

Características epidemiológicas y clínicas de sobrevivientes a infección por SARS-CoV-2: estudio descriptivo

Pablo A. Olavegogeochea^{a*}, Andres Gallardo Martinez^b, Jose L. Scapellato^b, Andrea Federico^a

^a Departamento de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Abierta Interamericana, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^b Departamento Biomédico, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Cipolletti, Río Negro, Argentina

*** Autor de correspondencia**
polavego@gmail.com

Citación
Olavegogeochea PA, Gallardo Martinez A, Scapellato JL, Federico A. Características epidemiológicas y clínicas de sobrevivientes a infección por SARS-CoV-2: estudio descriptivo. *Medwave* 2022;22(9):2581

DOI
10.5867/medwave.2022.09.2581

Fecha de envío
Mar 16, 2022

Fecha de aceptación
Sep 15, 2022

Fecha de publicación
Oct 25, 2022

Palabras clave
SARS-CoV-2 infection, COVID-19, COVID clinical characteristics, pandemic, COVID epidemiology

Correspondencia a
Universidad Abierta Interamericana, Av. San Juan 951, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Resumen

Introducción

En marzo de 2020 la enfermedad por coronavirus 19 fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud. Los síntomas más comunes fueron fiebre, tos, astenia, disnea y dolor muscular. Los compromisos pulmonar y del sistema nervioso central presentaron características desafiantes para los médicos asistenciales. Los objetivos del estudio fueron conocer las características epidemiológicas y clínicas de sobrevivientes a infección por SARS-CoV-2 en una región de Argentina, y determinar las diferencias entre género, grupos etarios, año de contagio, tiempo de evolución desde el diagnóstico.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo y analítico de corte transversal. Se aplicó un cuestionario auto administrado, que estuvo disponible entre agosto y diciembre de 2021.

Resultados

La media de edad fue de $39,4 \pm 13,9$ años, el 72,8% fueron mujeres. La comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial (11,7%). La mayoría de los pacientes fueron ambulatorios (81,9%). Los síntomas de presentación más frecuentes a cualquier edad, fueron astenia (83,7%), fiebre (54,9%), cefalea (60,8%), anosmia (64,8%), ageusia (53,2%), tos (54,4%) y mialgias (53,7%). Para el grupo de 18 a 29 años los síntomas de presentación más prevalentes fueron cefalea (69,4%), anosmia (69,1%), ageusia (60,2%), odinofagia (45%) y rinitis/congestión nasal (46,9%). En el grupo de 30 a 64 años se observó mayor prevalencia de mialgias (55,8%), artralgias (41%), falta de concentración/memoria (28,3%). Los hombres mostraron más prevalencia de fiebre (64,9% versus 51,1%; $p < 0,001$) y neumonía (23,5% versus 13,4%; $p < 0,001$). Luego de las 12 semanas del diagnóstico 38,1% de los pacientes persistían con astenia, 23,6% con anosmia/disosmia y 21,2% con trastornos de concentración/memoria.

Conclusiones

La enfermedad por coronavirus 19 presenta un patrón de síntomas sistémicos común a todos los grupos etarios. No obstante, los grupos más jóvenes presentan más prevalencia de síntomas de afección del sistema nervioso central como la anosmia y los grupos intermedios, mayor prevalencia de trastornos cognitivos. Los síntomas más allá de las 12 semanas del diagnóstico alcanzaron a algo más del 10% de los participantes.

IDEAS CLAVE

- ◆ COVID-19 está mostrando una evolución más prolongada de lo que aparentaba, con la aparición de distintos cuadros clínicos que es muy importante conocer y abordar. Esto ocurre también en pacientes que cursaron la infección de manera asintomática, lo que plantea un desafío sanitario posterior.
- ◆ Dada la reciente aparición de la enfermedad por coronavirus 19, es necesario conocer sus potenciales patrones distintivos y sus factores asociados, para actuar con mayor celeridad desde la intervención farmacológica y no farmacológica.
- ◆ Este trabajo presenta limitaciones como sesgos de notificación y de temporalidad, por ser datos auto reportados; sobre y sub representación de poblaciones al difundirse por redes sociales; y sesgo de participación o de autoselección; entre otros.

INTRODUCCIÓN

A partir de diciembre de 2019 se reportó una serie de casos inexplicables de neumonía grave en Wuhan, China. Rápidamente este hallazgo fue atribuido a la infección por un nuevo coronavirus, denominado coronavirus 2 (2019-nCoV) [1,2]. El 11 de febrero la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró formalmente esta enfermedad como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El 23 de febrero, hubo 77041 casos confirmados de infección por SARS-CoV-2 en China [1,3]. Finalmente, en marzo de 2020 la enfermedad COVID-19 fue declarada pandemia por la OMS [4].

Actualmente, el número de pacientes con COVID-19 está aumentando drásticamente en distintos países, incluso en Argentina. La cifra mundial es de aproximadamente 42 017 por millón de habitantes [5]. En Argentina, el 3 de marzo de 2020 se confirmó el primer caso de COVID-19 [6]. Aproximadamente el 97,5% de los pacientes que desarrollan síntomas lo hacen dentro de los 11,5 días del contagio. Los más comunes son fiebre (de 83 a 98%), tos (50 a 82%), astenia (25 a 44%), disnea (19 a 55%) y dolor muscular (11 a 44%). Los casos leves o asintomáticos son los más frecuentes. Algunos pacientes pueden presentar producción de esputo, rinorrea, opresión en el pecho, odinofagia, náuseas, vómitos, diarrea, cefalea, ageusia y anosmia unos días antes de la aparición de fiebre, lo que sugiere que la fiebre es crítica pero no el único síntoma inicial de infección [7,8]. Sin embargo, la sintomatología variaba de una cohorte a otra según regiones estudiadas [9].

Las características clínicas y epidemiológicas de la enfermedad han ido actualizándose en los últimos meses [10]. Inicialmente, se describieron las características epidemiológicas y clínicas más relevantes en China [11] y distintos países donde las curvas de contagio fueron elevadas al comienzo de la pandemia [12–16]. También en Argentina se publicaron series de casos donde se observaron hallazgos similares a los mencionadas [17]. La aparición de más casos, fue robusteciendo el conocimiento de esta nueva enfermedad, con características muy diferentes como por ejemplo, la neumonía secundaria al síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), con la forma de presentación denominada “hipoxemia feliz” [18,19]. En esta última, a pesar de objetivarse hipoxemia en los pacientes

afectados, estos no tenían sensación de disnea. La afección pulmonar y del sistema nervioso central [20,21] presenta características desafiantes para los médicos asistenciales. Es por ello que conocer potenciales patrones distintivos de la enfermedad y factores asociados a la misma podrá ayudar a actuar con mayor celeridad desde la intervención farmacológica y no farmacológica. Además, la enfermedad está mostrando una evolución más prolongada de lo que aparentaba y, con ello, la aparición de distintos cuadros clínicos que es muy importante conocer y abordar [22,23]. Esto ocurre incluso en pacientes que cursaron la infección de manera asintomática y, en tal sentido, plantean un desafío posterior [24–26].

Los objetivos del estudio fueron conocer las características epidemiológicas y clínicas de sobrevivientes a infección por SARS-CoV-2 en una región de Argentina, y determinar las diferencias entre género, grupos etarios, año de contagio, tiempo de evolución desde el diagnóstico

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo y analítico de corte transversal. Se aplicó una encuesta auto administrada (ver material suplementario: https://drive.google.com/file/d/1CUCna7yaW7jpP1_USfudphfS4yGxNQ6m/view?usp=sharing), adaptada de: <https://covid-long.com/spanish/> y que, previamente se testeó en una prueba piloto a 40 voluntarios. Se difundió a través de redes sociales (Facebook: perfil de Lecciones en Epidemiología, sitio perteneciente a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Comahue, Twitter: cuenta perteneciente a la Cátedra de Fisiopatología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Comahue), contactos telefónicos y correos electrónicos de pacientes con diagnóstico de COVID-19, que se encontraban en seguimiento domiciliario por el equipo de investigadores del estudio.

La encuesta reveló las siguientes dimensiones:

- 1) Características de los participantes: sexo, edad, peso, talla, comorbilidades, hábitos como tabaquismo y actividad física, y medicación previa inmunosupresora (incluyó: corticoides, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, micofenolato).

- 2) Condiciones relativas a COVID-19: forma de diagnóstico, síntomas de presentación, diagnóstico de neumonía definido como la respuesta afirmativa en las preguntas sobre neumonía y estudio confirmatorio (por radiografía de tórax y/o tomografía de tórax), duración de los síntomas, requerimiento de internación, internación en sala general con oxígeno, internación en terapia intensiva con asistencia respiratoria mecánica, medicación recibida, síntomas persistentes, lugar probable de contagio, vacunación previa al contagio y fecha de contagio.

