

SÍNDROME POST COVID-19. GRAVEDAD Y EVOLUCIÓN EN 4673 TRABAJADORES SANITARIOS

CARLOS TAJER¹, MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ¹, JAVIER MARIANI¹,
MAXIMILIANO DE ABREU¹, LAURA ANTONIETTI²

¹Departamento de Cardiología, Hospital de Alta Complejidad Néstor Carlos Kirchner, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, ²Departamento de Investigación, Universidad Arturo Jauretche, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Carlos Tajer, Av. Calchaquí 5401, 1888 Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires, Argentina

E-mail: ctajer@gmail.com

Recibido: 10-IV-2023

Aceptado: 2-VI-2023

Resumen

Introducción: La evolución del síndrome post COVID ha sido variable y carecemos de información sobre su impacto en los profesionales de la salud.

Métodos: Realizamos una encuesta a través de una red social en profesionales de la salud sobre casos de síndrome post COVID-19 confirmados con PCR. En un cuestionario web, preguntamos sobre 21 síntomas, su gravedad, duración, grado de afectación de la actividad y reincorporación al trabajo.

Resultados: Respondieron 4673 profesionales sanitarios de 21 países, edad media de 47 años, 64% mujeres. El curso inicial fue asintomático en el 9%, síntomas leves en el 36%, síntomas moderados sin hospitalización en el 40% o con hospitalización en el 11%, y síntomas graves en el 1%. Los síntomas más prevalentes fueron fatiga (67%), insomnio (44%), ansiedad (42%), mialgia (41%) y anosmia (41%). La prevalencia se redujo a la mitad en los primeros 5 cinco meses, pero en muchos casos se prolongó durante más de un año. En el análisis multivariado los síntomas tendieron a agruparse en clusters (cognitivos, neuropsiquiátricos, cardiorrespiratorios, digestivos, otros). La necesidad de cambiar de área de trabajo fue del 16% y la falta de reincorporación al trabajo del 7%, relacionadas con la mayor edad, el número de síntomas y la gravedad del curso inicial.

Conclusión: En muchos casos la persistencia de los síntomas post COVID-19 puede ser prolongada y tener un impacto laboral en los profesionales sanitarios,

requiriendo la adopción de políticas específicas para reducir el daño.

Palabras clave: síndrome post COVID, COVID prolongado, post COVID-19, COVID-19

Abstract

Post COVID-19 syndrome. Severity and evolution in 4673 health care workers

Background: The evolution of post COVID-19 syndrome has been variable and we lack information on its impact on healthcare professionals.

Methods: We conducted a survey through a social network in health professionals on post COVID-19 syndrome cases confirmed with PCR. In a web-based questionnaire, we asked about 21 symptoms, their severity, duration, degree of activity impairment and return to work.

Results: 4673 health professionals from 21 countries responded, mean age of 47 years, 64% women. The initial course was asymptomatic in 9%, mild symptoms 36%, moderate symptoms without hospitalization 40% or with hospitalization 11%, and severe symptoms 1%. The most prevalent symptoms were fatigue (67%), insomnia (44%), anxiety (42%), myalgia (41%) and anosmia (41%). Prevalence dropped by half in the first 5 five months, but in many cases, it lasted for more than a year. In the mul-

tivariate analysis, symptoms tended to be grouped into clusters (cognitive, neuropsychiatric, cardiorespiratory, digestive, others). The need to change the work area was 16% and lack of return to work 7%, related to older age, number of symptoms and severity of the initial course.

Conclusion: in many cases the persistence of post-COVID symptoms can be prolonged and have an occupational impact on healthcare professionals, requiring the adoption of specific policies to reduce harm.

Key words: post COVID syndrome, long COVID, post COVID-19, COVID-19

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual:

- El COVID-19 ha generado múltiples secuelas, con impacto en la calidad de vida y retorno al trabajo. Un sector particularmente afectado han sido los trabajadores de la salud, con una elevada tasa de contagios, mortalidad y secuelas.

