

Situació actual de la COVID-19 persistent a Catalunya.

Càrrega estimada, recursos assistencials, experiències internacionals i àrees d'incertesa

Informe realitzat pel Comitè Científic Assessor de la COVID-19, el Grup Col·laboratiu Multidisciplinari per al Seguiment de la COVID i experts convocats ad-hoc per a aquest Informe

Data d'aprovació: 20 de gener de 2023



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

S/Sistema de
Salut de Catalunya

Membres del Comitè Científic Assessor de la Covid-19 a Catalunya:

Almirante Gragera, Benito; Amil Bujan, Paloma; Arenas Moreno, Àlex;
Blanco Arbuès, Julià; Bosch Navarro, Albert; Caballero López, Jesús; Campins Martí, Magda;
Cánovas Zaldúa, Yoseba; Casabona Barbarà, Jordi; Fernández Solana, Coral;
Fina Avilés, Francesc; Forcada Arcarons, Anna; Güerri Fernández, Roberto Carlos;
Horcajada Gallego, Juan Pablo; Jansà i López del Vallado, Josep Ma;
López Casanovas, Guillem; López-Contreras González, Joaquín; Macip Maresma, Salvador;
Mitjà Villar, Oriol; Palao Vidal, Diego; Paredes Deiros, Roger; Plasència Taradach, Antoni;
Prats Soler, Clara; Prieto-Alhambra, Dani; Pujol Rojo, Miquel; Pumarola Suñé, Tomàs;
Roman Maestre, Begoña; De Sanjosé Llongueras, Sílvia; Segalés Coma, Joaquim;
Sellarès Sallas, Jaume; Sisó Almirall, Antoni; Soriano Arandes, Antoni; Suy Franch, Anna;
Trilla i García, Antoni; Vilajeliu Balagué, Alba.

Membres del GCMSC: Blanco, Julià; Sarukhan, Adelaida; Díez, Juana; Bassat, Quique;
Campins, Magda; Güerri, Robert; Brotons, Carles; Sans, Mireia; Miró, Josep M; De Sanjosé,
Silvia

Membres redactors d'aquest Informe: Surís, Xavier; Fina, Francesc;
Kogevinas, Manolis; Roman, Begoña; López-Casasnovas, Guillem; Mateu, Lourdes;
Lledó, Gema M; Garolera, Maite; Gatell, Anna; Forcada, Anna; Cánovas, Yoseba;
Wilke, Assumpció; Martínez, Sònia; López, Nuria; Domènech, Elia; Sarukhan, Adelaida;
Brotons, Carles; Coll, Roser; Sellarès, Jacobo; Prieto-Alhambra, Daniel; Massanella, Marta;
Miró, Josep Maria i Blanco, Julià.

Revisió per part del col·lectiu d'afectades i afectats persistents per la COVID-19: Soler, Silvia; Sanfacundo, Eva; Raso, Cristina; Toro, Lara; Cabezas, Marta.

Coordinació: Sisó, Antoni; De Sanjosé, Sílvia; Campins, Magda.

Índex

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resum executiu de les propostes de millora | 3 |
| 1. Anàlisi de la situació | 5 |
| 2. Recursos assistencials disponibles a Catalunya. L'opinió del col·lectiu d'afectades i afectats | 9 |
| 3. Com ho fan altres països? Experiències de valor. Revisió de la literatura | 13 |
| 4. Algunes àrees d'incertesa. Què sabem i què no sabem | 16 |
| 5. Recomanacions finals. Propostes de millora i adequació de necessitats | 20 |
| 6. Bibliografia | 22 |
| Annex 1.1 Taxes de COVID-19 persistent per 10 ⁵ habitants, per edat, sexe i nivell socioeconòmic | 30 |
| Annex 2.1 Centres d'atenció neuropsicològica | 31 |
| Annex 2.2 Centres de rehabilitació | 32 |
| Annex 2.3 Narrativa de la situació dels dispositius assistencials per a l'atenció de pacients amb COVID-19 persistent a les regions consultades | 33 |
| Annex 2.4 Hospitals de Catalunya amb servei de pediatria en relació amb l'atenció i seguiment de pacients pediàtrics amb sospita de COVID-19 persistent | 37 |
| Annex 4.1 Assajos clínics en curs per al tractament de la COVID-19 persistent amb fàrmacs aprovats per a altres patologies | 38 |

Resum executiu de les propostes de millora

La revisió detallada i global de la COVID-19 persistent al nostre territori per part del conjunt d'experts del Comitè Científic Assessor de la COVID-19, el Grup Col·laboratiu Multidisciplinari per al seguiment de la COVID i experts convocats ad-hoc per a la redacció d'aquest Informe ens ha permès identificar àrees de millora que caldria valorar i executar. Aquestes es poden resumir en una sèrie d'accions que pretenen aportar suggeriments realistes i entenedors. L'objectiu és no deixar ningú fora del circuit d'atenció clínica i reduir la demora en l'atenció.

PROPOSTES DE MILLORA:

1. Incrementar la taxa de **vacunació** entre grups de població menys vacunats, tant en persones amb infecció prèvia com sense infecció prèvia, així com promoure la pauta de vacunació completa.
2. Sensibilitzar els professionals sanitaris per mitjà d'un pla d'acció que **millori la identificació**, el diagnòstic i el registre dels pacients mitjançant una correcta codificació (U09.9).
3. Reforçar el **paper central de l'atenció primària**, en bona coordinació amb l'atenció comunitària, territorial i hospitalària.
4. Adoptar un **abordatge holístic i centrat en la persona**, disposant d'equips **multidisciplinaris («el pacient primer»)**.
5. **Estandarditzar les visites** sobre la base de l'evidència disponible per dur a terme un diagnòstic diferencial, avaluar possibles complicacions, objectivar els diferents graus d'afectació i evitar la duplictat de proves o la realització de proves innecessàries. Definir criteris clars d'interconsulta des de l'atenció primària a l'hospitalària.
6. Reforçar l'**ús d'escalas** de proves objectives sempre que sigui possible (5-RST, PIM, Holter, MoCA...) i fer-ne un monitoratge de l'aplicació.
7. Millorar i estendre la **formació** dels professionals implicats en l'atenció dels pacients amb COVID-19 persistent en tots els nivells assistencials.
8. Reforçar i avaluar el **seguiment assistencial i l'acompliment dels protocols**, i no recomanar tractaments sense evidència científica.
9. Finançar i **promoure accions de recerca** envers la COVID-19 persistent en totes les seves àrees d'incertesa i en tots els territoris, tant epidemiològica, clínica, bàsica i terapèutica, com també del seu impacte econòmic. Reforçar l'ús de biobancs per permetre estudis longitudinals.
10. Comptar amb la **participació dels col·lectius de pacients** o el seus representants en els grups de treball i de recerca de la COVID-19 persistent.

Finalment, ens sembla rellevant **fer difusió** d'aquest document entre tots els professionals implicats en l'atenció de pacients amb COVID-19 per tal de millorar el diagnòstic i l'atenció dels pacients amb COVID-19 persistent, el coneixement de l'activitat organitzativa a diferents territoris i l'estandardització de les visites en base a l'evidència científica disponible.

1. Anàlisi de la situació

1.1. Definició

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS), l'afecció posterior a la COVID-19 es defineix com la malaltia que contrauen persones amb antecedents d'infecció probable o confirmada pel SARS-CoV-2, normalment en els tres mesos següents a l'inici de la COVID-19, amb símptomes i efectes que duren almenys dos mesos i que no es poden atribuir a un diagnòstic alternatiu. Els símptomes comuns inclouen, entre d'altres, fatiga, dificultat per respirar i disfunció cognitiva, i generalment tenen un impacte en l'activitat diària de les persones. Els símptomes poden ser de nova aparició després de la recuperació inicial d'un episodi agut de COVID-19 o bé persistir des de la fase aguda, i poden fluctuar en el temps.¹

En l'actualitat encara s'utilitzen diferents termes per anomenar aquesta síndrome. Malgrat que l'OMS recomana utilitzar «condició post-COVID-19», altres termes com COVID-19 persistent,² síndrome post-COVID-19,³ COVID-19 post-aguda,⁴ o COVID-19 de llarga durada⁵ es poden considerar sinònims.

1.2. Estimació de la prevalença de persones afectades a Catalunya

L'estimació de la prevalença es pot fer a través d'extrapolacions de dades provinents d'estudis publicats, o bé a través de l'anàlisi dels diagnòstics registrats als sistemes d'informació del SISCAT. En funció de si escollim l'una o l'altra aproximació, les dades obtingudes són força discordants.

1.2.1. Prevalença segons els estudis publicats

Les dades publicades fins a l'actualitat mostren prevalences molt variables a causa de diferents criteris de definició (inici i durada dels símptomes), procedència dels casos o del moment de la pandèmia, i oscil·len entre el 15% i el 83% de les persones que han patit la infecció.⁶⁻¹⁰ En una anàlisi d'una àmplia mostra poblacional a Anglaterra, la prevalença de símptomes persistents durant un mínim de 12 setmanes fou del 37,7% per un sol símptoma, i del 14,8% per tres o més símptomes. Una tercera part de les persones amb símptomes manifestaven haver patit una afectació significativa sobre les activitats de la vida diària.¹¹ Algunes metaanàlisis publicades i revisions sistemàtiques de la literatura mostren també prevalences elevades.¹² Els resultats preliminars de l'estudi COVICAT (cohort COVID-19 de Catalunya), realitzat per investigadors d'IS-Global, en el qual han participat més de 7.000 persones, mostren una prevalença ponderada del 9% aplicant-hi la definició de l'OMS, una mica més alta en dones que en homes. A Anglaterra s'ha estimat que quasi 2 milions de pacients estarien afectats de COVID-19 persistent, i que un metge de família amb una quota de 2.000 pacients tindria uns 65 (3,2%) pacients amb COVID-19 persistent.¹³ Els factors predictors identificats són el sexe femení, la gravetat inicial de la malaltia, l'edat avançada i el nivell social baix, entre d'altres, que estarien associats a una susceptibilitat més alta de presentar

síntomes de llarga durada. Algunes comorbiditats com l'obesitat i el tabaquisme també s'han associat a un major risc de patir-ne.¹¹

Els símptomes que es presenten amb més freqüència en els pacients amb COVID-19 persistent són fatiga, dolor o malestar general, alteracions neurocognitives, alteracions del son, dificultat per respirar, disfuncions intestinals, i ansietat o depressió (entre el 20 i el 50% dels pacients, segons les revisions sistemàtiques publicades).^{12,14}

1.2.2. Prevalença segons els registres del SISCAT

Segons dades extretes de la història clínica informatitzada (ECAP) dels Sistemes d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària (SISAP), en data 19 de novembre del 2022 hi havia 13.437 persones amb registre de COVID-19 persistent (taxa acumulada de 176 casos per 100.000 habitants i 383 casos per 100.000 diagnòstics de COVID-19). La mitjana (DE) d'edat és de 49 anys (15,6), el 65% són dones i l'11% són immigrants.

A la figura 1 es mostra la distribució per edat i sexe dels pacients amb diagnòstic de COVID-19 persistent. En menors de 15 anys, els casos registrats (359) representen el 2,67% del total, i en els menors de 18 anys, representen el 3,67%.