Se incluyeron participantes de acuerdo con los siguientes criterios de selección:

- 1) Haber padecido infección por SARS-CoV-2 documentada según pruebas positivas de retrotranscripción de reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (test RT-qPCR +) o criterios clínicos y epidemiológicos, test rápido de antígeno positivo o anticuerpos positivos anti SARS-CoV-2.
- 2) Tener edad mayor o igual a 18 años.
- 3) Tener residencia en el área geográfica alcanzada por las autorizaciones pertinentes de acuerdo a las legislaciones vigentes (Ciudad Autónoma de Buenos Aires y Provincia de Río Negro).
- 4) Consentimiento para participar del estudio.

RECAUDOS ÉTICOS

El estudio se desarrolló de acuerdo con las pautas éticas de la declaración de Helsinki (versión 2013), las pautas CIOMS 2016 (pauta 22), la Resolución Ministerial 1480/11 (Argentina).

El consentimiento informado encabezó el cuestionario (ver material suplementario). Se consideró que el participante consentía si completaba y enviaba él mismo por correo electrónico.

El estudio fue aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Comahue (identificador: Resolución #110/21, del 24 de agosto de 2021), por la Comisión de Ética y Evaluación de Proyectos Investigativos en Salud Humana de la provincia de Río Negro, (identificador: Resolución 6301/21, del 3 de septiembre de 2021) y por el Comité de Ética para la Investigación Científica y Tecnológica de la Universidad Abierta Interamericana (identificador: Dictamen #0-1075, del 27 de septiembre de 2021).

TAMAÑO DE MUESTRA

La muestra fue de tipo no probabilística casual, en relación con los individuos que accedieron a contestar. El tamaño muestral se estimó en 1655 casos, asumiendo la presencia de un 66% del síntoma fiebre (se tomó un punto intermedio de las prevalencias publicadas para Europa, Asia y América), debido a que es uno de los síntomas con mayor prevalencia en la presentación de la enfermedad [26]. Se trabajó con un margen de error del 5% y una confianza del 95%.

El cuestionario estuvo disponible entre los meses de agosto y diciembre de 2021.

Los participantes residían en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en la provincia de Río Negro.

La no respuesta no pudo estimarse, dadas las características de difusión que tuvo la herramienta de recolección de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables nominales (sexo, edad, comorbilidades, tabaquismo, actividad física, medicación previa inmunosupresora, forma de diagnóstico, síntomas de presentación, requerimiento de internación, de oxígeno, de asistencia respiratoria mecánica, medicación recibida, lugar probable de contagio, vacunación previa al contagio) se resumen como distribución de frecuencias absolutas, porcentuales e intervalo de confianza de 95% de la proporción. Las variables cuantitativas (edad, índice de masa corporal) se resumen en media, desvío estándar, rango e intervalo de confianza al 95% de la media.

Se realizaron las siguientes comparaciones:

- Comorbilidades, tabaquismo, actividad física, medicación previa inmunosupresora, forma de diagnóstico, síntomas de presentación, requerimiento de internación, internación en sala general con oxígeno, internación en terapia intensiva con asistencia respiratoria mecánica, medicación recibida, lugar probable de contagio, vacunación previa al contagio por edad y sexo.
- Síntomas persistentes por tiempo de recuperación.

Las comparaciones se realizaron a través de distribuciones de frecuencias absolutas y porcentuales bivariadas y cálculo de χ^2 (en el caso de variables cualitativas).

RESULTADOS

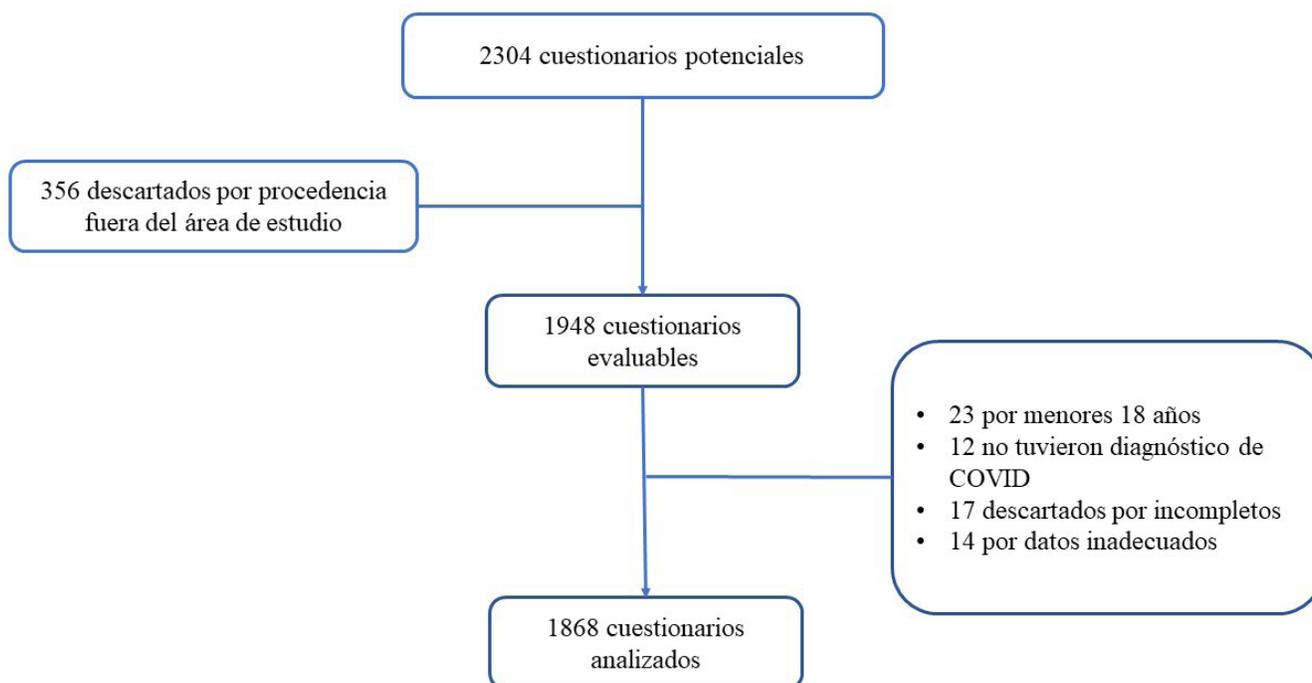
Siguiendo la guía *STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology* (STROBE) para estudios observacionales, se analizaron 1868 cuestionarios que reunían todos los criterios de selección definidos y con datos completos (Figura 1).

Las características demográficas y clínicas se muestran en la Tabla 1. Entre los 1868 individuos incluidos en el análisis, la media de edad fue de $39,4 \pm 13,9$ años. Según la distribución por sexo de los participantes, el 72,8% (1353) fueron de sexo femenino.

COMPARACIÓN SEGÚN SEXO

El promedio de edad en mujeres fue significativamente menor que en hombres ($41,8 \pm 14,7$ años versus $38,6 \pm 13,5$ años; $t = 4,102$, $p < 0,001$). En relación a los síntomas de presentación, las mujeres presentaron mayor prevalencia principalmente de astenia (84,9% versus 80,7%; $\chi^2 = 4,854$, $p = 0,028$), disnea (37,1% versus 32,1%; $\chi^2 = 4,035$, $p = 0,045$), odinofagia (39% versus 30,1%; $\chi^2 = 14,088$, $p < 0,001$), dorsalgia (51,4% versus 44,2%; $\chi^2 = 7,476$, $p = 0,006$), artralgias (39,9% versus 33,9%; $\chi^2 = 5,667$, $p = 0,017$), cefalea (63,7% versus 52,6%; $\chi^2 = 18,982$, $p < 0,001$),

Figura 1. Diagrama de flujo de participantes.



Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

anosmia (67,3% versus 58,0%; $\chi^2 = 14,074$, $p < 0,001$), dolor torácico (26,3% versus 19,9%; $\chi^2 = 8,068$, $p = 0,005$), rinitis/congestión nasal (45,1% versus 34,3%; $\chi^2 = 17,586$, $p < 0,001$), náuseas (15,4% versus 8%; $\chi^2 = 17,336$, $p < 0,001$), vómitos (8,1% versus 4,4%; $\chi^2 = 7,780$, $p = 0,005$), diarrea (25,9% versus 21,3%; $\chi^2 = 4,0089$, $p = 0,043$), mareos (15,4% versus 11,0%, $\chi^2 = 5,871$, $p = 0,015$), falta de concentración/memoria (29,7% versus 20,1%; $\chi^2 = 17,047$, $p < 0,001$) y menor necesidad de internación (6,4% versus 12,5%; $\chi^2 = 20,875$, $p < 0,001$).

