

INFORME

Setembre - 2020

Síntomes de llarga durada o persistents en pacients amb infecció lleu-moderada per SARS-CoV-2 (COVID-19): revisió ràpida de la literatura i discussió de l'evidència disponible



L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat de dret públic adscrita al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya que actua al servei de les polítiques públiques. L'AQuAS té la missió de generar coneixement rellevant mitjançant l'avaluació i l'anàlisi de dades per a la presa de decisions amb la finalitat de contribuir a la millora de la salut de la ciutadania i la sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del grup Reference site "quatre estrelles" de l'European Innovation Partnership on Active and Healthy Ageing de la Comissió Europea, del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) i és Unitat Associada a INGENIO (CSIC-UPV). L'any 2019 AQuAS ha estat reconeguda amb la medalla Josep Trueta al mèrit sanitari per part del Govern de la Generalitat de Catalunya.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Vivanco-Hidalgo RM, Pons Ràfols JMV, Moharra M. Síntomes de llarga durada o persistents en pacients amb infecció lleu-moderada per SARS-CoV-2 (COVID-19): revisió ràpida de la literatura i discussió de l'evidència disponible. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.
Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | <http://aquas.gencat.cat>

© 2020, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, setembre 2020
Correcció: Àrea de comunicació AQuAS



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional. La llicència es pot consultar a:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>



Síntomes de llarga durada o persistents en pacients amb infecció lleu-moderada per SARS-CoV-2 (COVID-19): revisió ràpida de la literatura i discussió de l'evidència disponible

Autoria

Rosa Maria Vivanco-Hidalgo.

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Col·laboradors

Joan Maria Vianney Pons Ràfols

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Montse Moharra

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Declaració de conflicte d'interès

Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document.



Índex

Resum	5
Introducció	6
Objectius.....	8
Metodologia.....	9
Resultats.....	11
Discussió	14
Conclusions.....	15
Recomanacions.....	16
Annexos.....	17
Bibliografia.....	18



Resum

La pandèmia ocasionada pel SARS-CoV-2 està suposant diferents reptes pels Sistemes de Salut i per la societat en general. Malgrat que cada vegada es té més evidència sobre determinats aspectes del virus i la malaltia (la COVID-19), n'hi ha d'altres dels quals encara no tenim prou evidència, com és el cas de la simptomatologia post-COVID en aquelles persones que han patit una infecció aguda considerada lleu. Entre els símptomes descrits més freqüents es troben la tos, la fatiga, el mal de cap, la pèrdua d'olfacte i gust, malgrat que poden aparèixer altres símptomes semblants als presents en altres símptomes postvirals o en la síndrome de fatiga crònica. S'ha arribat a descriure que fins a un terç dels afectats lleus podrien arribar a presentar aquesta simptomatologia, de la qual es desconeix el temps de duració i les proves diagnòstiques que podrien ajudar al seu diagnòstic. A causa d'aquestes llacunes de coneixement, diferents iniciatives a escala internacional s'han posat en marxa amb l'objectiu de trobar respostes a aquestes incògnites.

Introducció

L'epidèmia pel SARS-CoV-2 es va iniciar a finals de 2019 a la Xina i s'ha anat estenent per tot el món. La COVID-19 és la malaltia causada per aquest virus.

A data de 25 d'agost, hi ha 23.491,520 casos confirmats i 809.970 morts a tot el món, segons dades de l'organització Mundial de la Salut (OMS) (1). A Catalunya, a data del 25 d'agost s'han diagnosticat 859.385 casos (entre casos amb sospita clínica i confirmació per PCR, aquests últims, 101.441), amb 12.959 morts com a causa o sospita pel SARS-CoV-2 (2).

Els símptomes més habituals de la infecció en la fase aguda són la febre, la tos seca, i el cansament. Altres símptomes que poden ser menys freqüents i que afecten alguns pacients són els dolors i molèsties generalitzats, la congestió nasal, el mal de cap (cefalea), la conjuntivitis, el mal de coll (odinofàgia), la diarrea, la pèrdua del gust (agèusia) o l'olfacte (anòsmia) i les erupcions cutànies o canvis de color en els dits de les mans o els peus.