Contribución del artículo:

- Analiza en formas comparativa las diferentes definiciones de COVID prolongado para hacer más precisa su interpretación. Aporta un relevamiento de un número elevado de trabajadores de la salud en Latinoamérica, con un análisis por síntoma y síndrome, su gravedad y duración, que puede apoyar políticas para su prevención y contención.

La fase aguda del COVID-19 puede evolucionar de formas muy diversas, desde la ausencia de síntomas hasta una afectación multiorgánica grave. Los síntomas pueden persistir durante periodos variables interfiriendo con la vuelta al trabajo y la calidad de vida, con una carga adicional para el sistema sanitario¹⁻³. Se han postulado varias denominaciones para los síntomas persistentes después de la fase aguda, con diferentes criterios relativos al tiempo de persistencia para el diagnóstico. Inicialmente, el *National Institute or Health* (NIH) propuso estudiar los casos que persistían con síntomas durante más de un mes después de la infección inicial⁴. El Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Asistencial

(NICE) del Reino Unido utiliza el término COVID largo para definir los síntomas que continúan más allá del primer mes o aparece después de la infección inicial, en ausencia de diagnósticos alternativos⁵. Considera una fase aguda hasta el primer mes, persistencia de síntomas evolutivos de 4 a 12 semanas, y síndrome post COVID-19 después de 12 semanas del episodio inicial. A su vez, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido el síndrome post COVID-19 como la persistencia de síntomas más allá de los tres meses, que continúan durante al menos dos meses más y no se explican por otra enfermedad preexistente⁶. Los síntomas notificados afectan a diversos sistemas y ámbitos, con una mayor prevalencia de problemas de movilidad funcional, anomalías respiratorias y trastornos de salud mental, una incidencia superior al 50% en algunas series, con una duración variable, que puede extenderse a más de un año⁷⁻⁹. En un análisis de grandes bases de datos administrativas de veteranos de EE.UU., los pacientes que experimentaron COVID-19, incluso sin hospitalización en comparación con un grupo de control similar, presentaron un marcado exceso de afecciones múltiples y de uso de medicación durante los seis meses posteriores¹⁰.

La pandemia tuvo un gran impacto en el personal sanitario, sometido a una gran tensión en el trabajo y con una elevada tasa de infección. Según datos de la OMS, las tasas de infección entre los trabajadores sanitarios superan a las de la población general¹¹. El 14% de los positivos corresponden a trabajadores de este sector y, en algunos países, la cifra asciende al 35%. Varios estudios han reportado la prevalencia del síndrome post COVID-19 en trabajadores de la salud y sus repercusiones ocupacionales en diferentes regiones del mundo, los cuales se resumen en el Apéndice (S1), pero carecemos de información sobre nuestra región. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la gravedad y duración de diferentes sintomatologías post COVID-19 a través de una encuesta realizada en una red social de profesionales de la salud latinoamericanos que habían sufrido un episodio confirmado de COVID-19. Al obtener 4673 respuestas válidas, creemos que nuestro estudio aporta información relevante para la interpretación de las secuelas post COVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó una encuesta abierta entre profesionales sanitarios de la red social INTRAMED de habla hispana¹². La encuesta fue anónima y el criterio de inclusión fue haber padecido COVID-19 confirmado por PCR. La invitación a participar se envió a través de los correos electrónicos habituales de promoción de actividades de la red y a través de la página web. La encuesta se mantuvo abierta durante una semana (del 22 al 29 de octubre de 2021) y recogió datos sociodemográficos (edad, sexo, profesión, entorno laboral, país), fecha y curso clínico del COVID-19, su repercusión en la actividad laboral (baja, reincorporación al trabajo), la persistencia de diferentes síntomas más de un mes después de la infección inicial y su gravedad, la necesidad de consultas, estudios diagnósticos y nuevas hospitalizaciones. Se incluyeron preguntas sobre una lista de 21 síntomas: fatiga, disnea, tos, dolores torácicos, palpitaciones o taquicardia, deterioro de la memoria, lentitud de razonamiento, dificultades de concentración, ansiedad, síntomas depresivos, cefaleas, insomnio o nuevas alteraciones del sueño, entumecimiento de las extremidades, náuseas, diarrea, disminución del apetito, dolor articular-dolor muscular, tinnitus, mareo-vértigo, pérdida del gusto y/o del olfato y erupciones cutáneas¹³.