En tanto, los hombres mostraron significativamente más prevalencia de fiebre (64,9% versus 51,1%; $\chi^2 = 28,434$, $p < 0,001$) y diagnóstico de neumonía (23,5% versus 13,4%; $\chi^2 = 27,780$, $p < 0,001$). La medicación más utilizada en ambos grupos fue paracetamol, aunque en la comparación por sexo fue significativamente mayor en mujeres (67,7% versus 61,4%; $\chi^2 = 6,571$, $p = 0,010$). No se encontró diferencia significativa en estado de vacunación en mujeres y hombres. Finalmente, en relación al lugar posible de contagio, para el total de encuestados los más frecuentes fueron familia conviviente, lugar o ámbito desconocido, reunión en espacio cerrado y trabajo. La comparación por sexo muestra que el lugar de trabajo fue mencionado en mayor proporción por hombres (22,9% versus 14,0%; $\chi^2 = 42,455$, $p < 0,001$) y familia conviviente en mayor proporción por mujeres (37,3% versus 27,3%; $\chi^2 = 42,455$, $p < 0,001$).

COMPARACIÓN SEGÚN EDAD

Se observó mayor proporción de mujeres en todos los grupos etarios y particularmente en los menores de 65 años (de 18 a 29 años: 76,5%; de 30 a 64 años: 71,9% y mayores 65 años: 59,8%). La comorbilidad más frecuente en mayores de 65 años fue la hipertensión arterial (57,3%) y en siguiente término diabetes (14,6%), enfermedades autoinmunes (14,6%) y cáncer (8,5%). Estas patologías fueron de baja prevalencia en menores de 65 años. Los más jóvenes, en comparación con los otros grupos de edad, mostraron mayor proporción de tabaquismo (16,1%) y de realización de actividad física (63,2%).

Respecto a los síntomas de presentación, comparativamente para el grupo de 18 a 29 años los síntomas de presentación más prevalentes fueron cefalea (69,4%), dorsalgia (50,7%), anosmia (69,1%), ageusia (60,2%), odinofagia (45%) y rinitis/congestión nasal (46,9%). En el grupo de 30 a 64 años se observó mayor prevalencia de dorsalgia (50,2%), mialgias (55,8%), artralgias (41%), falta de concentración/memoria (28,3%). En comparación con los grupos de menor edad, para los mayores de 65 años fueron más frecuentes artralgias (41,5%) y sudoración (34,1%) (Figura 2). Síntomas como astenia y fiebre afectaron a todos los grupos de edad, sin diferencias en su prevalencia. El diagnóstico de neumonía fue más prevalente en los grupos de mayor edad (3,8% versus 20,0% versus 31,70%; $\chi^2 = 88,238$, $p < 0,001$).

El requerimiento de internación fue más frecuente en los mayores de 65 años, al igual que la necesidad de asistencia respiratoria

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes (n = 1868).

Variable	n (%)	IC 95%
Edad (n = 1751)		
Edad - Media (DE) (rango)	39,4 (13,9) (18 a 89)	38,8 a 40,1
18 a 29	527 (30,1)	28,0 a 32,3
30 a 64	1142 (65,2)	62,9 a 67,5
65 a 79	78 (4,5)	3,5 a 5,5
≥ 80	4 (0,2)	0,1 a 0,6
Género (n = 1858)		
Masculino	502 (27,0)	25,0 a 29,1
Femenino	1353 (72,8)	70,7 a 74,8
Otro	3 (0,2)	0,0 a 0,5
Comorbilidades (n = 1868)		
Hipertensión arterial	218 (11,7)	10,2 a 13,2
Diabetes	73 (3,9)	3,1 a 4,9
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	15 (0,8)	0,5 a 1,3
Insuficiencia cardiaca	28 (1,5)	1,0 a 2,2
Insuficiencia renal crónica	4 (0,2)	0,1 a 0,5
Cáncer	49 (2,6)	1,9 a 3,5
Enfermedad autoinmune ¹	179 (9,6)	8,3 a 11,0
Infarto de miocardio	4 (0,2)	0,1 a 0,5
Accidente vascular cerebral	18 (1,0)	0,6 a 1,5
Tabaquismo (n = 1851)		
Fuma actualmente	237 (12,8)	11,3 a 14,4
Abandono tabáquico hace menos de 1 año ²	75 (4,1)	3,2 a 5,1
Abandono tabáquico hace más de 1 año ³	485 (26,2)	24,2 a 28,3
Nunca fumó	1054 (56,9)	54,6 a 59,2
Otros factores (n = 1868)		
IMC - Media (DE) (rango)	26,7 (5,6) (15,1 to 68,8)	26,4 a 26,9
Realizaban actividad física	1035 (55,4)	53,1 a 57,7
Medicación inmunosupresora previa al contagio ⁴	59 (3,2)	2,4 a 4,1
Diagnóstico realizado por (n = 1868)		
RT-qPCR ⁵	803 (43,0)	40,7 a 45,3
Test rápido (antígeno)	586 (31,4)	29,3 a 33,5
Anticuerpos ⁶	74 (4,0)	3,1 a 4,9
Contacto estrecho	476 (25,5)	23,5 a 27,5
Diagnóstico clínico	142 (7,6)	6,4 a 8,9
Síntomas de presentación (n = 1868)		
Asintomáticos	45 (2,4)	1,8 a 3,2
Astenia	1563 (83,7)	81,9 a 85,3
Fiebre	1025 (54,9)	52,6 a 57,1
Odinofagia	694 (37,2)	35,0 a 39,4
Dorsalgia	922 (49,4)	47,1 a 51,7
Artralgias	715 (38,3)	36,1 a 40,5
Disnea	666 (35,7)	33,5 a 37,9
Cefalea	1135 (60,8)	58,5 a 63,0
Anosmia	1210 (64,8)	62,6 a 66,9
Ageusia	994 (53,2)	50,9 a 55,5
Dolor de pecho	459 (24,6)	22,6 a 26,6
Rinitis/congestión nasal	789 (42,2)	40,0 a 44,5
Tos	1016 (54,4)	52,1 a 56,7
Diarrea	462 (24,7)	22,8 a 26,8
Mareos	266 (14,2)	12,7 a 15,9

(Cont.)

Tabla 1. Cont.

Variable	n (%)	IC 95%
Mialgias	1004 (53,7)	51,5 a 56,0
Vértigo	99 (5,3)	4,3 a 6,4
Hiporexia	598 (32,0)	29,9 a 34,2
Nauseas	252 (13,5)	12,0 a 15,1
Vómitos	134 (7,2)	6,0 a 8,4
Acidez	134 (7,2)	6,0 a 8,4
Sudoración	507 (27,1)	25,1 a 29,2
Falta concentración/memoria	507 (27,1)	25,1 a 29,2
Síndrome clínico (n = 1868)		
Neumonía ⁷	300 (16,1)	14,4 a 17,8
No requirió internación	1530 (91,9)	90,5 a 93,2
Sala general con oxígeno	103 (6,2)	5,1 a 7,5
Terapia intensiva con ARM	31 (1,9)	1,3 a 2,6
Medicamentos prescritos (n = 1868)		
Aspirina	84 (4,5)	3,6 a 5,5
Paracetamol	1232 (66,0)	63,8 a 68,1
Ivermectina	15 (0,8)	0,5 a 1,3
Azitromicina	5 (0,3)	0,1 a 0,6
Dexametasona	20 (1,1)	0,7 a 1,6
Ibuprofeno	127 (6,8)	5,7 a 8,0
Claritromicina	7 (0,4)	0,2 a 0,8
Hidroxiclороquina	0	0
Amoxicilina/clavulánico	1 (0,1)	0,0 a 0,3
Sitio contagio (n = 1868)		
Trabajo	305 (16,3)	14,7 a 18,1
Colegio, facultad	8 (0,4)	0,2 a 0,8
Reunión social, familiar al aire libre	94 (5,0)	4,1 a 6,1
Reunión social, familiar en espacio cerrado	196 (10,5)	9,1 a 12,0
Familia conviviente	642 (34,4)	32,2 a 36,6
Consulta ambulatoria en centro de salud, hospital, consultorio	56 (3,0)	2,3 a 3,9
Internación	4 (0,2)	0,1 a 0,5
Gimnasio, iglesia, comercio, otros ambientes cerrados	83 (4,4)	3,6 a 5,5
Transporte público	18 (1,0)	0,6 a 1,5
Persona no conviviente	12 (0,6)	0,3 a 1,1
Personal de salud	5 (0,3)	0,1 a 0,6
Viaje, vacaciones	19 (1,0)	0,6 a 1,6
Desconocido	426 (22,8)	20,9 a 24,8
Estado vacunación previa al contagio (n = 1859)		
No había recibido vacuna	1462 (78,6)	76,7 a 80,5
Sputnik V 1 dosis	88 (4,7)	3,8 a 5,8
Sputnik V 2 dosis	71 (3,8)	3,0 a 4,8
Sinopharm 1 dosis	67 (3,6)	2,8 a 4,6
Sinopharm 2 dosis	67 (3,6)	2,8 a 4,6
AstraZeneca 1 dosis	86 (4,6)	3,7 a 5,7
AstraZeneca 2 dosis	15 (0,8)	0,5 a 1,3
Johnson & Johnson única dosis	1 (0,1)	0,0 a 0,3
Sinovac	1 (0,1)	0,0 a 0,3
Combinación Sputnik V a Moderna	1 (0,1)	0,0 a 0,3

(Cont.)

