonia Moreno Escrivà. GdT CAMFiC Urgencias; Ramon Morera Castells. GdT CAMFiC Gestió. SEDAP; Yolanda Ortega Vila. Vocalia de Docència CAMFiC; Aína Perelló Bratescu. GdT CAMFiC ATDOM; Mireia Sans Corrales. GdT CAMFiC TiC; Jaume Sellarès Sallàs. COMB; Mireia Serrano Manzano. GdT CAMFiC Dermatología; Jordi Serrano-Pons. Fundador Universal-Doctor Project i EpidemiXs; Mercè Solà Gonfaus. GdT CAMFiC Síndromes de Sensibilidad Central; Mònica Solanes Cabús. GdT CAMFiC Ecografía Clínica; Irene Vezanzones Guanyabens. CAMFiC; Josep M<sup>a</sup> Vilaseca Llobet. Executive Board, WONCA-Europe; Rosa Villafila Ferrero. GdT CAMFiC Enfermedades Respiratorias; Ernest Vinyoles Bargalló; GdT CAMFiC HTA.

### CONSULTOR

Antoni Trilla García. Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universitat de Barcelona.

# ÍNDICE

<b>1. Introducción</b>	<b>4</b>
<b>2. COVID-19</b>	<b>4</b>
2.1. Síntomas de presentación 2.2. Cronología de la infección	
<b>3. Metodología</b>	<b>8</b>
3.1. Identificación del problema de salud 3.2. Creación del grupo de trabajo 3.3. Búsqueda de la evidencia	
<b>4. COVID-19 persistente: definiciones, frecuencia y etiología</b>	<b>8</b>
4.1. Definición 4.2. Frecuencia 4.3. Etiología	
<b>5. Protocolo de atención integral al paciente con COVID-19 persistente</b>	<b>12</b>
5.1. Antecedentes 5.2. Síntomas de presentación de la infección por SARS-CoV-2 5.3. Evolución de la COVID-19 5.4. Estudios de laboratorio 5.5. Exploraciones complementarias	
<b>6. Protocolo de atención específico orientado al síntoma persistente</b>	<b>14</b>
6.1. Fatiga persistente 6.2. Dolores articulares persistentes 6.3. Dolores musculares persistentes 6.4. Dolor torácico persistente 6.5. Tos persistente 6.6. Disnea persistente 6.7. Anosmia/disgeusia persistentes 6.8. Cefalea persistente 6.9. Síntomas digestivos persistentes 6.10. Otros síntomas persistentes 6.11. Alteraciones persistentes en exploraciones complementarias	

<b>7. Otros escenarios patológicos post-COVID-19</b>	<b>33</b>
7.1. Secuelas post-COVID-19 7.2. Bienestar emocional y salud mental 7.3. Manifestaciones y patologías posvirales	
<b>8. Seguimiento del paciente con COVID-19 persistente</b>	<b>36</b>
8.1. Recomendaciones para la primera visita en Atención Primaria 8.2. Definición de circuitos de derivación y atención multidisciplinaria	
<b>9. Limitaciones</b>	<b>36</b>
<b>10. Retos futuros</b>	<b>37</b>
10.1. Científicos 10.2. Implicaciones para el equipo de Atención Primaria 10.3. Factibilidad e implementación	
<b>11. Anexo</b>	<b>40</b>
<b>12. Bibliografía</b>	<b>41</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

El coronavirus SARS-CoV-2 se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan (China) y es el séptimo coronavirus conocido por infectar a los humanos después de la identificación del virus del SARS y del síndrome respiratorio del Oriente Medio este siglo. La carencia de inmunidad previa al virus ha provocado un rápido aumento de pacientes infectados en todo el mundo, originando una pandemia que supone uno de los mayores retos de salud que ha tenido que afrontar la humanidad en los últimos cien años<sup>1,2</sup>. La difusión rápida e imprevisible a nivel mundial del SARS-CoV-2, con una mayoría de personas infectadas que presentan síntomas leves o no presentan síntomas, parece estar relacionada en sus inicios con casos importados de los países afectados inicialmente por la infección<sup>3</sup>. El estado actual de esta infección pandémica (9 de noviembre de 2020) incluye más de 50 millones de casos confirmados en todo el mundo y más de 1 millón de muertos (<https://covid19.who.int/>).

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) tiene un espectro clínico muy amplio. El Centro chino para el control y prevención de enfermedades informó, que de 44.500 infecciones confirmadas, la mayoría de los pacientes infectados (80%) experimentaron una enfermedad leve (incluyendo neumonía leve o no), el 14% desarrollaron enfermedades graves (con disnea, hipoxia y neumonía bilateral) y un 5% presentó enfermedad crítica (caracterizada por insuficiencia respiratoria grave, choque sistémico o insuficiencia multiórgano)<sup>4</sup>. La información etiopatogénica de la enfermedad que provoca este virus se actualiza a gran velocidad. No obstante, sabemos que el SARS-CoV-2 tiene como principal tropismo el epitelio respiratorio, por donde entran huéspedes en las células a través del receptor de la enzima de conversión de la angiotensina 2 (ECA2) provocando una infección respiratoria.

La presentación clínica más frecuente de la COVID-19 es una infección respiratoria leve y, con menor frecuencia, una neumonía con fiebre, tos y disnea<sup>1,2</sup>. Aproximadamente el 20-30% de los pacientes que han sido hospitalizados con neumonía asociada a la COVID-19 han requerido cuidados intensivos para el apoyo respiratorio debido a una neumonía bilateral que progresa hasta insuficiencia respiratoria y, en algunos casos, hasta quiebra multiorgánica y muerte<sup>4</sup>. En estos casos, la inflamación pulmonar extensa puede provocar un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>5</sup>, con una linfopenia profunda, alteración de las pruebas hepáticas y de coagulación, incremento de las proteínas reactantes de fase aguda y una supresión de interferón que puede activar una respuesta inflamatoria aberrante que incluye la producción exagerada de citocinas<sup>6</sup>. Esta respuesta hiperinflamatoria causada por una reacción excesiva al virus, quizá influida genéticamente, no solo contribuye a empeorar en vez de acelerar la resolución de la neumonía, sino que también puede favorecer el desarrollo de manifestaciones extrapulmonares<sup>7</sup>.

## 2. COVID-19

### 2.1. SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN

La presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2 provoca un cuadro de infección respiratoria aguda de aparición repentina de cualquier gravedad que cursa principalmente con fiebre, tos o sensación de falta de aire, enfermedad que se ha denominado COVID-19. Otros síntomas como la odinofagia, anosmia, ageusia, dolores musculares, diarreas, dolor torácico o cefaleas, entre otros, pueden ser considerados también síntomas de sospecha de infección por SARS-CoV-2, según criterio clínico. No obstante, las personas completamente asintomáticas parecen representar aproximadamente del 40 al 45% de las infecciones por SARS-CoV-2<sup>8</sup>.

En la **tabla 1** se resumen las frecuencias de los principales síntomas de la infección aguda por SARS-CoV-2 descritos en una selección de publicaciones, incluyendo cohortes representativas con más de 1.000 pacientes<sup>9-22</sup>; (<https://is-ric.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. CRONOLOGÍA DE LA INFECCIÓN

A la hora de valorar la evolución natural de la sintomatología causada por la infección es importante conocer la duración media de la infección sintomática según los principales estudios (**tabla 2**).

La gravedad de la infección es actualmente el principal factor que influye en este parámetro, que queda estratificado según la gravedad de la infección (y, por lo tanto, de la necesidad de ingreso hospitalario/unidad de cuidados intensivos [UCI]) (**tabla 2**):

- Pacientes no hospitalizados/cohortes generales: duración media de los síntomas: 11 días<sup>12,23</sup>
- Pacientes hospitalizados: duración media de los síntomas de 13 a 25 días <sup>21, 24-31</sup>.

Entre los pacientes hospitalizados, la duración de la sintomatología se incrementa progresivamente según la gravedad (22 días de media para los pacientes hospitalizados que requirieron alto flujo de oxigenación, 28 días para los ingresados en UCI)<sup>27</sup> (**tabla 2**).

**TABLA 1. RESUMEN DE LAS FRECUENCIAS DE LOS PRINCIPALES SÍNTOMAS DE LA INFECCIÓN AGUDA POR SARS-COV-2 DESCRITOS EN UNA SELECCIÓN DE PUBLICACIONES QUE INCLUYE COHORTES REPRESENTATIVAS CON MÁS DE 1.000 PACIENTES<sup>9-22</sup>**

	SÍNTOMAS	FRECUENCIA N <sup>o</sup>	%	ESTUDIOS (N)
Respiratorio	Tos	107.044/135.767	78,8	15
	Disnea	71.604/166.030	43,1	14
	Expectoración	12.383/6.6211	18,7	10
	Dolor torácico	9.603/71.793	13,4	6
Síntomas generales	Fiebre	123.188/168.346	73,2	16
	Fatiga	60.006/144.955	41,4	12
	Escalofríos/temblores	7.244/60.661	11,9	5
	Sibilancias	5.109/63.937	8,0	2
	Síncope	53/1.841	2,9	2
	Edemas	30/1.968	1,5	2
	Reumáticos	Mialgias	15.337/76.919	19,9
	Mialgias y/o artralgias	8.277/55.924	14,8	1
	Artralgias	4.619/61.675	7,5	3
ENT	Odinofagia	14.252/123.319	11,6	9
	Disgeusia	3.483/38.484	9,1	5
	Anosmia	4.494/56.356	8,0	7
	Rinorrea	3.519/65.987	5,3	7
	Congestión nasal	2.684/55.924	4,8	1
	Hemoptisis	660/61.775	1,1	6
	Otalgia	631/75.336	0,8	2
Digestivos	Anorexia	4.084/19.092	21,4	4
	Diarrea	20.249/153.778	13,2	13
	Náuseas o vómitos	17.142/136.902	12,5	13
	Dolor abdominal	7.421/69.573	10,7	4
Neurológicos	Confusión/alteración de la conciencia	18.434/70.032	26,3	2
	Cefalea	17.734/128.233	13,8	12
	Conjuntivitis	782/138.724	0,6	5

**TABLA 2. DURACIÓN MEDIA DE LA INFECCIÓN SINTOMÁTICA SEGÚN LOS PRINCIPALES ESTUDIOS, QUE INCLUYEN PACIENTES NO HOSPITALIZADOS/**

Autores	Publicación	País	Población	N	Media/ mediana	Tasa de recuperación (%)	Tiempo de seguimiento (días)	Rango/SD/ IQR/95% IC
Pan	In press	China	Hospitalizada	21	17	ND	ND	SD 4 rango 11-26
Wang	In press	China	Hospitalizada	90	24	ND	18	Rango 10-44
KI	Epidemiol Health	Corea del Sur	Hospitalizada y en cuarentena	28	13	ND	ND	Rango 7-17
Shi	Lancet Infect Dis	China	Hospitalizada	81	23,2	ND	ND	SD 6, rango 12-41
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalizada	521	15	52,4	15	95% IC 13-19
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalizada sin necesidad de oxígeno suplementario	60	6	78,3	15	95% IC 4-8
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalizada con necesidad de oxígeno suplementario	199	9	64,3	15	95% IC 7-11
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalizada con ventilación no invasiva o bien oxígeno de alto flujo	99	22	43,4	15	95% IC NE-12
Beigel	NEJM	Internacional	Hospitalizada con ventilación mecánica invasiva o ECMO	147	28	34,7	15	95% IC NE-22
Liu	KJR	China	Hospitalizada	72	15,5	44,4	ND	rango 9-25
Barman	Diabetes & Metabolic Syndrome	India	Hospitalizada	221	25	29,3	15	95% IC 16,1-33,9
Barman	Diabetes & Metabolic Syndrome	India	Hospitalizada	221		46,5	21	95% IC 16,1-33,9
Barman	Diabetes & Metabolic Syndrome	India	Hospitalizada	221		54	27	95% IC 16,1-33,9
Barman	Diabetes & Metabolic Syndrome	India	Hospitalizada	221		55,8	37	95% IC 16,1-33,9
Sung	J Korean Med Sci.	Corea	Puntuación de gravedad de la enfermedad al ingreso 1-2	2.201		78,6	28	
Sung	J Korean Med Sci.	Corea	Puntuación de gravedad de la enfermedad al ingreso 3-4	96		59,4	28	
Sung	J Korean Med Sci.	Corea	Puntuación de gravedad de la enfermedad al ingreso 5-7	39		23,1	28	

ND: no disponible; NE: no especificado



## TIEMPO DE RECUPERACIÓN

<b>Definición de recuperación</b>
Alta hospitalaria (ND)
Intervalo entre la aparición de los síntomas y el alta
Alta hospitalaria (ND)
Intervalo entre la aparición de los síntomas y el alta
El tiempo de recuperación, definido como el primer día, durante los 28 días posteriores a la inscripción, en que un paciente satisfizo las categorías 1, 2 o 3 de la escala ordinal de ocho categorías. Las categorías son las siguientes: 1, no hospitalizados, sin limitaciones de actividades; 2, no hospitalizados, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el domicilio o ambas cosas; 3, hospitalizados, que no requieren oxígeno suplementario y que ya no precisan atención médica continua (se utiliza si se amplió la hospitalización por razones de control de la infección)
El tiempo de recuperación, definido como el primer día, durante los 28 días posteriores a la inscripción, en que un paciente satisfizo las categorías 1, 2 o 3 de la escala ordinal de ocho categorías. Las categorías son las siguientes: 1, no hospitalizados, sin limitaciones de actividades; 2, no hospitalizados, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el domicilio o ambas cosas; 3, hospitalizados, que no requieren oxígeno suplementario y que ya no precisan atención médica continua (se utiliza si se amplió la hospitalización por razones de control de la infección)
El tiempo de recuperación, definido como el primer día, durante los 28 días posteriores a la inscripción, en que un paciente satisfizo las categorías 1, 2 o 3 de la escala ordinal de ocho categorías. Las categorías son las siguientes: 1, no hospitalizados, sin limitaciones de actividades; 2, no hospitalizados, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el domicilio o ambas cosas; 3, hospitalizados, que no requieren oxígeno suplementario y que ya no precisan atención médica continua (se utiliza si se amplió la hospitalización por razones de control de la infección)
El tiempo de recuperación, definido como el primer día, durante los 28 días posteriores a la inscripción, en que un paciente satisfizo las categorías 1, 2 o 3 de la escala ordinal de ocho categorías. Las categorías son las siguientes: 1, no hospitalizados, sin limitaciones de actividades; 2, no hospitalizados, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el domicilio o ambas cosas; 3, hospitalizados, que no requieren oxígeno suplementario y que ya no precisan atención médica continua (se utiliza si se amplió la hospitalización por razones de control de la infección)
El tiempo de recuperación, definido como el primer día, durante los 28 días posteriores a la inscripción, en que un paciente satisfizo las categorías 1, 2 o 3 de la escala ordinal de ocho categorías. Las categorías son las siguientes: 1, no hospitalizados, sin limitaciones de actividades; 2, no hospitalizados, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el domicilio o ambas cosas; 3, hospitalizados, que no requieren oxígeno suplementario y que ya no precisan atención médica continua (se utiliza si se amplió la hospitalización por razones de control de la infección)
El tiempo de recuperación, definido como el primer día, durante los 28 días posteriores a la inscripción, en que un paciente satisfizo las categorías 1, 2 o 3 de la escala ordinal de ocho categorías. Las categorías son las siguientes: 1, no hospitalizados, sin limitaciones de actividades; 2, no hospitalizados, limitación de actividades, requerimiento de oxígeno en el domicilio o ambas cosas; 3, hospitalizados, que no requieren oxígeno suplementario y que ya no precisan atención médica continua (se utiliza si se amplió la hospitalización por razones de control de la infección)
Criterios para el alta hospitalaria : 1) temperatura corporal normal durante más de 3 días; 2) mejora significativa de los síntomas respiratorios (como la frecuencia respiratoria, la hipoxemia o los valores de SatO <sub>2</sub> de vuelta al rango normal); 3) la inflamación de los pulmones mostró resultados evidentes de absorción en la imagen por TC; y 4) dos pruebas consecutivas de ácido nucleico viral respiratorio negativo (hechas como mínimo con un día de diferencia)
No especificado
No especificado
No especificado
No especificado
Definió las puntuaciones de gravedad de la siguiente forma: 1) ninguna limitación de las actividades diarias; 2) limitación de las actividades diarias, pero sin necesidad de oxigenoterapia suplementaria; 3) necesidad de oxigenoterapia suplementaria mediante cánula nasal; 4) necesidad de oxigenoterapia suplementaria mediante máscara facial; 5) necesidad de oxigenoterapia suplementaria de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva; 6) necesidad de ventilación mecánica invasiva; 7) insuficiencia multiorgánica o necesidad de ECMO; 8) muerte. La recuperación se definió como una puntuación de 1 o 2, o alta en domicilio y liberación del aislamiento
Definió las puntuaciones de gravedad de la siguiente forma: 1) ninguna limitación de las actividades diarias; 2) limitación de las actividades diarias, pero sin necesidad de oxigenoterapia suplementaria; 3) necesidad de oxigenoterapia suplementaria mediante cánula nasal; 4) necesidad de oxigenoterapia suplementaria mediante máscara facial; 5) necesidad de oxigenoterapia suplementaria de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva; 6) necesidad de ventilación mecánica invasiva; 7) insuficiencia multiorgánica o necesidad de ECMO; 8) muerte. La recuperación se definió como una puntuación de 1 o 2, o alta en domicilio y liberación del aislamiento
Definió las puntuaciones de gravedad de la siguiente forma: 1) ninguna limitación de las actividades diarias; 2) limitación de las actividades diarias, pero sin necesidad de oxigenoterapia suplementaria; 3) necesidad de oxigenoterapia suplementaria mediante cánula nasal; 4) necesidad de oxigenoterapia suplementaria mediante máscara facial; 5) necesidad de oxigenoterapia suplementaria de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva; 6) necesidad de ventilación mecánica invasiva; 7) insuficiencia multiorgánica o necesidad de ECMO; 8) muerte. La recuperación se definió como una puntuación de 1 o 2, o alta en domicilio y liberación del aislamiento

## 3. METODOLOGÍA

### 3.1. IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA DE SALUD

Un escenario clínico hasta ahora poco explorado en la literatura científica es el de la persistencia en el tiempo de manifestaciones clínicas, alteraciones funcionales y/o biológicas y lesiones orgánicas diversas semanas después de la resolución de la infección vírica. El 30 de octubre de 2020, el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS) comparecía en rueda de prensa avisando de la importancia de las secuelas a largo plazo de la COVID-19. Estas manifestaciones persistentes afectan a varios órganos y sistemas y dependen tanto de los mecanismos fisiopatológicos del virus como de la respuesta inmunitaria del paciente, así como del desarrollo de la enfermedad en el proceso agudo y los fármacos y técnicas utilizados en el mismo. Previamente a esta pandemia, se había descrito en la bibliografía un síndrome post-SARS caracterizado por fatiga persistente, mialgias difusas, astenia, depresión y alteraciones del sueño<sup>32</sup>.