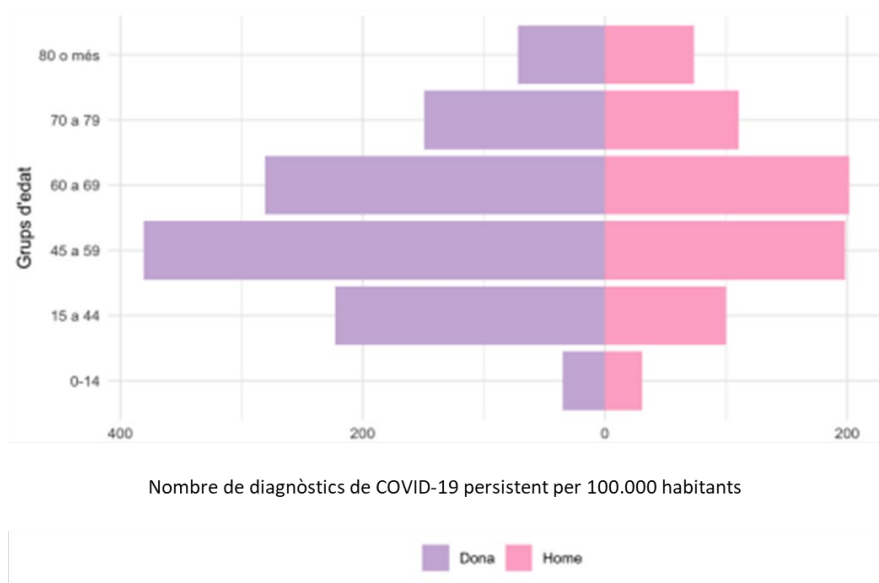


Figura 1. Distribució per edat i sexe dels pacients diagnosticats de COVID-19 persistent a l'ECAP (taxes acumulades)

Aproximadament en el 10% dels pacients s'ha autolimitat la simptomatologia, amb una durada mitjana de la malaltia de 151 dies (mediana de 108 dies).

La incidència acumulada de casos ha estat variable al llarg del temps (taxes d'incidència de 142 x 100.000 (any 2020), 617,6 x 100.000 (any 2021) i 332,1 x 100.000 (any 2022), amb dos pics posteriors a les onades de COVID-19 de gener de

2021 i 2022 (figura 2).

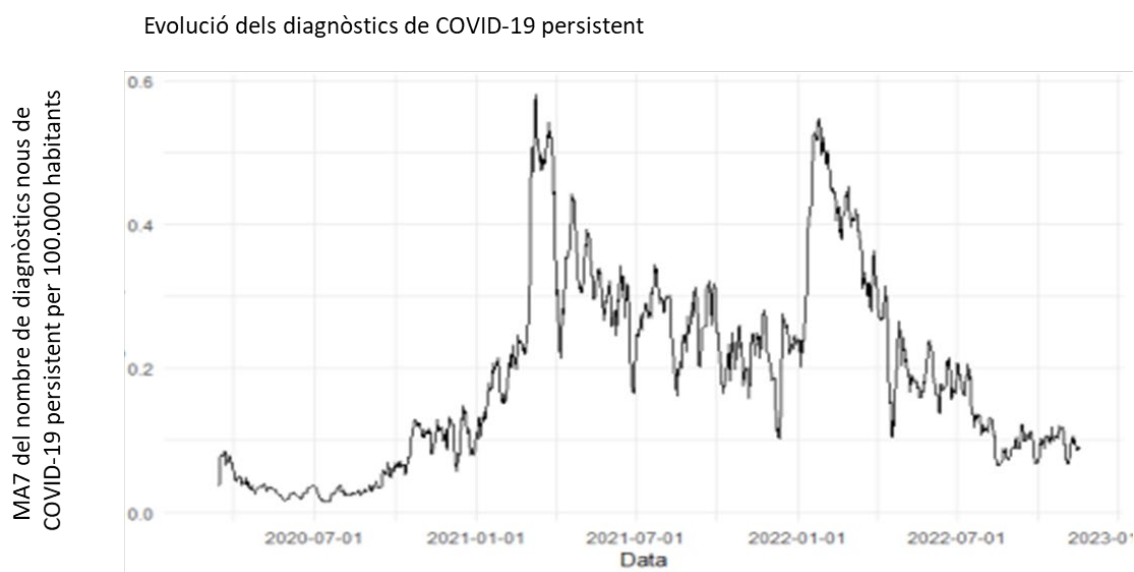


Figura 2. Evolució de la mitjana mòbil de 7 dies (MA7) de la taxa de casos de COVID-19 persistent registrats a l'ECAP per 100.000 habitants

S'observa un gradient segons el nivell socioeconòmic, amb taxes superiors en pacients d'àrees urbanes amb més privació (198,5 per 100.000 habitants) que en els d'àrees rurals o urbanes amb menor privació (168,5). També s'observen diferències importants en la taxa de diagnòstic de COVID-19 persistent entre els diferents equips d'atenció primària, amb alguns que tenen taxes que són més del doble de la mitjana.

A l'annex 1.1 es mostren les taxes de casos de COVID-19 persistent per 100.000 habitants, per edat, sexe i nivell socioeconòmic. El 13% dels pacients han estat visitats a consultes externes dels hospitals, predominant les visites a les especialitats de malalties infeccioses, medicina interna, medicina física i rehabilitació, neurologia, reumatologia, cardiologia i otorrinolaringologia. El 3,3% de casos han estat visitats en algun servei d'urgències per aquest motiu almenys una vegada en el període d'anàlisi. Durant l'any 2022, 56 pacients han estat donats d'alta als hospitals del SISCAT amb un registre diagnòstic a l'alta de COVID-19 persistent. Pel que fa a les comorbiditats coexistents, destaca que el 37,9% dels casos tenen també un diagnòstic d'ansietat; el 24%, d'obesitat; el 22,7%, d'hipertensió arterial; el 15,7%, de depressió; el 15,6%, d'artrosi; el 10%, d'asma; el 9,1%, de *diabetis mellitus* tipus II; el 8%, d'hepatopaties, i el 6,3%, de fibromiàlgia. En els pacients pediàtrics, les dades en relació amb les comorbiditats detectades han estat l'obesitat (10,72%), l'asma (8,9%) i la *diabetis mellitus* tipus I (1 pacient).

El 87% dels pacients amb COVID-19 persistent han estat vacunats amb pauta completa i el 55,8% han rebut la primera dosi de record. Cal tenir en compte que en el 38,4% d'aquests pacients s'ha registrat el diagnòstic de COVID-19 persistent abans de l'administració de la vacuna, i en el 16,5%, després de l'administració de la dosi de record.

Cal destacar que 423 pacients (3,2%) no tenen cap test diagnòstic de SARS-CoV-2 fet (el 97% són casos de COVID-19 persistent posteriors al març del 2022, quan es van deixar de realitzar proves de forma rutinària, i el 3% són pacients amb infecció d'abans de juny de 2020). El 15% dels pacients no tenen cap prova positiva per SARS-CoV-2.

No es disposa de dades sòlides del registre d'ECAP que permeti analitzar l'espectre clínic dels pacients inclosos en l'estudi. Han cursat una baixa laboral per motiu de la COVID-19 persistent 2.433 pacients (18,3%) amb una durada mitjana (DE) de 126 dies (159) i una mediana de 66 dies. A banda de l'impacte laboral amb alts costos indirectes per prestació d'incapacitat temporal, caldria tenir en compte els costos directes associats a l'atenció sanitària en tots els àmbits implicats i d'altres costos indirectes, com la pèrdua de productivitat associada, els costos per cures informals i les incapacitats permanents, entre d'altres, per tenir una estimació més acurada dels costos econòmics i socials. Aquesta informació, que requeriria un estudi en profunditat, està fora de l'abast d'aquest informe en el moment actual.

1.2.3. Infraestimació del registre

Els casos confirmats de COVID-19 a Catalunya des de l'inici de la pandèmia, segons dades del Ministeri de Sanitat de data 16 de desembre,¹⁵ eren 2.670.726. Partint com a referència de dades pròpies de Catalunya (COVICAT), que fan una estimació basada en la definició de l'OMS i que són inferiors a les dades publicades, el total de persones que podrien haver desenvolupat COVID-19 persistent en algun moment de la seva evolució posterior a la malaltia aguda seria de **240.000 fent una estimació conservadora**. D'aquestes, entre el 20% i el 30% (depenent de la font), és a dir, de 48.000 a 72.000 persones, podrien haver patit limitació funcional associada a formes més greus de la malaltia. Aquestes **dades contrasten amb els registres** de les bases de dades dels sistemes d'informació de Catalunya (ex. SISCAT, SIDIAP, PADRIS) i amb les dades reportades per altres països,¹⁶ d'una incidència estimada del 10-30% en persones amb COVID-19 lleu,¹⁷ del 50-70% dels que han requerit hospitalització^{18,19} i el 10-12% d'afectats entre les persones vacunades,^{20,21} dades que suggereixen un probable infradiagnòstic de la síndrome, tant de les formes més lleus com de les més greus. Si a partir del SISCAT s'estimen a Catalunya uns 14.000 casos, aquesta xifra podria ser unes 20 vegades inferior a l'estimada segons la literatura i l'estudi en curs del COVICAT.

2. Recursos assistencials disponibles a Catalunya. L'opinió del col·lectiu d'afectades i afectats

2.1. Què tenim a dia d'avui?

L'atenció prioritària a la COVID-19 persistent cal que sigui dirigida des dels centres d'atenció primària (CAP). Exceptuant alguns territoris concrets que han planificat protocols d'atenció compartida (Metropolitana Nord, Metropolitana Sud, Lleida), la manca d'estandardització del procés d'atenció ha estat un dels problemes detectats. Paral·lelament, diferents centres hospitalaris han articulat dispositius assistencials per donar resposta a les especificitats de cada fenotip clínic de la malaltia, fet que ha pogut contribuir a iniquitats i a una atenció heterogènia al territori. En el cas específic de facultatius amb COVID-19 persistent, el Col·legi Oficial de Metges de Barcelona (CoMB) ha posat en marxa una unitat de suport per a professionals amb COVID-19 persistent. Per l'elevada prevalença de trastorns de l'esfera neuropsicològica, hi ha centres especialitzats en l'atenció neurològica i neuropsicològica que han generat les seves pròpies unitats (annexos 2.1 i 2.2). S'ha consultat l'opinió de representants locals d'atenció primària a través de la xarxa de vocalies territorials de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC), que ha elaborat una guia de pràctica clínica pròpia.¹ El denominador comú de tots els territoris que aporten informació és el següent:

- Hi ha grups de treball multidisciplinaris que impliquen l'atenció primària i hospitalària per mitjà de protocols compartits. Aquests grups solen establir-se entre grups de CAP vinculats a un hospital concret únic (no ben bé a un territori). La percepció és que el model d'atenció tendeix a ser hospitalocèntric, atesa la no assumpció d'un protocol estàndard adaptat a l'àmbit de l'atenció primària.
- Destaca que en dos territoris, l'Alt Pirineu i Aran i les Terres del Ebre, no es disposa a data d'avui d'unitats específiques ni d'equips multidisciplinaris constituïts ni circuits de derivació treballats al territori.
- Majoritàriament, cap grup ni territori reporta dades que permetin establir una anàlisi descriptiva de la població atesa en cap dimensió (demogràfica, clínica ni sociosanitària).
- En general, els hospitals, des de medicina interna o des de pneumologia (principals serveis implicats en la coordinació intrahospitalària) han generat unitats específiques que atenen pacients segons criteris pre-establerts amb els EAP, i en centralitzen l'atenció habitualment des de les consultes externes. No obstant això, la percepció del servei prestat no és bona atenent a la demora, que per a una primera visita rarament és inferior als 6 mesos.

2.2. Model actual d'atenció a la COVID-19 persistent segons el territori

El desconeixement de la patogènia de la malaltia, la seva heterogeneïtat clínica per l'existència de diversos fenotips (neuropsicològic, cardiorespiratori, musculoesquelètic, digestiu, o la confluència sistèmica dels anteriors), les dificultats per a un diagnòstic diferencial acurat i la falta de protocols d'atenció compartits i adaptats a la realitat

assistencial dificulten un model ideal d'atenció. En molts territoris no hi ha circuits assistencials específicament treballats per a aquesta situació (ex. Camp de Tarragona, Terres del Ebre) o no es disposa d'equips multidisciplinaris (ex. Alt Pirineu, Girona). Les experiències narratives recollides en els diferents territoris es descriuen a l'annex 2.3.