Para cada síntoma se preguntó la gravedad, la duración y la eventual persistencia. Se utilizó una escala subjetiva de 1 a 4 (leve, moderado, grave, muy grave) para definir la gravedad de la mayoría de los síntomas. Para la disnea, se aplicó el esquema propuesto por el *Medical Research Council* del Reino Unido (MRC)¹⁴, y para la cefalea, se estableció una escala de gravedad del 1 al 10. En la encuesta también se preguntó sobre los estudios realizados después del COVID-19 a través de una lista que incluía estudios de laboratorio, radiografía de tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, monitorización Holter, evaluaciones de esfuerzo, cateterismo cardíaco, estudio funcional respiratorio, tomografía computarizada de tórax, endoscopias, estudios cognitivos y estudios neurológicos.

Análisis de la prevalencia según las definiciones

En el análisis de los datos observamos que algunos participantes informaron síntomas que no habían durado más de un mes desde el episodio de COVID-19, y por lo tanto no cumplían los criterios definidos de COVID largo para nuestro relevamiento. Para una mejor interpretación, resumimos en una tabla la prevalencia comunicada inicialmente por los encuestados y, a continuación, la prevalencia corregida, excluyendo los casos que comunicaron una duración de los síntomas inferior a un mes. En un análisis *post-hoc*, exploramos la prevalencia de cada

síntoma según las diferentes definiciones descritas en la introducción (más de un mes, más de tres meses y más de tres meses con persistencia de al menos dos meses) en un subgrupo de 3642 pacientes con más de 5 meses desde el episodio de COVID-19⁵⁻⁷.

Consideraciones éticas

Los participantes dieron su consentimiento respondiendo al cuestionario. El Comité de Ética Institucional del Hospital El Cruce (resolución 0117) concedió la aprobación ética. Las respuestas a la encuesta fueron anónimas. Todos los procedimientos del estudio se llevaron a cabo de acuerdo con las normas y estándares éticos internacionales mediante procedimientos operativos definidos para respetar los derechos de los participantes y proteger la confidencialidad. Antes de iniciar el cuestionario, se informó a los participantes de los objetivos del estudio y del carácter voluntario y anónimo de la encuesta. No se generaron registros que permitieran la identificación personal de los participantes.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se presentaron como media/desvío estándar o mediana/rangos intercuartilo (RIC) según su distribución. Las variables discretas se notificaron como número y porcentaje, con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El análisis de la asociación entre variables discretas se realizó con tablas de contingencia, y se establecieron su nivel de *p*, *odds ratio* e intervalos de confianza. El análisis comparativo de variables cuantitativas se realizó con métodos paramétricos o no paramétricos según su distribución. Para el análisis de las variables relacionadas con la falta de reincorporación al trabajo, se realizó un análisis de regresión logística seleccionando aquellas con una asociación significativa en el análisis univariado, con un nivel de *p* < 0.05. La asociación de los síntomas corregida por edad y sexo se evaluó en modelos multivariados. Se realizó un segundo análisis multivariado ajustado por la gravedad de los síntomas; para este análisis, se consideró como grave el nivel 3-4 de cada síntoma, y para las cefaleas, una intensidad de 6 o más. Para el análisis se utilizó el programa R (versión 4.2.1)¹⁵ y Rstudio (versión R Studio- 2022.07.1-554)¹⁶.