Tabla 1. Cont.

Variable	n (%)	IC 95%
DE: desviación estándar. ARM: asistencia respiratoria mecánica. IMC: índice de masa corporal. IC: intervalo de confianza. RT-qPCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa .		
¹ Incluye: lupus, artritis reumatoidea, hipotiroidismo, vasculitis.		
² Se consideró tabaquista.		
³ Se consideró ex tabaquista.		
⁴ Incluyó: corticoides, ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, micofenolato.		
⁵ Siglas en inglés de reacción en cadena de la polimerasa.		
⁶ Hasta marzo de 2021 se consideraron anticuerpos totales, anticuerpos antiSpike y anticuerpos antinucleocápside del SARS-CoV-2; A partir de abril de se consideraron 2021, solo anticuerpos antinucleocápside como indicadores de infección, excluyendo pacientes vacunados con vacuna Sinopharm.		
⁷ Se incluyó como un síndrome constituido por signos y síntomas definido como diagnóstico realizado por profesional médico y validado por radiografía de tórax y/o tomografía de tórax.		

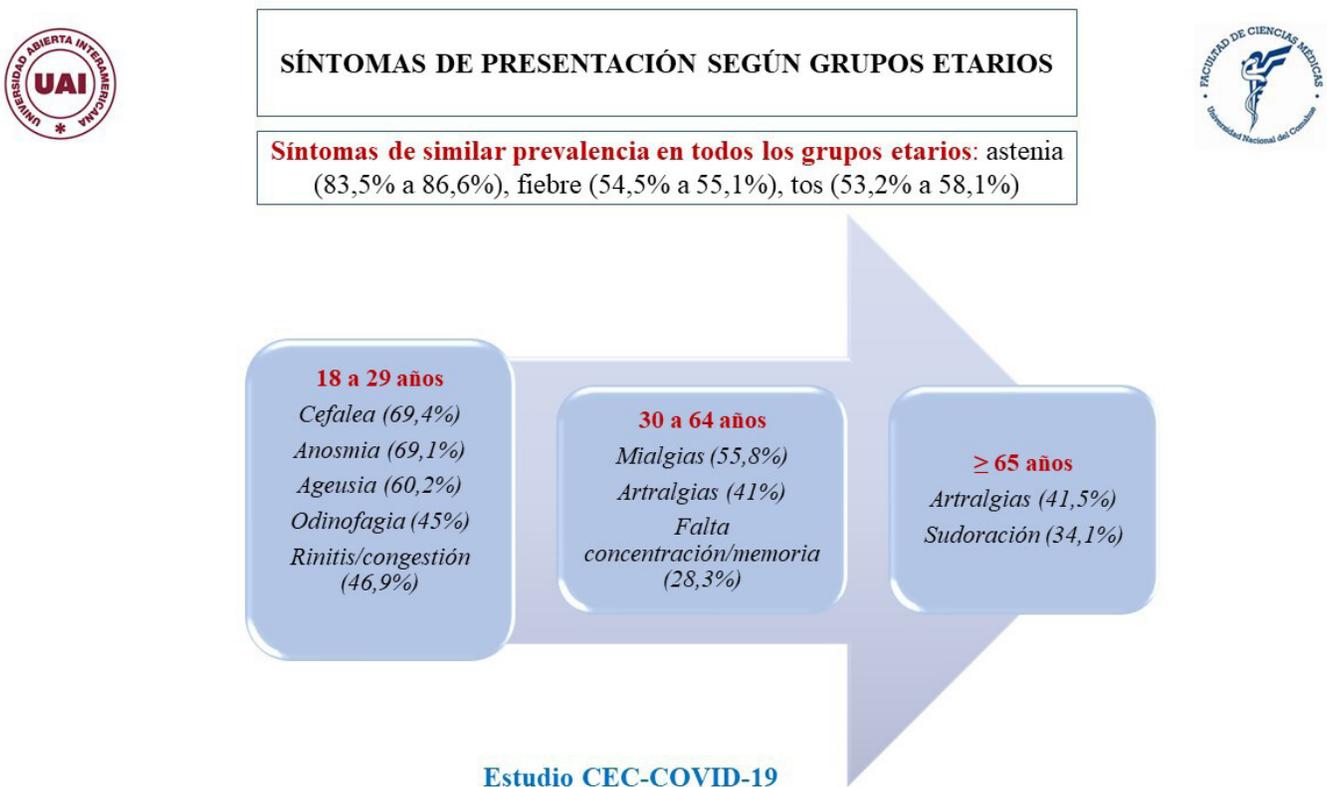
Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

mecánica. El 20,0% de los mayores de 65 años fue internado en sala general con oxígeno y el 4,3% fue internado en terapia intensiva con asistencia respiratoria mecánica. La diferencia por edad es estadísticamente significativa ($\chi^2 = 64,789$, $p < 0,001$).

En la comparación, se encuentra que la aspirina fue más indicada a mayores de 65 años; la diferencia por edad es estadísticamente significativa (2,1% versus 5,3% versus 9,8%; $\chi^2 = 14,067$, $p = 0,001$). En tanto que el grupo de menores de 30 años recibió, comparativamente, más frecuentemente paracetamol (70,4% versus 64,9% versus 61,0%; $\chi^2 = 6,027$, $p = 0,049$).

El contagio en lugar de trabajo fue más frecuente para el grupo de 30 a 64 años y de menor relevancia entre los de 65 años y más (11,2% versus 20,3% versus 3,7%; $\chi^2 = 112,515$, $p < 0,001$). El contagio por familiar conviviente fue más prevalente, comparativamente, en el grupo de 18 a 29 años (38,3% versus 32,7% versus 32,9%; $\chi^2 = 112,515$, $p < 0,001$). Si bien en todos los grupos de edad el mayor porcentaje de participantes no estaba vacunado al momento del contagio, se observaron diferencias estadísticamente significativas por edad. La proporción de no vacunados es menor a mayor edad, lo cual se debe a la

Figura 2. Síntomas de presentación según grupos etarios agrupados por frecuencia.



Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

disponibilidad de vacunas que inicialmente abarcó a adultos mayores (89,3% versus 75,3% versus 61,0%; $\chi^2 = 84,827$, $p < 0,001$) (Tabla 2).

COMPARACIÓN SEGÚN AÑO DE CONTAGIO

Los síntomas más prevalentes en los contagios de 2020 y 2021 fueron astenia, anosmia, cefalea, fiebre y ageusia. Dorsalgia (53,1% versus 47,4%; $\chi^2 = 5,584$, $p = 0,018$), artralgias (43,8% versus 35,3%; $\chi^2 = 12,823$, $p < 0,001$), disnea (39,1% versus 33,8%; $\chi^2 = 5,158$, $p = 0,023$) y mialgias (57,9% versus 51,6%; $\chi^2 = 6,754$, $p = 0,009$), fueron síntomas más prevalentes durante el año 2020 comparado con 2021. En tanto que rinitis/congestión (45,6% versus 36,2%; $\chi^2 = 15,393$, $p < 0,001$) y tos (57,1% versus 49,5%; $\chi^2 = 9,915$, $p = 0,002$) fueron significativamente más prevalentes en los casos de 2021.

No se observó diferencia en relación al diagnóstico de neumonía (15,6% versus 16,3%; $\chi^2 = 0,135$, $p = 0,714$).

PERSISTENCIA DE SÍNTOMAS SEGÚN TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE LA ENFERMEDAD

Se analizó la persistencia de síntomas vinculados a las semanas transcurridas desde la enfermedad, para lo cual se agrupó el tiempo en tres grupos: de 1 a 4 semanas; de 5 a 12 semanas y más de 12 semanas. La mayoría de los pacientes (1539), al momento de completar el cuestionario llevaban más de 12 semanas de haber padecido la enfermedad.

El síntoma persistente más frecuente fue astenia, que mostró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de pacientes entre las semanas 5 y 12 en relación a los otros grupos (41,3% versus 46,9% versus 38,1%; $\chi^2 = 7,483$, $p = 0,024$). En pacientes con más de 12 semanas de diagnosticada la enfermedad, los síntomas persistentes más frecuentes, además de la astenia, fueron: falta de concentración/memoria (26,8%), trastornos del sueño (24,3%), algún trastorno en el olfato (23,5%) y ansiedad (21,2%).

La comparación por tiempo transcurrido mostró que los siguientes síntomas mostraron menor prevalencia a medida que se alejan de la fecha de diagnóstico de enfermedad: ageusia/disgeusia (28,3% versus 20,9% versus 15,6%; $\chi^2 = 9,205$, $p = 0,010$) y dolor de pecho (13,0% versus 10,3% versus 6,6%; $\chi^2 = 7,032$, $p = 0,030$). En tanto que se observa la situación inversa en relación a caída de cabello, que mostró mayor prevalencia (4,3% versus 11,0% versus 18,6%; $\chi^2 = 15,017$, $p = 0,001$) (Tabla 3).