### 3.2. CREACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Desde la presidencia de la CAMFiC, se coordinó la puesta en marcha de un grupo de trabajo eminentemente formado por profesionales de Atención Primaria (90%) con el apoyo de especialistas en medicina interna, enfermedades autoinmunes, infecciones y epidemiología, y con el apoyo metodológico de especialistas en matemática y estadística. Una vez creada la primera versión de la guía, la intención es ampliar el número de profesionales implicados (incluyendo especialmente enfermería, rehabilitación, psicología y psiquiatría) y contar con la participación de pacientes afectados, en un documento que tiene un carácter eminentemente científico.

### 3.3. BUSQUEDA DE LA EVIDENCIA

No hay recomendaciones ni guías de práctica clínica basadas en la evidencia para el manejo de la COVID-19 persistente<sup>33, 34</sup>. Por lo tanto, hemos utilizado un enfoque pragmático basado en los pocos estudios publicados sobre SARS-CoV-2, editoriales y opiniones de expertos, notas de prensa y la experiencia clínica de los autores.

Las fuentes académicas se han identificado mediante una búsqueda sistemática de la base de datos PubMed hasta el 1 de octubre de 2020 con el término principal «COVID-19», en combinación con los términos secundarios «chronic», «persistent», «long-term», «recovery time» y «post-viral», junto con búsquedas específicas para cada uno de los síntomas individuales incluidos en esta guía.

## 4. COVID-19 PERSISTENTE: DEFINICIONES, FRECUENCIA Y ETIOLOGÍA

Insistiendo en el abordaje pragmático de la presente guía, la primera aproximación se centrará en aquellas manifestaciones causadas por la infección aguda que se pueden calificar como persistentes, es decir, su duración es muy superior a la descrita en la mayoría de personas infectadas por el virus y no se encuentra aparentemente una causa que justifique esta persistencia. Quedarían fuera de este concepto aquellas manifestaciones ya presentes antes de la infección, las derivadas como consecuencia médicamente razonable de secuelas físicas o psíquicas atribuibles a la infección, y aquellas manifestaciones paradójicas no presentes al inicio y que aparecen una vez curada la infección (ver el apartado siguiente).

### 4.1. DEFINICIÓN

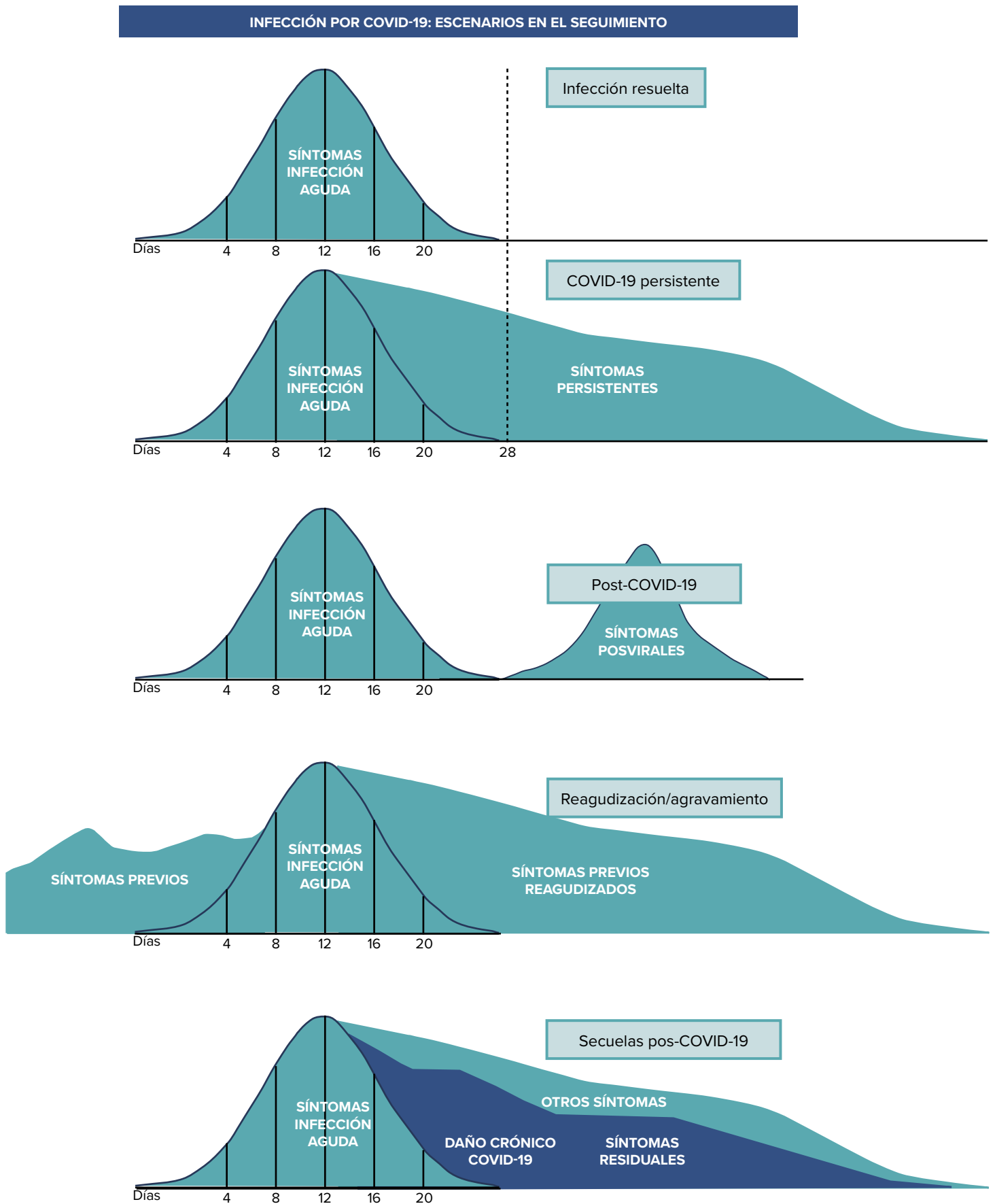
En ausencia de definiciones validadas y aceptadas por la comunidad científica a nivel internacional, el enfoque esencial será pragmático y a los efectos de esta guía se utilizarán las definiciones respecto a las manifestaciones clínicas que pueden aparecer después de sufrir la COVID-19 representadas gráficamente en la [figura 1](#).

Para poder aplicar el término **COVID-19 persistente** se recomienda aplicar los siguientes criterios de inclusión y exclusión ([tabla 3](#)).

### 4.2. FRECUENCIA

La falta de una definición aceptada a nivel científico, junto con la escasa evidencia científica disponible actualmente, hacen muy difícil un enfoque basado en la mejor evidencia científica. El primer aspecto esencial que abordar es la frecuencia de la COVID persistente. Varios estudios con una metodología heterogénea han sugerido algunas cifras. Algunos estudios señalan que alrededor del 10% de los pacientes con COVID-19 manifiestan sintomatología relacionada más allá de las 3 semanas y una proporción menor durante meses<sup>33,34</sup>. Un estudio reciente de Estados Unidos encontró que solo el 65% de las personas habían vuelto a su nivel de salud anterior 14-21 días después de una prueba positiva<sup>35</sup>, mientras que en un estudio realizado en el Reino Unido se vio que la COVID persistente era

FIGURA 1. REPRESENTACIÓN GRÁFICA PRAGMÁTICA DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS QUE PUEDEN APARECER DESPUÉS DE SUFRIR LA COVID-19



**TABLA 3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN PARA PODER APLICAR EL TÉRMINO COVID-19 PERSISTENTE**

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Confirmación de la infección por SARS-CoV-2 (Anexo 1)</li> <li>2. El síntoma/síntomas han persistido en el tiempo más allá de las 4 semanas desde el inicio del primer síntoma/síntomas atribuibles a la infección aguda por SARS-CoV-2</li> <li>3. El síntoma/síntomas persistentes formaron parte de la presentación clínica de la infección aguda por SARS-CoV-2</li> </ol>
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. El síntoma/síntomas ya existían antes de la infección aguda por SARS-CoV-2 (en este caso se utilizará el término síntomas o patologías previas agravadas o reactivadas por la COVID-19)</li> <li>2. El síntoma/síntomas no forman parte de la presentación clínica de la infección aguda por SARS-CoV-2, pero aparecen en la fase posviral una vez resuelta la infección aguda (en este caso se utilizará el término síntomas o patologías COVID-19 posvirales o postinfección).</li> <li>3. El síntoma/síntomas no forman parte de la presentación clínica de la infección aguda por SARS-CoV-2, pero aparecen como consecuencia del daño órgano-específico causado por una COVID-19 grave (en este caso se utilizará el término síntomas o patologías como secuela de la COVID-19)</li> </ol>

aproximadamente dos veces más común en mujeres que en hombres y la media de edad era de 45 años (<https://institute.global/policy/long-covid-reviewing-science-and-assessing-risk>).

Para poder hacer una aproximación al problema lo más objetiva posible, hemos analizado la bibliografía existente respecto al tiempo de recuperación de la infección, tanto global como individualizado por los principales síntomas.

#### 4.2.1. Tiempo de recuperación de la infección

Un primer aspecto objetivo que valorar es el análisis de los estudios que hayan ofrecido datos respecto al tiempo de recuperación medio de la COVID-19, analizados principalmente en población hospitalizada (tabla 2). Nuevamente es obligado destacar la gran heterogeneidad en el diseño de los estudios, la población evaluada y la falta de estandarización en la definición del término «tiempo de recuperación» (*recovery time*), puesto que se pueden incluir síntomas previos agravados o síntomas derivados de las secuelas típicas de haber sufrido una neumonía bilateral grave. El porcentaje de personas recuperadas a las 2 semanas del diagnóstico oscila entre el 30 y el 52%<sup>27-29</sup>, mientras que a las 4 semanas suele ser de casi el 80% en pacientes hospitalizados que no requieren oxígeno y del 40% o menos en los pacientes que necesitan el flujo de oxígeno o UCI<sup>27,36</sup>. No hemos localizado todavía estudios publicados con la tasa de recuperación en pacientes ambulatorios, pero teniendo en cuenta la duración media de los síntomas y el IQR (tabla 2), es muy probable que sea superior al 80-90%.

Por lo tanto, la mayoría de datos disponibles hasta ahora sugieren que un 10-20% de pacientes con COVID-19 podrían presentar todavía síntomas de la infección 4 semanas después del diagnóstico. El estudio más amplio hecho hasta ahora en población general con COVID-19 y que mediante una app evaluó los síntomas en más de 4.000 personas aporta una cifra del 13,3% a las 4 semanas, 4,5% a las 8 semanas y 2,3% a las 12 semanas<sup>23</sup>.

#### 4.2.2. Tiempo de recuperación de los síntomas individuales

Por otra parte, es también importante evaluar si existen datos sobre la persistencia de síntomas individuales a partir de las 4 semanas de inicio de la infección. La tabla 4 resume los datos localizados en los principales estudios<sup>23,35,37-44</sup>. Desgraciadamente, se sigue constatando la gran heterogeneidad en el diseño de los estudios, la población evaluada (no seleccionada, o estudiada específicamente en una determinada especialidad o patología), la recogida de los síntomas (mediante autorreferencia del propio paciente o evaluación médica con o sin exploraciones) y la carencia de estandarización en la definición de los síntomas persistentes, puesto que se pueden incluir síntomas previos agravados o síntomas derivados de las secuelas típicas de haber sufrido una neumonía bilateral grave.

### 4.3. ETIOLOGÍA

No se sabe por qué la recuperación global o de un síntoma concreto en algunas personas se alarga. Se han planteado como posibles hipótesis la viremia persistente a causa de una respuesta de anticuerpos débil o ausente, recaídas o reinfecciones, reacciones inflamatorias y otras reacciones inmunes, pérdida de forma física o estrés postraumático. Las principales secuelas observadas en otros coronavirus (SARS, MERS) con un claro paralelismo fisiopatológico con el SARS-CoV-2 son de tipo respiratorio, osteomusculares y neuropsiquiátricas<sup>33,34</sup>. También, el ingreso en UCI a causa de un síndrome de distrés respiratorio se asocia a discapacidad funcional a largo plazo, tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar<sup>45</sup>.

**TABLA 4. RESUMEN DE LOS DATOS LOCALIZADOS EN LOS PRINCIPALES ESTUDIOS RESPECTO A SÍNTOMAS REPORTADOS COMO COVID-19 PERSISTENTE<sup>23,35,37-44</sup> DESGRACIADAMENTE HAY QUE DESTACAR LA GRAN HETEROGENEIDAD EN EL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS, LA POBLACIÓN EVALUADA (NO SELECCIONADA, O ESTUDIADA ESPECÍFICAMENTE EN UNA DETERMINADA ESPECIALIDAD O PATOLOGÍA), LA RECOGIDA DE LOS SÍNTOMAS (MEDIANTE AUTORREFERENCIA DEL PROPIO PACIENTE, O EVALUACIÓN MÉDICA CON O SIN EXPLORACIONES) Y LA FALTA DE ESTANDARIZACIÓN EN LA DEFINICIÓN DE LOS SÍNTOMAS PERSISTENTES, PUESTO QUE SE PUEDEN INCLUIR SÍNTOMAS PREVIOS AGRAVADOS O SÍNTOMAS DERIVADOS DE LAS SECUELAS TÍPICAS DE HABER SUFRIDO UNA NEUMONÍA BILATERAL GRAVE**

Signos y síntomas persistentes en la infección por COVID-19		SEMANAS DESPUÉS DEL PRIMER SÍNTOMA DE INFECCIÓN AGUDA POR COVID-19		
		4 semanas	8 semanas	12 semanas
<b>Frecuencia global (sudre)</b>		<b>13,3%</b>	<b>4,5%</b>	<b>2,3%</b>
Síntomas generales <i>Garrigues</i>	Fiebre	4%	0%	-
	Escalofríos	5%	-	-
	Fatiga	35%	53%	16-55%
Manifestaciones osteomusculares	Artralgia	10-15%	16-27%	-
	Mialgia	-	6%	-
	Mialgia, cefalea o fatiga	36%	21%	-
Manifestaciones pulmonares <i>Garrigues</i>	Disnea	11-27%	8-43%	14%
	Dolor torácico	20%	22%	10,8%
	Tos	43%	18%	2-16,7%
	Expectoración	-	8%	2%
Manifestaciones ORL <i>Fjaldstad,cho,neto,gorzkovsky,lv</i> <i>Garrigues</i>	Rinitis/congestión	28%	15%	-
	Odinofagia	15%	7%	-
	Anosmia	29,2-56%	17%	13,3-46,2%
	Disgeusia	16,7-50%	10%	10,8-31,7%
	Anosmia/disgeusia	28-49,5%	11,3-23%	4%
Manifestaciones gastrointestinales	Dolor abdominal	15%	-	-
	Náuseas	10%	-	-
	Vómitos	4%	-	-
	Diarreas	-	3%	-
	Diarreas o vómitos	17%	11%	31%
	Anorexia	-	8%	-
Manifestaciones neurológicas <i>Garrigues</i>	Pérdida de peso >5 %	16%	17%	-
	Cefalea	14%	9%	18%
	Confusión	21%	-	-
	Trastorno de conducta	-	-	26,7%
	Pérdida de memoria	-	-	34,2%
	Trastornos del sueño	-	-	30,8%
	Vértigo	-	6%	-
Otras manifestaciones <i>Garrigues</i>	Síndrome seco	-	16%	-
	Alopecia	-	-	20%
	Ojo rojo	-	10%	-

\*Tenforde et al. evaluaron manifestaciones a las 2-3 semanas

## 5. PROTOCOLO DE ATENCIÓN INTEGRAL AL PACIENTE CON COVID-19 PERSISTENTE

El enfoque pragmático de la atención al paciente con COVID-19 persistente se puede desglosar en dos aproximaciones diagnósticas aplicables a otras patologías que pueden presentarse de forma monosintomática o multisintomática: una evaluación integral que cubra la totalidad sindrómica de la patología y una evaluación específica de cada uno de los síntomas persistentes.

De forma general, se recomienda aplicar el protocolo de atención integral en la primera visita a Atención Primaria (AP) de la persona con sospecha de COVID-19 persistente, puesto que permite una evaluación sistémica y sindrómica de la extensa expresión sintomática que muchos pacientes pueden presentar.

### 5.1. ANTECEDENTES

Es importante tener presentes los principales antecedentes del paciente, es una información que puede tener relevancia a la hora de analizar determinados síntomas persistentes.

El médico/médica de AP es precisamente el profesional con la información más amplia y transversal respecto al estado de salud de una persona.

### 5.2. SÍNTOMAS DE PRESENTACIÓN DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

En estos casos, puede ser de mucha utilidad la recogida sistemática de síntomas de forma tabulada, incluyendo un EVA (0-10) respecto a la intensidad de cada síntoma (tabla 1).

Es imprescindible recoger la fecha de inicio de síntomas de la COVID-19 y la confirmación diagnóstica (fecha y prueba microbiológica).

### 5.3. EVOLUCIÓN DE LA COVID-19

Recoger si la infección requirió ingreso hospitalario y, en este caso, anotar datos como la fecha de ingreso y de alta, el requerimiento máximo de oxígeno, estancia en UCI y duración, y las complicaciones durante el ingreso.

### 5.4. ESTUDIOS DE LABORATORIO

En la primera visita a AP recomendamos realizar los siguientes estudios:

- Hemograma.
- Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular (VSG) y ferritina.
- Péptidos natriuréticos y dímero-D (en caso de disponibilidad).
- Funciones hepática y renal, ácido úrico, proteinograma.
- Enzimas musculares.
- Perfil nutricional: proteínas totales, albumina, ferritina, vitamina B12, vitamina D.
- Hormonas tiroideas.

### 5.5. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La evaluación del parénquima pulmonar en cualquier paciente con la COVID-19 es obligada. En todo paciente con COVID-19 persistente se ha de hacer una radiografía de tórax en al menos las dos proyecciones convencionales. La radiografía permite una valoración ágil general y es habitualmente accesible de forma urgente.