Resultados

La encuesta contó con 4673 participantes de 25 países con respuestas válidas. La distribución por sexos fue de 2998 mujeres (64.2%) y 1675 hombres (35,8%) y la edad media fue de 47.8±11.8 años. La mayoría de los profesiona-

les eran médicos (n=3080, 67.5%) o enfermeras (n=525, 11.5%). Un total de 701 participantes trabajaban en áreas críticas (15.3%) y 1332 en servicios de urgencias (29%). El episodio inicial de COVID-19 fue asintomático en 420 encuestados (9.1%), con síntomas leves en 1701 (36.8%), síntomas moderados sin hospitalización en 1886 (40.8%), síntomas moderados/graves con hospitalización en 543 (11.7%) y síntomas graves que requirieron asistencia respiratoria en 74 (1.6%).

Necesidad de modificar el área de trabajo y retorno al trabajo

Tras el COVID-19, 738 encuestados de un total de 4618 (16%) declararon necesitar una modificación del área de trabajo. Esta modificación estaba relacionada con la gravedad de los síntomas iniciales: en los casos asintomáticos o con síntomas leves fue del 12% y 11.5% respectivamente, en los casos moderados sin hospitalización del 18%, y en los pacientes hospitalizados del 25% ($p < 0.0001$). La recuperación total de la actividad fue comunicada por 3537 pacientes (76.6%), casi total por 720 (15.6%), solo parcial por 263 (5.7%) y no recuperada por 97 (2.1%), de un total de 4617 respuestas válidas. Agrupamos las respuestas que indicaban no recuperación o recuperación parcial como dato dicotómico de falta de recuperación, y realizamos un análisis de regresión logística incluyendo sexo, edad, número de síntomas y gravedad del episodio inicial. Las variables asociadas de forma independiente con la falta de recuperación laboral fueron la edad con *odds ratio* (OR) 1.03 (IC 95%: 1.02-1.04; $p < 0.001$) por año, el número de síntomas (OR 1.22; IC 95%: 1.19-1.25; $p < 0.001$) por síntoma adicional, la hospitalización global (OR 1.9; IC 95%: 1.1-3.6; $p = 0.025$) y la hospitalización con necesidad de ventilación mecánica (OR 3.2; IC 95%: 1.4-7; $p < 0.001$). El sexo no se asoció significativamente, mujer OR 0.97; IC 95% 0.74-1.25; $p = 0.802$.

Frecuencia y gravedad de los síntomas

En la Tabla 1 se resume la frecuencia de cada síntoma, su gravedad y su duración en meses. La primera columna contiene la frecuencia de cada síntoma comunicado por los encuestados, y la última columna contiene la frecuencia excluyendo los síntomas con me-

nos de un mes de duración. En el grupo que notificó alteraciones del apetito, la reducción de peso notificada en 530 casos fue de 5 kg (3-7) (mediana y RIC). La intensidad de la cefalea en una escala de 1 a 10 fue de 6 (4-7) (mediana y RIC). Considerando solo los síntomas graves (3-4), los más prevalentes fueron lentitud (36.3%), alteración de la concentración (33%), anosmia (20.4%), fatiga (19.1%) y alteración de la memoria (18.1%).

Frecuencia del síndrome Long-COVID ajustada a las distintas definiciones

Se realizó un subanálisis con 3642 participantes que declararon haber padecido COVID-19 más de cinco meses antes de la encuesta. Se aplicó la incidencia de COVID largo según las tres definiciones comentadas en la introducción (NIH: más de un mes, NICE más de tres meses y OMS más de tres meses con persistencia de al menos dos meses) (Tabla 2).

Número de síntomas por paciente y duración

La Tabla 1 informa de la duración de cada síntoma en meses como mediana y RIC. La Figura 1 resume la evolución mes a mes de cada sintomatología.