La majoria de les persones (al voltant del 80 %) es recuperen de la malaltia sense necessitat de tractament hospitalari. Al voltant d'1 de cada 5 persones que contrauen la COVID-19 acaba presentant un quadre greu i experimenta dificultats per respirar (dispnea). Dades de la UE / EEE mostren que al voltant d'un 20-30 % dels casos diagnosticats de COVID-19 estan hospitalitzats i un 4 % presenten quadres greus (3). Les persones d'edat avançada i les que pateixen afeccions mèdiques cròniques prèvies com la diabetis, problemes circulatoris (com la insuficiència cardíaca) o respiratoris (com la malaltia pulmonar obstructiva crònica) tenen més probabilitats de presentar quadres greus. No obstant això, qualsevol persona pot contraure la COVID-19 i caure greument malalta (4).

La fase aguda de la malaltia en aquells pacients que han tingut un quadre lleu acostuma a durar entre 1-2 setmanes, passant a la fase de recuperació. Malgrat això, recentment hi ha hagut editorials a revistes científiques (5) i articles a la premsa nacional (6) i internacional (7,8) que han recollit testimonis de persones que presentaven simptomatologia diversa (inclosa de similar a altres síndromes postvirals i a la síndrome de fatiga crònica) més enllà de la fase aguda. Un recent estudi publicat pel Influenza Vaccine Effectiveness in the Critically Ill (IVY) Network i el CDC COVID-19 Response Team als Estats Units va detectar que fins al 35 % de les persones enquestades que havien patit una infecció lleu per SARS-CoV-2 no tornaven al seu estat de salut basal després de la fase aguda de la infecció (14-21 dies) i que aquest percentatge variava en funció del grup d'edat (per exemple, 1 de cada 5 pacients entre 18 i 34 anys sense patologies prèvies) (9).

Des del Departament de Salut (Direcció General de Secretaria de Participació, Direcció General de Planificació i Direcció General de Recerca) s'ha constituït un grup de treball per a la cerca de solucions a les persones a Catalunya que refereixen persistència de símptomes COVID-19 de llarga durada després d'haver presentat un quadre clínic lleu/moderat. Hi participen membres del CatSalut així com experts d'Atenció Primària, Pneumologia i Reumatologia.



Per tal de donar suport a la presa de decisions per part del Departament de Salut i CatSalut, es realitza el present informe amb l'objectiu de revisar l'evidència científica al respecte.



Objectius

L'objectiu del present informe és avaluar l'evidència disponible sobre la simptomatologia de llarga durada/persistent (més enllà de les 2-3 setmanes, el que es considera fase aguda) en aquells pacients adults (>18 anys) que hagin patit una infecció lleu de COVID-19.

En concret:

- Tipus de símptomes
- Freqüència i duració
- Característiques de la població afectada
- Diagnòstic
- Llacunes de coneixement

Metodologia

Per a la realització de la següent revisió sistemàtica ràpida, s'ha seguit la següent metodologia.

Estratègia de cerca i fonts consultades:

S'ha realitzat una cerca estructurada (veure Annex 1) tenint en compte els següents termes pel període de temps entre 1 novembre 2019 i 25 d'agost 2020:

Malaltia: "COVID-19", "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2", "2019-nCoV", "SARS-CoV-2"

Resultat d'interès: "prolonged symptoms", "long-term symptoms", "persistent symptoms", "symptom duration"

S'ha realitzat una cerca preliminar per a la detecció de revisions sistemàtiques (fetes o en marxa) a les següents fonts: Epistemonikos, OpenScience, CEBM, the Cochrane Library, Cochrane COVID-19 Study Register, L.OVE register, PROSPERO i UNCOVER register.

S'han consultat les següents bases de dades bibliogràfiques: MedLine (PubMed).

Addicionalment, s'ha complementat amb una cerca manual de fonts documentals relacionats amb el tema d'interès de les següents institucions: National Institute of Clinical Excellence (NICE), National Institutes of Health (NIH), Organització Mundial de la Salut (OMS), European Center for Disease prevention and Control (ECDC), Centers for Disease and Control Prevention (CDC), Imperial College, Ministerio de Sanidad (Espanya); i s'han consultat webs de recerca sobre estudis observacionals / assajos en marxa relacionats amb el tema d'interès a través del cercador Google.