Habrà que descartar la presencia de infiltrados intersticiales, condensaciones y opacidades, ocupación de senos costofrénicos, signos de redistribución y cardiomegalia radiológica. Para los pacientes que no fueron ingresados en cuidados intensivos, las directrices de la British Thoracic Society sobre el seguimiento de pacientes COVID-19 que han tenido enfermedad respiratoria significativa proponen un seguimiento comunitario con una radiografía de tórax a las 12 semanas y derivación a neumología de las personas con síntomas progresivos, persistentes o de nueva aparición.

Sin embargo, la principal exploración complementaria que recomendamos en el ámbito de la AP es una ecografía torácica, siempre que sea posible. Es una prueba muy útil para evaluar neumonías y complicaciones derivadas (como ha demostrado en el ámbito hospitalario)<sup>46</sup>, y resulta ser también de gran utilidad en el diagnóstico diferencial. Puede realizarse en la consulta ambulatoria, a domicilio o en residencias geriátricas, de forma que es útil no tan solo en el diagnóstico, sino también en el posterior seguimiento y monitorización. La ecografía torácica estará alterada en los casos en que haya afectación pulmonar periférica, enfermedad intersticial pulmonar (focal o difusa),

condensaciones con contacto pleural (ya sean neumónicas o tromboembólicas), neumotórax y derrame pleural. Es una técnica accesible que puede ser de utilidad en la consulta ambulatoria como apoyo en el seguimiento.

El resto de exploraciones complementarias vendrán determinadas en función del síntoma/síntomas que pueda presentar cada paciente, y que se valorarán de forma específica según el siguiente apartado (tabla 5).

**TABLA 5. EVALUACIÓN INTEGRAL DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE COVID-19 PERSISTENTE. LAS EXPLORACIONES DERIVADAS DE CADA SÍNTOMA NO SON OBLIGATORIAS. DEPENDEN DE LA VALORACIÓN MÉDICA INDIVIDUALIZADA**

	FATIGA	ARTRALGIAS	MIALGIAS	DOLOR TÓRAX	TOS	DISNEA	ANOSMIA/DISGEUSIA	CEFALEA	TRASTORNOS DIGESTIVOS
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 hepático	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	x	x	Sí
Perfil pancreático	x	x	x	Sí	x	x	x	x	Sí
Perfil renal	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	x	x	Sí
Función tiroidea	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
Péptidos natriuréticos	x	x	x	Sí	x	Sí	x	x	x
Dímero-D	x	x	x	Sí	x	Sí	x	x	x
Enzimas musculares	x	x	Sí	Sí	x	si	x	x	x
Ac-Antitransglutaminasa	x	x	x	x	x	x	x	x	Sí
Sangre oculta en heces	x	x	x	x	x	x	x	x	Sí
Presión arterial	x	x	x	Sí	x	x	x	Sí	x
Fondo de ojo	x	x	x	x	x	x	x	Sí	x
SatO <sub>2</sub>	Sí	x	x	Sí	Sí	Sí	x	x	x
ECG	x	x	x	Sí	Sí	Sí	x	x	x
Rx tórax	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
Espirometría	Sí	x	x	Sí	Sí	Sí	x	x	x
TC torácica	x	x	x	Sí	x	Sí	x	x	x
Endoscopia digestiva	x	x	x	x	x	x	x	x	Sí

## 6. PROTOCOLO DE ATENCIÓN ESPECÍFICO ORIENTADO AL SÍNTOMA PERSISTENTE

La evaluación clínica del paciente COVID-19 con síntoma persistente tiene que seguir principios similares a los de la práctica clínica habitual que se sigue respecto a este síntoma en el ámbito de la AP: una anamnesis cuidadosa, teniendo en cuenta la historia clínica pasada y un examen físico orientado al síntoma que refiere la persona.

### 6.1. FATIGA PERSISTENTE

#### A) FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

La fatiga es uno de los síntomas extrarrespiratorios más frecuentes de la infección por SARS-CoV-2, descrita en el 41,4% de los pacientes incluidos en las cohortes publicadas más numerosas (tabla 1).

Respecto a la fatiga persistente, los datos publicados en dos estudios sugieren una frecuencia del 35-53% a las 4-8 semanas postinfección, y del 16% a las 12 semanas postinfección<sup>35,37,39</sup>.

La naturaleza profunda y prolongada de la fatiga en algunos pacientes con COVID-19 comparte características con el síndrome de fatiga crónica (SFC) descrito después de otras infecciones, incluidas el SARS, MERS y neumonía adquirida en la comunidad<sup>32,33</sup>. Hasta el momento actual no se han descrito características específicas de la fatiga persistente asociada a la COVID-19 respecto a otros cuadros de fatiga persistente.

#### B) HISTORIA CLÍNICA

De forma específica, se aconseja registrar los siguientes datos:

- Fecha de inicio de la fatiga y anamnesis dirigida a la fatiga: síntomas y signos acompañantes, factores psicosociales y emocionales concomitantes, fármacos relacionados, abuso de sustancias, exposición a tóxicos.
- Enfermedades previas a la infección por COVID-19 que puedan estar asociadas a fatiga crónica (SFC, fibromialgia [FM] y otros síndromes de sensibilización central, enfermedades infecciosas crónicas).
- Secuelas órgano-específicas derivadas de una infección por COVID-19 grave que requirió ingreso hospitalario y que pueden provocar fatiga (secuelas pulmonares, cardiovasculares, renales).
- Otros síntomas actuales coexistentes con la fatiga.

#### C) EXPLORACIONES

- Saturación de oxígeno.
- Hemograma con VSG y prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, abreviatura del inglés *polymerase chain reaction*).
- Electrolitos: sodio, potasio, cloruro, bicarbonato, calcio, fosfato.
- Bioquímica con estudio hepático, renal y muscular.
- Función tiroidea: hormona estimulante de la tiroides (TSH), T4 libre.
- Perfil nutricional: proteínas totales, albúmina, ferritina, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina D.
- Proteinograma.
- Niveles de cortisol en plasma.
- Espirometría en el centro de Atención Primaria (CAP) (en condiciones de seguridad).

#### D) PROCESO DIAGNÓSTICO (ALGORITMO 1)

##### d1. Descartar causas de fatiga crónica preexistentes a la infección

- En este caso, se orientaría como agravación de patología previa.
- Interconsulta al equipo/equipos al cargo de la patología previa.

##### d2. Descartar secuelas órgano-específicas de una infección grave por COVID-19

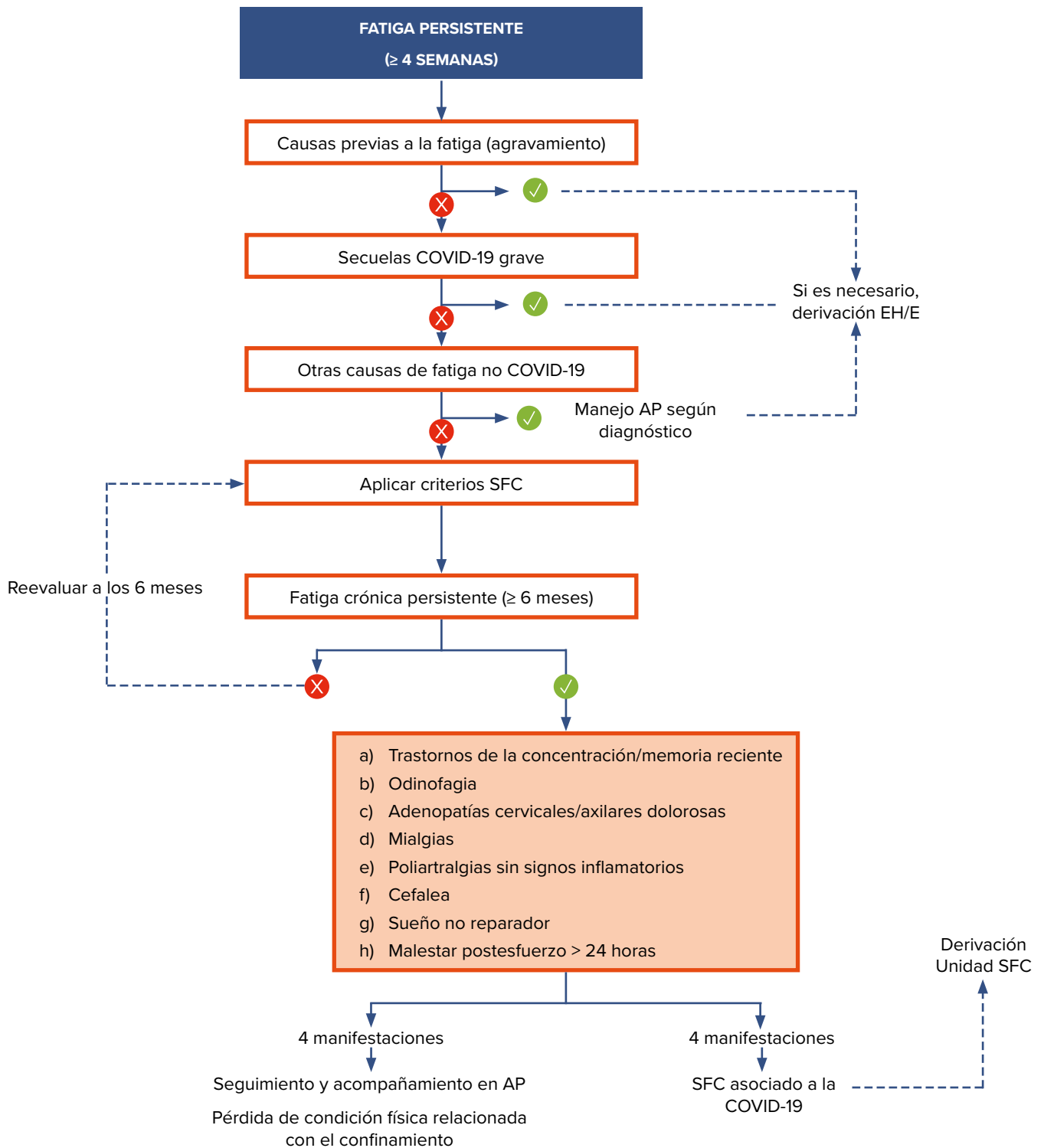
- En este caso, interconsulta a la especialidad correspondiente (insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia cardíaca crónica, insuficiencia renal crónica...).

##### d3. Descartar otras causas de fatiga en el ámbito de la AP con anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias

- Aplicar los protocolos de diagnóstico y manejo en AP correspondientes y descartar patología orgánica de forma razonable.



ALGORITMO 1. FATIGA PERSISTENTE



#### d4. Aplicar criterios clasificatorios de síndrome de fatiga crónica

- Descartado todo lo anterior, se tiene que evaluar la existencia de SFC (tabla 6).
- En caso de cumplir estos criterios, lograr el diagnóstico de SFC asociado a COVID-19 y aplicar el algoritmo correspondiente respecto a la derivación a la unidad multidisciplinaria correspondiente.

#### d5. Descartados todos los procesos anteriores

- Evaluar la pérdida de condición física relacionada con la pandemia, y factores psicológicos especialmente en casos de menos de 6 meses de evolución.
- Seguimiento en AP.

### 6.2. DOLORES ARTICULARES PERSISTENTES

#### A) FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

Los pacientes con infección por SARS-CoV-2 pueden presentar artralgiás (7,5%, tabla 1), que se definen como dolor en una o varias articulaciones sin evidencia de datos inflamatorios (edema, dolor y calor articulares), hecho que las diferencia de las artritis. En ocasiones se acompañan de dolores musculares que el paciente difícilmente puede localizar (artromialgiás, dolor osteomuscular).

Respecto a los dolores articulares persistentes, la frecuencia es variable, entre el 10 y el 27% a las 4-8 semanas postinfección<sup>35,37,38</sup> (tabla 4).

#### B) HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA

De forma específica, se aconseja recoger los siguientes datos:

- Fecha de inicio de los dolores articulares, tipos de dolor (nociceptivo, neuropático o mixto), localización, duración, modificación con ejercicio/reposo (factores que lo alivian, empeoran o desencadenan), respuesta a la analgesia.
- Enfermedades previas a la infección por COVID-19 que puedan estar asociadas con dolores articulares (SFC, FM y otros síndromes de sensibilización central, enfermedades degenerativas o reumáticas, autoinmunitarias, etc.).
- Otros síntomas actuales coexistentes con las artralgiás (especialmente fatiga crónica).

#### c) EXPLORACIONES

- Hemograma con VSG y PCR.
- Bioquímica con estudio hepático, renal y muscular, ácido úrico.
- Función tiroidea: TSH, T4 libre.
- Perfil nutricional (proteínas totales y albúmina).
- Proteinograma, factor reumatoide.
- Autoanticuerpos (anticuerpos antinucleares [ANA]), factor reumatoide, niveles de complemento C3 y C4.
- Ecografía articular si se sospecha inflamación articular (si no está disponible, radiología simple). Puede ser de utilidad para monitorizar la inflamación (sinovitis y entesitis) y el daño articular periférico, a pesar de que no disponemos de datos suficientes para recomendar un sistema concreto de evaluación ecográfica ni tampoco su periodicidad<sup>47</sup>.

**TABLA 6. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA**

1. Fatiga crónica persistente, de 6 meses de duración, como mínimo, o intermitente, inexplicada, que se presenta por primera vez o que tiene un inicio indefinido y que no es el resultado de esfuerzos recientes, que no mejora claramente con el descanso y que ocasiona una reducción considerable de los niveles previos de actividad cotidiana de los pacientes
2. Exclusión de otras enfermedades potencialmente causantes de fatiga
3. De forma concurrente, tienen que estar presentes cuatro síntomas o más de los que se relacionan a continuación, los cuatro tienen que persistir durante 6 meses o más, y tienen que ser posteriores a la presentación de la fatiga:
  - a) Trastornos de la concentración o de la memoria reciente
  - b) Odinofagia
  - c) Adenopatías cervicales o axilares dolorosas
  - d) Mialgias
  - e) Poliartralgiás sin signos inflamatorios
  - f) Cefaleas de inicio reciente o de características diferentes de las habituales
  - g) Sueño no reparador
  - h) Malestar postesfuerzo durante más de 24 horas

## D) PROCESO DIAGNÓSTICO (ALGORITMO 2)

### d1. Descartar causas de afectación articular preexistentes a la infección

- En este caso, se orientaría como agravación de dolor crónico de patología previa.
- Habría que valorar realizar una interconsulta al equipo/equipos consultores de la patología previa.

### d2. Descartar otras causas de dolores articulares en el ámbito de la AP con anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias

- Aplicar los protocolos de diagnóstico y manejo en AP correspondientes.
- Realizar ecografía articular si se considera necesario.

### d3. Descartar artritis post-COVID-19

- Descartadas las causas anteriores, y en caso de detectar datos inflamatorios en la exploración física/ecográfica, se tiene que descartar artritis post-COVID-19. Se han reportado casos aislados (menos de 10 casos hasta ahora), que afectan a hombres con una media de edad de 54 años, que incluyen una variedad de presentaciones articulares (poliartritis simétrica, monoartritis, entesitis, artritis psoriásica) y que aparecen principalmente una vez resuelta la infección. En estos casos realizar interconsulta al servicio de reumatología.
- Si hay otros datos sugestivos de lupus (serositis, lesiones cutáneas, citopenias, complemento bajo, ANA+), realizar interconsulta al servicio de enfermedades autoinmunes.

### d4. Aplicar criterios clasificatorios de dolor crónico generalizado/fibromialgia

- Descartado todo lo anterior, se tiene que evaluar el cumplimiento de criterios de dolor crónico generalizado (DCG) (tabla 7).
- Actualmente no se sabe si la COVID-19 provocará un aumento de la prevalencia del DCG en la población general, pero varios factores epidemiológicos y socioeconómicos, factores individuales como la angustia, el insomnio, la reducción de la actividad física, y cambios en la dieta y estilo de vida en relación con el confinamiento han sido implicados también en la etiopatogenia del DCG<sup>33,34</sup>. La fatiga crónica a menudo se relaciona con dolor generalizado y por tanto, también se tiene que descartar (ver el apartado anterior).
- Los pacientes con fibromialgia cumplen los criterios clasificatorios de DCG y, por lo tanto, en todo paciente con DCG se tiene que evaluar también el cumplimiento de criterios de FM (tabla 8).
- En caso de cumplimiento de criterios, lograr el diagnóstico de DCG y/o FM asociado a COVID-19 y derivar a la Unidad de Dolor o al Servicio de Reumatología correspondiente, según disponibilidad o proximidad territorial.

### d5. Descartados todos los procesos anteriores

- Evaluar la pérdida de condición física relacionada con la pandemia y factores psicológicos, especialmente en casos inferiores a 3 meses de evolución.
- Seguimiento en AP.