La mediana del número de síntomas notificados fue de 7 (RIC 3-10). El número de síntomas en cada uno de los países latinoamericanos fue variable, con medianas entre 3 y 9, aunque en la mayoría de los países osciló entre 6 y 8, $p < 0.001$ (Fig. 2).

El número de síntomas se relacionó con el sexo: mujeres, mediana de 7 (RIC 4-11) y hombres, mediana de 6 (RIC 2-9), $p < 0.001$, y con la gravedad de los síntomas iniciales: asintomáticos (420 pacientes), mediana de 4 (RIC 1-8); curso leve (1701 pacientes), mediana de 5 (RIC 2-8); curso moderado sin hospitalización (1886 pacientes), mediana de 8 (RIC 5-12); hospitalizados con (74 pacientes) o sin (542 pacientes) necesidad de asistencia respiratoria mecánica, mediana de 9 (RIC 6-13), $p < 0.001$.

Asociaciones entre síntomas y otras variables. Relación entre los diferentes síntomas

En el análisis univariado, la relación de cada síntoma individual con cada uno de los demás fue estadísticamente significativa. Las probabili-

Tabla 1 | Frecuencia y gravedad de los diferentes síntomas. Frecuencia corregida: excluidos los síntomas con persistencia inferior a un mes

Síntoma	Frecuencia n (%)	Duración en meses Mediana (RIC)	Con datos sobre gravedad	n (%)				Frecuencia corregida n (%)
				0-I 1	II 2	III 3	IV 4	
Disnea	1614 (34.5)	4.5 (2-10)	1599	683 (42.7)	177 (11)	701 (43.8)	38 (2.38)	1433 (30.7)
Fatiga	3133 (67)	4.0 (2-10)	3122	1044 (33.4)	1186 (38)	682 (21.8)	210 (6.73)	2816 (60.3)
Memoria	2756 (59.2)	9 (4-13)	1703	267 (15.7)	578 (34)	522 (30.6)	336 (19.7)	1530 (32.8)
Ansiedad	1968 (42.3)		1960	716 (36.5)	745 (38)	394 (20.1)	105 (5.4)	
Depresión	1696 (36.5)	9 (4-13)	1696	611 (36)	636 (37.5)	355 (21)	94 (5.5)	1594 (36.4)
Insomnio	2056 (44.2)	9 (4-14)	2052	531 (25.9)	802 (39)	559 (27.2)	160 (7.8)	1858 (39.8)
Parestesia	1339 (28.8)	10 (4-14)	1336	477 (35.7)	546 (40.9)	230 (17.2)	83 (6.2)	1218 (26)
Náuseas	437 (9.4)	6 (2-12)	434	202 (46.5)	156 (36)	57 (13.1)	19 (4.4)	369 (7.9)
Diarrea	625 (13.4)	6 (2-12)	621	257 (41.4)	229 (36.9)	98 (15.8)	37 (6)	491 (10.5)
Apetito	693 (14.9)	3 (1-10)	691	246 (35.6)	289 (41.8)	120 (17.4)	36 (5.2)	579 (12.4)
Mialgia	1946 (41.9)	9 (3-13)	1942	459 (23.6)	816 (42)	508 (26.2)	159 (8.2)	1751 (37.5)
Acúfenos	737 (15.9)	9 (4-14)	737	287 (38.9)	298 (40.4)	114 (15.5)	39 (5.3)	656 (14)
Vértigo	997 (21.5)	8 (3-13)	997	440 (43.8)	383 (38.1)	134 (13.3)	48 (4.8)	850 (18.2)
Anosmia	1916 (41.2)	2 (1-6)	1916	507 (26.4)	465 (24.2)	459 (23.9)	491 (25.6)	1470 (31.5)
Erupción	597 (12.8)	5 (2-12)	597	253 (42)	203 (34)	105 (17.7)	36 (6)	490 (10.5)
Lentitud	2450 (52.7)	6 (2-12)	1372	213 (15.5)	214 (15.6)	554 (40.38)	391 (28.5)	1155 (24.8)
Concentra- ción	2116 (45.4)	8 (3-13)	1247	153 (12.3)	187 (15)	536 (43)	371 (29.8)	1179 (24)
Tos	1332 (28.5)	2 (1-6)						1076 (23.03)
Dolor de pecho	1378 (29.7)	4 (2-10)						1173 (25.1)
Palpita- ciones	1553 (33.23)	5 (2-12)						1328 (28.4)
Cefalea	1684 (36.2)	8 (3-13)						1478 (31.6)