2.3. Model d'atenció a pediatria

Hi ha també unitats o dispositius que donen assistència als casos confirmats o de sospita de COVID-19 persistent en pacients pediàtrics (veg. l'annex 2.4). L'Hospital Germans Trias i Pujol és el que més casos ha registrat (disposa d'una unitat específica i ha rebut pacients de tot el territori català i nacional). La Societat Catalana de Pediatria va elaborar un document sobre les recomanacions per al maneig dels casos de COVID-19 persistent en infants i adolescents atesos tant a nivell hospitalari com a l'atenció primària, amb criteris de derivació a especialistes segons la clínica i fulls de recomanacions.²

2.4 Atenció rehabilitadora

Els programes de rehabilitació han demostrat ser eficaços per millorar l'estat funcional, la qualitat de vida i la supervivència dels pacients amb malalties respiratòries i cardíaques cròniques. Donat que els pacients amb COVID-19 presenten diversos graus de disfunció respiratòria, física i psicològica, es considera que la rehabilitació és important tant per als pacients ingressats com per a aquells pacients que ja han estat donats d'alta de l'hospital. Per altra banda, els pacients afectats de COVID-19 persistent també es poden beneficiar de l'avaluació i el tractament de rehabilitació.

Segons les recomanacions de l'OMS, els programes de rehabilitació en pacients afectats de COVID-19 persistent s'han de centrar en el pacient. El programa ha de tenir un enfocament integral i multidisciplinari, en col·laboració amb l'atenció primària i la resta d'especialitats mèdiques. Les intervencions de rehabilitació poden incloure consells per a la reeducació d'activitats de la vida diària, tècniques de reeducació respiratòria, entrenament de la musculatura respiratòria, exercici físic, intervencions psicosocials, entrenament cognitiu, així com tractament de logopèdia per als pacients amb alteracions de la deglució, i teràpia ocupacional. El tractament es prescriu de forma individualitzada i pot tenir diversos àmbits d'actuació segons la valoració integral del pacient. A l'annex 2.2 es mostren els centres de Catalunya que disposen d'unitats de rehabilitació multidisciplinàries, i a l'annex 2.3, els hospitals que tenen servei de pediatria que proporcionen atenció rehabilitadora.

2.5 Aspectes complementaris d'especial rellevància

En els àmbits consultats es coincideix que cal reforçar una **estandardització** de les visites basada en l'evidència disponible per dur a terme un diagnòstic diferencial, avaluar possibles complicacions, objectivar els diferents graus d'afectació i optimitzar els recursos evitant la duplicació de proves o la realització de proves innecessàries.

És important la **codificació** dels diferents símptomes associats a la COVID-19 persistent, el que en permetria un millor abordatge i fer-ne un seguiment evolutiu més adequat. En aquest sentit, se suggereix, per exemple en el cas d'una persona amb COVID-19 persistent, símptomes depressius i deteriorament cognitiu, utilitzar el codi U09.9+F32.9+R41.9. L'ús i la implementació d'aquests codis permetrà l'avaluació dels casos definits i, per tant, establir estratègies de millora de la qualitat i del procés assistencial. Aquesta avaluació també permetrà conèixer millor la malaltia i les seves formes clíniques, i establir un seguiment de base poblacional i longitudinal.

És important la **utilització d'escalas** i la mesura de proves objectives en la mesura del possible (5-RST, PIM, Holter, MoCA...) per quantificar el grau d'afectació en els diferents símptomes i poder aplicar un tractament i seguiment específic. Així mateix, la utilització d'instruments de cribatge senzills, com la PHQ-4, podria ajudar a orientar el diagnòstic diferencial en pacients amb ansietat i depressió.³ Per ajudar a aquest objectiu és capital el disseny d'un full de monitoratge que faciliti i unifiqui l'assistència.⁴

En els casos que requereixin atenció hospitalària, cal una **comunicació bidireccional** i, sempre que sigui possible, adreçar el pacient a unitats o professionals especialitzats. Per tant, els programes d'atenció al pacient amb COVID-19 persistent han d'incloure els dos nivells assistencials, primària i hospitalària, com una sola unitat.

Perquè els protocols siguin efectius i eficients és imprescindible un **pla de formació compartit**⁵ adreçat a professionals d'atenció primària i hospitalària.

Finalment, la COVID-19 persistent, com qualsevol altra afecció multisistèmica de diagnòstic difícil i maneig complex, pot desembocar en una **estigmatització** de les persones afectades⁶ que cal evitar.

2.6. L'opinió del col·lectiu d'afectades i afectats per COVID-19 persistent

El col·lectiu d'afectades i afectats persistents per la COVID-19 a Catalunya va néixer el maig de 2020 i des de llavors sempre ha estat actiu i proactiu en temes de recerca, investigació i ha fet compareixences al Parlament de Catalunya. Ha col·laborat en els estudis de la Fundació Lluïta, en l'estudi de caracterització de la COVID persistent (Dra. Torrell i IDIAP Jordi Gol), amb la Fundació ACE, amb la Universidad de Oviedo, amb el COVICAT, l'IS-Global, l'IDIAP Jordi Gol i la Fundació Privada Daniel Bravo Andreu (FPDBA), amb la Fundació Mútua Terrassa, el Col·legi de Fisioterapeutes de Catalunya i altres entitats i associacions professionals.

El col·lectiu sempre ha pres la iniciativa en el camp de la coparticipació i ha intentat sempre demanar la col·laboració participativa en estudis de recerca sobre aquest problema de salut. Un primer pas va ser la seva participació en l'elaboració de la primera Guia coparticipada de COVID-19 persistent amb el Departament de Salut i experts en diverses especialitats (Guia clínica d'atenció a persones amb símptomes persistents de COVID-19. Març, 2021).^{7,8}

La coparticipació redueix substancialment els recursos que s'hi destinen i és un signe de qualitat metodològica en les guies clíniques.

En aquest sentit, el col·lectiu valora aquest Informe com un salt qualitatiu per al reconeixement i credibilitat de la malaltia i de les persones afectades i també l'enfocament de l'atenció en l'atenció primària. No obstant això, cal seguir incidint en l'impacte sobre la qualitat de vida i els aspectes relacionats amb l'avaluació del dany (ICAM). Molts malalts amb simptomatologia lleu i/o moderada van ser infradiagnosticats per la saturació del sistema sanitari. La importància d'un registre correcte, amb la mateixa codificació que pugui servir per fer un recompte real i no estimatiu en percentatges, és el que el col·lectiu demana des del juny de 2020. Cal evitar el registre de casos de forma incorrecta i inadequada, que és una tasca essencial que ha de promoure el Departament de Salut i la Direcció d'Atenció Primària, amb la connivència de tots els metges i metgesses de família, a qui s'ha de formar en la clínica de la malaltia perquè puguin diagnosticar-la correctament.

La realitat dels pacients amb COVID-19 persistent és molt diferent a la realitat de les fonts consultades. Potser entre les accions recomanades, caldria demanar al Departament de Salut la realització d'una enquesta entre aquests pacients per saber de primera mà com se senten atesos, l'acompanyament, el registre, o com se senten tractats. Parlem de centres hospitalaris però també parlem de professionals sanitaris. L'estigmatització és un dels grans problemes de la malaltia, i el biaix de gènere també.

Finalment, el col·lectiu detecta mancances en relació amb l'atenció neuropsicològica (annex 2.1.): molts pacients de COVID-19 persistent no han estat visitats, o bé els circuits no funcionen. Tanmateix, en relació amb la situació dels centres assistencials (annex 2.3), hi ha discrepàncies rellevants entre la narrativa del servei prestat i la percepció o el retorn informatiu obtingut de les persones membres del col·lectiu a cada territori.

3. Com ho fan altres països?

Experiències de valor. Revisió de la literatura

En els dos primers anys de la pandèmia, l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) estima que gairebé 145 milions de persones al món van patir o pateixen encara algun dels tres grups de símptomes post-COVID: fatiga amb dolor muscular i canvis d'humor, problemes cognitius i dificultat per respirar.¹ No obstant això, l'atenció i els recursos destinats per cada país per afrontar la situació és molt heterogènia. A continuació es revisen les guies per al maneig clínic de pacients amb la COVID-19 persistent publicades a altres països i se'n destaquen alguns punts rellevants.

3.1. Europa

Segons un informe de l'OMS, a Europa almenys 17 milions de persones poden haver experimentat aquesta patologia.¹ El mateix informe adverteix que el seguiment d'aquests pacients no es fa de manera homogènia en tots els països europeus. La majoria de països es limiten a acompanyar i monitorar el pacient,² però alguns han dedicat més atenció i recursos per integrar-los a circuits clínics ja existents o nous.

ITÀLIA. Les guies de l'Istituto Superiore de la Sanità³ ressalten el rol crucial dels metges d'atenció primària en la gestió dels pacients amb COVID-19 persistent. Els metges de família han de fer una avaluació multidimensional, amb un enfocament holístic que investigui els símptomes generals, cognitius i psicològics, juntament amb una avaluació sociosanitària integrada. Un cop excloses altres causes, els pacients es podrien incloure en un programa multidisciplinari que també inclogui altres especialistes i permeti un enfocament centrat en el pacient. Els pediatres d'atenció primària són els primers interlocutors dels pares amb fills afectats de COVID-19 persistent; per tant, han d'estar familiaritzats amb els símptomes multisistèmics que poden aparèixer com a conseqüència d'una infecció per SARS-CoV-2. S'informen d'exemples de programes assistencials implantats a 4 regions d'Itàlia.

FRANÇA. Per a l'Haute Autorité de Santé a França⁴, la majoria dels pacients es poden seguir a l'atenció primària com a part d'un maneig holístic. Els tractaments actuals són essencialment simptomàtics. Recomanen organitzar recursos multidisciplinaris i multiprofessionals a nivell territorial, donant a la rehabilitació un paper fonamental.

IRLANDA. Actualment s'hi està desplegant el que anomenen *Model of Care for Long Covid*.⁵ L'objectiu d'aquest model és proveir una estructura per dissenyar i oferir atenció sanitària per als pacients amb COVID-19 persistent aprofitant les infraestructures ja existents, incloent-hi hospitals, atenció primària i serveis comunitaris. Està previst obrir 14 clíniques ubicades en diferents hospitals del país que cobreixin les especialitats de neurologia, pneumologia, malalties infeccioses i rehabilitació.

REGNE UNIT. Al Regne Unit s'han elaborat i publicat guies per a l'atenció primària⁶ i guies NICE⁷ que estableixen criteris per al maneig del pacient a tot el sistema nacional de salut. Ambdues guies posen el focus en el maneig holístic del pacient, en el diagnòstic diferencial i en els criteris de derivació a l'atenció especialitzada (secundària

o terciària), el tractament dels símptomes, la minimització de les conseqüències sociolaborals i l'impacte econòmic sobre el/la pacient que els pateix.

Per altra banda, la Societat Europea de Microbiologia Clínica i Malalties Infeccioses (ESCMID) va publicar el febrer de 2022 una guia per a l'avaluació i gestió de la COVID-19 persistent,⁸ molt enfocada al diagnòstic i maneig de símptomes i seqüeles, i amb poca informació sobre la integració d'aquests pacients en el circuit clínic.

3.2. USA

Els centres per al control i la prevenció de la malaltia (CDC per les inicials en anglès) han elaborat informació amb missatges per als pacients sobre què significa i què s'està fent en recerca respecte de la COVID-19 persistent, i ha publicat guies d'actuació i protocols d'actuació clínica i proves diagnòstiques.⁹ Es recomanen les actuacions següents, adreçades a metges en general que atenen pacients amb COVID-19 persistent:

- Proporcionar enfocaments holístics de gestió centrats en el pacient per millorar la qualitat de vida i la funcionalitat, i establir aliances amb els pacients per identificar objectius de salut assolibles.
- Facilitar enfocaments estandarditzats i informats sobre traumes per avaluar símptomes i afeccions.
- Donar informació als pacients i les seves famílies que l'evolució de les condicions post-COVID difereixen entre els pacients. Alguns poden experimentar una millora dels símptomes durant els primers tres mesos, mentre que d'altres poden continuar presentant símptomes perllongats o empitjorament.
- Oferir seguiment continuat al llarg de la malaltia, amb consideracions d'ampliar l'enfocament de proves i maneig al llarg del temps si els símptomes no milloren ni es resolen, mantenint-se transparent en relació amb el coneixement actual sobre les condicions post-COVID.
- Establir col·laboracions amb especialistes per a l'atenció de la salut física i mental, quan sigui necessari, que poden incloure serveis de rehabilitació integral.
- Connectar els pacients amb els serveis socials quan estiguin disponibles, inclosa l'assistència per a altres problemes o dificultats (per ex. problemes econòmics, familiars, dol, atenció) i recursos sobre discapacitat i allotjaments raonables per a la feina o l'escola, així com connexions amb grups de suport al pacient.