Criteris d'elegibilitat dels estudis:

Reports de casos, sèries de casos, estudis observacionals (estudis transversals, cas-control, estudis de cohorts), revisions sistemàtiques i narratives que descriguin símptomes presents més enllà de la fase aguda (>2 setmanes) de pacients adults (>18 anys) que hagin patit una infecció lleu (entesa com aquella que no requereix hospitalització) per SARS-CoV-2/diagnòstic de COVID-19.

S'han tingut en compte articles en anglès, castellà o català.

Selecció dels estudis:

Inicialment, es va fer la selecció per títol i resum. Els textos complets de tots els estudis potencialment rellevants es van estudiar per determinar la selecció final de l'estudi.

Extracció de la informació:

Es va extreure la informació corresponent a les característiques de l'estudi (títol de l'estudi, autors, data de publicació, tipus de publicació, lloc d'estudi, nombre de subjectes), característiques de la població i persistència de símptomes postinfecció (descripció dels símptomes). Per a l'avaluació de la qualitat dels estudis observacionals i per les sèries de casos es va utilitzar la plantilla de lectura crítica desenvolupada per Osteba.

Síntesi de la informació:

A causa del nombre limitat d'estudis i l'heterogeneïtat metodològica, s'ha fet una síntesi qualitativa.

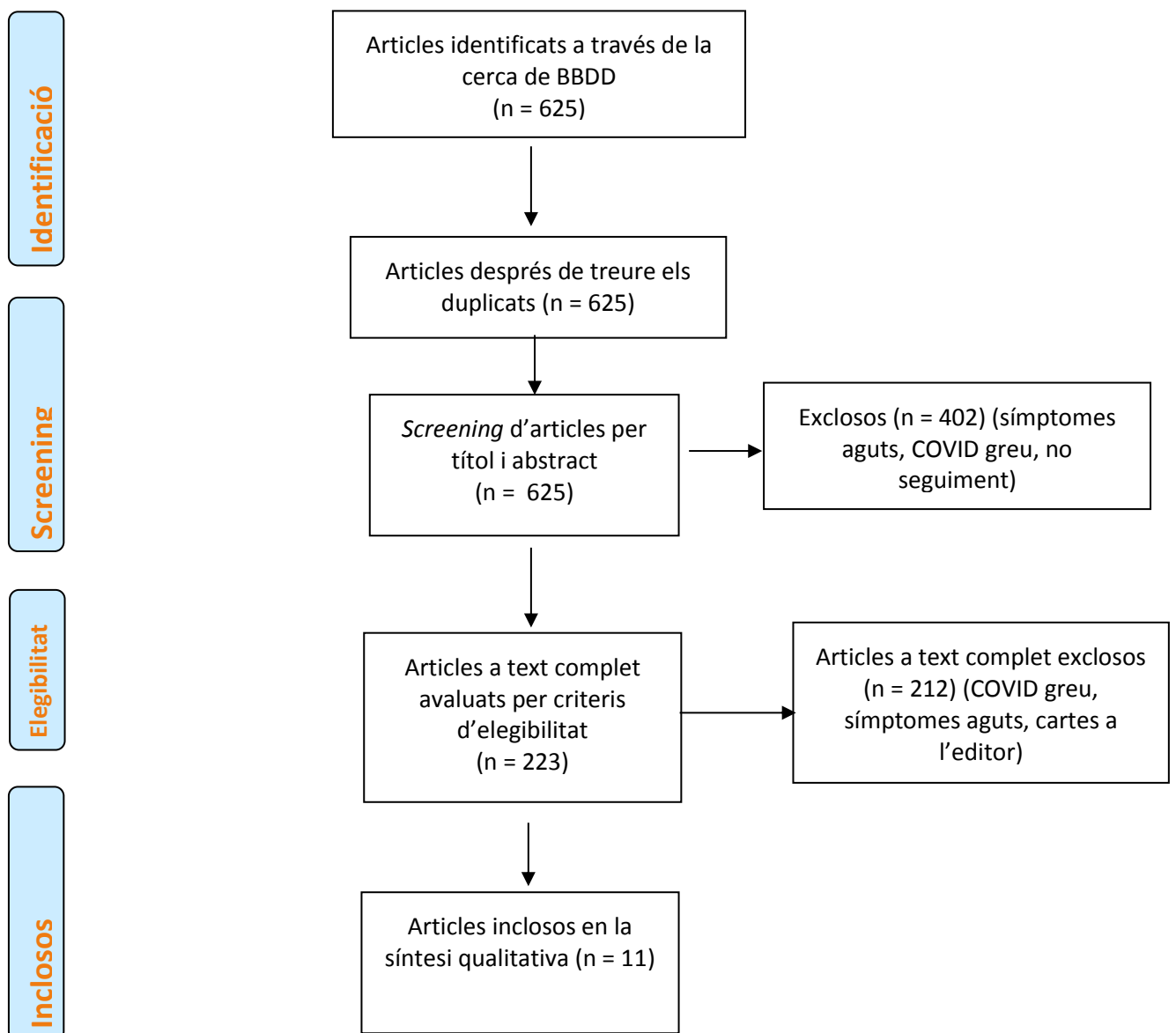
Resultats

No es va trobar cap revisió sistemàtica publicada o en marxa a les fonts consultades.

No es va trobar cap document específic sobre el tema d'interès a les fonts documentals dels webs dels organismes/institucions consultats.

La cerca estructurada va retornar 625 documents, dels quals 11 complien amb els criteris d'elegibilitat i que es van fer servir per a la síntesi qualitativa (Figura 1).

Figura 1. Flowchart de la selecció d'articles per a la síntesi.



Quant a la qualitat, la major part dels estudis corresponien a estudis on s'han fet revisions narratives (n=5), case-reports (n=3) i pocs estudis transversals (n=3), de caràcter retrospectiu, i cap estudi de cohorts. Aquests estudis transversals s'han considerat de qualitat alta (9) i baixa (10,11).

Tipus de símptomes persistents:

Els símptomes persistents més freqüentment descrits són la fatiga, la tos i el mal de cap (cefalea) (9). L'anòsmia o falta del sentit de l'olfacte i l'agèusia/hipogèusia o falta del sentit del gust també s'han descrit entre els símptomes més freqüents persistents.

Malgrat que s'ha hipotetitzat sobre el rol del SARS-CoV-2 en el Sistema Nerviós Central i les seves possibles conseqüències/seqüeles més enllà de l'anòsmia i l'agèusia (12, 14) i s'han descrit associacions entre infeccions víriques com els SARS-CoV i el MERS i símptomes neuropsiquiàtrics (on causalitat i mecanismes etiopatogènics no van ser ben dilucidats) (15), aquestes afirmacions es troben encara en l'àmbit de l'especulació i sobretot fan referència als casos greus, on la resposta inflamatòria secundària és major, i no existeix informació sobre les possibles conseqüències i la càrrega que pot suposar a llarg termini en pacients amb simptomatologia lleu.

Una revisió narrativa realitzada per la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA) va concloure que hi havia escassetat d'estudis i de qualitat i amb resultats contradictoris, però hipotetitzava sobre un risc per a la fertilitat en joves (16) pel que serien necessaris estudis prospectius.

Freqüència i duració:

La major part dels pacients que han presentat una infecció/diagnòstic per COVID-19 retornen al seu estat basal després de 14-21 dies i els símptomes aguts acostumen a desaparèixer entre els 4-8 dies des del diagnòstic (test positiu). Aproximadament, un terç dels pacients amb símptomes lleus manifesten símptomes més enllà de la tercera setmana (9).

Els símptomes que més triguen a desaparèixer són l'anòsmia (entre 5-10 dies) i l'agèusia/hipogèusia o falta del sentit del gust (entre 4 i 10 dies), fins i tot reportant-se la duració d'un mes (10,11). S'ha descrit el cas d'un home que va presentar tos fins al dia 95 des de la infecció (17), el d'una dona que va presentar empitjorament de la seva cefalea habitual amb persistència de fins a 80 dies (18) i el d'un home que va presentar símptomes semblants a la síndrome de fatiga crònica (cansament, oblits) al cap d'un mes (19).