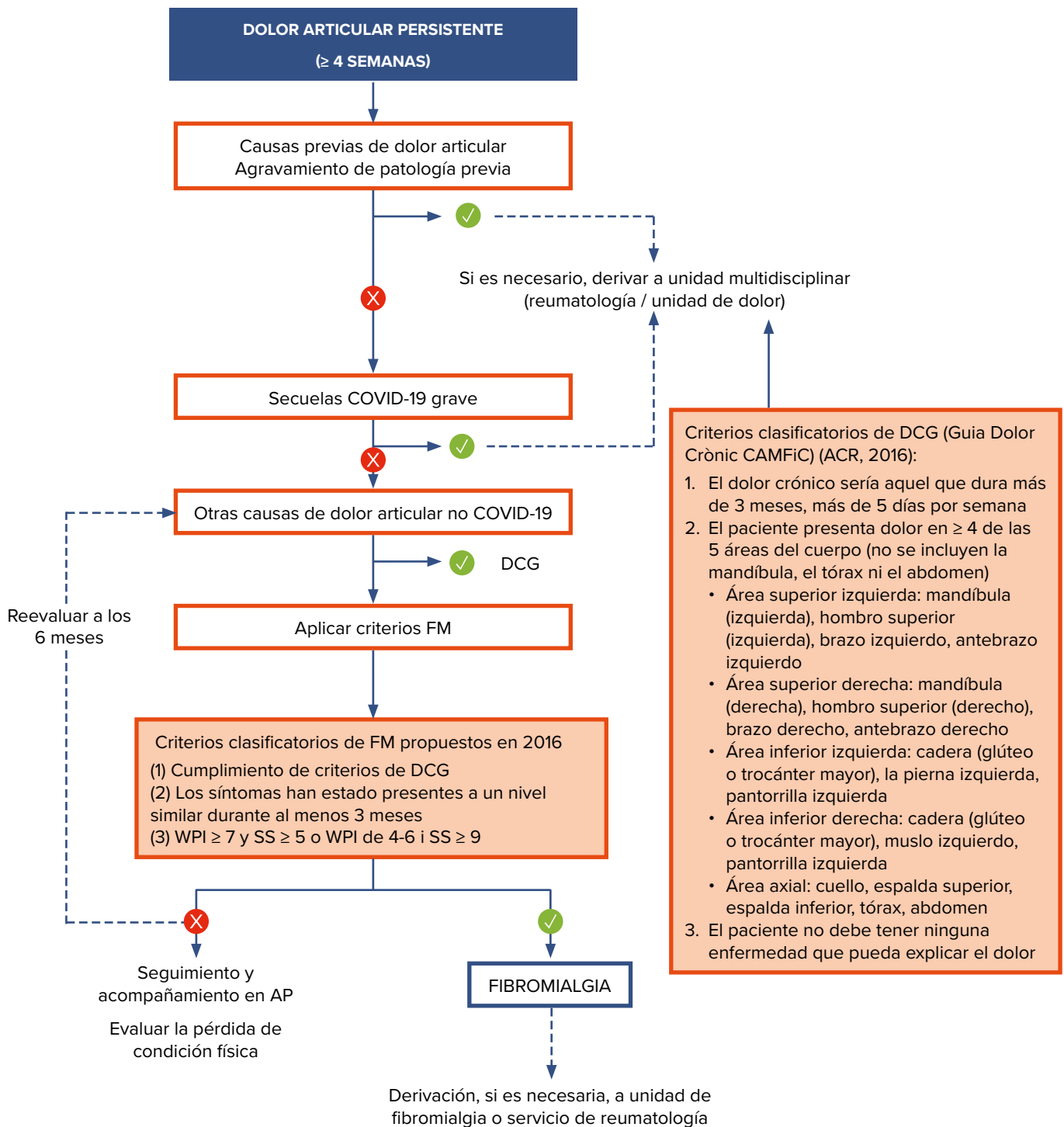
**TABLA 7. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO GENERALIZADO**

1. El dolor crónico sería aquel que dura más de 3 meses, más de 5 días por semana
2. El paciente presenta dolor en  $\geq 4$  de las 5 áreas del cuerpo (no se incluyen la mandíbula, el tórax ni el abdomen):
  - Área superior izquierda: mandíbula (izquierda), hombro superior (izquierdo), brazo izquierdo, antebrazo izquierdo
  - Área superior derecha: mandíbula (derecha), hombro superior (derecho), brazo derecho, antebrazo derecho
  - Área inferior izquierda: cadera (glúteo o trocánter mayor), muslo izquierdo, pantorrilla izquierda
  - Área inferior derecha: cadera (glúteo o trocánter mayor), muslo izquierdo, pantorrilla izquierda
  - Área axial: cuello, espalda superior, espalda inferior, tórax, abdomen
3. El paciente no tiene que tener ninguna enfermedad que pueda explicar el dolor

**TABLA 8. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LA FIBROMIALGIA**

1. Cumplimiento de criterios de DCG
2. Los síntomas han estado presentes a un nivel similar durante al menos 3 meses
3. WPI  $\geq 7$  y SS  $\geq 5$  o WPI de 4-6 y SS  $\geq 9$

## ALGORITMO 2. DOLOR ARTICULAR PERSISTENTE



## 6.3. DOLORES MUSCULARES PERSISTENTES

### A) FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

Los dolores musculares o mialgias son una causa frecuente de consulta médica. Pueden afectar a uno o varios músculos del cuerpo y en la mayoría de los casos tienen un carácter benigno y autolimitado. También se pueden involucrar ligamentos, tendones y fascias. Las causas que los provocan son muy diversas.

En las grandes series, las mialgias forman parte de la infección por SARS-CoV-2 en un 20% de los casos (tabla 1). Respecto a los dolores musculares persistentes, solo el estudio de Carfi et al.<sup>37</sup> reporta que el síntoma se mantuvo en un 6% de los casos a las 8 semanas desde el diagnóstico de la infección.

## B) HISTORIA CLÍNICA

De forma específica, se aconseja registrar los siguientes datos:

- Fecha de inicio de los dolores musculares, localización, duración, modificación con ejercicio/reposo, factores que los alivian/empeoran-desencadenan, respuesta a la analgesia.
- Etiologías previas a la infección por COVID-19 que puedan estar asociadas con dolores musculares (tabla 9).
- Otros síntomas actuales coexistentes con las mialgias (especialmente fatiga y dolor generalizado crónico).

## C) EXPLORACIONES

- Hemograma con VSG y PCR.
- Bioquímica con estudio hepático, renal.
- Función tiroidea: TSH, T4 libre.
- Perfil nutricional.
- Proteinograma.
- Estudio analítico enzimas musculares (creatinina cinasa [CK], aldolasa, aspartato aminotransferasa [AST], lactado deshidrogenasa [LDH]) para descartar miopatía.
- Autoanticuerpos (ANA) en caso de sospecha de enfermedad autoinmune, factor reumatoide.

## D) PROCESO DIAGNÓSTICO (ALGORITMO 3)

### d1. Descartar causas de afectación muscular preexistentes a la infección

- En este caso, se orientaría como agravamiento de patología muscular previa.
- Interconsulta, si fuera necesario, al equipo/equipos consultor de la patología previa.

### d2. Descartar secuelas de una infección grave por COVID-19

- Considerar la debilidad y atrofia muscular en relación con el encamamiento prolongado por hospitalización o ingreso en UCI.

### d3. Descartar otras causas de dolores musculares en el ámbito de la AP con anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias

- Aplicar los protocolos de diagnóstico y manejo en AP correspondientes (tabla 9).

### d4. Descartar inflamación muscular relacionada con COVID-19

- La frecuencia de niveles elevados de CK en la infección aguda por COVID-19 es aproximadamente del 10%. No hay datos sobre la frecuencia tardía o su persistencia. Una revisión de los casos aislados de pacientes con COVID-19 que presentaron miositis/rabdomiólisis mostró que la mayoría de los casos se produjeron en hombres adultos que presentaban mialgias (en algunos casos, graves) que aparecen principalmente durante la primera semana de infección por COVID-19, con niveles de CK superior a 10.000 U/L y deterioro renal.
- En caso de sospecha de inflamación muscular, remitir a la Unidad de Enfermedades Autoinmunes/Musculares
- En caso de sospecha de rabdomiólisis (CK > 10.000 U/L, deterioro de la función renal), remitir a Urgencias.

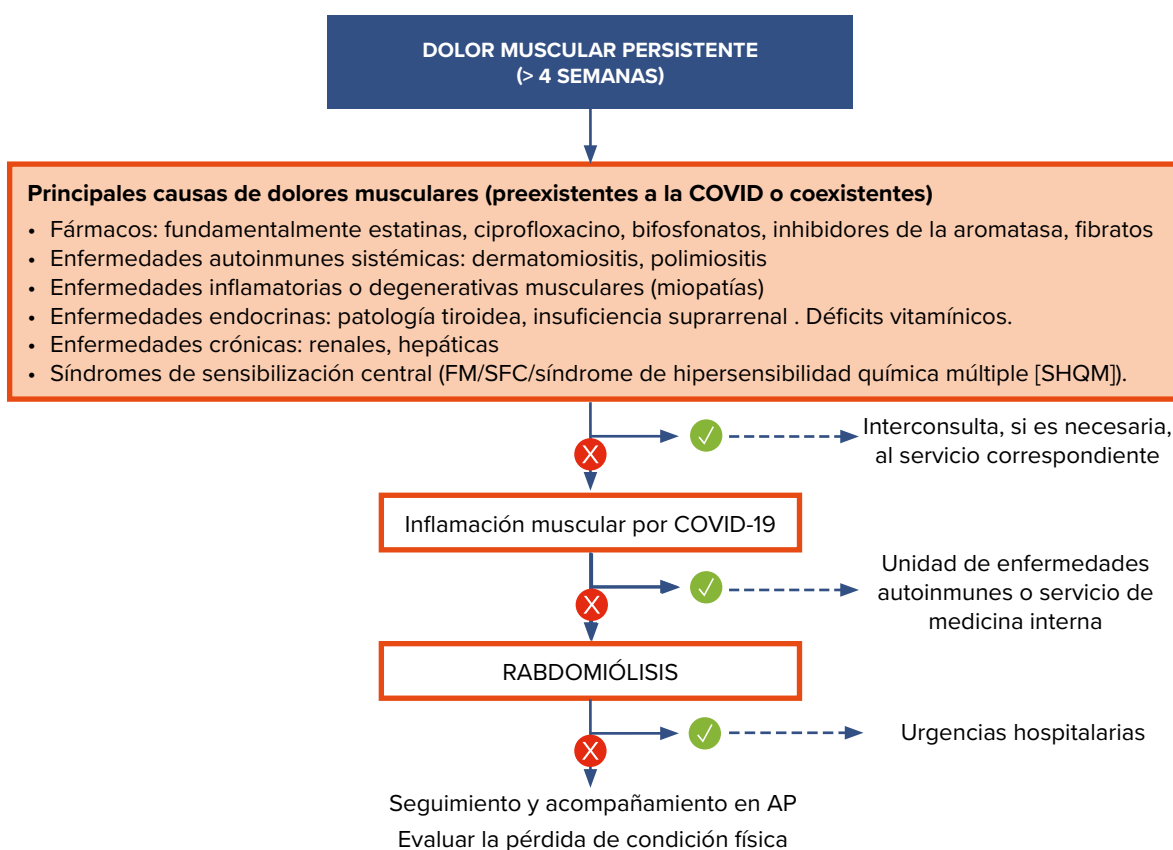
### d5. Descartados los procesos anteriores

- Valorar la pérdida de condición física relacionada con el confinamiento por la pandemia y factores psicológicos.
- Seguimiento en AP.

**TABLA 9. ETIOLOGÍAS PREVIAS A LA INFECCIÓN POR COVID-19 QUE PUEDAN ESTAR ASOCIADAS CON DOLORS MUSCULARES**

- Fármacos: fundamentalmente estatinas, ciprofloxacino, bifosfonatos, inhibidores de la aromatasa, fibratos
- Enfermedades autoinmunes sistémicas: dermatomiositis, polimiositis
- Enfermedades inflamatorias o degenerativas musculares (miopatías)
- Enfermedades endocrinas: enfermedad tiroidea, insuficiencia suprarrenal (se presentan con hipotensión ortostática e hiperpigmentación). Déficits vitamínicos
- Enfermedades crónicas: renales, hepáticas
- Síndromes de sensibilización central (FM/SFC/SHQM)

### ALGORITMO 3. DOLOR MUSCULAR PERSISTENTE



## 6.4. DOLOR TORÁCICO PERSISTENTE

### A) FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

Se define como dolor torácico cualquier sensación álgida localizada entre el diafragma y la base de cuello. El dolor torácico es frecuente en la infección por SARS-CoV-2, hasta un 13% de casos (tabla 1).

Respecto al dolor torácico persistente, los datos publicados en los dos únicos estudios específicos de COVID-19 persistente indican una frecuencia del 20-22% a las 4-8 semanas tras el diagnóstico<sup>35,37</sup>. No hay estudios científicos específicos sobre las características del dolor torácico persistente en la COVID-19. En nuestra experiencia clínica, un porcentaje significativo de pacientes refieren un dolor centrotorácico alto, síntoma descrito en una gran encuesta dirigida por pacientes como «quemadura pulmonar», un tipo de sensación de ardor en el pecho, tensión y una cierta dificultad para respirar que refieren los pacientes especialmente después de tos seca (síndrome de ardor respiratorio) (Lambert, NJ & Survivor Corps. COVID-19 «Long Hauler» Symptoms Survey Report. Indiana University School of Medicine; 2020, <https://www.wsha.org/for-patients/coronavirus/>).

### B) HISTORIA CLÍNICA

De forma específica, se recogerán los siguientes datos:

- Fecha de inicio del dolor torácico, localización, duración, desencadenantes, modificación con ejercicio/reposo, sintomatología acompañante, antecedente traumático o caída.
- Secuelas órgano-específicas derivadas de una infección por COVID-19 grave que requirió ingreso hospitalario y que pueden provocar dolor torácico (secuelas pulmonares y pleurales, cardiovasculares, pericardio...). Considerar también causas yatrogénicas del dolor, relacionadas con maniobras invasivas (drenaje pleural o pericárdico, pleurodesis o talcaje, biopsia pulmonar..).
- Otros síntomas actuales coexistentes con el dolor torácico, especialmente aquellos indicadores de una patología de potencial riesgo vital (tabla 10).

### C) EXPLORACIONES

- Hemograma con VSG y PCR.
- Bioquímica con estudio hepático renal.
- Determinación de dímero-D, troponinas y CPK-MB (según disponibilidad).
- Función tiroidea: TSH, T4 libre.
- SatO<sub>2</sub>.
- Electrocardiograma (ECG).
- Radiografía (Rx) de tórax.
- Ecografía torácica.
- Espirometría en el CAP (en condiciones de seguridad).
- Tomografía computarizada (TC) torácica.

### D) PROCESO DIAGNÓSTICO (ALGORITMO 4)

#### d1. Descartar causas de dolor torácico preexistentes a la infección

- En este caso, se orientaría como agravación de patología torácica previa.
- Interconsulta al equipo/equipos al cargo de la patología previa, que generalmente será cardiología.

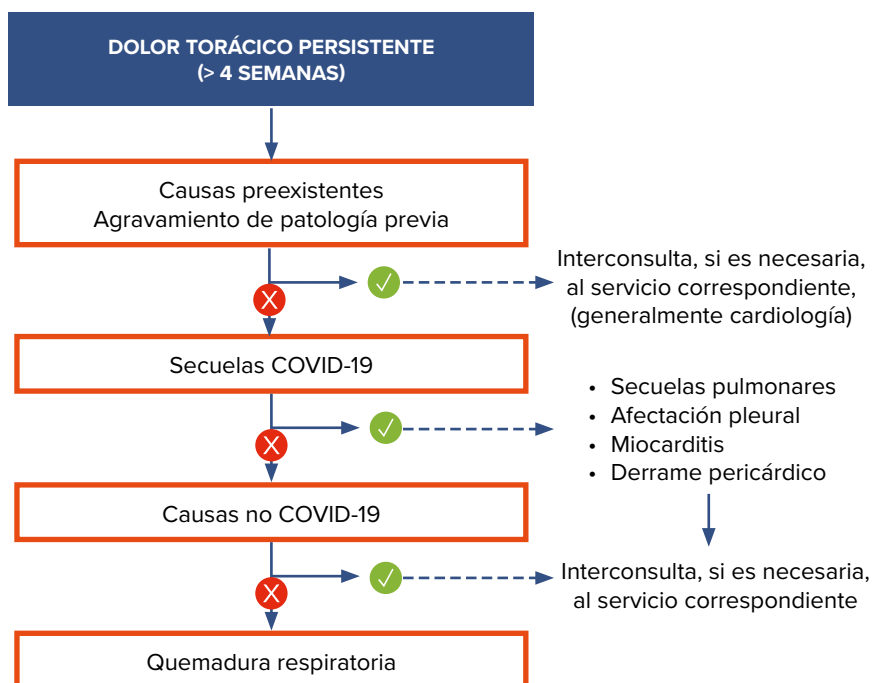
#### d2. Descartar secuelas órgano-específicas de una infección grave por COVID-19

La COVID-19 puede producir en casos graves afectaciones en órganos vitales que pueden ocasionar dolor torácico (véase apartado 7.1).

- Secuelas pulmonares posneumonía.
- Afectación pleural.
- Miocarditis
- Derrame pericárdico

También es importante evaluar el dolor torácico de origen osteomuscular (fisura costal, esguince muscular...), especialmente en pacientes con tos crónica persistente acompañante.

#### ALGORITMO 4. DOLOR TORÁCICO PERSISTENTE



### d3. Descartar otras causas de dolor torácico en el ámbito de la AP con anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias

- Aplicar los protocolos de diagnóstico y manejo en AP correspondientes.
- Especial atención a síntomas y/o signos acompañantes indicadores de una patología de potencial riesgo vital: en este caso, remitir a urgencias (tabla 10).
- La ecografía torácica se ha mostrado útil en el diagnóstico diferencial del dolor pleurítico a la hora de distinguir el origen en la pared torácica o en la superficie pulmonar<sup>48</sup>.

### d4. Descartados los procesos anteriores

- En pacientes que presenten síntomas compatibles con el síndrome de quemadura respiratoria con todas las exploraciones sin alteraciones, se ha planteado como hipótesis la implicación del trato respiratorio extrapulmonar (inflamación crónica en la tráquea, bronquios y/o bronquiolos).
- En estos casos, se puede iniciar seguimiento en AP con tratamiento conservador, y en casos de cronicidad (duración > 3 meses), derivar a otorrinolaringología (ORL)/neumología (NEM).

## 6.5. TOS PERSISTENTE

### A) FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

La tos crónica se define como aquella que persiste más de 4 semanas (según la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica [SEPAR] y las sociedades norteamericana y australiana de neumología) u 8 semanas (según la British Thoracic Society).

La tos es uno de los síntomas más frecuentes en la infección por SARS-CoV-2 en cerca del 90% de casos (tabla 1). Respecto a la tos persistente, los datos publicados (tabla 4) reportan que la tos se mantuvo en un 40% de pacientes entrevistados entre 2-3 semanas después de la confirmación de la infección<sup>35</sup>, en un 15% de los casos después de un seguimiento medio de 2 meses<sup>37</sup> y en un 2% a las 12 semanas<sup>39</sup>.

No hay estudios científicos específicos sobre las características de la tos persistente en la COVID-19. No obstante, parece razonable clasificarla inicialmente como tos crónica postinfecciosa. Numerosas publicaciones sugieren que la mayoría de casos que se relacionan con infecciones de las vías respiratorias superiores se resuelven en un período no mayor de 3 semanas, especialmente en jóvenes sin patologías previas. No se ha demostrado que la persistencia de la tos se asocie con episodios de broncospasmo leve o de hiperreactividad bronquial.

### B) HISTORIA CLÍNICA

De forma específica, se recogerán los siguientes datos:

- Fecha de inicio de la tos y características: mayoritariamente se trata de una tos seca, irritativa, poco productiva. En caso de tos productiva habrá que investigar sobre las características del esputo.
- Secuelas órgano-específicas derivadas de una infección por COVID-19 grave que requirió ingreso hospitalario y que pueden provocar tos crónica (secuelas pulmonares y pleurales, cardiovasculares, pericardio...).
- Secuelas por yatrogenia relacionadas con maniobras invasivas; postintubación orotraqueal, postraqueostomía.
- Otros síntomas actuales coexistentes con la tos, especialmente fiebre de nueva aparición y disnea, y otros síntomas de alarma (tabla 11).