3.3. OMS

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) ha publicat una versió actualitzada sobre el maneig clínic dels pacients amb COVID-19 persistent. Conté 16 recomanacions específiques en rehabilitació i suggereix un abordatge híbrid de model presencial i remot integrats en tots els nivells de l'atenció sanitària.

L'OMS Europa, juntament amb l'associació de pacients Long Covid Europe, ha establert tres objectius (les tres «R») que considerem que han de ser la base de les guies de la COVID-19 persistent de qualsevol país:

- **Reconeixement** i intercanvi de coneixements, on tots els serveis estan equipats adequadament, i cap pacient resta sense l'atenció necessària en sistemes de salut no preparats o sense capacitat de reconèixer aquesta condició.
- **Recerca**, notificació de casos i intercanvi d'informació. Cal una bona coordinació en recerca, amb la participació dels pacients, necessària per avançar en el coneixement de la prevalença, les causes i els costos de la COVID-19 persistent.
- **Rehabilitació** basada en resultats d'evidència i d'efectivitat, i segura tant per als pacients com per als cuidadors.

4. Algunes àrees d'incertesa. Què sabem i què no sabem

4.1. Impacte de la vacunació en la incidència de la condició post-COVID-19

Malgrat l'heterogeneïtat dels estudis sobre l'impacte de la vacunació en el desenvolupament de la condició post-COVID-19,¹⁻¹⁸ les dades d'una metaanàlisi¹⁹ indiquen clarament que les persones vacunades tenen un 29% menys de risc que les no vacunades (RR:0,71; IC95%:0,58 - 0,87) (figura 4.1). L'efecte s'observa tant en pacients vacunats abans com després de la infecció per SARS-CoV-2 (RR:0,82; IC95%:0,74-0,91 i RR:0,83; IC95%: 0,74 - 0,92, respectivament). En relació amb el nombre de dosis de vacunes, l'efecte protector de la vacunació en el desenvolupament de la COVID-19 persistent només s'observa en les persones vacunades amb dues dosis (RR:0,83; IC95%:0,74 - 0,94)¹⁹.

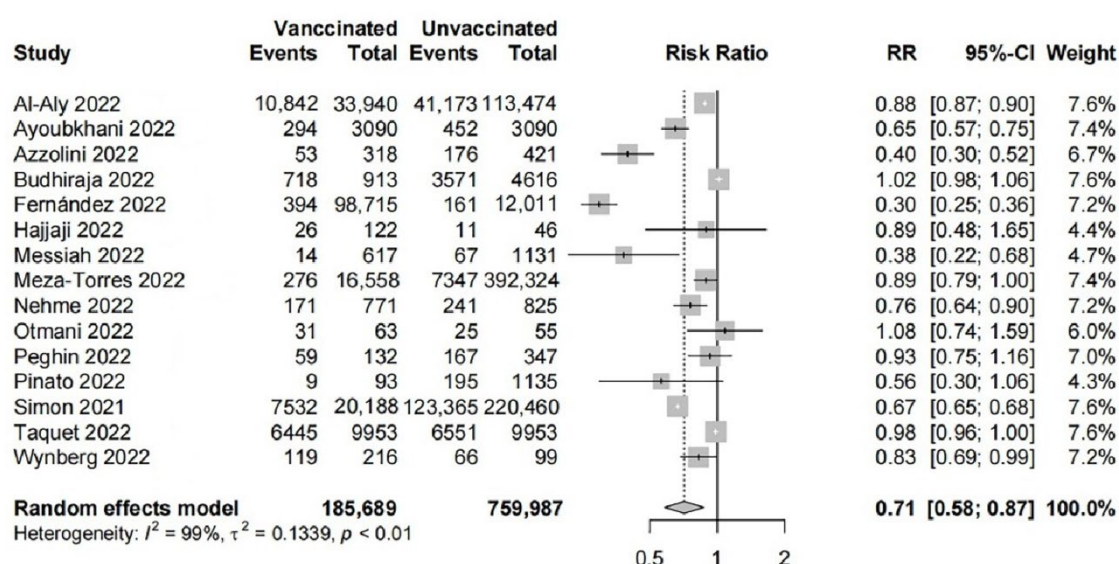


Figura 4.1. Efectes de la vacunació en la condició post-COVID-19 segons diferents estudis (Gao, et al. *Int J Environ Res Public Health* 2022)

Les vacunes d'ARNm BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) i mRNA-1273 (Moderna) semblen més efectives a mitigar el risc de desenvolupar una COVID-19 persistent comparades amb Ad26.CoV2S (Janssen).¹⁰

Calen més estudis de recerca sobre l'impacte de la vacunació en la COVID-19 persistent, ja que la majoria de poblacions estudiades fins a aquests moments són caucàsiques (Estats Units, Regne Unit i Espanya), han rebut majoritàriament vacunes

d'ARNm i es disposa de poca informació sobre l'impacte de les dosis de record en la prevenció d'aquesta condició.

4.2. Les vacunes poden millorar la simptomatologia dels pacients amb COVID-19 persistent?

Tot i que l'evidència suggereix que les persones que es vacunen abans de la infecció tenen menys probabilitats de desenvolupar simptomatologia persistent, les dades d'efectivitat de la vacunació per millorar la simptomatologia de la COVID-19 persistent són poc concloents. Alguns pacients milloren amb la vacunació i d'altres empitjoren o es queden en el mateix estat, però les freqüències de millora o empitjorament varien segons l'estudi.^{3,20-23}

L'estudi que inclou un nombre més elevat de pacients és el realitzat per Ayoubkhani *et al.*¹⁸ A partir d'una mostra aleatòria de la població del Regne Unit, van identificar 28.356 adults que es van vacunar després de la infecció per SARS-CoV-2, dels quals 6.729 (23,7%) van reportar símptomes persistents (> 12 setmanes) de qualsevol gravetat, almenys una vegada durant el seguiment. En un model de sèries temporals ajustat per diferents covariables, es va observar una reducció del 12,8% de la probabilitat de comunicar un símptoma persistent immediatament després de la primera dosi de la vacuna, però aquesta reducció no es va mantenir durant les 12 setmanes següents. La reducció de la probabilitat d'aparició d'un símptoma persistent després de la segona dosi va ser del 8,8% durant les 9 setmanes següents. Els autors suggereixen una resposta immune inadequada com a motiu de la manca d'efecte sostingut després de la primera dosi.

Determinar l'impacte de la vacunació sobre la simptomatologia persistent és difícil, ja que la COVID-19 persistent és una malaltia crònica amb un curs fluctuant i recaigudes vinculades a l'esforç físic, cognitiu i emocional. Malgrat això, els beneficis de la vacunació contra la COVID-19 superen significativament els riscos en la majoria de les persones afectades per aquesta condició.

4.3. Els tractaments antivirals poden reduir el risc de desenvolupar COVID-19 persistent?

Xie *et al.*²⁴ van realitzar un estudi retrospectiu per analitzar l'impacte del tractament amb nirmatrelvir + ritonavir (Paxlovid®) administrat en la fase aguda de la infecció sobre el desenvolupament de la COVID-19 persistent. El tractament amb nirmatrelvir + ritonavir es va associar amb una reducció del 26% del risc de desenvolupar la COVID-19 persistent (HR:0,74; IC 95%:0,69 - 0,81), amb una reducció de 10 de les 12 seqüeles post-agudes en el sistema cardiovascular (disrítmia i cardiopatia isquèmica), trastorns de la coagulació i hematològics (trombosi venosa profunda i embòlia pulmonar), fatiga, malaltia hepàtica, malaltia renal aguda, dolor muscular, deteriorament neurocognitiu i

dificultat per respirar. Aquesta reducció del risc de la COVID-19 persistent es va observar tant en els subgrups no vacunats, els vacunats i els vacunats amb dosis de record, com en individus amb primera infecció o reinfeccions.

En un estudi similar, Cimellaro *et al.*²⁵ van comparar l'administració d'antivirals (N = 85, molnupiravir o nirmatrelavir + ritonavir) o anticossos monoclonals (N = 50, bamlanivimab / etesevimab, casirivimab / imdevimab o strovimab) a pacients amb infecció aguda per SARS-CoV-2 que no requerien hospitalització. Les dues estratègies es van mostrar efectives en la reducció del risc de COVID-19 persistent en comparació amb el grup control (11% vs. 34%, respectivament, p:0,001).

S'estan realitzant també diferents estudis per valorar l'impacte del tractament amb antivirals en pacients afectats de COVID-19 persistent, però encara no es disposa de resultats.

4.4. Freqüència de la COVID-19 persistent segons les diferents variants de SARS-CoV-2

Diferents estudis^{8,26-32} i una metaanàlisi³³ confirmen que la prevalença de COVID-19 persistent és superior en persones infectades per la variant original en comparació amb les variants Alpha, Delta, Epsilon o Òmicron. La prevalença de COVID-19 persistent amb la variant Òmicron és inferior, però les dades són heterogènies i el seguiment en el temps ha estat menor. A més, la majoria d'estudis no tenen en compte els possibles factors de confusió, com les reinfeccions o l'estat vacunal. Cal fer més estudis per determinar l'impacte real de les noves variants en el desenvolupament d'aquesta condició, incloent-hi països amb baixes taxes de vacunació.

4.5. Factors predictors de la COVID-19 persistent

S'han publicat diversos estudis que analitzen els factors predictors de desenvolupar la COVID-19 persistent,^{32,34-43} però són poc comparables, ja que inclouen cohorts molt heterogènies, només pacients hospitalitzats per una infecció aguda greu o persones amb COVID lleu. El sexe femení, l'obesitat i l'edat avançada en pacients hospitalitzats són els principals predictors de risc descrits en la majoria d'estudis. Altres estudis també suggereixen que un nivell socioeconòmic baix, i els antecedents de depressió o ansietat previs a la infecció per SARS-CoV-2 poden estar associats a un major risc.^{31,32,35}

4.6. Assajos clínics en curs el gener de 2023

La gran barrera per desenvolupar tractaments per a la COVID-19 persistent ha estat la incertesa sobre la seva patogènia. Diversos mecanismes no excloents poden contribuir a la simptomatologia persistent: i) persistència d'antígens virals en santuaris

immunitaris; ii) respostes inflammatòries sistèmiques i localitzades en teixits; iii) interacció entre la immunitat específica front el SARS-CoV-2 i fenòmens d'autoimmunitat; iv) reactivació d'herpesvirus humans (ex. virus d'Epstein-Barr); v) alteracions en la microbiota intestinal; i vi) problemes relacionats amb la coagulació. Per tant, diferents estratègies terapèutiques podrien ser d'utilitat per millorar o resoldre la simptomatologia persistent.

La desesperació dels pacients per trobar una solució a la seva simptomatologia els ha dut a provar teràpies alternatives no provades científicament. Per exemple, l'haloteràpia o teràpia amb sal seca (cambres de sal) (<https://health.clevelandclinic.org/salt-cave-benefits/>) per millorar les funcions respiratòries, l'ozonoteràpia per millorar el dolor crònic, la plasmafèresi, la combinació d'L-arginina i vitamina C per millorar la funció endotelial i reduir l'oxidació, la palmitoiletanolamida i luteolina (PEA-LUT) per l'anòsmia,⁴⁸ els probiòtics (*Lactobacillus*)...

Malgrat que aquests estudis són un punt de partida per trobar estratègies per tractar la COVID-19 persistent, és essencial la realització d'estudis clínics aleatoritzats i doble-cec per determinar l'eficàcia d'aquests tractaments. S'estan duent a terme diferents estudis amb fàrmacs ja aprovats per a altres patologies per estudiar-ne l'eficàcia front la COVID-19 persistent (veg. l'annex 4.1).