Característiques de la població afectada:

Aquests símptomes es descriuen sobretot en persones d'edat avançada amb comorbiditat prèvia (inclosos antecedents de malalties psiquiàtriques), malgrat que un estudi descriu que 1 de cada 5 adults entre 18-34 anys amb la infecció descrivia la persistència de símptomes més enllà de la tercera setmana (9).

Com fer el diagnòstic:

Actualment no existeix una definició sindròmica. Els estudis transversals han utilitzat enquestes estructurades auto-emplenades, amb el risc de biaix relacionat. No s'han descrit eines/instruments/proves objectives per a fer-ne el diagnòstic.

Llacunes de coneixement:

Són encara nombrosos els aspectes en relació amb l'evolució de la malaltia en aquelles persones que han patit una infecció lleu, com per exemple identificar aquells que són propis de la postinfecció i aquells que poden considerar-se reactius a la situació epidemiològica actual (20), desenvolupar eines per arribar a un diagnòstic objectiu, conèixer els mecanismes fisiopatològics subjacents. Aquests aspectes es consideren essencials per valorar la càrrega d'aquesta simptomatologia (percentatge de gent afectada) i prendre mesures al respecte, tant de caràcter clínic com organitzatiu.

Davant aquestes llacunes de coneixement, en què l'OMS va fer una declaració en la qual demanava més recerca al respecte sobre les possibles seqüeles de la infecció (21), diverses propostes s'han posat en marxa per diferents equips a escala internacional. Entre les iniciatives, es destaquen la del CDC COVID-19 Response Team als Estats Units, que ha portat a terme l'estudi amb més nombre de casos estudiats (9), el Coronavirus Pandemic Epidemiology (COPE) consortium i el seu estudi COVID Symptom Study als Estats Units i Regne Unit (22,23) i una col·laboració internacional per estudiar la possible evolució de la infecció per SARS-CoV-2 a síndrome de fatiga crònica (24).

Discussió

La majoria dels estudis publicats sobre símptomes postinfecció per COVID-19 s'han centrat en persones que han estat ingressades i han patit una malaltia greu. Però cada vegada es descriuen més casos de pacients que han patit una infecció lleu i que manifesten presentar símptomes persistents que fan que no recuperin el seu estat de salut basal (25). Malgrat això, hi ha pocs estudis de qualitat que descriguin l'evolució d'aquesta simptomatologia i el seu possible substrat fisiopatològic subjacent.

Fins al moment, els estudis publicats descriuen la fatiga, la tos, el mal de cap i la sensació de falta d'aire entre els símptomes persistents més freqüents, malgrat que també se n'han descrit d'altres (9).

L'estudi publicat de major qualitat fins ara i que ha valorat a més pacients s'ha realitzat als Estats Units, entrevistant a 274 pacients amb símptomes lleus, en què fins a un terç presentaven persistència dels símptomes més enllà de la fase aguda, sent les persones amb comorbidats prèvies i d'edat més avançada les que presentaven major probabilitat.

A més, altre aspecte a destacar és el fet que tots aquests estudis estan realitzats en pacients amb el diagnòstic confirmat per PCR. És conegut que molts països van presentar (o encara presenten) dificultats i problemes per a la realització de proves de diagnòstic molecular en el moment del pic de l'epidèmia (26) i molts casos van haver de diagnosticar-se per la simptomatologia i/o proves d'imatge complementàries, motiu pel qual el diagnòstic d'aquestes persones pot arribar a constituir un repte.

Segons criteris clínics, perquè una simptomatologia sigui considerada crònica, han de passar entre 3-6 mesos des del seu inici. En l'escenari actual de l'epidèmia, amb el primer cas declarat per l'OMS a finals de desembre del 2019 i a Catalunya a finals de febrer del 2020, ens trobem actualment en un moment prematur per a poder considerar la cronicitat de la malaltia i encara hi ha manca d'evidència per poder arribar a determinar i definir una síndrome post-COVID crònica en pacients amb simptomatologia lleu. Per tant, són necessaris estudis prospectius de qualitat que ens donin respostes a aquesta incertesa actual.