DISCUSIÓN

Los objetivos del estudio fueron determinar las características epidemiológicas y clínicas de sobrevivientes a infección por SARS-CoV-2 en una región de Argentina, y determinar las diferencias entre género, grupos etarios, año de contagio, tiempo de evolución desde el diagnóstico. De esta manera, se

busca poder caracterizar el patrón de presentación y evolución de la enfermedad COVID-19. Aunque las características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes están bien descritas a la fecha, no existe ningún estudio clínico que describa las mismas en Argentina en pacientes con COVID-19 leve a moderado. Es importante aportar herramientas de cada región, ya que se han observado diferencias en la forma de presentación dependiendo de la región, estado, país o continente [9,26]. La mayoría de la información sobre las características clínicas de presentación proviene de publicaciones de China, donde la fiebre (87 a 98,6%) y la tos seca (59,4 a 67,7%) fueron los síntomas más fuertemente asociados a la enfermedad [27,28].

El estudio mostró que la edad promedio fue similar a publicaciones de poblaciones de Europa de pacientes atendidos en centros ambulatorios ($39,17 \pm 12,09$ años) [16] y menor que en poblaciones ambulatorias del estado de Michigan, Estados Unidos, donde la edad promedio fue $49,3 \pm 15,7$ años [29], así como también en la ciudad de Nueva York ($58,0 \pm 17,2$ años) [30]. Ciertamente, las diferencias más notorias están en referencia a aquellos que requirieron internación, donde prevalecieron edades mayores a 60 años [31–33]. Asumiendo que las comorbilidades no eran coexistentes en un mismo paciente, alrededor del 30% presentaba alguna de las asociadas a peor pronóstico, siendo la hipertensión arterial la más frecuentemente encontrada (11,7%), principalmente en hombres.

Los síntomas de presentación difieren de los reportados en otros continentes o países. Por ejemplo en este estudio, los más frecuentes fueron astenia fue 83,6% (Australia 7%), anosmia 64,8% (Europa 47%; China 5%, Asia 12%), cefalea 60,8% y fiebre 54,9% (China 76%; Europa 56%) [9,26]. Cuando se analiza por edad, se observa que algunos síntomas de presentación fueron más prevalentes en los grupos etarios jóvenes como cefalea, anosmia y ageusia, que superan las prevalencias que alcanzaron los grupos etarios intermedios. En este último se destacaron las mialgias, artralgias y falta de concentración/memoria. Finalmente, en los mayores de 65 años se observaron como más frecuentes las artralgias (42%) y sudoración (33,3%). Así, en grupos etarios jóvenes un primer patrón de presentación más prevalente fue la afectación del sistema nervioso central, mientras que en los adultos fueron los síntomas sistémicos, sugiriendo quizá, que el tropismo del virus puede variar dependiendo el grupo etario.

La comparación por sexo mostró que las mujeres tuvieron significativa mayor prevalencia de síntomas que orientan a la afectación del sistema nervioso central (anosmia, cefalea, falta de concentración/memoria), en menor medida síntomas de afectación de vías aéreas superiores (rinitis/congestión nasal) y requirieron menor necesidad de internación (6,4%). En tanto que los hombres tuvieron mayor prevalencia de fiebre (64,9%) y requirieron más internación (12,5%). Estos hallazgos se asemejan a los publicados por Chen J *et al.*, donde la fiebre fue un síntoma más frecuente en varones y las náuseas en mujeres [34]. Las características clínicas mencionadas pueden dar un marco de presentación de la enfermedad más adecuado a nuestra región.

Tabla 2. Características demográficas y clínicas de los pacientes por edad.

Variable	18 a 29 años n (%)	30 a 64 años n (%)	≥ 65 años n (%)	p
Edad (n = 1751)				
Edad - Media (DE) (rango)	23,6 (3,0) (18 a 29)	44,5 (9,2) (30 a 64)	69,6 (4,8) (65 a 89)	
Género (n = 1858)				
Masculino	123 (23,5)	320 (28,1)	33 (40,2)	
Femenino	400 (76,5)	819 (71,9)	49 (59,8)	
Comorbilidades (n = 1868)				
Hipertensión arterial	7 (1,3)	137 (12,0)	47 (57,3)	$\chi^2 = 232,891$; $p < 0,001$
Diabetes	5 (0,9)	44 (3,9)	12 (14,6)	$\chi^2 = 40,856$; $p < 0,001$
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1 (0,2)	10 (0,9)	3 (3,7)	$\chi^2 = 11,005$; $p = 0,004$
Insuficiencia cardíaca	5 (0,9)	19 (1,7)	3 (3,7)	$\chi^2 = 3,753$; $p = 0,153$
Insuficiencia renal crónica	1 (0,2)	2 (0,2)	1 (1,2)	$\chi^2 = 3,711$; $p = 0,156$
Cáncer	5 (0,9)	36 (3,2)	7 (8,5)	$\chi^2 = 17,405$; $p < 0,001$
Enfermedad autoinmune ¹	19 (3,6)	127 (11,1)	12 (14,6)	$\chi^2 = 28,110$; $p < 0,001$
Infarto de miocardio	0	2 (0,2)	1 (1,2)	$\chi^2 = 6,173$; $p = 0,046$
Accidente vascular cerebral	0	14 (1,2)	3 (3,7)	$\chi^2 = 12,100$; $p = 0,002$
Tabaquismo (n = 1851)				
Fuma actualmente	84 (16,1)	136 (12,0)	5 (6,1)	$\chi^2 = 144,929$; $p < 0,01$
Abandono tabáquico hace menos de 1 año	22 (4,2)	48 (4,2)	2 (2,4)	
Abandono tabáquico hace más de 1 año	51 (9,8)	346 (30,5)	52 (63,4)	
Nunca fumó	365 (69,9)	605 (53,3)	23 (28,0)	
Otros factores (n = 1868)				
Realizaban actividad física	333 (63,2)	591 (51,8)	44 (53,7)	$\chi^2 = 19,170$; $p < 0,001$
Medicación inmunosupresora previa al contagio	8 (1,5)	38 (3,3)	5 (6,1)	$\chi^2 = 7,261$; $p = 0,027$
Diagnóstico realizado por (n = 1868)				
RT-qPCR	199 (37,8)	515 (45,1)	39 (47,6)	$\chi^2 = 8,645$; $p = 0,013$
Test rápido (antígeno)	156 (29,6)	358 (31,3)	29 (35,4)	$\chi^2 = 1,277$; $p = 0,528$
Anticuerpos	19 (3,6)	48 (4,2)	2 (2,4)	$\chi^2 = 0,853$; $p = 0,653$
Contacto estrecho	188 (35,7)	256 (22,4)	14 (17,1)	$\chi^2 = 36,485$; $p < 0,001$
Diagnóstico clínico	39 (7,4)	84 (7,4)	8 (9,8)	$\chi^2 = 0,644$; $p = 0,725$
Síntomas de presentación (n = 1868)				
Asintomáticos	12 (2,3)	25 (2,2)	4 (4,9)	$\chi^2 = 2,433$; $p = 0,296$
Astenia	444 (84,3)	953 (83,5)	71 (86,6)	$\chi^2 = 0,650$; $p = 0,723$
Fiebre	287 (54,5)	629 (55,1)	45 (54,9)	$\chi^2 = 0,056$; $p = 0,972$
Odinofagia	240 (45,5)	397 (34,8)	22 (26,8)	$\chi^2 = 22,124$; $p < 0,001$
Dorsalgia	267 (50,7)	573 (50,2)	22 (26,8)	$\chi^2 = 17,305$; $p < 0,001$
Artralgias	172 (32,6)	468 (41)	34 (41,5)	$\chi^2 = 10,923$; $p = 0,004$
Disnea	176 (33,4)	425 (37,2)	30 (36,6)	$\chi^2 = 2,293$; $p = 0,318$
Cefalea	366 (69,4)	677 (59,3)	36 (43,9)	$\chi^2 = 27,185$; $p < 0,001$
Anosmia	364 (69,1)	746 (65,3)	34 (41,5)	$\chi^2 = 23,878$; $p < 0,001$
Ageusia	317 (60,2)	597 (52,3)	28 (34,1)	$\chi^2 = 22,363$; $p < 0,001$
Dolor de pecho	140 (26,6)	287 (25,1)	10 (12,2)	$\chi^2 = 7,877$; $p = 0,019$
Rinitis/congestión nasal	247 (46,9)	478 (41,9)	24 (29,3)	$\chi^2 = 10,114$; $p = 0,006$
Tos	306 (58,1)	607 (53,2)	45 (54,9)	$\chi^2 = 3,513$; $p = 0,173$
Diarrea	133 (25,2)	279 (24,4)	18 (22,0)	$\chi^2 = 0,442$; $p = 0,802$
Mareos	85 (16,1)	162 (14,2)	5 (6,1)	$\chi^2 = 5,909$; $p = 0,052$
Mialgias	270 (51,2)	637 (55,8)	41 (50,0)	$\chi^2 = 3,595$; $p = 0,166$
Vértigo	22 (4,2)	66 (5,8)	4 (4,9)	$\chi^2 = 1,890$; $p = 0,389$
Hiporexia	175 (33,2)	362 (31,7)	27 (32,9)	$\chi^2 = 0,396$; $p = 0,820$

(Cont.)