### C) EXPLORACIONES

- Hemograma con VSG y PCR.
- Bioquímica hepática y renal.

**TABLA 10. OTROS SÍNTOMAS COEXISTENTES CON EL DOLOR TORÁCICO INDICADORES DE UNA PATOLOGÍA DE POTENCIAL RIESGO VITAL**

- Disnea
- Síncope
- Hipotensión
- Hipertensión grave
- Taquiarritmia o bradiarritmia
- Agitación
- Disminución del nivel de conciencia



- Función tiroidea: TSH, T4 libre.
- SatO<sub>2</sub>.
- ECG.
- Rx de tórax.
- Ecografía torácica.
- Espirometría en el CAP (en condiciones de seguridad).

#### D) PROCESO DIAGNÓSTICO (ALGORITMO 5)

##### d1. Descartar causas de tos preexistentes a la infección

- En este caso, se orientaría como agravación de la tos previa (tabaquismo, bronquitis crónica, asma, reflujo gastroesofágico, bronquiectasias, tuberculosis, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, enfisema, sarcoidosis, patología esofágica, cardíaca, fármacos...).
- Derivar al equipo/equipos al cargo de la patología previa, generalmente el servicio de neumología.

##### d2. Descartar secuelas órgano-específicas de una infección grave por COVID-19

- La COVID-19 puede producir en casos graves afectaciones en órganos vitales que pueden ocasionar tos crónica, principalmente secuelas pulmonares (afectación intersticial residual posneumonía, afectación pleural e insuficiencia cardíaca).
- Los pacientes que han sufrido lesión pulmonar en el contexto de la COVID-19 presentan diferentes patrones intersticiales como áreas de neumonía organizativa (con o sin fibrina), o neumonía intersticial inespecífica, y más adelante y con menos frecuencia, signos de fibrosis pulmonar (engrosamiento septal y bronquiloectasias de tracción, pérdida de volumen pulmonar, bandas fibróticas y raramente panalización).
- En estos pacientes con afectación fibrótica, será necesario un seguimiento a más largo plazo dado el riesgo de deterioro a enfermedad pulmonar intersticial fibrosante progresiva (ver siguiente apartado). A lo largo del seguimiento podría aparecer expectoración y clínica bronquial persistente, motivo por el cual habría que descartar la presencia de bronquiectasias.
- Para la valoración del intersticio pulmonar, así como también de la posible presencia de bronquiectasias, la técnica de elección es la TC pulmonar de alta resolución, si bien la ecografía ha demostrado ser una técnica útil, inocua y accesible en su aplicación en AP<sup>49</sup>.

##### d3. Descartar otras causas de tos en el ámbito de la AP con anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias

- Aplicar los protocolos de diagnóstico y manejo en AP respecto al diagnóstico establecido.
- Especial atención a síntomas y/o signos acompañantes indicadores de una patología de potencial riesgo vital (tabla 11), en este caso remitir a urgencias o al especialista correspondiente según el diagnóstico de sospecha.
- Las principales enfermedades que descartar se resumen en la tabla 12.

##### d4. Descartados los procesos anteriores

- Se puede iniciar un seguimiento en AP con tratamiento conservador.
- En casos de cronicidad (duración > 3 meses), valorar una interconsulta a ORL o a neumología si hay una limitación de flujo aéreo de intensidad moderada a grave.

**TABLA 11. SÍNTOMAS DE ALARMA EN EL PACIENTE CON TOS PERSISTENTE**

- Hemoptisis
- Ronquera
- Producción importante de esputo
- Síntomas sistémicos
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico complicada con pérdida de peso, anemia, hematemesis, disfagia o nula respuesta al tratamiento específico
- Atragantamiento o vómitos
- Neumonías recurrentes
- Radiografía de tórax patológica

**ALGORITMO 5. TOS PERSISTENTE**

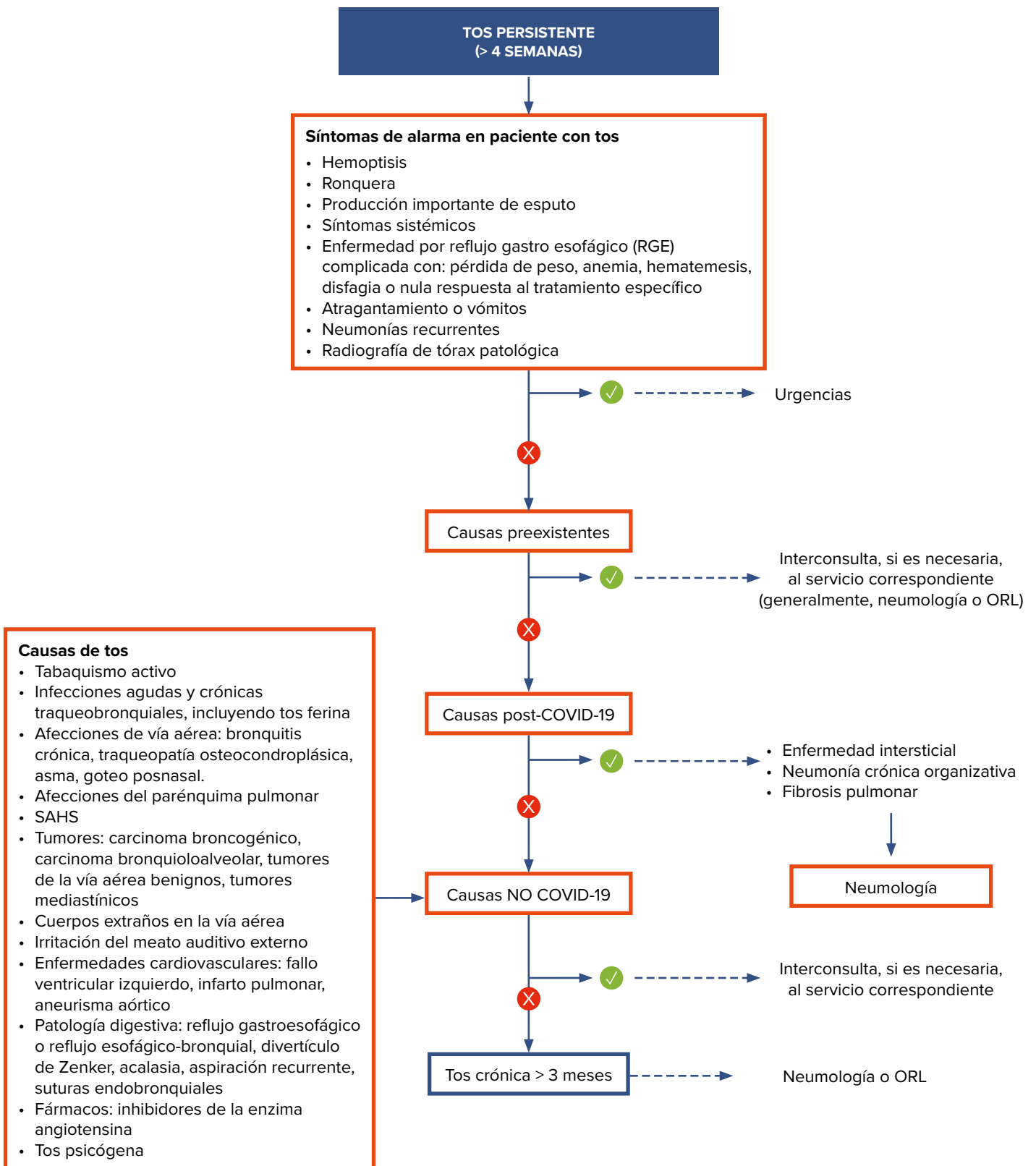


TABLA 12. PRINCIPALES ENFERMEDADES QUE DESCARTAR EN EL PACIENTE CON TOS PERSISTENTE

- Tabaquismo activo
- Infecciones agudas y crónicas traqueobronquiales incluyendo tos ferina
- Afecciones de vía aérea: bronquitis crónica, traqueopatía osteocondroplásica, asma, goteo posnasal
- Afecciones del parénquima pulmonar
- SAHS
- Tumores: carcinoma broncogénico, carcinoma bronquioloalveolar, tumores de la vía aérea benignos, tumores mediastínicos
- Cuerpos extraños a la vía aérea
- Irritación del meato auditivo externo
- Enfermedades cardiovasculares: fallo ventricular izquierdo, infarto pulmonar, aneurisma aórtico
- Patología digestiva: reflujo gastroesofágico o reflujo esofágico-bronquial, divertículo de Zenker, acalasia, aspiración recurrente, suturas endobronquiales
- Fármacos: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
- Tos psicógena

## 6.6. DISNEA PERSISTENTE

### A) FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

Sensación de carencia de aire, de dificultad para respirar correctamente. En ocasiones se confunde con fatiga porque es un síntoma que puede ser de difícil descripción, dependiendo de la condición sociocultural del paciente. La disnea es uno de los síntomas más frecuentes en la infección por SARS-CoV-2, en el 43,1% de casos (tabla 1).

Respecto a la disnea persistente, los datos publicados son bastante variables a las 4-8 semanas, oscilando entre un 8% y un 43%<sup>35,37,38</sup>, con un 14% a las 12 semanas<sup>39</sup> (tabla 4).

### B) HISTORIA CLÍNICA

De forma específica, se recogerán los siguientes datos:

- Fecha de inicio de la disnea. Es importante determinar si es de inicio agudo (nuevo) o el síntoma persiste desde el inicio de la infección. Aun así, es importante evaluar la asociación con el incremento de la demanda física o si aparece en reposo, y especialmente su eventual asociación con otros síntomas como el dolor torácico. Sería recomendable administrar la escala modificada de la disnea MRC.
- Secuelas órgano-específicas derivadas de una infección por COVID-19 grave que requirió ingreso hospitalario y que pueden provocar disnea (secuelas pulmonares y pleurales, cardiovasculares, pericardio...).
- Maniobras y técnicas invasivas realizadas durante el episodio agudo y que puedan haber sido una causa yatrogénica de disnea secundaria.
- La exploración física tiene que incluir como mínimo una valoración de la orofaringe, auscultación cardiorrespiratoria y evaluación de signos de insuficiencia cardíaca (edemas maleolares, ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, etc.).
- Otros síntomas actuales coexistentes con la disnea, especialmente fiebre de nueva aparición.

### C) EXPLORACIONES

- Hemograma con VSG y PCR.
- Bioquímica con estudio hepático, renal.
- Determinación de dímero-D, troponinas y CPK- MB, péptidos natriuréticos (según disponibilidad).
- El test de la marcha de 6 minutos (*6 minute walking test* o 6MWT) puede aportar información adicional.
- SatO<sub>2</sub>.
- Gasometría (en caso de saturación de oxígeno basal persistentemente disminuida sin causa previa conocida).
- ECG.
- Rx de tórax (si es posible, ecografía torácica).
- Espirometría con prueba broncodilatadora en el CAP en condiciones de seguridad.
- TC torácica.

## D) PROCESO DIAGNÓSTICO (ALGORITMO 6)

### d1. Descartar causas de disnea preexistentes a la infección

- En este caso, se orientaría como agravación de patología previa.
- Derivar, si es necesario, al equipo/equipos al cargo de la patología previa.

### d2. Descartar secuelas órgano-específicas de una infección grave por COVID-19

- La COVID-19 puede producir en casos graves afectaciones en órganos vitales que pueden ocasionar disnea crónica (afectación intersticial residual posneumonía, afectación pleural, tromboembolismo pulmonar, insuficiencia cardíaca). Las pruebas de imagen podrán contribuir a confirmar estas secuelas. Es recomendable realizar una TC o angio-TC, así como pruebas funcionales respiratorias (espirometría simple y capacidad de difusión del monóxido de carbono [DLCO]) a todos los pacientes con disnea persistente post-COVID.
- En los pacientes que han presentado cuadros de infección grave con disnea post-COVID persistente, es recomendable hacer rehabilitación respiratoria, así como evaluar los requerimientos de oxígeno de cara a determinar la necesidad de oxigenoterapia crónica domiciliaria.

En todos estos casos, se recomienda derivar a la especialidad correspondiente.

Especial atención a la aparición repentina de disnea aguda, en la que se tiene que descartar (véase apartado 7.3.1):

- Sobreinfecciones respiratorias.
- Tromboembolia pulmonar (TEP) (especialmente en los pacientes con antecedentes de hospitalización y gravedad)
- Neumonía organizativa: el desarrollo tardío de nuevos síntomas y opacidades respiratorias (> 2 semanas después de los primeros síntomas de COVID-19), especialmente si no se han detectado en estudios anteriores de TC, puede sugerir un desarrollo posviral de una neumonía organizativa (ya descrito en pacientes con infección por influenza).
- Insuficiencia cardíaca post-COVID-19
- En principio, la aparición repentina de disnea suele ser un síntoma que requiere atención urgente, especialmente si está asociada a la presencia de síntomas de alarma (tabla 13)

### d3. Descartar otras causas de disnea en el ámbito de la AP con anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias

- Aplicar los protocolos de diagnóstico y manejo en AP respecto al diagnóstico establecido. En este sentido, la principal causa de la disnea en la práctica habitual es la patología cardiopulmonar más frecuente (asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], bronquitis, enfisema, insuficiencia cardíaca crónica [ICC], arritmias, cardiopatía isquémica, valvulopatías), pero hay otras entidades que pueden originar este síntoma (tumores, enfermedades intersticiales, pleurales, anomalías de caja torácica, obesidad, anemia, RGE, patología tiroidea...).
- Considerar que en una gran parte de casos el origen será multifactorial (50%).

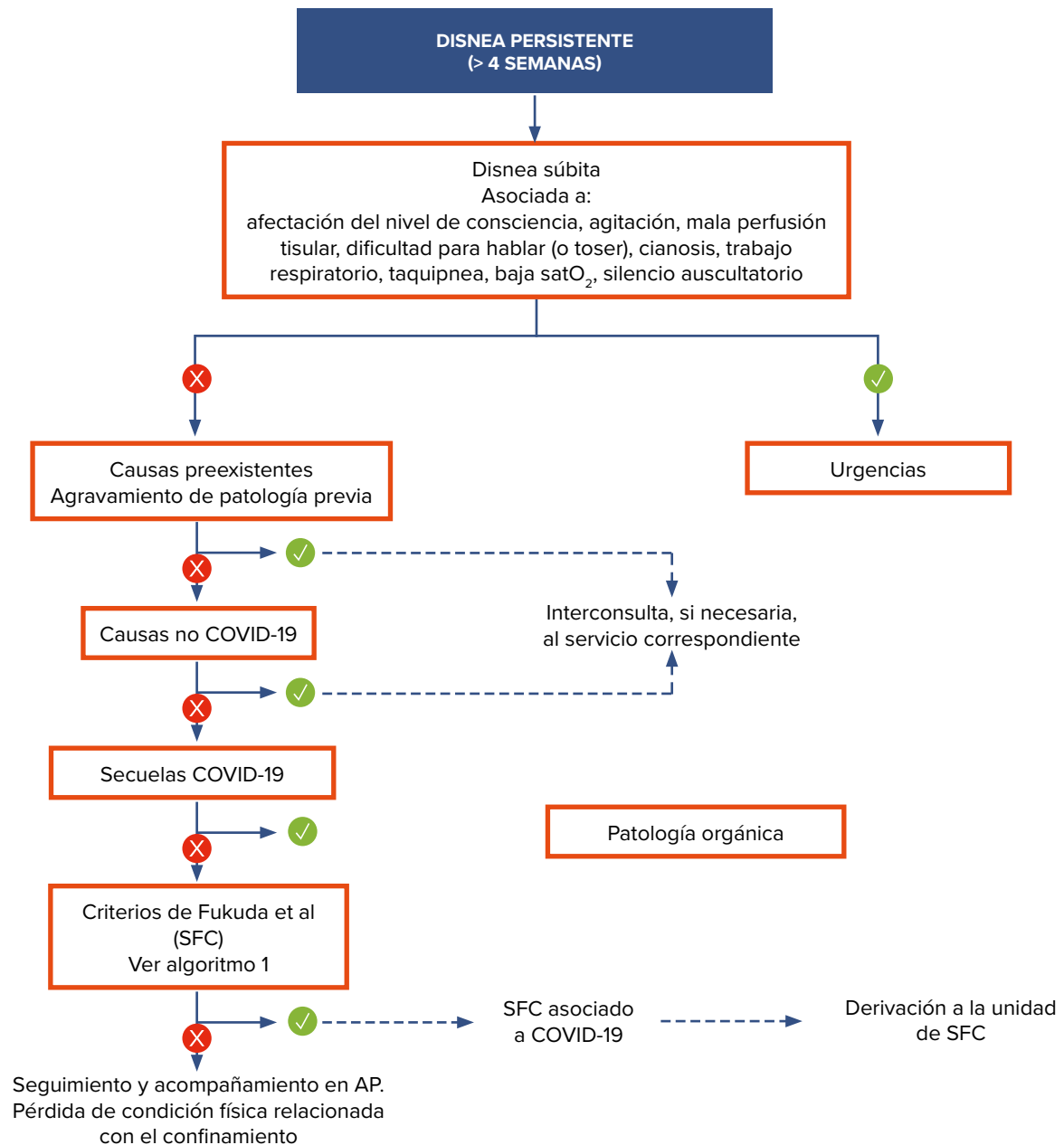
### d4. Descartados los procesos anteriores

- Los pacientes que presenten síntomas compatibles con el síndrome de quemadura/ardor respiratorio con todas las exploraciones sin alteraciones pueden referir también disnea persistente, habitualmente de localización alta (disnea al hablar) y sin relación con esfuerzos físicos importantes; en estos casos se ha planteado como hipótesis la implicación del tracto respiratorio extrapulmonar (inflamación crónica en tráquea, bronquios y/o bronquiolos).

**TABLA 13. SÍNTOMAS DE ALARMA EN EL PACIENTE CON DISNEA PERSISTENTE**

- Afectación del nivel de conciencia
- Agitación
- Mala perfusión tisular
- Dificultad para hablar (o toser)
- Cianosis, trabajo respiratorio
- Taquipnea
- Baja saturación de oxígeno
- Silencio auscultatorio

## ALGORITMO 6. DISNEA PERSISTENTE



- En estos casos, se puede iniciar un seguimiento en AP con tratamiento conservador, y en casos de cronicidad (duración > 3 meses), hay que hacer derivación a ORL/NEM para estudios funcionales respiratorios adicionales (volúmenes, difusión, presiones...), gasometría, ecocardiografía, TC, gammagrafía, etc.