Conclusions

- Hi ha pocs estudis de qualitat que descriguin l'evolució de la simptomatologia i el seu possible substrat fisiopatològic subjacent.
- Fins a un terç dels pacients que han patit una infecció per SARS-CoV-2 lleu poden presentar símptomes persistents.
- Els símptomes descrits més freqüents són la fatiga, la tos, el mal de cap, la sensació de falta d'aire, l'anòsmia i l'agèusia.
- Es desconeix quant temps poden arribar a persistir aquests símptomes, descrivint-se casos individuals en què poden arribar fins a 1-3 mesos.
- Les persones amb comorbiditats prèvies (incloses les malalties psiquiàtriques) tenen més probabilitat de presentar símptomes persistents.
- Es desconeixen altres seqüeles a llarg termini en els pacients amb simptomatologia lleu, però s'hipotetitza que podria haver-hi símptomes neuropsiquiàtrics i reproductius (en homes).
- No hi ha una definició clara i establerta del diagnòstic de síndrome postcovid i si aquesta pot arribar a ser crònica en pacients amb símptomes lleus, informació necessària per a poder determinar el diagnòstic, maneig i la càrrega que podria suposar al sistema sanitari.
- Calen estudis prospectius i de qualitat per a donar resposta a la manca d'evidència, pel que s'han posat en marxa diverses iniciatives a diferents països.



Recomanacions

- Són necessaris més estudis prospectius de qualitat per entendre com és el període de convalescència, els símptomes, els mecanismes fisiopatològics subjacents i les característiques d'aquest subgrup de persones que refereixen presentar símptomes persistents després d'haver patit una infecció lleu per SARS-CoV-2 i analitzar si poden arribar a ser crònics.

Annexos

Annex 1

Cerca estructurada utilitzada a la base de dades Pubmed basada en la proposta de la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitari Públic de Catalunya per a cerques sobre COVID-19

<https://bibliotecasalut.gencat.cat/CAT/RecursosInformacio/covid19/Pagines/Estrat%C3%A8gia-de-cerca.aspx>:

```
("symptom"[tw]) AND (("prolonged"[tw]) OR ("persistent"[tw]) OR ("long"[tw]) OR ("duration"[tw])) AND (((("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[all fields] OR "COVID19"[all fields] OR "COVID2019"[all fields] OR "COVID 2019"[all fields] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[all fields] OR SARS-COV*[all fields] OR SARSCOV*[all fields] OR 2019ncov[all fields] OR "2019 ncov"[all fields] OR novel coronavirus*[all fields] OR novel corona virus*[all fields] OR ((coronavirus*[all fields] OR corona virus*[all fields] OR pneumonia virus*[all fields] OR cov[all fields] OR ncov[all fields]) AND (outbreak[all fields] OR wuhan[all fields] OR "new"[all fields])) OR covid19[all fields] OR "covid 19"[all fields] OR ((coronavirus*[all fields] OR corona virus*[all fields]) AND 2019[all fields]) OR "sars cov 2"[all fields] OR sars2[all fields] OR new coronavirus*[all fields] OR new corona virus*[all fields] OR "ncov 2019"[all fields] OR "sars coronavirus 2"[all fields] OR "sars corona virus 2"[all fields] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[all fields] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[all fields]) AND ("2019/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT])))
```