Tabla 2. Cont.

Variable	18 a 29 años n (%)	30 a 64 años n (%)	≥ 65 años n (%)	p
Nauseas	75 (14,2)	157 (13,7)	6 (7,3)	$\chi^2 = 2,956$; p = 0,228
Vómitos	35 (6,6)	87 (7,6)	1 (1,2)	$\chi^2 = 4,966$; p = 0,084
Acidez	31 (5,9)	85 (7,4)	6 (7,3)	$\chi^2 = 1,371$; p = 0,504
Sudoración	129 (24,5)	318 (27,8)	28 (34,1)	$\chi^2 = 4,213$; p = 0,122
Falta concentración/memoria	136 (25,8)	323 (28,3)	19 (23,2)	$\chi^2 = 1,854$; p = 0,396
Síndrome clínico (n = 1868)				
Neumonía	20 (3,8)	228 (20,0)	26 (31,7)	$\chi^2 = 88,238$; p < 0,001
No requirió internación	483 (99,0)	902 (89,8)	53 (75,7)	$\chi^2 = 64,789$; p < 0,001
Sala general con oxígeno	3 (0,6)	81 (8,1)	14 (20,0)	
Terapia intensiva con ARM	2 (0,4)	21 (2,1)	3 (4,3)	
Medicamentos prescritos (n = 1868)				
Aspirina	11 (2,1)	61 (5,3)	8 (9,8)	$\chi^2 = 14,067$; p = 0,001
Paracetamol	371 (70,4)	741 (64,9)	50 (61,0)	$\chi^2 = 6,027$; p = 0,049
Ivermectina	4 (0,8)	5 (0,4)	3 (3,7)	$\chi^2 = 11,720$; p = 0,003
Azitromicina	2 (0,4)	2 (0,2)	0	$\chi^2 = 0,858$; p = 0,651
Dexametasona	2 (0,4)	17 (1,5)	0	$\chi^2 = 5,076$; p = 0,079
Ibuprofeno	30 (5,7)	84 (7,4)	3 (3,7)	$\chi^2 = 2,860$; p = 0,239
Claritromicina	0	7 (0,6)	0	$\chi^2 = 3,748$; p = 0,154
Hidroxiclороquina	0	0	0	-
Amoxicilina/clavulánico	1 (0,2)	5 (0,4)	0	$\chi^2 = 0,946$; p = 0,623
Sitio contagio (n = 1868)				
Trabajo	59 (11,2)	232 (20,3)	3 (3,7)	$\chi^2 = 112,515$; p < 0,001
Colegio, facultad	1 (0,2)	5 (0,4)	0	
Reunión social, familiar al aire libre	44 (8,3)	42 (3,7)	4 (4,9)	
Reunión social, familiar en espacio cerrado	72 (13,7)	104 (9,1)	8 (9,8)	
Familia conviviente	202 (38,3)	373 (32,7)	27 (32,9)	
Consulta ambulatoria en centro de salud, hospital, consultorio	14 (2,7)	32 (2,8)	6 (7,3)	
Internación	0	1 (0,1)	2 (2,4)	
Gimnasio, iglesia, comercio, otros ambientes cerrados	30 (5,7)	43 (3,8)	6 (7,3)	
Transporte público	8 (1,5)	10 (0,9)	0	
Persona no conviviente	5 (0,9)	6 (0,5)	1 (1,2)	
Personal de salud	2 (0,4)	2 (0,2)	0	
Viaje, vacaciones	8 (1,5)	10 (0,9)	0	
Desconocido	82 (15,6)	282 (24,7)	25 (30,5)	
Estado vacunación previa al contagio (n = 1859)				
No había recibido vacuna	469 (89,3)	856 (75,3)	50 (61,0)	$\chi^2 = 84,827$; p < 0,001
Sputnik V 1 dosis	15 (2,9)	55 (4,8)	11 (13,4)	
Sputnik V 2 dosis	7 (1,3)	53 (4,7)	9 (11,0)	
Sinopharm 1 dosis	17 (3,2)	42 (3,7)	4 (4,9)	
Sinopharm 2 dosis	6 (1,1)	50 (4,4)	4 (4,9)	
AstraZeneca 1 dosis	7 (1,3)	68 (6,0)	3 (3,7)	
AstraZeneca 2 dosis	3 (0,6)	11 (1,0)	1 (1,2)	
Johnson & Johnson única dosis	1 (0,2)	0	0	
Sinovac	0	1 (0,1)	0	
Combinación Sputnik V a Moderna	0	1 (0,1)	0	

DE: desviación estándar. ARM: asistencia respiratoria mecánica. RT-qPCR: Test de Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa.

¹Incluye: lupus, artritis reumatoidea, hipotiroidismo, vasculitis.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

Tabla 3 . Persistencia de síntomas según semanas transcurridas desde la enfermedad.

Variable	1 a 4 semanas n (%)	5 a 12 semanas n (%)	> 12 semanas n (%)	p
Edad (n = 1751)				
Edad - media (DE) (rango)	39,5 (12,4) (20 a 66)	39,6 (14,0) (18 a 78)	39,4 (14,0) (18 a 89)	
18 a 29	10 (23,3)	77 (29,8)	438 (30,4)	
30 a 64	32 (74,4)	166 (64,3)	939 (65,1)	
≥ 65	1 (2,3)	15 (5,8)	66 (4,6)	
Género (n = 1858)				
Masculino	15 (32,6)	71 (26,5)	415 (27,1)	
Femenino	31 (67,4)	197 (73,5)	1117 (72,9)	
Síntomas persistentes (n = 1868)				
Astenia	19 (41,3)	128 (46,9)	587 (38,1)	$\chi^2 = 7,483$; p = 0,024
Fiebre	2 (4,3)	1 (0,4)	7 (0,5)	$\chi^2 = 12,822$; p = 0,002
Odinofagia	2 (4,3)	20 (7,3)	121 (7,9)	$\chi^2 = 0,838$; p = 0,658
Dorsalgia	8 (17,4)	49 (17,9)	224 (14,6)	$\chi^2 = 2,269$; p = 0,322
Artralgias	6 (13,0)	54 (19,8)	231 (15,0)	$\chi^2 = 4,240$; p = 0,120
Disnea	5 (10,9)	46 (16,8)	229 (14,9)	$\chi^2 = 1,353$; p = 0,508
Cefalea	15 (32,6)	52 (19,0)	303 (19,7)	$\chi^2 = 4,826$; p = 0,090
Anosmia/disosmia	10 (21,7)	78 (28,6)	361 (23,5)	$\chi^2 = 3,461$; p = 0,177
Ageusia/disgeusia	13 (28,3)	57 (20,9)	240 (15,6)	$\chi^2 = 9,205$; p = 0,010
Dolor de pecho	6 (13,0)	28 (10,3)	101 (6,6)	$\chi^2 = 7,032$; p = 0,030
Rinitis/congestión nasal	1 (2,2)	12 (4,4)	22 (1,4)	$\chi^2 = 11,059$; p = 0,004
Tos	2 (4,3)	9 (3,3)	26 (1,7)	$\chi^2 = 4,411$; p = 0,110
Diarrea	1 (2,2)	14 (5,1)	52 (3,4)	$\chi^2 = 2,320$; p = 0,314
Mareos	2 (4,3)	17 (6,2)	74 (4,8)	$\chi^2 = 1,025$; p = 0,599
Mialgias	7 (15,2)	52 (19,0)	232 (15,1)	$\chi^2 = 2,778$; p = 0,249
Vértigo	0	1 (0,4)	10 (0,6)	$\chi^2 = 0,598$; p = 0,742
Hiporexia	2 (4,3)	8 (2,9)	35 (2,3)	$\chi^2 = 1,163$; p = 0,559
Náuseas	0	1 (0,4)	5 (0,3)	$\chi^2 = 0,165$; p = 0,921
Vómitos	0	1 (0,4)	1 (0,1)	$\chi^2 = 2,009$; p = 0,486
Acidez	3 (6,5)	15 (5,5)	89 (5,8)	$\chi^2 = 0,086$; p = 0,958
Sudoración	0	4 (1,5)	11 (0,7)	$\chi^2 = 2,015$; p = 0,365
Falta concentración/memoria	10 (21,7)	59 (21,6)	413 (26,8)	$\chi^2 = 3,727$; p = 0,155
Ansiedad	5 (10,9)	53 (19,4)	326 (21,2)	$\chi^2 = 3,204$; p = 0,201
Caída de cabello	2 (4,3)	30 (11,0)	287 (18,6)	$\chi^2 = 15,017$; p = 0,001
Disfonía	5 (10,9)	27 (9,9)	124 (8,1)	$\chi^2 = 1,388$; p = 0,500
Boca seca	7 (15,2)	35 (12,8)	165 (10,7)	$\chi^2 = 1,824$; p = 0,402
Acufenos	0	1 (0,4)	9 (0,6)	$\chi^2 = 0,462$; p = 0,794
Problemas de sueño	9 (19,6)	78 (28,6)	374 (24,3)	$\chi^2 = 2,962$; p = 0,227
Dolor de ovarios	0	3 (1,1)	11 (0,7)	$\chi^2 = 0,816$; p = 0,665
Dolor testicular	0	0	2 (0,1)	$\chi^2 = 0,415$; p = 0,813
Trastornos menstruales	0	8 (2,9)	22 (1,4)	$\chi^2 = 4,062$; p = 0,131
Palpitaciones/Taquicardia	0	1 (0,4)	4 (0,3)	$\chi^2 = 0,225$; p = 0,894
Deterioro visual	1 (2,2)	7 (2,6)	49 (3,2)	$\chi^2 = 0,426$; p = 0,808
Ojos secos	4 (8,7)	9 (3,3)	30 (1,9)	$\chi^2 = 10,358$; p = 0,006

DE: desviación estándar.