## 6.7. ANOSMIA/DISGEUSIA PERSISTENTES

## A) FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

La pérdida de olfato puede ser parcial (hiposmia) o completa (anosmia), y puede ser temporal o permanente dependiendo de la causa. Casi todos los pacientes con anosmia tienen una percepción normal de las sustancias saladas, dulces, ácidas y amargas, pero no discriminan sabores, hecho que también depende en gran medida del olfato. Por lo tanto, estos pacientes refieren pérdida del sentido del gusto (ageusia) y no disfrutan de la comida.

La infección viral de las vías respiratorias superiores es una causa frecuente de disfunción olfativa, en parte porque el epitelio olfativo se encuentra adyacente al epitelio respiratorio, el lugar de replicación de múltiples virus que causan la infección de las vías respiratorias superiores y porque las neuronas olfativas acceden directamente al am-

biente. Estos virus podrían causar disfunción olfativa no solo a través de la obstrucción nasal, sino también a través de daños directos al epitelio sensorial, de forma transitoria o persistente. El concepto de anosmia después de una infección vírica se conoce con el nombre de pérdida olfativa postinfecciosa/posviral (POL).

Anosmia y disgeusia están presentes en un 8-9% de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (tabla 1).

Respecto a su persistencia, los datos publicados son bastante variables: 17-56% a las 4 semanas, 10-23% a las 8 semanas, y 4-46% a las 12 semanas<sup>35,37-44,50</sup> (tabla 4).

## B) HISTORIA CLÍNICA

De forma específica, se recogerán los siguientes datos:

- Fecha de inicio.
- Enfermedades previas (especialmente ORL y neurológicas).

## C) EXPLORACIONES

- Exploración ORL.

## D) PROCESO DIAGNÓSTICO (ALGORITMO 7)

### d1. Descartar causas preexistentes a la infección

- En este caso, se orientaría como agravación de patología previa.
- Derivar al equipo/equipos al cargo de la patología previa.

### d2. Descartar otras causas de anosmia y disgeusia en el ámbito de la AP con anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias

Aplicar los protocolos de diagnóstico y manejo en AP respecto al diagnóstico establecido.

Especial atención a:

- Infección de nueva aparición de las vías respiratorias superiores.
- Los fármacos pueden contribuir a la anosmia en pacientes susceptibles, especialmente los que se administran por vía intranasal.
- Otras causas incluyen la radiación previa de cabeza y cuello, la cirugía reciente nasal o de los senos, los tumores nasales y cerebrales y las toxinas.
- Es incierta la participación del tabaco.
- Patología sinusal/rinitis.
- Enfermedades neurológicas (tumores, demencia, párkinson).
- Consumo de sustancias adictivas por vía intranasal.

### d3. Descartados los procesos anteriores.

- En estos casos, se puede iniciar el seguimiento en AP con tratamiento conservador.
- En casos de cronicidad (duración > 6 meses), hacer derivación a ORL. Al menos un estudio encontró que los pacientes que recibían el máximo beneficio de un entrenamiento olfativo específico eran aquellos con anosmia de duración inferior a 12 meses.

## 6.8. CEFALEA PERSISTENTE

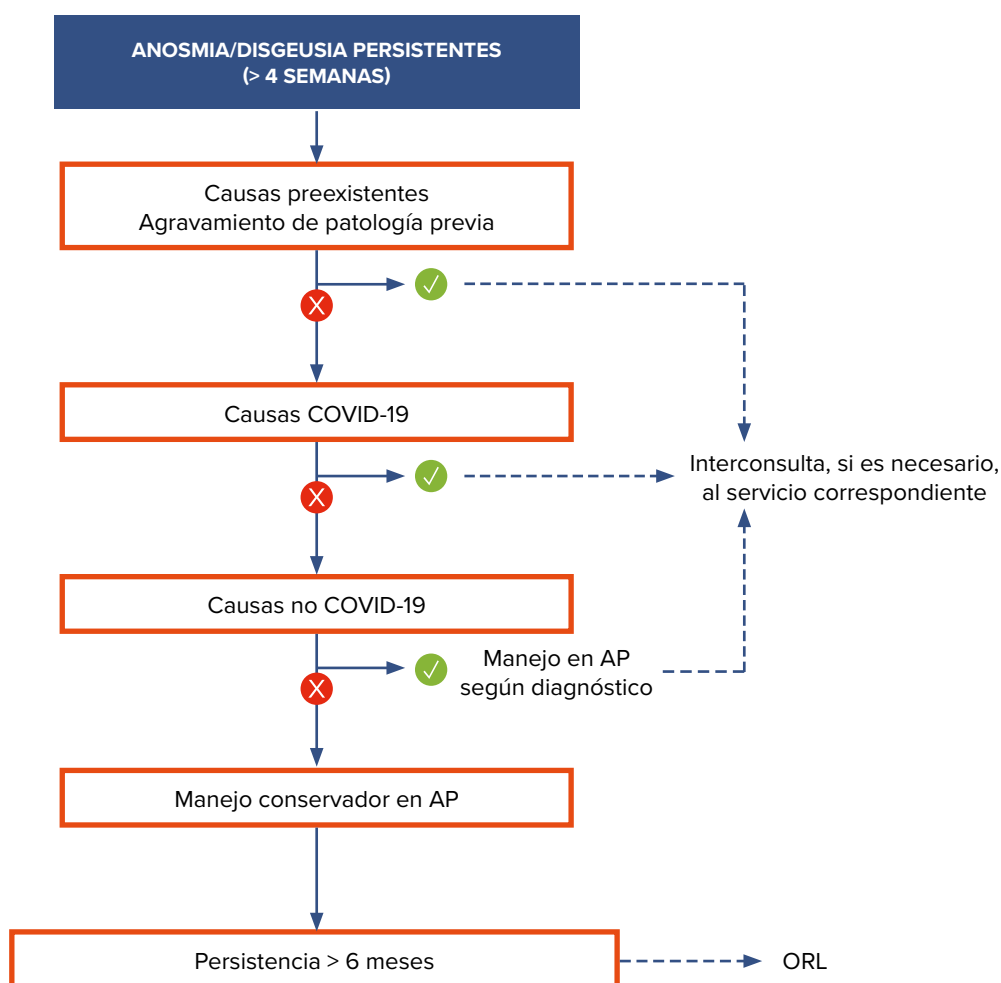
### A) FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

El dolor de cabeza crónico (cefalea que se produce durante más de 4 horas al día, más de 15 días al mes y durante más de 3 meses) es una de las principales causas de dolor y discapacidad. Es uno de los síntomas neurológicos más frecuentes en la infección por SARS-CoV-2 reportado por un 14% de pacientes (tabla 1).

Respecto a la cefalea persistente post-COVID-19, los datos publicados muestran una frecuencia del 9-18% entre las 4 y 12 semanas posdiagnóstico de la infección (tabla 4).

No hay estudios científicos específicos sobre las características de la cefalea persistente en la COVID-19. Pero en principio quedaría englobada dentro de las cefaleas primarias, que se diagnostican según los síntomas en ausencia de alguna anomalía orgánica o estructural.

## ALGORITMO 7. ANOSMIA/DISGEUSIA PERSISTENTES



## B) HISTORIA CLÍNICA

De forma específica, se recogerán los siguientes datos:

- Fecha de inicio de la cefalea y principales características. A valorar especialmente características que obligan a pensar en patología orgánica subyacente (cefalea de aparición muy repentina, asociada a signos y síntomas neurológicos y/o de nueva aparición a partir de los 50 años; cefalea nocturna que despierta; cefalea asociada a vómitos repentinos).
- Diagnóstico previo de cefalea/enfermedades neurológicas.
- Otros síntomas actuales coexistentes con la cefalea, especialmente neurológicos.

## C) EXPLORACIONES

- Toma de la presión arterial.
- Inspección y palpación de la arteria temporal en mayores de 50 años.
- Examen de la articulación temporo-mandibular.
- Palpación craneal (puntos dolorosos, senos paranasales, exploración de puntos sensibles y gatillos).
- Valoración neurológica: nivel de conciencia y de signos meníngeos; marcha, disimetrías (dedo-nariz) y test de Romberg. Asimetrías faciales.
- Fondo de ojo.
- Hemograma, PCR y VSG en mayores de 50 años con cefalea de inicio reciente.

## D) PROCESO DIAGNÓSTICO (ALGORITMO 8)

### d1. Descartar causas preexistentes a la infección

- En este caso, se orientaría como agravamiento de cefalea previa (ver las características de los principales tipos de cefalea episódica más frecuente en la [tabla 14](#)) si las características son similares, a pesar del aumento de frecuencia e intensidad.
- El estrés es un desencadenante conocido de los ataques de migraña, y puede haber contribuido a este empeoramiento.
- Las enfermedades virales pueden empeorar las cefaleas primarias.
- Derivar al equipo/equipos al cargo de la patología previa.

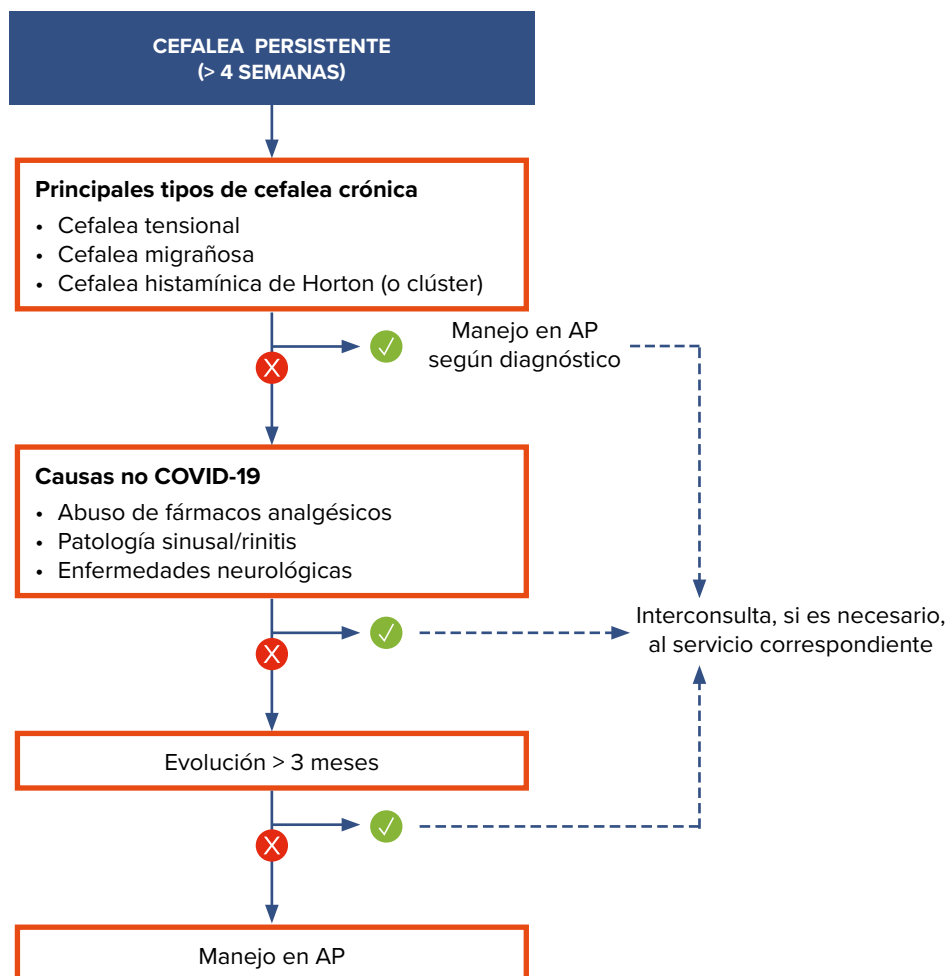
### d2. Descartar otras causas de cefalea en el ámbito de la AP con anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias

- Aplicar los protocolos de diagnóstico y manejo en AP respecto al diagnóstico establecido.
- Especial atención a:
  - Abuso de fármacos analgésicos.
  - Patología sinusal/rinitis.
  - Enfermedades neurológicas.
  - Trastornos del sueño y síndrome de apneas-hipoapneas del sueño (SAHS).

### d3. Descartados los procesos anteriores

- En estos casos, se puede iniciar un seguimiento en AP con tratamiento conservador.
- En casos de cronicidad (duración > 3 meses), derivación a neurología.

#### ALGORITMO 8. CEFALEA PERSISTENTE





**TABLA 14. CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES TIPOS DE CEFALEA EPISÓDICA MÁS FRECUENTES EN ATENCIÓN PRIMARIA**

**Cefalea tensional.** Es el tipo más frecuente de cefalea primaria y predomina en mujeres a partir de los 30 años de edad. Es una cefalea de localización típicamente bilateral (frontal y occipital), con dolor tensivo u opresivo (no pulsátil) de intensidad leve o moderada y de duración de minutos a días. Este dolor no empeora con la actividad física habitual ni está asociado a náuseas, pero podría presentar fotofobia o sonofobia. Frecuentemente, se relaciona con estrés emocional. No se acompaña de alteraciones visuales

**Cefalea migrañosa.** Es una cefalea recurrente con episodios de dolor de 4 a 72 horas de duración. Las características típicas del dolor son: localización unilateral (temporal, frontal o retroorbitaria), carácter pulsátil de intensidad moderada o grave, empeoramiento con la actividad física y asociación con náuseas o fotofobia y sonofobia. Puede preceder una «aura» visual (escotomas). Algunos de los factores desencadenantes más frecuentes son el estrés, la menstruación, la toma de anticonceptivos orales, los cambios del ritmo del sueño (especialmente, dormir menos), el ayuno, el alcohol y algunos alimentos (quesos, yogur, marisco, nueces, chocolate, vino, habas, plátanos, etc.)

**Clúster o cefalea histamínica de Horton.** Afecta principalmente a hombres (5:1) entre los 30 y 40 años de edad. Cursa en forma de episodios de dolor intenso o muy intenso estrictamente unilaterales en la región orbitaria, supraorbitaria, temporal o en cualquier combinación de estas zonas, con una duración de 15 a 180 minutos, que se presenta con una frecuencia variable: desde un episodio cada 2 días a 8 episodios al día. El dolor está asociado a inyección conjuntival homolateral, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración frontal y facial, miosis, ptosis y/o edema palpebral y/o agitación o inquietud. Puede haber períodos de acumulación de episodios de cefalea de 1 a 2 meses de duración, seguidos de temporadas sin cefalea durante meses o años. El alcohol puede ser un desencadenante

## 6.9. SÍNTOMAS DIGESTIVOS PERSISTENTES

### A) FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS

La tasa global de pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 con síntomas gastrointestinales es del 34%<sup>51</sup>, incluyendo anorexia (21%), diarrea (13%), náuseas y/o vómitos (12%) y dolor abdominal (11%) (tabla 1). La diarrea aparece como el signo clínico gastrointestinal más constante, y consiste generalmente en una forma no deshidratante y no grave de episodios de excrementos semilíquidos<sup>51</sup>. No queda claro el porcentaje de estos pacientes que hayan podido recibir determinados tratamientos que se administraron durante la primera ola de la pandemia y que produjeron efectos secundarios gastrointestinales.

Respecto a su persistencia, los estudios de seguimiento a 4-8 semanas muestran cifras del 16-17% por anorexia/pérdida de peso, 15% por dolor abdominal, 10% por náuseas, 4% por vómitos y 3% por diarrea (tabla 4)<sup>35,37,38</sup>.

### B) HISTORIA CLÍNICA

De forma específica, se recogerán los siguientes datos:

- Fecha de la confirmación microbiológica de la infección por COVID-19 (PCR y/o serologías).
- Fecha de inicio de la manifestación gastrointestinal y principales características.
- Enfermedades gastrointestinales previas.
- Tratamientos recibidos y en activo.
- Exploraciones complementarias previas.

### C) EXPLORACIONES

- Hemograma con fórmula y recuento leucocitario.
- Bioquímica básica con enzimas hepáticas y pancreáticas, IgA antitransglutaminasa tisular.
- Sangre oculta en heces (SOH).
- Ecografía abdominal.
- Endoscopia digestiva.
- Estudios funcionales y de intolerancia alimentaria.

### D) PROCESO DIAGNÓSTICO

#### d1. Descartar causas preexistentes a la infección

- Enfermedades gastrointestinales previas (incluidos enfermedad celíaca, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer y poliposis colorrectal).

## d2. Descartar otras causas de síntomas digestivos en el ámbito de la AP con la anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias

- Aplicar los protocolos de diagnóstico y manejo en AP respecto al diagnóstico establecido.
- Descartar la presencia de signos o síntomas de alarma: dolor abdominal que no cede con analgesia, rectorragia, masa abdominal palpable, cambio de ritmo deposicional, pérdida de peso > 5%, anemia.
- Especial atención a:
  - Fármacos.
  - Dieta.
  - Pancreatitis. Varios pacientes con COVID-19 que presentan dolor abdominal y enzimas pancreáticas elevadas han sido diagnosticados de pancreatitis aguda, afectando con más frecuencia a las mujeres. El escenario clínico y epidemiológico es amplio, e incluye la participación de niños y personas mayores, pacientes que presentan síntomas clínicos, estudios *post mortem*, casos familiares o pacientes con factores predisponentes subyacentes (tabla 15).

## d3. Descartados los procesos anteriores

- En estos casos, se puede iniciar seguimiento en AP con tratamiento conservador.
- En casos de cronicidad sin llegar a diagnóstico (duración > 3 meses), hacer derivación a digestivo.

## 6.10. OTROS SÍNTOMAS PERSISTENTES

Entre los síntomas persistentes que hasta ahora se han cuantificado en los pocos estudios publicados, se incluyen también (tabla 4):

- Síntomas generales como febrícula, escalofríos, intolerancia a cambios de temperatura.
- Otros síntomas ORL como rinitis, congestión nasal, dolor o molestia orofaríngea.
- Otros síntomas neurológicos: confusión/niebla mental, trastornos de la concentración y del sueño, vértigo, inestabilidad.
- Otros síntomas como sequedad, conjuntivitis.
- De forma similar a otras situaciones vitales estresantes o enfermedades importantes, la COVID-19 puede comportar efluvio telógeno (intensa caída del cabello) semanas después de la enfermedad aguda.

No se dispone de la suficiente información para plantear una aproximación específica para la mayoría de estos síntomas, heterogéneos y en general poco específicos para ser atribuidos a una afectación orgánica específica. Algunos se pueden relacionar con la afectación de las vías aéreas superiores de forma similar a otras viriasis respiratorias, mientras que otros muchos pueden entrar dentro de una presentación sindrómica similar a la SFC/FM.