Bibliografia

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO). [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://covid19.who.int>
2. Dades actualitzades SARS-CoV-2. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Barcelona: AQuAS. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://aquas.gencat.cat/ca/actualitat/ultimes-dades-coronavirus>
3. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Q & A on COVID-19 [Internet]. Frösunda: (Sweden): European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers
4. Preguntas y respuestas sobre la enfermedad por coronavirus (COVID-19). Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO). [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/q-a-coronaviruses
5. Paul Garner: For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion. The BMJ. 5 Maig 2020. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/>
6. “Fa més de cinquanta dies que tinc símptomes de covid-19 i no remeten”. Diari Ara, 10 Mai 2020. [consulta 25 Ago 2020]. Disponible a: www.ara.cat/societat/cinquanta-dies-simptomes-covid-19-coronavirus_0_2451354856.html
7. Scientists investigate cases of post-Covid-19 fatigue. The Guardian, 5 Jul 2020. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: www.theguardian.com/society/2020/jul/05/scientists-investigate-cases-of-post-covid-19-fatigue
8. Thousands of COVID-19 Long-haulers Are Still Sick - The Atlantic, 4 Jun 2020. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: www.theatlantic.com/health/archive/2020/06/covid-19-coronavirus-longterm-symptoms-months/612679/
9. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, 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.[consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6930e1.htm?s_cid=mm6930e1_w

10. Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic – an observational cohort study. *J Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2020;49(1):26. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://journalotohns.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40463-020-00423-8>
11. Lee Y, Min P, Lee S, Kim S-W. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):e174. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://jkms.org/DOIx.php?id=10.3346/jkms.2020.35.e174>
12. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurología.* 2020;35(4):245–51. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213485320300670>
13. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):69. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-02.0-00640-3>
14. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimer's Dis.* 2020;76(1):3–19. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad200581>
15. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34–9. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088915912030489X>
16. José FG, González JGÁ, Molina JMC, Arnau LB, Iribarren IM, Jabaloyas JMM, et al. Infección por SARS-CoV-2: implicaciones para la salud sexual y reproductiva. Una declaración de posición de la Asociación Española de Andrología, Medicina Sexual y Reproductiva (ASESA). *Rev Int Andrología.* 2020;18(3):117–23. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1698031X20300376>
17. Liu F, Cai Z-B, Huang J-S, Yu W-Y, Niu H-Y, Zhang Y, et al. Positive SARS-CoV-2 RNA recurs repeatedly in a case recovered from COVID-19: dynamic results from 108 days of follow-up. *Pathog Dis.* 2020;78(4). [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://academic.oup.com/femspd/article/doi/10.1093/femspd/ftaa031/5863936>
18. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent headache and persistent anosmia associated with COVID-19. *Headache J Head Face Pain.* 2020 Aug 13;head.13941. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.13941>
19. Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020 Jun 27;144:110055. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110055. Epub ahead of print. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://covid19.elsevierpure.com/es/publications/into-the-looking-glass-post-viral-syndrome-post-covid-19>

20. Nochaiwong S, Ruengorn C, Awiphan R, Ruanta Y, Boonchieng W, Nanta S, et al. Mental health circumstances among health care workers and general public under the pandemic situation of COVID-19 (HOME-COVID-19). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(26):e20751. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2020/06260/mental_health_circumstances_among_health_care.26.aspx
21. Declaración sobre la cuarta reunión del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (2005) sobre el brote de la enfermedad por el coronavirus de 2019 (COVID-19). Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO). [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: [www.who.int/es/news-room/detail/01-08-2020-statement-on-the-fourth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-coronavirus-disease-\(covid-19\)](http://www.who.int/es/news-room/detail/01-08-2020-statement-on-the-fourth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-coronavirus-disease-(covid-19))
22. Chan AT, Drew DA, Nguyen LH, Joshi AD, Ma W, Guo C-G, et al. The COronavirus Pandemic Epidemiology (COPE) Consortium: A Call to Action. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1283–9. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <http://cebp.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1055-9965.EPI-20-0606>
23. COVID Symptom Study. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://covid.joinzoe.com/data>
24. Open Medicine Foundation. Laro Drive, Agoura Hills, CA (EUA). [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: www.omf.ngo
25. Couzin-Frankel J. From 'brain fog' to heart damage, COVID-19's lingering problems alarm scientists. *Science*, 31 Jul 2020. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: www.sciencemag.org/news/2020/07/brain-fog-heart-damage-covid-19-s-lingering-problems-alarm-scientists
26. Coronavirus (COVID-19) Testing - Statistics and Research - Our World in Data. [consultat 25 Ago 2020]. Disponible a: <https://ourworldindata.org/coronavirus-testing>



Generem coneixement per a la presa de decisions