Pel que fa als estudis no farmacològics, estudis preliminars realitzats a Catalunya amb estimulació cognitiva han mostrat beneficis en la cognició.⁵² Això ha afavorit la realització d'assajos clínics aleatoritzats al Consorci Sanitari de Terrassa i l'Hospital Germans Trias i Pujol. S'estan fent estudis aleatoritzats amb diferents tècniques per millorar la cognició i l'estat emocional (veg. clinicaltrials.gov).

A escasses hores del tancament d'aquest document, no podem concloure'l sense referenciar un estudi de cohorts realitzat als EUA que inclou persones ≥ 18 anys amb antecedent de COVID-19 confirmat per laboratori entre febrer de 2020 i desembre de 2021, amb més risc de símptomes persistents en persones no vacunades en el moment de patir la infecció, i en persones que van tenir una malaltia aguda moderada o greu. Tanmateix, els participants amb COVID-19 eren més propensos a buscar atenció mèdica per a la diabetis, malalties pulmonars, neurològiques i relacionades amb la salut mental durant almenys 6 mesos després de la infecció en comparació amb els seus patrons d'ús de l'atenció sanitària abans de patir la COVID. Aquestes troballes suporten l'evidència dels beneficis de la vacunació contra la COVID-19.⁵³

5. Recomanacions finals. Propostes de millora i adequació de necessitats

La COVID-19 persistent és una malaltia amb una afectació multiorgànica contra la qual és necessària una assistència multidisciplinària.

A la majoria dels països encara manca una resposta coordinada a escala nacional per mesurar i gestionar la càrrega de COVID-19 persistent. Al nostre territori, amb unes altes taxes de vacunació, hi ha una gran implicació del sistema sanitari a tots els nivells i, en especial, a l'atenció primària, on es veuen la majoria de pacients amb COVID-19 persistent. Tot i així, és important mantenir i incrementar la sensibilitat del sistema envers aquesta patologia, tant a nivell dels professionals sanitaris i gestors com a nivell de la població general. Cal insistir que la vacunació front la COVID-19 és la millor estratègia preventiva de la COVID-19 persistent i que podria millorar els símptomes en persones amb COVID-19 persistent.

La revisió detallada i global de la COVID-19 persistent al nostre territori per un conjunt ampli d'experts i amb la col·laboració del col·lectiu de pacients ens ha permès identificar àrees de millora que caldria revisar. Aquestes es poden resumir en una sèrie d'accions que pretenen aportar suggeriments realistes i entenedors. L'objectiu és no deixar ningú fora del circuit d'atenció clínica i reduir la demora en l'atenció.

ACCIONS RECOMANADES:

1. Incrementar la taxa de **vacunació** entre els grups de població menys vacunats, tant en persones amb infecció prèvia com sense infecció prèvia, així com promoure una pauta de vacunació completa.
2. Sensibilitzar els professionals sanitaris per mitjà d'un pla d'acció que **millori la identificació**, el diagnòstic i el registre dels pacients mitjançant la correcta codificació (U09.9).
3. Reforçar el **paper central de l'atenció primària**, en bona coordinació amb l'atenció comunitària, territorial i hospitalària.
4. Adoptar un **abordatge holístic centrat en la persona**, posant a disposició equips **multidisciplinaris («el pacient primer»)**.
5. **Estandarditzar les visites** sobre la base de l'evidència disponible per dur a terme un diagnòstic diferencial, avaluar possibles complicacions, objectivar els diferents graus d'afectació i evitar la duplictat de proves o la realització de proves innecessàries. Definir criteris clars d'interconsulta des de l'atenció primària a l'hospitalària.
6. Reforçar el **ús d'escala**s de proves objectives fins on sigui possible (5-RST, PIM, Holter, MoCA...) i fer-ne un monitoratge de l'aplicació.
7. Millorar i estendre la **formació** dels professionals implicats en l'atenció dels pacients amb COVID-19 persistent en tots els nivells assistencials.
8. Reforçar i avaluar el **seguiment assistencial i l'acompliment dels protocols**, i no recomanar tractaments sense evidència científica.
9. Finançar i promoure **accions de recerca** envers la COVID-19 persistent en totes les seves àrees d'incertesa i en tots els territoris, tant epidemiològica, clínica,

bàsica i terapèutica, com també del seu impacte econòmic. Reforçar l'ús de biobancs per permetre estudis longitudinals.

10. Comptar amb la participació dels **col·lectius de pacients** o del seus representants en els grups de treball i de recerca de la COVID-19 persistent.

6. Bibliografía

Bibliografía capítulo 1

1. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022;22:e102–07
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
2. SEMG. Guía clínica para la atención al paciente long COVID/COVID-19 persistente. Sociedad Española de Médicos Generales y de familia. 2021. Disponible a:
<https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/363-guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente>
3. Lledó GM, Sellarès J, Brotons C, Sans M, Antón JD, Blanco J, Bassat Q, Sarukhan A, Miró JM, De Sanjosé S; Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19 (GCMSC). Post-acute COVID-19 syndrome: a new tsunami requiring a universal case definition. *Clin Microbiol Infect.* 2022 Mar;28(3):315-318. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.015. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34826619; PMCID: PMC8610558.
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M v., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* 2021; 27:601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
5. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of Long-COVID. *Nat Med* 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y.
6. Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens* 2022, 11(2), 269; <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>
7. Reyes Domingo F, Jaramillo Garcia A, Boland L, Laprise C, Waddell L, Corrin T, et al. Prevalence of long-term symptoms in individuals diagnosed with COVID-19: A rapid review (CRD42021231476). PROSPERO: International Prospective Register of Systematic Reviews. 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.03.21258317>
8. Vidaña-Pérez D, López-Olmedo N, González-Morales R, Shamah-Levy T, Barrientos-Gutiérrez T. Prevalence of Covid-19 sequelae in the National Health and Nutrition Survey 2020. *Salud Publica Mex.* 2021;63(6) DOI: <https://doi.org/10.21149/13269>
9. Hossain MA, Hossain KMA, Saunders K, Uddin Z, Walton LM, Raigangar V, et al. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: A prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Health.* 2021;6(12): e006838
10. Montenegro P, Moral I, Puy A, Cordero E, Chantada N, Cuixart L, et al. Prevalence of Post COVID-19 Condition in Primary Care: A Cross Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(3):1836.

11. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. medRxiv. 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259452>
12. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: A living systematic review. BMJ Global Health 2021;6(9):e005427
13. Greenhalgh T, Sivan M, Delaney B, Evans R, Milne R. Long covid- an update for primary care BMJ 2022; 378 :e072117 <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072117>
14. Domingo FR, Waddell LA, Cheung AM, Cooper CL, Belcourt VJ, Zuckermann AME, et al. Prevalence of long-term effects in individuals diagnosed with COVID-19: a living systematic review. medRxiv. 2021; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.03.21258317>
15. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 650. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 16.12.2022 (Dades consolidades a les 10:00 hores del 16.12.2022) [Internet]. 2022. Disponible a: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_650_COVID-19.pdf
16. Davis, H.E., McCorkell, L., Vogel, J.M. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol (2023). <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
17. Ballering, A. V., van Zon, S. K. R., Hartman, T. C. O. & Rosmalen, J. G. M. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet* 400, 452–461 (2022).
18. Bull-Otterson, L. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18 - 64 and ≥ 65 years - United States, March 2020 - November 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 71, 713 (2022).
19. Ceban, F. et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 101, 93 - 135 (2022).
20. Al-Aly, Z., Bowe, B. & Xie, Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0> (2022).
21. Ayoubkhani, D. et al. Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.02.23.22271388> (2022).

Bibliografia capítol 2

1. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, Kostov B, Moragas Moreno A, Mestres J, Sellarès J, Galindo G, Morera R, Basora J, Trilla A, Ramos-Casals M, on behalf of the CAMFiC long COVID-19 Study Group. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021; 18(8):4350. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084350>

2. Recomanacions pel maneig clínic d'infants i adolescents amb condició postcovid19.
<http://intranet.academia.cat/files/204-10173>
3. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Löwe B. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics* 2009;50:613-21.
4. WHO Global Clinical Platform for COVID-19 Case Report Form (CRF) for COVID-19 sequelae (Post COVID-19 CRF), 2021. Disponible a:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345299/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_CRF-2021.2-eng.pdf
5. Manejo de la COVID-19 Persistente y Vacunación. Curso de formación continuada 2021-2022. Fundación de Atención Primaria. Disponible a: <https://www.fundacionap.org/cursos-atencion-primaria-salud/manejo-de-la-covid-19-persistente-vacunacion>
6. Pantelic M, Ziauddeen N, Boyes M, O'Hara ME, Hastie C, Alwan NA (2022) Long Covid stigma: Estimating burden and validating scale in a UK-based sample. *PLoS ONE* 17(11): e0277317. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277317>
7. Guia clínica per a l'atenció de les persones amb símptomes persistents de COVID-19: Març de 2021. Àrea Assistencial, Servei Català de la Salut. Disponible a:
<https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/A-Z/C/coronavirus-2019-ncov/professionals/materials-atencio-als-pacients-post-covid-19/guia-clinica-atencio-persones-simptomes-persistents-covid-19.pdf>
8. Correa EM, Vallespín GT. COVID persistente. Elementos básicos para el médico de atención primaria. *FMC*. 2022 Nov;29(9):481-489.

Bibliografia capítol 3

1. <https://www.who.int/europe/news/item/13-09-2022-at-least-17-million-people-in-the-who-european-region-experienced-long-covid-in-the-first-two-years-of-the-pandemic--millions-may-have-to-live-with-it-for-years-to-come>
2. Baraniuk C. Covid-19: How Europe is approaching long covid. *BMJ*. 2022; 376.
<https://doi.org/10.1136/bmj.o158>
3. Onder G, Floridia M, Giuliano M, Lo Noce C, Tiple D, Bertinato L, et al. Interim Guidance on Long-COVID Management Principles. Version of July 1, 2021. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2021. (Rapporto ISS COVID19 n. 15/2021 - English version).
Disponibile a: https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+ISS+COVID-19+n.15_2021_EN.pdf/dd962ad9-fa53-73dd-7759-55cb5c167675?t=1627575304593
4. HAS • Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 : Symptômes prolongés à la suite d'une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge • février 2021 – Mise à jour en mars 2022 . Disponible a: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021->

[11/symptomes_prolonges_a_la_suite_d_une_covid_19_de_l_adulte_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf](#)

5. Anne Timoney. Long Covid: Definition, incidence and healthcare issues (oireachtas.ie). Disponible a: https://data.oireachtas.ie/ie/oireachtas/libraryResearch/2022/2022-01-28_lrs-note-long-covid-definition-incidence-and-healthcare-issues_en.pdf
6. Long Covid - an Update for primary care. BMJ 2022. 378. Disponible a: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072117>
7. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33555768/>
8. Yelin D, Moschopoulos CH, Margalit LI, Gkrania-Klotsas E, Landi F, Stahl JP et al. ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. Clinical Microbiology and Infection 28 (2022) 955e972
9. CDC. Post-Covid conditions: information for healthcare providers. Disponible a: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>

Bibliografia capítol 4

1. Nehme, M. et al. Symptoms After COVID-19 Vaccination in Patients with Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2. J Gen Intern Med 37, 1585 -1588 (2022).
2. Ayoubkhani, D. et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. BMJ 377, e069676 (2022).
3. Kuodi, P. et al. Association between BNT162b2 vaccination and reported incidence of post-COVID-19 symptoms: cross-sectional study 2020 - 21, Israel. NPJ Vaccines 7, 1 -8 (2022).
4. Alghamdi, H. Y., Alrashed, A. M., Jawhari, A. M. & Abdel-Moneim, A. S. Neuropsychiatric symptoms in post COVID-19 long haulers. Acta Neuropsychiatr 34, 318 - 329 (2022).
5. Simon, M. A., Luginbuhl, R. D. & Parker, R. Reduced Incidence of Long-COVID Symptoms Related to Administration of COVID-19 Vaccines Both Before COVID-19 Diagnosis and Up to 12 Weeks After. medRxiv (2021).
6. Taquet, M., Dercon, Q. & Harrison, P. J. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: A retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. Brain Behav Immun 103, 154 - 162 (2022).