## 6.11. ALTERACIONES PERSISTENTES EN EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Mencionar finalmente que algunas determinaciones analíticas relacionadas con la infección aguda pueden persistir alteradas una vez resuelta la infección, así como alteraciones radiológicas o funcionales en exploraciones complementarias.

Los datos existentes son todavía prematuros y heterogéneos, esperamos disponer de más información para desarrollar este apartado en próximas revisiones.

**TABLA 15. FACTORES PREDISONENTES DE PANCREATITIS**

- Consumo excesivo de alcohol
- Litiasis biliar
- Hiperlipidemia
- Fármacos: ácido valproico, azatioprina, estrógenos, furosemida, mercaptopurina, sulfonamidas, tetraciclinas, metronidazol, glucocorticoides, salicilatos, tiazidas
- Obstrucción pancreática o periampular
- Agentes tóxicos (organofosforados)
- Isquemia
- Fibrosis quística

## 7. OTROS ESCENARIOS PATOLÓGICOS POST-COVID-19

Las consecuencias para la salud de sufrir una infección por SARS-CoV-2 van mucho más allá de los síntomas persistentes.

A pesar de no ser el objetivo principal de esta guía, hemos considerado adecuado incluir una breve descripción de los principales problemas de salud que pueden surgir en el paciente que ha sufrido la COVID-19. Queda abierto en función de los avances científicos en el conocimiento de estos otros escenarios plantear un esquema de manejo parecido al de las manifestaciones persistentes en futuras revisiones de esta guía.

### 7.1. SECUELAS POST-COVID-19

La COVID-19 puede producir afectaciones órgano-específicas derivadas de una infección por COVID-19 grave que requirió ingreso hospitalario y que puede provocar secuelas que origina la persistencia de síntomas y alteraciones en las pruebas diagnósticas que persisten una vez curada la infección aguda.

- Secuelas pulmonares (afectación intersticial residual posneumonía). Varios estudios han informado de que un porcentaje significativo de pacientes tienen resultados anormales en el funcionalismo respiratorio (54%) y en los estudios de imagen de TC (40-94%) 1 mes después de la confirmación de la infección<sup>39,53,54</sup>.
- La afectación pleural también se ha relacionado con la infección aguda por COVID-19, con una frecuencia estimada del 27% para el engrosamiento pleural y del 5-6% para el derrame pleural. No hay datos respecto a su cronicidad<sup>55,56</sup>.
- Afectación cardíaca: una revisión de los casos reportados de miocarditis en pacientes con COVID-19 muestra una amplia gama de edades implicadas (de 17 a 79 años), que afectan con más frecuencia a los hombres que a las mujeres, con los síntomas clave (dolor torácico, disnea) que se presentan principalmente durante las primeras 2 semanas de infección por COVID-19, a pesar de que se han descrito varios casos algunas semanas después de la resolución de la infección. Respecto a datos de seguimientos, los estudios muestran que alrededor de 2 meses posdiagnóstico un 40-80% de los pacientes pueden tener niveles de troponina-I aumentados y un 78% afectación cardíaca en imagen de RM cardíaca. La importancia clínica de estos hallazgos en pacientes generalmente asintomáticos todavía no está clara<sup>57,58</sup>.
- Se ha notificado derrame pericárdico en un 5% de los pacientes con COVID-19<sup>56</sup>, y parece que los pacientes con sospecha de miocarditis podrían tener una tasa más elevada de efusión pericárdica (22-75%). Se ha informado de taponamiento cardíaco en un 1% de pacientes ingresados principalmente en los primeros 7-10 días de una infección por COVID-19<sup>56</sup>.

### 7.2. BIENESTAR EMOCIONAL Y SALUD MENTAL

Aunque desde un punto de vista pragmático el impacto sobre la salud mental del paciente que ha sufrido la COVID-19 se podría incluir en el apartado anterior como secuela de la infección, su importancia creemos que merece un apartado por separado.

La mayoría de publicaciones sobre la COVID-19 y la repercusión en la salud mental han puesto énfasis en las reacciones individuales hacia la pandemia, como por ejemplo ansiedad, estrés y afecciones relacionadas con rutinas rotas, soledad, luto y aislamiento social en individuos no infectados<sup>58,59</sup>. De hecho, muchas personas han aumentado el consumo de alcohol y drogas. Una función fundamental de la AP es no medicalizar estas situaciones. La enfermedad mental está fuertemente asociada a determinantes sociales como la pobreza, la discriminación y la exclusión social; la salud mental y el bienestar se ven reforzados por el aumento de la solidaridad social, el apoyo social informal, la ayuda mutua y otras medidas colectivas y basadas en la comunidad.

Las directrices de salud pública de muchos países sugieren que la gente se quede en casa para evitar la transmisión del virus de persona a persona, cosa que puede provocar una reducción de la actividad física y una mayor sensación de aislamiento. Estos efectos pueden ser particularmente problemáticos en adultos mayores a causa de su capacidad física reducida y de su potencial para aumentar los problemas de salud mental, como la ansiedad y la depresión. Una fórmula para minimizar muchos de estos efectos colaterales de mantenerse en casa puede ser el entrenamiento progresivo de resistencia en casa, que ha demostrado ventajas similares a los entrenamientos de resistencia que normalmente se encuentran en los gimnasios.

El aislamiento durante el ingreso hospitalario puede comportar también una peor vivencia del proceso de enfermedad en situación de pandemia, no solo por COVID-19, sino por todas aquellas otras patologías que han precisado ingreso hospitalario o intervención quirúrgica durante la pandemia. Los pacientes han vivido nuevas normas preventivas anticontagio con aislamiento en las habitaciones, distanciamiento en momentos vitales estresantes (como la vivencia de una enfermedad grave o con mal pronóstico) y en ocasiones también con impacto en la relación

humana con el médico. Algunas visitas de patología crónica se han demorado o realizado de forma telemática, las visitas presenciales en ocasiones se han hecho desde la distancia física que marca una mascarilla o un equipo de protección individual.

Otro grupo de población vulnerable es aquel con patología mental previa, que ha podido sufrir empeoramiento o descompensación tanto en la enfermedad por COVID-19 (por el aislamiento y la distancia física) como en los períodos de confinamiento.

Las personas que han sobrevivido a la enfermedad después de un ingreso en la UCI tienen un mayor riesgo de limitaciones funcionales graves de larga duración, angustia psicológica, trastorno de estrés postraumático y depresión<sup>61</sup>.

### 7.3. MANIFESTACIONES Y PATOLOGÍAS POSVIRALES

En este caso, el síntoma/síntomas no forma parte de la presentación clínica de la infección aguda por SARS-CoV-2, pero aparece en la fase posviral una vez resuelta la infección aguda. La mayoría de estas manifestaciones son muy poco frecuentes y tienen una base autoinmunitaria.

#### 7.3.1. Trombosis

El riesgo de tromboembolismo venoso puede aparecer más allá de la duración de la hospitalización, y se ha estimado en un 3% de pacientes tras el alta. Hasta un 80% de los acontecimientos se producen en el período de baja posthospitalaria (30-45 días) después de la hospitalización índice. El riesgo de trombosis y hemorragia es probablemente modulado por factores como la edad, alteraciones previas de la coagulación, las comorbidades y situaciones de riesgo (como la gestación), la gravedad de la enfermedad índice y el grado de inmovilidad.

La infección por COVID-19 se ha relacionado con coagulopatía y trombosis, especialmente en pacientes graves ingresados en la UCI. Aun así, el SARS-CoV-2 no parece tener efectos intrínsecos protrombóticos, y las anomalías de las pruebas de coagulación detectadas frecuentemente en pacientes con COVID-19 parecen estar relacionadas principalmente con la respuesta sistémica inflamatoria, con frecuente detección de anticuerpos antifosfolípidos (especialmente, anticoagulante lúpico) en los pacientes más graves ingresados en la UCI, a pesar de que no hay una clara correlación de la positividad con la trombosis. Se cree que el fenómeno inmunotrombótico puede estar relacionado con la lesión endotelial y la posterior activación de la cascada de coagulación y generación de trombina.

Los estudios que han analizado la frecuencia de trombosis tras el alta en los pacientes con COVID-19 reportan una cifra del 0,5-2,5%<sup>62,63</sup>, similar o incluso inferior a lo descrito en poblaciones no-COVID-19. En el caso de falta de disponibilidad de ecografía vascular, en el ámbito de la AP continúa teniendo utilidad la aplicación de los criterios de Wells.

#### 7.3.2. Neumonía organizativa

El desarrollo tardío de nuevos síntomas y opacidades respiratorias (> 2 semanas después de los primeros síntomas de COVID-19), especialmente si no se han detectado en estudios anteriores de TC, puede sugerir un desarrollo posviral de una neumonía organizativa (ya descrito en pacientes con infección por influenza).

#### 7.3.3. Perniosis (*chillblains*)

Afección inflamatoria poco frecuente caracterizada por lesiones papulares o nodulares acrales eritematosas o violáceas inducidas por el frío. La asociación entre perniosis y COVID-19 se estableció inicialmente porque se produjeron la mayoría de los casos en el sur de Europa durante el primer pico de pandemia, y porque en una de las series más grandes, en dos tercios de los pacientes aparecieron lesiones cutáneas después de empezar la infección por la COVID-19<sup>64</sup>. Una revisión de más de 1.300 casos muestra un predominio claro en jóvenes: muchos de ellos menores de 18 años y casi todos por debajo de los 32 años. Aun así, solo el 6% de estos casos reportados han confirmado la infección por COVID-19, de forma que el vínculo con la infección por la COVID-19 es débil<sup>52</sup>. Se ha sugerido que los cambios en el estilo de vida relacionados con el confinamiento, con mayor inactividad, han podido desencadenar lesiones cutáneas en población especialmente predispuesta (antecedentes de perniosis, síndrome de Raynaud o tratamientos con beta-bloqueadores)<sup>65</sup>. Un estudio reciente sobre la detección del virus en biopsias cutáneas de niños con resultados de PCR negativos podría apoyar la necesidad de estudios histopatológicos para confirmar una relación causal entre el SARS-CoV-2 y las lesiones cutáneas<sup>66</sup>.

#### 7.3.4. Encefalitis

La encefalitis es la inflamación del parénquima cerebral apoyada en pruebas neurológicas anormales que incluyen la pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR), cambios en las pruebas de imagen o anomalías focales en la electroencefalografía (EEG). Una revisión de los casos reportados en pacientes con infección por COVID-19 muestra una

distribución similar de mujeres y hombres, con una media de edad al diagnóstico de 55 años (en un rango que va de los 11 a los 84 años). En un tercio de los casos, los síntomas neurológicos empezaron después de al menos 2 semanas de inicio de la infección por COVID-19. A pesar de que se clasificaron varios casos como encefalitis viral no específica o meningoencefalitis, se identificaron algunas entidades clínicas específicas en otros pacientes, incluidas encefalitis autoinmunes<sup>52</sup>.

### 7.3.5. Síndrome de Guillain-Barré

Es un trastorno postinfeccioso secundario a inmunidad cruzada, que se caracteriza en su forma más clásica por parálisis flácida ascendente simétrica. Más de dos tercios de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré (SGB) refieren síntomas de infecciones respiratorias o digestivas dentro de las 6 semanas anteriores a su aparición<sup>52,67</sup>. Hasta ahora, casi todos los casos relacionados con el SARS-CoV-2 son casos aislados, que afectan principalmente a hombres mayores de 50 años (el 90% de los casos) y que se diagnostican al menos 2 semanas después de la aparición de los síntomas respiratorios de la COVID-19 en dos tercios de los casos revisados. La variante más común del SGB es el síndrome de Miller Fisher, caracterizado por la tríada de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia.

### 7.3.6. Glomerulonefritis

Varios estudios han informado de pacientes con glomerulonefritis (GN) comprobada por biopsia que presentan insuficiencia renal aguda (en algunos casos acompañada de hematuria y/o síndrome nefrótico). También se han descrito GM pauci-inmunes, GM membranosas e IgA. En algunos casos, la enfermedad renal aguda apareció 2 semanas después de la aparición de los síntomas de la COVID-19, y mostró resultados de PCR negativos y pruebas serológicas positivas<sup>52</sup>.

### 7.3.7. Citopenias autoinmunes

La púrpura trombopénica idiopática (PTI) relacionada con la COVID-19 afecta principalmente a personas mayores de 50 años (75%) que presentan un recuento de plaquetas por debajo de 10.000/mm<sup>3</sup> (80%). Los síntomas suelen ser púrpura cutánea y hemorragias de la mucosa al menos 2 semanas después de los síntomas de COVID-19<sup>52</sup>.

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) también se diagnostica predominantemente en personas mayores de 50 años (70%) que presentan una hemoglobina < a 8 g/L (74% de los casos), y otros síntomas como astenia e ictericia que aparecen durante la primera o segunda semana de la infección por la COVID-19<sup>52</sup>.

### 7.3.8. Tiroiditis

Estudios recientes han informado de una disfunción tiroidea potencialmente relacionada con el virus SARS-CoV2. Hasta ahora, todos los casos reportados coinciden en una mayoría muy notable de hipertiroidismo que se manifiesta en forma de síntomas clínicos de tirotoxicosis. En cuanto al hipertiroidismo en estos pacientes, será necesaria la determinación de TSH, T4 libre y T3 para establecer el diagnóstico. Una vez confirmada, la ecografía tiroidea permite el estudio morfológico de la glándula y es útil en el diagnóstico diferencial a la hora de descartar otras causas (especialmente, bocio y adenoma tóxico)<sup>64</sup>.

### 7.3.9. Enfermedades autoinmunes sistémicas

Los pacientes con COVID-19 pueden presentar varias características relacionadas con el lupus eritematoso sistémico (LES), incluyendo citopenias (linfopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica), artralgias, serositis y presencia de anticuerpos antifosfolípidos. Hasta ahora, solo se ha informado de un caso de LES probable desencadenado por SARS-CoV-2 en una mujer joven de 18 años que antes estaba sana y que cumplía los criterios de clasificación propuestos recientemente para LES<sup>52</sup>.

Los síntomas relacionados con el síndrome de Sjögren no suelen registrarse en estudios clínicos de COVID-19, y solo un pequeño estudio ha informado de que alrededor del 25% de los pacientes refieren síndrome seco<sup>37</sup>. Otra característica clave relacionada con el síndrome de Sjögren, la hipertrofia parotídea, se ha informado en 20 pacientes, la mayoría de ellos jóvenes (< 30 años), afectando más a mujeres que a hombres<sup>52</sup>.

Se han descrito casos de vasculitis con afectación específica de la piel (n = 9), del sistema nervioso central (n = 3), de los pulmones (n = 2) y del tracto gastrointestinal (n = 1), que aparecen principalmente 2 semanas después de los primeros síntomas de la infección. De forma excepcional, se han descrito casos recientes de adultos jóvenes que presentan un fenotipo clásico de enfermedad de Kawasaki<sup>52</sup>.

## 8. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON COVID-19 PERSISTENTE

A la hora de establecer un seguimiento estructurado del paciente con enfermedad persistente postinfección por SARS-CoV-2, es recomendable clasificar al paciente en función del impacto o gravedad de la enfermedad en la fase aguda y de la presencia de secuelas. En función del impacto de la enfermedad en fase aguda, distinguimos:

### CASOS QUE HAN REQUERIDO HOSPITALIZACIÓN EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

En principio, estos casos serán dados de alta del hospital con seguimiento desde las consultas externas del hospital de referencia, que dispondrá de su protocolo de atención adaptado a la sintomatología persistente y a las eventuales lesiones o secuelas crónicas (secuelas COVID-19).

### CASOS QUE HAN REQUERIDO HOSPITALIZACIÓN CONVENCIONAL

Estos casos corresponden a pacientes sin distrés respiratorio que no han requerido de cuidados intensivos y que pueden ser atendidos de manera compartida: en una primera visita por los servicios de referencia según la intensidad de la clínica persistente, y sucesivamente por AP.

### CASOS QUE NO HAN REQUERIDO HOSPITALIZACIÓN Y HAN SIDO SEGUIDOS DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

Este será el grueso mayoritario de pacientes, probablemente superior al 80% del total de personas afectadas por el virus, y que *a priori* ha sido diagnosticado de la infección aguda y seguido en el ámbito de la AP. Según la aplicación de los algoritmos incluidos en esta guía y a criterio del médico/médica de AP, se realizará la derivación correspondiente, si fuera necesario, al ámbito hospitalario.

#### 8.1. RECOMENDACIONES PARA LA PRIMERA VISITA EN ATENCIÓN PRIMARIA

En todos los casos, la modalidad de la visita puede ser presencial o telemática, siempre que el acto asistencial cumpla con los requerimientos mínimos para evaluar el estado del paciente y permita el seguimiento óptimo. No existen evidencias sobre cuál tiene que ser la cadencia óptima de visitas.

La primera visita de control en AP después del alta hospitalaria será presencial (a pesar de que su necesidad puede venir determinada o descartada por cribado telefónico). En esta primera visita se realizará una historia clínica y anamnesis detallada, repasando el proceso hospitalario, los días de ingreso hospitalario y de estancia en UCI, si es el caso, los tratamientos realizados y las maniobras invasivas. Se revisarán las pruebas complementarias (especialmente, analíticas y de imagen) realizadas al inicio del cuadro y durante el ingreso. Se revisará la prescripción farmacológica y la duración de la misma, conciliando la prescripción actual con la preexistente si fuera el caso, e informando al paciente de la necesidad o no de mantenerla. Se repasará la adherencia terapéutica al resto del plan de medicación, se valorarán los posibles cambios en el tratamiento crónico, reintroduciendo los fármacos necesarios y retirando los que haga falta, prestando especial atención a las interacciones farmacológicas y la función renal. En caso de normalidad en la visita de control, y de considerarse que no precisa más exploraciones complementarias por estabilidad clínica y remisión de la sintomatología, sin hallazgos a la exploración física, el paciente será dado de alta del episodio, para continuar su seguimiento clínico según su programa de actividades preventivas.

#### 8.2. DEFINICIÓN DE CIRCUITOS DE DERIVACIÓN Y ATENCIÓN MULTIDISCIPLINARIA

No consideramos que sea un objetivo de esta guía, que está centrada exclusivamente en el ámbito de la AP.

Hay en marcha un grupo de estudio multidisciplinario del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya en el que están representados miembros de AP. Creemos que es el escenario ideal para definir de forma compartida los circuitos de derivación del paciente COVID-19 desde la AP a otros ámbitos asistenciales.