Fuente: preparado por los autores a partir de los resultados del estudio.

En relación al año de contagio, durante 2020 los síntomas de presentación significativamente más prevalentes, en comparación con los de 2021, fueron la dorsalgia (53,1%), artralgias (43,8%) y mialgias (57,9%); mientras que la rinitis/congestión (45,6%) y la tos (57,1%) lo fueron en 2021. Esta diferencia

probablemente sea explicada por la variante o variantes dominantes en los períodos de tiempo mencionados. En el año 2020, en Argentina como en el resto del mundo, la variante dominante era la cepa original α [35]. Mientras que, en 2021 las variantes dominantes eran γ , λ y finalmente δ [36]. Como lo

muestra la publicación de Zhenkui Hu *et al.*, los individuos infectados con la variante δ (B.1.617.2) presentaron significativamente menor prevalencia de síntomas respiratorios y sistémicos, en comparación con la cepa original [37].

La caracterización en este estudio de la enfermedad COVID-19 mostró algunos hallazgos que pueden orientar al médico primario a la diferenciación con la influenza en un futuro. Por ejemplo, la influenza muestra mayor prevalencia de fiebre alta, tos y expectoración y, en menor grado astenia [38,39]. En tanto, en los hallazgos de esta población muestra que en todos los grupos etarios predomina astenia, anosmia, cefalea y fiebre, y no los síntomas respiratorios.

Se observó que aquellos que al momento de completar el cuestionario llevaban más de 12 semanas del diagnóstico de la enfermedad, referían aún padecer síntomas como astenia (38,1%), dorsalgia (14,6%), artralgias (15%), cefalea (19%), algún trastorno en el olfato (23,6%), en el gusto (15,6%), mialgias (15,1%), falta de concentración/memoria (21,2%), ansiedad (21,2%) y trastornos del sueño (24,3%). Por otra parte, existe una variabilidad considerable en cuanto a la prevalencia de síntomas luego de la enfermedad, debido a que la mayoría de las publicaciones definen el COVID-19 a partir de cuatro semanas de recuperado el paciente, otras a partir de las 12 semanas; siendo la mayoría basadas en cohortes de pacientes externados [40,41].

Probablemente los síntomas considerados relevantes no solo tengan una duración mayor a tres meses, sino que se acompañen de otros síntomas de menor relevancia y más prolongados [42]. Así lo publicó Davis HE *et al.*, como resultado de un estudio en el que se realizó una encuesta distribuida a través de redes sociales como Facebook y Twitter, los autores analizaron las respuestas de 3762 participantes y encontraron más de 66 síntomas que involucraban distintos órganos o sistemas y con una duración superior a los seis meses (uno de los que mencionan como muy frecuente en todos los grupos etarios es el trastorno cognitivo o de memoria, que afectó entre el 55 y 60% de los participantes) [43]. En el estudio de la cohorte seguida por Blomberg B *et al.*, encontraron que los 247 pacientes aislados en domicilios y con enfermedad leve, desarrollaron síntomas persistentes más allá de los seis meses. De estos, el 52 % (32/61) de los adultos jóvenes de 16 a 30 años de edad, presentaron la pérdida del gusto y/u olfato (28 %, 17/61), astenia (21 %, 13/61), disnea (13%, 8/61), problemas de concentración (13%, 8/61) y problemas de memoria (11%, 7/61). Síntomas como trastornos del estado de ánimo (26%), astenia (80%) y deterioro cognitivo percibido (45%), tuvieron impacto negativo en la reanudación de las actividades laborales [44]. Cabe mencionar que la presencia de COVID prolongado no es atribuible solamente a un grupo etario determinado [45]. Así, esta nueva enfermedad, que la denominamos COVID prolongado o persistente, nos plantea un nuevo escenario en la atención primaria, el cual tenemos que incorporar asumiendo la diversidad clínica evolutiva.

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones. En primer lugar, todos los datos recabados son auto reportados y las

preguntas sobre las comorbilidades se simplificaron para facilitar la notificación a gran escala. Tanto los síntomas como los resultados de diagnóstico pueden estar sujetos a sesgo de notificación y el sesgo de la temporalidad puede ser relevante. Segundo, el muestreo que utiliza una difusión en su mayoría a través de redes sociales, subrepresentará a las personas sin dispositivos adecuados o que no son usuarios de redes sociales (incluidos sobre todo los participantes adultos mayores), y es probable que subrepresenta a los pacientes gravemente afectados por la enfermedad. Tercero, si bien todos los participantes realizaron una consulta en un servicio de salud (se realizaron el test diagnóstico porque presentaron síntomas, estuvieron en contacto con personas COVID-19 positivas, eran trabajadores de la salud o habían tenido otra circunstancia que los ponía en situación de riesgo de contagio), la participación en el estudio puede tener el sesgo participación, también se conoce como sesgo de autoselección, en el que los encuestados que poseen características específicas están más dispuestos a participar en la investigación que otros. Cuarto, los resultados se deben tomar con cautela debido a que no se pudo controlar el factor de no respuesta como sesgo, debido a la modalidad de difusión de la encuesta (aquellas encuestas que fueron contestadas a través del link de las redes sociales mencionadas, solamente se tiene el porcentaje de no respuesta en las 132 que fueron contestadas por teléfono o email (porcentaje de no respuesta 2%). Quinto, el sesgo del auto reporte del peso y talla (para cálculo del índice de masa corporal) en relación a los parámetros medidos. No obstante, según los estudios publicados, el sesgo se basa sobre todo en la subestimación por sobre la sobrestimación [46] [47], por lo cual los resultados en este estudio, pueden mostrar una subestimación del número de obesos. Por último, el tipo de muestreo no permitiría una validación externa robusta.

CONCLUSIONES

La población estudiada muestra que a cualquier edad, los síntomas de presentación más frecuentes fueron astenia, cefalea, anosmia, ageusia, mialgias y fiebre en más de la mitad de la población de estudio. En el grupo etario entre 30 y 64 años (el más numeroso y en su mayoría mujeres), los síntomas más frecuentes fueron mialgias, artralgias y falta de concentración/memoria. Esto puede delimitar un patrón de presentación en nuestra región que pueda contribuir a la identificación y enfoque precoz.

Por último, y no por ello menos importante, es que más de las tres cuartas partes de los pacientes luego de las 12 semanas del diagnóstico continuaron presentando algún tipo de síntoma, siendo los más prevalentes astenia, anosmia y falta de concentración/memoria. Esto plantea un nuevo escenario o una nueva enfermedad, que requerirá de futuras investigaciones para conocer y dar respuesta a este desafío.

Notas

Autoría

Todos los autores, PAO, AGM, JLS, y AF realizaron contribuciones sustanciales en el diseño, relevamiento de datos, análisis e interpretación de los mismos, así como, la redacción y revisión para quedar en un todo de acuerdo con los contenidos del trabajo.

Agradecimientos

Estudiantes colaboradores:

Ana Belén Rojas Ripari, Alejandro Hansen y Julieta Olavegogeoascoechea (Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Abierta Interamericana, Avenida San Juan 951, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina); Valentina Meichtry y Justina Larronde (Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Av Luis Toschi y Arrayanes, Cipolletti. Río Negro, Argentina). Prof. Miguel A. Vera (Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Av Luis Toschi y Arrayanes, Cipolletti. Río Negro, Argentina), Porf. Laura Labate y Prof. María I. Brusca (Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Abierta Interamericana, Avenida San Juan 951, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina) por su colaboración en la logística del estudio.

Conflictos de intereses

Ningún autor tiene conflicto de intereses con los contenidos del estudio.

Financiamiento

No hubo financiamiento para este trabajo.

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Comahue (ID: Resolución #110/21, 24 agosto 2021), por la Comisión de Ética y Evaluación de Proyectos Investigativos en Salud Humana de la provincia de Río Negro, (ID: Resolución 6301/21, 03 septiembre 2021) y por el Comité de Ética para la Investigación Científica y Tecnológica de la Universidad Abierta Interamericana (ID: Dictamen #0-1075, 27 septiembre 2021).