7. el Otmani, H. et al. Prevalence, characteristics and risk factors in a Moroccan cohort of Long-Covid-19. *Neurological Sciences* 43, 5175 - 5180 (2022).
8. Azzolini, E. et al. Association Between BNT162b2 Vaccination and Long COVID After Infections Not Requiring Hospitalization in Health Care Workers. *JAMA* 328, 676 (2022).
9. Wynberg, E. et al. The effect of SARS-CoV-2 vaccination on post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): A prospective cohort study. *Vaccine* 40, 4424 - 4431 (2022).
10. Al-Aly, Z., Bowe, B. & Xie, Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 28, 1461 - 1467 (2022).
11. de Arriba Fernández, A. et al. Assessment of SARS-CoV-2 Infection According to Previous Metabolic Status and its Association with Mortality and Post-Acute COVID-19. *Nutrients* 14, 2925 (2022).
12. Meza-Torres, B. et al. Differences in Clinical Presentation with Long COVID after Community and Hospital Infection and Associations with All-Cause Mortality: English Sentinel Network Database Study. *JMIR Public Health Surveill* 8, e37668 (2022).
13. Peghin, M. et al. Post-COVID-19 syndrome and humoral response association after 1 year in vaccinated and unvaccinated patients. *Clinical Microbiology and Infection* 28, 1140 - 1148 (2022).
14. Pinato, D. J. et al. Vaccination against SARS-CoV-2 protects from morbidity, mortality and sequelae from COVID19 in patients with cancer. *Eur J Cancer* 171, 64 - 74 (2022).
15. Zisis, S. N., Durieux, J. C., Mouchati, C., Perez, J. A. & McComsey, G. A. The Protective Effect of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination on Postacute Sequelae of COVID-19: A Multicenter Study From a Large National Health Research Network. *Open Forum Infect Dis* 9, (2022).
16. Hajjaji, N. et al. 16 Months Follow Up of Patients' Behavior and Mild COVID-19 Patterns in a Large Cohort of Cancer Patients During the Pandemic. *Front Oncol* 12, 2676 (2022).
17. Budhiraja, S., Indrayan, A. & Mahajan, M. Effect of COVID-19 vaccine on long-COVID: A 2-year follow-up observational study from hospitals in north India. *medRxiv* 2022.07.18.22277740 (2022) doi:10.1101/2022.07.18.22277740.
18. Ayoubkhani, D. et al. Risk of Long COVID in People Infected With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 After 2 Doses of a Coronavirus Disease 2019 Vaccine: Community-Based, Matched Cohort Study. *Open Forum Infect Dis* 9, (2022).

19. Gao, P., Liu, J. & Liu, M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* 19, 12422 (2022).
20. Gaber, T. A.-Z. K., Ashish, A. & Unsworth, A. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers. *Occup Med (Chic Ill)* 71, 144 - 146 (2021).
21. Scherlinger, M. et al. Effect of SARS-CoV-2 Vaccination on Symptoms from Post-Acute Sequelae of COVID-19: Results from the Nationwide VAXILONG Study. *Vaccines (Basel)* 10, 46 (2021).
22. Strain, W. D. et al. The Impact of COVID Vaccination on Symptoms of Long COVID: An International Survey of People with Lived Experience of Long COVID. *Vaccines (Basel)* 10, 652 (2022).
23. Tran, V.-T., Perrodeau, E., Saldanha, J., Pane, I. & Ravaud, P. Efficacy of COVID-19 Vaccination on the Symptoms of Patients With Long COVID: A Target Trial Emulation Using Data From the ComPaRe e-Cohort in France. *SSRN Electronic Journal* (2021) doi:10.2139/ssrn.3932953.
24. Xie, Y., Choi, T. & Al-Aly, Z. Nirmatrelvir and the Risk of Post-Acute Sequelae of COVID-19. *medRxiv* 2022.11.03.22281783 (2022) doi:10.1101/2022.11.03.22281783.
25. Cimellaro, A. et al. Monoclonal Antibodies and Antivirals against SARS-CoV-2 Reduce the Risk of Long COVID: A Retrospective Propensity Score-Matched Case-Control Study. *Biomedicines* 10, 3135 (2022).
26. Antonelli, M., Pujol, J. C., Spector, T. D., Ourselin, S. & Steves, C. J. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet* vol. 399 2263 - 2264 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00941-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00941-2) (2022).
27. Morioka, S. et al. Post COVID-19 condition of the Omicron variant of SARS-CoV-2. *Journal of Infection and Chemotherapy* 28, 1546 - 1551 (2022).
28. Arjun, M. C. et al. Long COVID following Omicron wave in Eastern India - A retrospective cohort study. *J Med Virol* (2022) doi:10.1002/jmv.28214.
29. Qasmieh, S. A. et al. The prevalence of SARS-CoV-2 infection and long COVID in US adults during the BA.5 surge, June-July 2022. *medRxiv* 2022.09.04.22279588 (2022) doi:10.1101/2022.09.04.22279588.
30. Fernández-de-las-Peñas, C. et al. Associated-Onset Symptoms and Post-COVID-19 Symptoms in Hospitalized COVID-19 Survivors Infected with Wuhan, Alpha or Delta SARS-CoV-2 Variant. *Pathogens* 11, 725 (2022).

31. Perlis, R. H. et al. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Netw Open* 5, e2238804 (2022).
32. Durstenfeld, M. S. et al. Factors Associated with Long Covid Symptoms in an Online Cohort Study. *MedRxiv* (2022) doi:10.1101/2022.12.01.22282987.
33. Fernández-de-las-Peñas, C. et al. Long-COVID Symptoms in Individuals Infected with Different SARS-CoV-2 Variants of Concern: A Systematic Review of the Literature. *Viruses* 14, 2629 (2022).
34. Su, Y. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 185, 881-895.e20 (2022).
35. Thompson, E. J. et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* 13, 1 - 11 (2022).
36. Maglietta, G. et al. Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 11, 1541 (2022).
37. Subramanian, A. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* 28, 1706 - 1714 (2022).
38. Righi, E. et al. Determinants of persistence of symptoms and impact on physical and mental wellbeing in Long COVID: A prospective cohort study. *Journal of Infection* 84, 566 - 572 (2022).
39. Sigfrid, L. et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *The Lancet Regional Health - Europe* 8, 100186 (2021).
40. Fernández-de-las-Peñas, C. et al. Obesity is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: A multicentre case-control study. *Int J Clin Pract* 75, (2021).
41. Loosen, S. H. et al. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection* 50, 1165 - 1170 (2022).
42. Desgranges, F. et al. Post-COVID-19 Syndrome in Outpatients: a Cohort Study. *J Gen Intern Med* 37, 1943–1952 (2022).
43. Bai, F. et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clinical Microbiology and Infection* 28, 611.e9-611.e16 (2022).
44. Notarte, K. I. et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2 Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 11, 7314 (2022).

45. Davies, M. Long covid patients travel abroad for expensive and experimental 'blood washing'. *The BMJ* 378, (2022).
46. Peluso, M. J. et al. Effect of Oral Nirmatrelvir on Long COVID Symptoms: 4 Cases and Rationale for Systematic Studies. *Pathogens and Immunity* vol. 7 95 - 103 Preprint at <https://doi.org/10.20411/pai.v7i1.518> (2022).
47. Izzo, R. et al. Combining L-Arginine with vitamin C improves long-COVID symptoms: The LINCOLN Survey. *Pharmacol Res* 183, 106360 (2022).
48. de Luca, P. et al. Effect of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide and Luteolin on Olfaction and Memory in Patients with Long COVID: Results of a Longitudinal Study. *Cells* 11, 2552 (2022).
49. Bhaiyat, A. M. et al. Hyperbaric oxygen treatment for long coronavirus disease-19: a case report. *J Med Case Rep* 16, 80 (2022).
50. Catalogna, M. et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy on functional and structural connectivity in post-COVID-19 condition patients: A randomized, sham-controlled trial. *Neuroimage Clin* 36, 103218 (2022).
51. Hansen, K. S. et al. High-dose coenzyme Q10 therapy versus placebo in patients with post COVID-19 condition: A randomized, phase 2, crossover trial. *The Lancet Regional Health - Europe* 100539 (2022) doi:10.1016/j.lanepe.2022.100539.
52. García-Molina A, Espiña-Bou M, Rodríguez-Rajo P, Sánchez-Carrión R, Enseñat-Cantallops A. Programa de rehabilitación neuropsicológica en pacientes con síndrome post-COVID-19: una experiencia clínica [Neuropsychological rehabilitation program for patients with post-COVID-19 syndrome: A clinical experience]. *Neurologia*. 2021 Sep;36(7):565-566. Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2021.03.008
53. Richard SA, Pollett SD, Fries AC et al. Persistent COVID-19 Symptoms at 6 Months After Onset and the Role of Vaccination Before or After SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2251360. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.51360

Annex 1.1 Taxes de COVID-19 persistent per 10⁵ habitants, per edat, sexe i nivell socioeconòmic

| Variables | Població (N) | Taxa / 100.000 h |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------|
| Grups d'edat | | |
| < 15 anys | 1.095.314 (359) | 32,8 |
| 14 - 44 anys | 2.838.753 (4.549) | 160,25 |
| 45 - 59 anys | 1.781.908 (5.141) | 288,51 |
| 60 - 69 anys | 858.624 (2.085) | 242,83 |
| 70 - 79 anys | 637.539 (840) | 131,76 |
| 80 o més anys | 443.762 (321) | 72,34 |
| Sexe | | |
| Dones | 3.889.543 (8.632) | 221,93 |
| Homes | 3.766.357 (4.663) | 123,81 |
| Nivell socioeconòmic | | |
| Rural | 1.871.321 (2.819) | 150,64 |
| Urbà privació baixa (1U) | 1.842.791 (3.105) | 168,49 |
| Urbà privació mitja-baixa (2U) | 1.067.781 (1.868) | 174,94 |
| Urbà privació mitja-alta (3U) | 1.407.016 (2.591) | 184,15 |
| Urbà privació alta (4U) | 1.466.991 (2.912) | 198,5 |

Annex 2.1 Centres d'atenció neuropsicològica

Hi ha múltiples equips de neuropsicologia de la xarxa pública on fan avaluació neuropsicològica, alguns també fan rehabilitació. Els següents són centres de la xarxa pública amb unitats d'avaluació cognitiva per a pacients amb COVID persistent (derivats de l'estudi Nautilus: *Fundació la Marató de TV3: 202111-30-31-32*): Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital de Santa Creu i Sant Pau, Hospital Germans Trias i Pujol, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Hospital Universitari Santa Maria, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Consorci Sanitari Integral, Consorci Hospitalari de Vic, Hospital de Tortosa Verge de la Cinta, Hospital Municipal de Badalona, Institut d'Assistència Sanitària-Girona, Hospital Sagrat Cor-Germanes Martorell, Consorci Sanitari Alt Penedès-Garraf, Fundació Sant Hospital de la Seu d'Urgell, Hospital de Figueres, Hospital de Puigcerdà, Hospital de Sant Celoni, Hospital Universitari de Bellvitge.

També hi ha centres concertats i privats que ofereixen programes de rehabilitació i estimulació cognitiva, com ara: Institut Guttmann, Hestia Alliance Hospital de dia per a malalties neurològiques Duran i Reynals i l'Hospital de dia Sociosanitari de Trastorns Cognitius Hospital de Sant Joan de Déu.