## 9. LIMITACIONES

Las manifestaciones persistentes son afecciones cada vez más reconocidas en pacientes con COVID-19, con una presentación clínica sistémica que afecta una amplia gama de órganos y sistemas. El nivel de evidencia científica actual es muy escaso, y la carencia de definiciones claras y aceptadas a nivel internacional originan un nivel de heterogeneidad tan grande que hace muy difícil hacer análisis de conjunto y, mucho menos, metanálisis. Un buen ejemplo es un estudio reciente<sup>68</sup> en el que a la hora de evaluar mediante consulta telefónica la COVID-19 persistente en pacientes que reciben alta hospitalaria, en las variables analizadas se mezcla la persistencia con la aparición *de novo* del síntoma en la fase post-COVID-19. No será posible avanzar desde un punto de vista científico si no hay un mínimo consenso respecto a la definición de las variables que medir (el concepto de persistencia tiene que ser el eje), y los instrumentos con los que se miden estas variables (habitualmente mediante cuestionarios no validados, algunos medidos de forma dicotómica, otros categorizados, otros cuantificados con escalas EVA). Otra limitación

significativa es cómo se están ofreciendo hasta ahora las cifras de frecuencia de los síntomas persistentes: en todos los estudios se cuantifica en un momento concreto el número de personas que refieren el síntoma respecto al número de personas total evaluadas. Por una parte, no permite evaluar la frecuencia correcta de la persistencia del síntoma, que se tendría que calcular solo analizando las personas que presentaron este síntoma durante la fase aguda de la infección, incluyendo en el numerador cuántas de estas personas todavía refieren sufrir este síntoma en un momento concreto de la evolución post-COVID-19. Por otra parte, y como ya se empieza a visualizar en algún estudio<sup>68</sup>, la medida de la frecuencia cruda en un momento concreto del seguimiento respecto al total de pacientes permite incluir personas que desarrollan el síntoma *de novo* (es decir, que no lo sufrieron durante la infección aguda), un aspecto muy importante a la hora de valorar síntomas de afectación general (fatiga, dolor crónico, cefalea, alteraciones de memoria...) que pueden estar más relacionados con el impacto psicológico y social de haber sufrido la infección que no con una vinculación etiopatogénica con la infección por SARS-CoV-2 (figura 2).

Por lo tanto, no es sorprendente que la toma de decisiones se fundamente a menudo en una escasa experiencia clínica y en la opinión de los expertos. Sin poder ofrecer conclusiones sólidas y explicaciones etiopatogénicas plausibles, el objetivo principal que esperamos lograr con esta guía es despertar el interés de la comunidad científica y los responsables de salud en este grupo emergente de manifestaciones y facilitar así el desarrollo de estudios dedicados específicamente a investigar los mecanismos patogénicos que pueden ayudar a una detección temprana y un manejo adecuado de las manifestaciones persistentes de la COVID-19.

## 10. RETOS FUTUROS

### 10.1. CIENTÍFICOS

Uno de los grandes retos futuros es tratar de estructurar la gran variedad de síntomas y alteraciones que algunos pacientes con COVID-19 pueden presentar una vez curada la infección alrededor de síndromes que puedan estar agrupados de forma razonable desde un punto de vista médico por un mejor manejo e identificación. Algunos artículos de opinión han iniciado el camino con propuestas de síndromes diferenciados alrededor de algunos síntomas o grupos de síntomas prominentes, como la sintomatología general alrededor de la fatiga, los síntomas ORL, las consecuencias respiratorias posneumonía grave o la salud mental (figura 3); por ejemplo, un factor importante es la atención médica recibida según la gravedad de la infección: en pacientes que requirieron ingreso en UCI, el empeoramiento en la calidad de vida está centrado especialmente en el dolor y las dificultades de movilidad, mientras que en los pacientes no hospitalizados el principal factor fue la ansiedad/depresión<sup>50</sup>.

Otro reto es disponer de información respecto a posibles factores que puedan ayudar a identificar a las poblaciones de más riesgo. Un estudio todavía *pre-print* sugiere como factores predisponentes de un mayor riesgo de sufrir COVID-19 persistente el género (mujer), edad (>70 años), necesidad de atención hospitalaria en el período de infección aguda y sufrir asma; no hay diferencia entre países ni grupos socioeconómicos. El número de síntomas durante la infección aguda también parece influir, puesto que las personas que sufrieron cinco síntomas o más desarrollaron persistencia con más frecuencia; los síntomas con un mayor poder predictor fueron la fatiga, cefalea, disnea, voz ronca y mialgias (en el subgrupo de personas mayores de 70 años, la fiebre, pérdida de olfato y comorbidades cardiopulmonares)<sup>23</sup>.

### 10.2. IMPLICACIONES PARA EL EQUIPO DE ATENCIÓN PRIMARIA

La historia natural de la COVID-19 persistente en la comunidad se desconoce en el momento actual. Si se hace una estimación de que el 10% de los supervivientes de COVID-19 pueden experimentar un curso persistente, esto se podría traducir en una cifra no inferior a las 10.000 personas en Cataluña, cifra que como sabemos se incrementa cada día. Los pacientes, muchos de los cuales eran jóvenes y sanos antes de su enfermedad, están describiendo en prensa y redes sociales de todo el mundo que los profesionales de la salud los despiden o los tratan como hipocóndricos<sup>33,34</sup>.

A partir de las limitadas evidencias actuales, prevemos que un porcentaje significativo de pacientes con COVID-19 persistente se recuperarán sin necesidad de atención especializada hospitalaria, mediante un enfoque holístico y de acompañamiento en AP. Se puede conseguir mucho mediante servicios de rehabilitación multidisciplinarios y la creación de grupos de pacientes afectados de una misma comunidad o territorio que aprovechen el potencial del vídeo y otras tecnologías remotas. La gestión de la COVID-19 persistente se tiene que producir conjunta y complementariamente al manejo de las comorbilidades preexistentes o causadas por la propia infección.

**FIGURA 2. REPRESENTACIÓN GRÁFICA RESPECTO A LAS LIMITACIONES DE UTILIZAR LA MEDIDA DE LA FRECUENCIA CRUDA EN UN MOMENTO CONCRETO DEL SEGUIMIENTO RESPECTO AL TOTAL DE PACIENTES**

**Escenario A.** El porcentaje de personas con síntomas persistentes se calcula con el denominador del total de pacientes afectados por la COVID-19 en el inicio del estudio

**Escenario B.** El porcentaje de personas con síntomas persistentes se calcula con el denominador del total de pacientes afectados por la COVID-19 que presentaron este síntoma durante la fase aguda de la infección (inicio del estudio)

**Escenario C.** Si no se excluye de forma explícita en la metodología, en el escenario A no se puede descartar que los estudios publicados puedan incluir pacientes con el síntoma a estudio que no lo presentaron durante la infección aguda, sino que apareció posteriormente, una vez resuelta la infección aguda

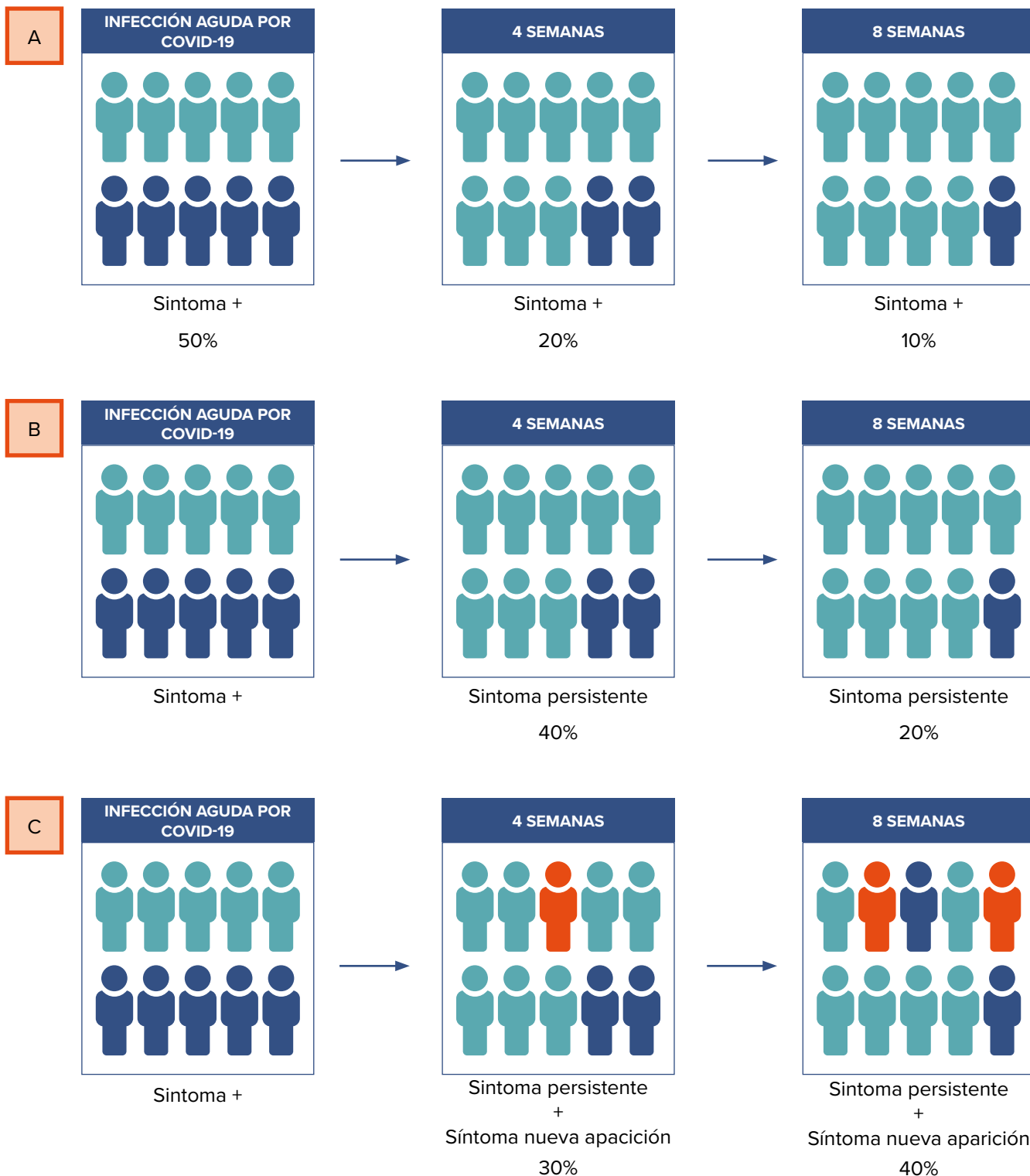
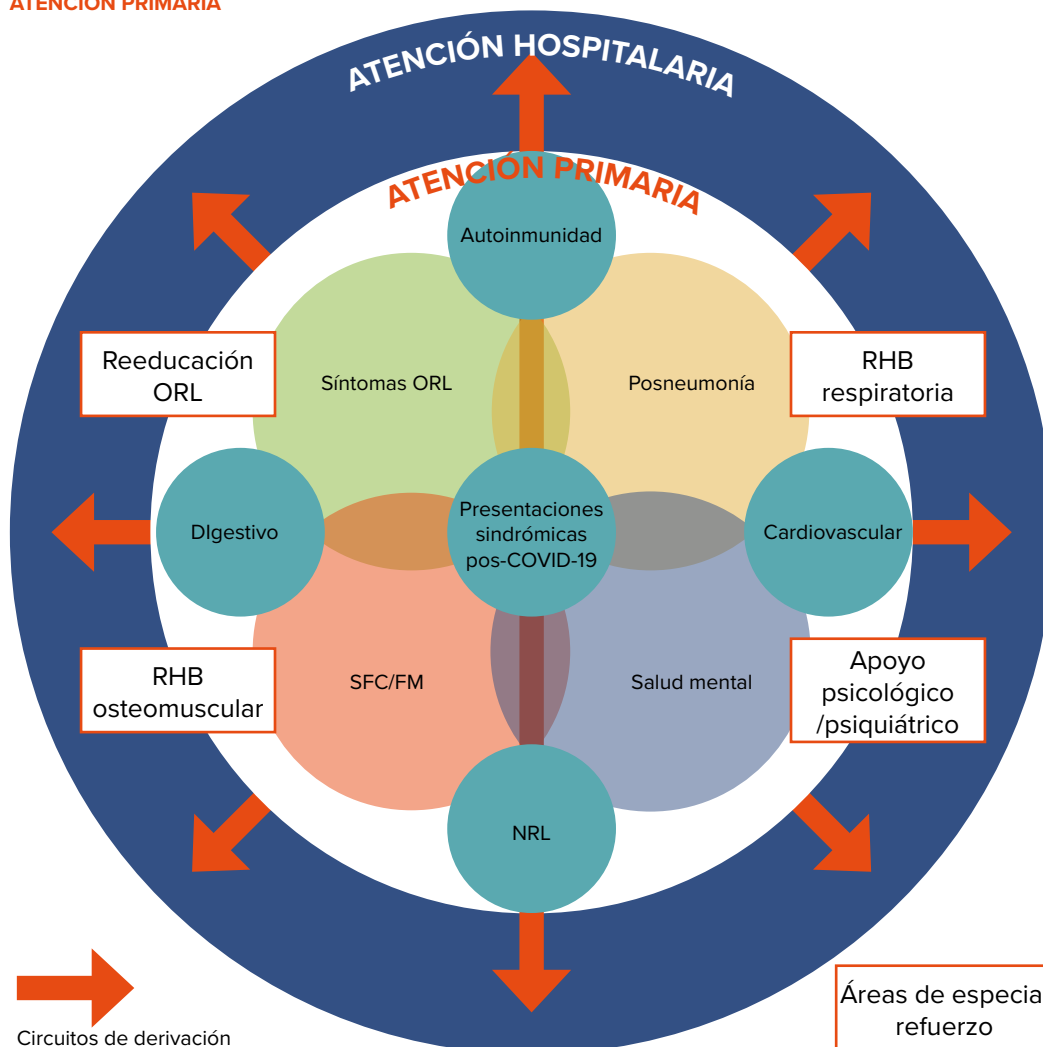




FIGURA 3. PROPUESTA DE ATENCIÓN INTEGRAL Y MULTIDISCIPLINAR DE LA COVID-19 EN EL ÁMBITO DE ATENCIÓN PRIMARIA



### 10.3. FACTIBILIDAD E IMPLEMENTACIÓN

Creemos desde la CAMFiC que el numeroso volumen de pacientes (actuales y futuros) con COVID-19 persistente es tan elevado que se hace completamente inalcanzable su evaluación en el ámbito de la AP, teniendo en cuenta los recursos actuales y el aumento exponencial de la carga de trabajo que está generando la segunda oleada de la pandemia en la que estamos actualmente inmersos.

La aplicación real de esta guía solo sería posible con la dotación de recursos humanos específica para atender este numeroso grupo de pacientes.

Desde un punto de vista piloto, se podría valorar inicialmente la creación de una consulta específica en AP sobre COVID-19 persistente en cada CAP, con la incorporación con contratos indefinidos de personal médico, de enfermería y administrativo.

Además, si se quiere poner en marcha realmente una atención integral y multidisciplinaria, también resultará del todo imprescindible dotar los CAP de personal adicional de apoyo en las principales áreas detectadas (rehabilitación, salud mental) (figura 3).

Cualquier intento de introducir esta atención en la cartera de servicios de los CAP con los recursos humanos actualmente disponibles estará abocado necesariamente a un fracaso rotundo y absoluto.

## 11. ANEXO

Confirmación de la infección por SARS-CoV-2: criterios de COVID-19 según la definición propuesta por la Subdirección General de Vigilancia y Respuesta a Emergencias de Salud 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](https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/material-divulgatiu/procediment-actuacio-coronavirus.pdf)

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Sisó-Almirall A, Kostov B, Mas-Heredia M. 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):2033-40. doi:10.1182/blood.2020060000
3. Rader B, Scarpino S V, Nande A. 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, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718-24. doi:10.1126/science.abc6027
7. Gupta A, Madhavan M V, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T V, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32. 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, Lumbreras Bermejo C, Ramos Rincón JM, Roy-Vallejo E, 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, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052-59. 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):2534-43. doi:10.1056/NEJMs2011686
12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, 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, Tiao J, Baldwin MR, Barr RG, 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, Lian J, Gu J, Zhang S, 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;94:81-7. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.040
15. Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, 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, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, 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, O'Connor D, Armstrong J, Vanood A, 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, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. June 2020. doi:10.1212/WNL.0000000000009937
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):767-72. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.012
20. Zhang H, Liao Y-S, Gong J, Liu J, Xia X, Zhang H, et al. 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, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20. doi:10.1056/NEJMoa2002032
22. Lapostolle F, Schneider E, Vianu I, Dollet G, Roche B, Berdah J, 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, Varsavky T, Murray B, Graham MS, 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, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-21. doi:10.1148/radiol.2020200370
25. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, 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, Bistoni O, Cattelan AM, Bursi R, 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):754-59.
27. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kali AC, 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, Liang T, Zhao H, Wang Y, 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):736-45. 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):1205-11. 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. 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
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. 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
35. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Rose EB, Shapiro NI, Files DK, 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):993-8. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1
36. Sung HK, Kim JY, Heo J, Seo H, Jang YS, Kim H, 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, Lemaigen A, Beauflis E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, 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, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, 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, Tso EYK, Fung KSC, Chau SKY, 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, Cantisani Di Francesco R, Doty RL, Voegels RL, 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, Xiong Q, Xiang R, Wang Y, 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, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C, 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, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Said F, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683-93. 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):1445-8. doi:10.1007/s00134-020-06048-9

47. Uson J, Loza E, Möller I, Acebes C, Andreu JL, Batlle E, 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):317-24. doi:10.1016/j.ajem.2010.11.035
49. Cordovilla R, Álvarez S, Llanos L, Nuñez Ares A, Cases Viedma E, Díaz-Perez D, 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, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, 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. Deidda S, Tora L, Firinu D, Del Giacco S, Campagna M, Meloni 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, Lescure F-X, Travert F, Borie R, 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, Chen M, Peng H, Peng P, 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, Ji P, Pang J, Li B, 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):701-9. doi:10.1016/j.jacr.2020.03.006
57. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffman J, 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, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1342-46. doi:10.1182/blood.2020007938
63. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Glron G, Czurprynska J, Rea C, Vadher B, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1347-50. doi:10.1182/blood.2020008086
64. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, 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):486-92. doi:10.1016/j.jaad.2020.05.109
65. Herman A, Peeters C, Verroken A, Tromme I, Tennstedt D, Marot L, 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, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, 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):383-4. doi:10.1016/S1474-4422(20)30109-5
68. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, 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