Declaración de acceso a datos

Los datos se encuentran disponibles en caso de solicitud formal. Material suplementario disponible en: https://drive.google.com/file/d/1CUCna7yaW7jpP1_USfudphfS4yGxNQ6m/view?usp=sharing

Origen y arbitraje

No solicitado. Con revisión por pares externa, a doble ciego, por cinco pares revisores.

Idioma del envío

Español.

Referencias

- Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. *Microbiology*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
- Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91: 264–266. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.009>
- Chang D, Lin M, Wei L, Xie L, Zhu G, Dela Cruz CS, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Novel Coronavirus Infections Involving 13 Patients Outside Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323: 1092–1093. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1623>
- Paho.org. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. 2020. <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia>
- Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). Our World in Data. 2020. <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- Argentina.gob.ar. Noticias. 2020. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/>
- Tsai PH, Lai WY, Lin YY, Luo YH, Lin YT, Chen HK, et al. Clinical manifestation and disease progression in COVID-19 infection. *J Chin Med Assoc*. 2021;84: 3–8. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000463>
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395: 497–506. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Singhavi H, Pai A, Mair M, Singhavi J, Gandhi P, Baker A, et al. SARS-Cov2: a meta-analysis of symptom distribution by continent in 7310 adult COVID-19 infected patients. *Virusdisease*. 2021;32: 400–409. <https://doi.org/10.1007/s13337-021-00699-y>
- Mallapaty S. Where did Omicron come from? Three key theories. *Nature*. 2022;602: 26–28. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00215-2>
- Yang R, Gui X, Xiong Y. Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.10182>
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323: 2052–2059. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
- Paranjpe I, Russak AJ, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A, et al. Clinical Characteristics of Hospitalized Covid-19 Patients in New York City. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.19.20062117>
- Fried MW, Crawford JM, Mospan AR, Watkins SE, Munoz B, Zink RC, et al. Patient Characteristics and Outcomes of 11 721 Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Hospitalized Across the United States. *Clin Infect Dis*. 2021;72: e558–e565. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1268> <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1268>
- Vena A, Giacobbe DR, Di Biagio A, Mikulska M, Taramasso L, De Maria A, et al. Clinical characteristics, management and in-hospital mortality of patients with coronavirus disease 2019 in Genoa, Italy. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26: 1537–1544. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.049>

16. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med.* 2020;288: 335–344. <https://doi.org/10.1111/joim.13089>
17. Castro HM, Canale HL, Ferreyro BL, Prieto MA, Massimino BE, Funtowicz G, et al. Características clínicas de la enfermedad por Coronavirus 2019 en un centro de Argentina. Cohorte retrospectiva. *Medicina (B Aires).* 2020;80: 35–43. http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802020001000035&lng=es
18. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
19. Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, Cajander S, Shankar-Hari M, Lachmann G, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021;9: 622–642. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00218-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00218-6)
20. Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci.* 2020;41: 1667–1671. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04486-3>
21. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, Kostov B, Moragas Moreno A, Mestres J, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18. <https://doi.org/10.3390/ijerph18084350>
22. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses.* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/v13040700>
23. Doykov I, Hällqvist J, Gilmour KC, Grandjean L, Mills K, Heywood WE. “The long tail of Covid-19” - The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res.* 2020;9: 1349. <https://doi.org/10.12688/f1000research.27287.2>
24. Fan BE, Umapathi T, Chua K, Chia YW, Wong SW, Tan GWL, et al. Delayed catastrophic thrombotic events in young and asymptomatic post COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51: 971–977. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02332-z>
25. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324: 603–5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
26. Zhou Y, Fan H. Clinical Characteristics and Outcomes among Patients with Covid-19 in Different Regions of the World. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;30: S11–S15. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2021.01.S11>
27. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382: 1708–1720. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323: 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
29. Halalau A, Odish F, Imam Z, Sharrak A, Brickner E, Lee PB, et al. Epidemiology, Clinical Characteristics, and Outcomes of a Large Cohort of COVID-19 Outpatients in Michigan. *Int J Gen Med.* 2021;14: 1555–1563. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S305295>
30. Rojanaworarit C, Lambert DC, Conigliaro J, Kim EJ. Prevalence and risk characteristics of COVID-19 in outpatients: A cross-sectional study of New York-area clinics. *J Med Life.* 2021;14: 645–650. <https://doi.org/10.25122/jml-2021-0087>
31. Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect.* 2021;149. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000145>
32. Cheng D, Calderwood C, Skjellberg E, Ainley A. Clinical characteristics and outcomes of adult patients admitted with COVID-19 in East London: a retrospective cohort analysis. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000813>
33. Paranjpe I, Russak AJ, De Freitas JK, Lala A, Miotto R, Vaid A, et al. Retrospective cohort study of clinical characteristics of 2199 hospitalised patients with COVID-19 in New York City. *BMJ Open.* 2020;10. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040736>
34. Chen J, Bai H, Liu J, Chen G, Liao Q, Yang J, et al. Distinct Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Female Inpatients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Sex-stratified, Large-scale Cohort Study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71: 3188–3195. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa920>
35. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324: 782–793. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>
36. Gob.ar. bancos.salud.gob.ar <https://bancos.salud.gob.ar/bancos/materiales-para-equipos-de-salud/problematicas/coronavirus-covid19/>
37. Hu Z, Huang X, Zhang J, Fu S, Ding D, Tao Z. Differences in Clinical Characteristics Between Delta Variant and Wild-Type SARS-CoV-2 Infected Patients. *Front Med (Lausanne).* 2021;8: 792135. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.792135>
38. Li Y, He H, Gao Y, Ou Z, He W, Chen C, et al. Comparison of Clinical Characteristics for Distinguishing COVID-19 From Influenza During the Early Stages in Guangdong, China. *Front Med (Lausanne).* 2021;8: 733999. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.733999>
39. Bai Y, Tao X. Comparison of COVID-19 and influenza characteristics. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2021;22: 87–98. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2000479>
40. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
41. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27: 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
42. Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, Murad MH, Breeher L, Miller S, et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clin Proc.* 2021;96: 1782–1791. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>
43. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38: 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
44. Blomberg B, Mohn KG-I, Brokstad KA, Zhou F, Linchusen DW, Hansen B-A, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med.* 2021;27: 1607–1613. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3>
45. Kikkenborg Berg S, Dam Nielsen S, Nygaard U, Bundgaard H, Palm P, Rotvig C, et al. Long COVID symptoms

- in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): a national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6: 240–248. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00004-9](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00004-9)
46. Crawley HF, Portides G. Self-reported versus measured height, weight and body mass index amongst 16-17 year old British teenagers. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19: 579–84.
47. Maukonen M, Männistö S, Tolonen H. A comparison of measured versus self-reported anthropometrics for assessing obesity in adults: A literature review. *Scand J Public Health*. 2018;46: 565–579. <https://doi.org/10.1177/1403494818761971>

Epidemiological and clinical characteristics of survivors of SARS-COV-2 infection: A descriptive study

Abstract

Introduction

In March 2020, the World Health Organization (WHO) declared a pandemic for coronavirus 19. Typical symptoms were fever, cough, asthenia, dyspnea, and muscle pain. Pulmonary and central nervous system compromise presented challenging characteristics for healthcare physicians. The objectives of this study were to identify epidemiological and clinical characteristics of SARS-COV-2 infection survivors in a region of Argentina and to determine differences between gender, age groups, year of infection, and evolution time since diagnosis.

Methods

A descriptive and analytical cross-sectional observational study was carried out. A self-administered questionnaire was applied, which was available between August and December 2021.

Results

Among 1868 individuals included, the mean age was 39.4 ± 13.9 years, and 72.8% were female. Arterial hypertension was the most frequent comorbidity (11.7%). The majority were outpatients (81.9%). The most frequent presentation symptoms at all ages were asthenia (83.7%), fever (54.9%), headache (60.8%), anosmia (64.8%), ageusia (53.2%), cough (54.4%) and myalgias (53.7%). For the 18 to 29 years old age group, the most prevalent presentation symptoms were: headache (69.4%), anosmia (69.1%), ageusia (60.2%), odynophagia (45%), and rhinitis/nasal congestion (46.9%). In the 30 to 64 years old age group, there was a higher prevalence of myalgias (55.8%), arthralgias (41%), and concentration/memory disorder (28.3%). Male showed higher prevalence of fever (64.9% versus 51.1%; $p < 0.001$) and pneumonia (23.5% versus 13.4%; $p < 0.001$). After 12 weeks from diagnosis, 38.1% of patients persisted with asthenia, 23.6% with anosmia/dysosmia, and 21.2% with concentration/memory disorders.

Conclusions

Systemic symptoms were common to all age groups with coronavirus 19 disease; however, younger, and intermediate age groups presented a higher prevalence of central nervous system symptoms such as anosmia and cognitive disorders, respectively. Symptoms beyond 12 weeks of diagnosis reached slightly more than 10% of the participants.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.