Annex 2.2 Centres de rehabilitació

| Regió Sanitària | Centre | Unitat multidisciplinària | Servei de rehabilitació integrat | Tractaments de RHB* |
|------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
| Barcelona | H. Sant Joan de Déu | Sí | Sí | FT / TO |
| Barcelona | H. Sant Pau | No | No | FT / TO / LGP / NPS |
| Barcelona | H.U. Vall d'Hebron | No | No | FT / TO |
| Barcelona-Litoral | Parc Sanitari Mar | Sí | Sí | FT / TO / LGP |
| Barcelona | Institut Guttmann | Sí | Sí | FT / TO / LGP / NPS |
| Barcelona Metrop. Nord | H. Germans Trias i Pujol (adults) | Sí | Sí | FT / TO / LGP / NPS |
| Barcelona Metrop. Nord | H. Germans Trias i Pujol (pediatria) | Sí | Sí | FT / TO / LGP / NPS |
| Barcelona Metrop. Sud | H. de Bellvitge | Sí | Sí | FT / TO |
| Catalunya Central | Althaia | Sí | Sí | FT / TO / LGP / NPS |
| Catalunya Central | H. de Vic | Sí | Sí | FT / TO / LGP |
| Lleida | H. Arnau Vilanova / Sta. Maria | No | No | FT / TO / LGP |
| Tarragona | H. Joan XXIII | Sí | Sí | FT / TO |
| Terres Ebre | Hospital de Tortosa, primària Baix Ebre i Terra Alta | No | No | No |

*RHB rehabilitació, FT fisioteràpia, LGP logopèdia, NPS neuropsicologia, TO teràpia ocupacional

Annex 2.3 Narrativa de la situació dels dispositius assistencials per a l'atenció de pacients amb COVID-19 persistent a les regions consultades

2.2.1. ALT PIRINEU I ARAN

No hi ha unitats específiques, equips multidisciplinaris constituïts ni circuits de derivació treballats al territori. S'han fet puntualment xerrades o sessions informatives específiques per a professionals. En aquests moments, l'atenció i el seguiment de pacients amb sospita i/o diagnòstic de COVID-19 persistent l'assumeix l'atenció primària i, si escau, es deriva a l'especialitat hospitalària en funció del tipus de simptomatologia persistent. Puntualment s'ha fet alguna interconsulta i possible derivació a unitats específiques de COVID-19 persistent (ex. Hospital Universitari Germans Tries i Pujol).

2.2.2. CAMP DE TARRAGONA

Hi ha unitats específiques d'atenció a COVID-19 persistent a l'Hospital Universitari Joan XXIII i a l'Hospital Universitari Sant Joan de Reus, amb participació de professionals mèdics i d'infermeria. No hi ha circuits assistencials específicament treballats per a aquesta situació. Puntualment s'ha fet alguna sessió formativa sobre la temàtica.

2.2.3. TERRES DE L'EBRE

No hi ha unitats específiques, equips multidisciplinaris constituïts ni circuits de derivació treballats al territori. S'han fet puntualment xerrades o sessions informatives específiques per a professionals de medicina d'atenció primària i hospitalària.

2.2.4. GIRONA

A l'Hospital Universitari Josep Trueta tenen una consulta específica de COVID-19 persistent a càrrec del Servei de Medicina Interna (consulta monogràfica). El circuit d'accés és per derivació del mateix servei, d'altres serveis hospitalaris (pneumologia principalment) o bé d'atenció primària. No hi ha equips multidisciplinaris constituïts ni circuits de derivació treballats al territori. Les derivacions més freqüents són al servei d'ORL, rehabilitació i neurologia. La resta d'hospitals de la regió (Figueres, Calella, Palamós...), en cas de sospita o diagnòstic de COVID-19 persistent, tenen una persona referent de l'àrea mèdica (que sol ser el pneumòleg) que els assumeix. La derivació es fa a través del Servei de Medicina Interna, des de qualsevol metge del mateix hospital o de l'atenció primària.

2.2.5. LLEIDA

Hi ha circuits assistencials treballats entre totes les ABS de la regió sanitària i els hospitals de referència (Hospital Universitari Arnau de Vilanova Lleida i Hospital Universitari Santa Maria de Lleida). No hi ha unitats específiques de COVID-19 persistent en aquests centres, però sí equips multidisciplinaris coordinats. Hi ha una comissió clínica per COVID 19 encarregada, entre altres temes, de revisar el protocol de COVID-19 PERSISTENT A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA fet per especialistes en medicina familiar i comunitària, en col·laboració amb rehabilitadors, salut mental, neurologia, pneumologia, medicina interna, cardiologia i ORL. Hi ha referents d'atenció primària en algunes ABS i a HUAV i s'ha fet formació específica dirigida a professionals assistencials de l'atenció primària i hospitalària (d'infermeria i de medicina) i a professionals de direcció i gestió de centres. En aquesta formació s'ha difós el protocol en l'àmbit de l'AP i, internament en l'àmbit hospitalari, als especialistes directament implicats. S'han utilitzat les eines informàtiques web Lleida, ECAP i portal HUAV, ja que d'aquesta manera es té la informació actualitzada dels canvis que es van introduint als protocols, que són dinàmics, per adequar-los a l'evidència de cada moment.

2.2.6. CATALUNYA CENTRAL

Els hospitals de Vic, Igualada i Althaia (Manresa) tenen circuits de derivació definits i treballats als territoris corresponents, així com unitats d'atenció específiques a la COVID-19 persistent. Des de l'atenció primària es deriva a la unitat funcional de COVID-19 persistent, i els responsables fan la derivació internament a l'especialitat més idònia. En el cas d'Osona, han creat un full de derivació intel·ligent amb què, segons la simptomatologia, es deriva a cada una de les especialitats. Hi ha equips multidisciplinaris. Althaia i Igualada disposen de professionals referents en l'àmbit d'atenció hospitalària.

2.2.7. BARCELONA CIUTAT

La Unitat COVID-19 Persistent de l'Hospital Clínic depèn del Servei de Medicina Interna i Malalties Autoimmunes Sistèmiques; compta amb gestora de casos i participació de dermatologia, pneumologia, neurologia, psicologia, ORL, oftalmologia, cardiologia, gastroenterologia i infermeria. La unitat de COVID-19 persistent de l'Hospital del Mar compta amb professionals de medicina, infermeria i fisioteràpia. L'Hospital de Sant Pau compta amb una agenda de pneumologia específica i també agenda de malalties infeccioses per seqüeles de la COVID-19. S'han fet sessions informatives puntuals. L'Hospital Universitari Vall d'Hebron no disposa d'unitat de COVID-19 persistent ni s'hi fa cap tipus de seguiment especial a aquests malalts. Es fa seguiment especial als malalts que presenten seqüeles respiratòries de pneumònies per SARS-CoV-2. Algun CAP (p. ex. CAP Passeig de Sant Joan) ha experimentat molt positivament la creació de consultes monogràfiques de COVID-19 coordinades per metges de família.

2.2.8. METROPOLITANA NORD

Dins la Gerència Territorial Metropolitana Nord de l'Institut Català de la Salut funciona el programa territorial d'atenció a la COVID-19 persistent. Defineix un equip multidisciplinari per a l'atenció als pacients amb COVID-19 persistent de l'àrea centrada en atenció primària i amb la referència de la Unitat de COVID-19 Persistent de l'Hospital Germans Trias i Pujol. L'equip d'atenció primària fa una valoració integral de les persones amb COVID-19 persistent de forma individualitzada, tenint en compte les patologies prèvies i l'escala d'afectació funcional de la COVID-19. Aquesta avaluació la fa l'equip bàsic d'atenció primària referent del pacient. S'estableix un diagnòstic diferencial d'acord amb les troballes fent una valoració inicial de situacions potencialment greus, ja siguin com a conseqüència directa de la infecció o d'altres malalties concomitants. La valoració és presencial i amb intermitència periòdica en funció de la simptomatologia i de la forma de presentació. El programa preveu una estandardització de les visites i disposa d'una app destinada als pacients.

La Corporació Parc Taulí compta amb una unitat amb participació de pneumologia que s'encarrega de fer una valoració de les seqüeles pulmonars de pacients ingressats i del servei de malalties infeccioses que tracta les persones amb seqüeles greus o bé amb simptomatologia persistent més de 3 mesos des del diagnòstic de COVID (a criteri del metge de família) o amb manifestacions clíniques significatives d'origen incert en els primers 6 mesos post-COVID. Hi ha 4 referents clínics de l'hospital (medicina interna, malalties infeccioses, reumatologia i pneumologia) que coordinen les visites presencials i les consultes no presencials amb els metges d'atenció primària. Juntament amb ells, el Servei de Rehabilitació promou pautes de rehabilitació de forma general (marxa, respiratòria...) i sessions presencials en casos concrets.

L'Hospital Universitari Mútua de Terrassa compta amb una unitat multidisciplinària. Els pacients amb antecedent conegut d'infecció greu són derivats a una consultoria virtual monogràfica liderada per l'atenció primària i creada expressament per a aquesta patologia.

El Consorci Sanitari de Terrassa (CST) disposa d'un protocol d'estudi per als equips de primària i aquests deriven, quan és necessari, les persones amb COVID persistent a la Unitat de COVID i a altres especialitats. La unitat està coordinada pels equips d'interna/infeccioses de l'Hospital de Terrassa i hi col·laboren les especialitats de pneumologia, rehabilitació, neurologia, al·lèrgia (unitat d'anòsmia), psicologia clínica i neuropsicologia. La unitat de neuropsicologia del CST és referent per a l'avaluació cognitiva de les persones amb COVID persistent i lidera la recerca sobre l'avaluació i la rehabilitació dels símptomes cognitius i emocionals d'aquesta població.

La Fundació Esperit Sant atén pacients ingressats per pneumònia greu que persisteixen amb alteració radiològica i/o requeriment d'oxigenoteràpia a l'alta i els pacients amb signes i símptomes que es desenvolupen durant o després d'una infecció compatible amb COVID-19. Es fan reunions de coordinació periòdiques amb els responsables de l'atenció primària.

L'Hospital de Mataró disposa d'una consulta de medicina interna, un dispensari monogràfic al Servei de Pneumologia (FibroCOVID) i la valoració i seguiment per part de Rehabilitació. La resta d'especialitats participen de manera puntual a demanda.

L'Hospital de Sant Celoni va desenvolupar la Unitat Funcional Post-COVID, que va servir com a unitat de diagnòstic ràpid en el perfil de pacients subaguts. S'està treballant amb l'AP per estructurar la patologia de la COVID-19 persistent.

La Fundació Sanitària de Mollet ha treballat circuits assistencials específics encara que sense una unitat constituïda. Atén pacients amb pneumònia moderada-greu que han necessitat ingrés hospitalari en planta convencional, unitat de semicrítics o crítics, pacients amb sospita de pneumonitis o pneumònia organitzada i pacients que han sofert un embolisme pulmonar en el context de la infecció per SARS-CoV-2. Els metges d'atenció primària fan el seguiment dels pacients amb pneumònia lleu.

2.2.9. METROPOLITANA SUD

Tots els equips d'atenció primària (EAP) de l'Àmbit Metropolità Sud disposen de circuit assistencial, excepte l'EAP Olesa de Montserrat, que hi està treballant.

L'Hospital Universitari de Bellvitge (HUB) coordina la Unitat Funcional Multidisciplinària Post-COVID (DAP Costa Ponent. Gerència Metropolitana Sud de l'ICS). En aquest centre hi ha una infermera gestora de casos per programar sol·licituds de primària i altes hospitalàries/Hestia i resoldre consultes derivades del tractament i/o estat clínic del pacient.

El Consorci Sanitari de l'Alt Penedès i Garraf compta amb professionals de medicina interna i pneumologia dedicats a l'atenció dels pacients amb COVID-19 persistent i l'Hospital de Sant Joan de Déu d'Esplugues, amb professionals de pediatria, ORL, salut mental i fisioterapeutes.

A l'Hospital de Viladecans hi ha criteris establerts de derivació des d'atenció primària del Delta del Llobregat i centre CASAP (AP Castelldefels) de pacients amb COVID-19 persistent amb una única porta d'entrada per cita en la agenda post-COVID (liderada per medicina interna) o a l'agenda de pneumologia en cas de símptomes respiratoris persistents. Al Consorci Sanitari Integral (Hospital Moisès Broggi / Hospital General de l'Hospitalet), la coordinadora de gestió d'agendes del Servei de Medicina Interna deriva els casos amb COVID-19 persistent a la consulta del metge referent, on participen especialistes en medicina interna, psicòleg, nutricionista i metge rehabilitador. Està en procés d'elaboració una unitat que integri la COVID-19 persistent i altres malalties amb alt estrès oxidatiu per a una atenció multidisciplinària dins de l'hospital i una integració amb referents dins del territori.

Al Parc Sanitari Sant Joan de Déu de Sant Boi estan coordinades l'atenció primària i el Servei de Pneumologia.

Annex 2.4 Hospitals de Catalunya amb Servei de Pediatria en relació amb l'atenció i el seguiment de pacients pediàtrics amb sospita de COVID-19 persistent

Població atesa aproximada: 382 casos

| HOSPITAL | Unitat | Procedència derivació | Derivació a... |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------|
| H SJD | Consulta especialitzada | Hospitals i AP | - |
| H del Mar | Sí | Interns i AP | - |
| H UVH | No | Interns | HUGTiP Badalona |
| H Sant Pau | Sí multidisciplinari | Interns i AIS dreta | - |
| H Dexeus | No | Interns i de fora privats | HGTiP |
| H S Camil | No | Interns i AP | HSJD |
| H SJD St Boi | No | | HSJD |
| H Joan XXIII | No, segons clínica | | - |
| H Vendrell | No | Interns i AP | H Nens de Barcelona |
| H Pius Valls | No | Interns i AP | HSJD |
| H St. Joan de Reus | Unitat d'Infectologia i es deriva a altres, si cal | Interns, AP i de l'H Pius de Valls | |
| H Verge de la Cinta Tortosa | Unitat especial de Medicina Interna del mateix Hospital | Interns i AP | H GTiP |
| H Vall d'Aran | No | Interns i AP | |
| H Pallars | No | Interns i Ap | H UGTiP |
| H Seu Urgell | No | Interns i AP | HU GTiP/ H Mar |
| H Arnau Lleida | No | Interns i AP | |
| H Nens Barcelona | Unitat d'Infectologia | Altres hospitals, AP, públics i privats | HU GTiP o H S Pau |
| HU Germans Tries i Pujol, Badalona | Sí, multidisciplinari | Interns, AP i altres regions sanitàries | |
| H Vic | No | Interns i AP | HU GTiP |
| H Trueta Girona | Sí | Interns i AP | |
| Consorci Sanitari de Terrassa | No, consultes externes de pediatria i es deriva segons simptomatologia | Interns i AP | HU GTiP |
| H. Mútua Terrassa | No, Unitat Salut Internacional i TBC i es deriva segons simptomatologia | Interns i AP | HU GTiP |
| Parc Taulí Sabadell | Sí | Interns i AP | HUV |
| H de Granollers | No, es deriven a infeccioses, pneumologia, cardiologia pediatria en funció de la simptomatologia. No disposen de rehabilitació, ni psicologia/psiquiatria | Interns i AP | HU GiTP |
| H Igualada | No | Interns i AP | HU GiTP |

Annex 4.1 Assajos clínics en curs per al tractament de la COVID-19 persistent amb fàrmacs aprovats per a altres patologies

| | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------|
| | | | | | |
| Behavioral & Pharmacological approach | RCT (1:1), DB, PC Phase II | 120 | Arm1: Digital cognitive behavioral app ; Arm2: amphetamine-dextroamphetamine (Adderall) | NCT05597722 | Cognitive symptoms |
| Behavioral | RCT 3-arm (Phase I/II) | 270 | Arm1: Education and Strategies Intervention ; Arm2: Mindfulness Skills Intervention ; Arm3: Standard of care | NCT05268523 | General symptoms |
| Behavioral | Single Group | 20 | Computerized Cognitive Training | NCT05582603 | Cognitive symptoms |
| Behavioral | Single Group | 10 | Cognitive Training | NCT05338749 | Cognitive symptoms |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT, DB,PC Phase I | 32 | Arm1: Ampion; Arm2: Placebo | NCT04880161 | Respiratory symptoms |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT, DB,PC Phase IIA | 60 | Arm1: COVI-MSD; Arm2: Placebo | NCT04992247 | Respiratory symptoms |
| Hyperbaric therapy | RCT, Pilot study | 24 | Arm1: Hyperbaric Oxygen therapy, Arm2: No intervention | NCT04905888 | Respiratory and cognitive symptoms |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT (1:1), DB,PC Phase II | 50 | Arm1: Plasma exchange Therapy; Arm2: Sham Plasma Exchange Procedure | NCT05445674 | General symptoms |

| | | | | | |
|----------------------------------|---------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------------|
| Hyperbaric therapy | RCT,PC, DB, Phase II | 80 | Arm1: Hyperbaric Oxygen therapy; Arm2: Placebo | NCT04842448 | General symptoms |
| Dietary Supplement | RCT,PC, DB, Phase III | 40 | Arm1: Beet-It nitrate beverage, Arm2: Nitrate-depleted placebo beverage | NCT05618574 | Cardiorespiratory and muscular symptoms |
| Dietary Supplement | RCT (1:1), DB,PC Phase II | 100 | Arm1: Adaptogens (ADAPT-232), Arm2: Placebo | NCT04795557 | General symptoms |
| Dietary Supplement | RCT (1:1), Phase I | 50 | Arm1: NAC (N-acetyl cysteine) , Alpha lipoic acid (ALA), liposomal glutathione (GSH), Arm2: magnesium+multivitamin and NAC+ALA+GSH | NCT05371288 | General symptoms |
| Pharmacological approaches | RCT (1:1), DB,PC Phase II | 50 | Arm1: Low-dose Lithium; Arm2: Placebo | NCT05618587 | General symptoms |
| Pharmacological approaches | Single Group | 30 | Arm1: MediCabilis Cannabis sativa 50 | NCT04997395 | General symptoms |
| Antiviral | RCT, DB,PC Phase II | 1700 | Arm1: Paxlovid; Arm2: Placebo | NCT05595369 | General symptoms |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT, DB,PC Phase II | 70 | Arm1: RSLV-132 ; Arm2: Placebo | NCT04944121 | Fatigue |
| Antiviral | RCT, DB,PC Phase II | 200 | Arm1: Paxlovid (Nirmatrelvir+Ritonavir); Arm2: Placebo+ritonavir | NCT05576662 | General symptoms |
| alternative / other | RCT, DB,PC Phase III | 62 | Arm1: Homeopathic Medication, Arm2: Placebo | NCT05104749 | Fatigue |
| Pharmacological approaches | RCT, DB,PC Phase II | 470 | Arm1: TNX-102 SL; Arm2: Placebo | NCT05472090 | Multi-site pain |

| | | | | | |
|----------------------------------|----------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------------|
| Dietary Supplement | RCT, DB,PC Phase IV | 100 | Arm1: Niagen, Arm2: Placebo | NCT04809974 | General symptoms |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT, DB,PC Phase II | 80 | Arm1: Rintatolimod (Ampligen®); Arm2: Placebo | NCT05592418 | Fatigue |
| Pharmacological approaches | Single Group, Phase II | 60 | Arm1: Low-dose Naltrexone and Dietary Supplement: NAD+ | NCT04604704 | Fatigue |
| Pharmacological approaches | RCT, DB,PC Phase II/III | 1000 | Arm1: Ibudilast; Arm2: Pentoxifylline; Arm3: Placebo | NCT05513560 | General symptoms |
| Dietary Supplement | RCT, DB,PC Phase II | 66 | Arm1: BIO-300; Arm2: Placebo | NCT04482595 | Respiratory symptoms |
| Other | Single group, Phase I | 20 | Arm1: stellate ganglion block | NCT05638620 | Sympathetically-mediated symptoms |
| Pharmacological approaches | RCT, DB,PC Phase II | 48 | Arm1: S-1226; Arm2: Placebo | NCT04949386 | Respiratory symptoms |
| Pharmacological approaches | RCT, DB,PC Phase III | 284 | Arm1: Montelukast; Arm2: Placebo | NCT04695704 | Respiratory symptoms |
| Dietary Supplement | RCT, DB,PC Phase III | 680 | Arm1: Prospecta, Arm2: Placebo | NCT05074888 | Fatigue |
| Pharmacological approaches | Single Group, Phase III | 83 | Arm1: Somatropin (Growth Hormone) | NCT03554265 | General symptoms |

| | | | | | |
|----------------------------------|--------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|---------------------------------|
| Pharmacological approaches | RCT, DB,PC Phase IV | 250 | Arm1: Ivabradine | NCT05481177 | Cardiovascular (Tachycardia) |
| Pharmacological approaches | RCT, DB,PC Phase III | 400 | Arm1: Atorvastatin; Arm2: Standard Care | NCT04904536 | Cognitive symptoms |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT, DB,PC Phase II | 200 | Arm1: Temelimab; Arm2: Placebo | NCT05497089 | Neuropsychiatric symptoms |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT, DB,PC Phase II | 60 | Arm1: IV immunoglobulin, Arm2: IV methylprednisolone (steroid); Arm3: Drug: IV normal saline | NCT05350774 | Neurologic symptoms |
| Pharmacological approaches | RCT, DB,PC Phase II | 160 | Arm1: Low-Dose Naltrexone; Arm2: Placebo | NCT05430152 | Fatigue and inflammation |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT, DB,PC Phase II | 42 | Arm1: Efgartigimod; Arm2: Placebo | NCT05633407 | Cardiovascular (Tachycardia) |
| Pharmacological approaches | Single group, Phase I | 20 | Arm1: beta blocker metoprolol succinate | NCT05096884 | Cardiovascular (Tachycardia) |
| Pharmacological approaches | RCT, DB,PC Phase II | 200 | Arm1: Vortioxetine; Arm2: Placebo | NCT05047952 | Cognitive symptoms |
| Dietary Supplement | RCT, DB,PC Phase II | 41 | Arm1: AXA1125; Arm2: Placebo | NCT05152849 | Fatigue |
| Pharmacological approaches | RCT, DB,PC Phase II | 185 | Arm1: LYT-100; Arm2: Placebo | NCT04652518 | Respiratory symptoms |

| | | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------------|
| Dietary Supplement | RCT, DB,PC Phase I | 100 | Arm1: Omega-3 (EPA+DHA); Arm2: Placebo | NCT05121766 | General symptoms |
| Dietary Supplement | RCT, DB,PC Phase II | 121 | Arm1: Coenzyme Q10, Arm2: Drug: Placebo | NCT04960215 | General symptoms |
| Other | RCT, DB,PC Phase I/II | 30 | Arm1: Zofin; Arm2: Placebo | NCT05228899 | General symptoms |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT, DB,PC Phase II | 56 | Arm1: Leronlimab; Arm2: Placebos | NCT04678830 | General symptoms |
| Other | RCT, Phase II | 160 | Arm1: Acupuncture; Arm2: active control | NCT05212688 | Fatigue |
| Immunotherapies & cell therapies | RCT,PC | 60 | Arm1: Plasmapheresis; Arm2: Placebo | NCT05543590 | General symptoms |
| Antiviral | RCT, Phase II | 60 | Arm1: Ivermectin intranasal spray; Arm2: Budesonide (steroid) intranasal spray | NCT05269030 | Parosmia |
| Pharmacological approaches | RCT, Phase II/III | 117 | Arm1: Ivermectin intranasal spray; Arm2: Saline intranasal spray | NCT04951362 | Parosmia |
| Pharmacological approaches | RCT, Phase II | 60 | Arm1: Ivermectin intranasal spray ; Arm2: Budesonide (steroid) intranasal spray | NCT05269017 | Parosmia |
| Dietary Supplement | RCT, DB,PC Phase II | 200 | Arm1: Magnesium Chloride + Vitamin D (tablets); Arm2: Placebo | NCT05630339 | General symptoms |
| RCT: Randomized clinical Trial, DB: Double Blind; PC: Placebo controlled | | | | | |