dades de asociación con su intervalo de confianza se resumen en la Figura 3A.

Se realizó un análisis multivariado para cada síntoma como variable dependiente dicotómica, incluyendo cada uno de los otros síntomas, la edad y el sexo. En este análisis los síntomas tendieron a agruparse en síndromes distintos (Fig. 3B). Como ejemplos: la falta de apetito se asoció a diarrea, acúfenos, mareos, anosmia y tos; la depresión se asoció a ansiedad e insomnio, lentitud, problemas de memoria, menor edad y acúfenos; el dolor torácico con palpitaciones, tos, cefalea, mialgia; la fatiga, el síntoma más prevalente, se asoció a disnea, ansiedad, depresión, mialgia, problemas de memoria e insomnio, y

los problemas de concentración se asociaron a lentitud, problemas de memoria e insomnio.

Relación con la edad

En el análisis univariado de los 21 síntomas explorados, 7 no presentaron diferencias por edad, 6 se asociaron a edades más tempranas y 8 a edades más avanzadas. Aunque en 15 síntomas las diferencias por edad fueron estadísticamente significativas, la diferencia entre la presencia y la ausencia del síntoma no fue superior a 2.5 años entre los grupos. En el análisis multivariado corregido por sexo y gravedad de los síntomas, cuatro síntomas se asociaron a menor edad y ninguno a mayor edad: cefalea,

Tabla 2 | Frecuencia corregida de síntomas según diferentes criterios de persistencia^{1,2}

criterio	NIH	NICE	OMS
n	3642	3642	3642
	≥ 1 mes	≥ 3 meses	≥ 5 meses
Disnea	1241 (34.1)	959 (26.3)	726 (19.9)
Dolor torácico	968 (26.6)	725 (19.9)	566 (15.5)
Fatiga	2344 (64.4)	1798 (49.4)	1380 (37.9)
Tos	861 (23.6)	504 (13.8)	381 (10.5)
Anosmia	1178 (32.3)	646 (17.7)	529 (14.5)
Palpitaciones	1105 (30.3)	863 (23.7)	712 (19.5)
Insomnio	1535 (42.1)	1420 (39.0)	1323 (36.3)
Cefalea	1258 (34.5)	1127 (30.9)	1018 (28.0)
Acúfenos	547 (15.0)	503 (13.8)	481 (13.2)
Apetito	459 (12.6)	306 (8.4)	252 (6.9)
Parestesia	1006 (27.6)	945 (25.9)	909 (25.0)
Concentración	1335 (36.7)	1238 (34.0)	1119 (30.7)
Mialgia	1439 (39.5)	1288 (35.4)	1189 (32.6)
Lentitud	1478 (40.6)	1227 (33.7)	1057 (29.0)
Memoria	1848 (50.7)	1590 (43.7)	1398 (38.4)
Depresión	1254 (34.4)	1164 (32.0)	1083 (29.7)
Náuseas	235 (6.5)	209 (5.7)	162 (4.5)
Diarrea	402 (11.0)	320 (8.8)	282 (7.7)
Vértigo	698 (19.2)	613 (16.8)	555 (15.2)
Erupciones	413 (11.3)	318 (8.7)	279 (7.7)

¹Encuestados con al menos 5 meses desde el episodio agudo de COVID-19; ²Los criterios se presentan como n (%)

Figura 1 | Duración declarada en meses para cada sintomatología

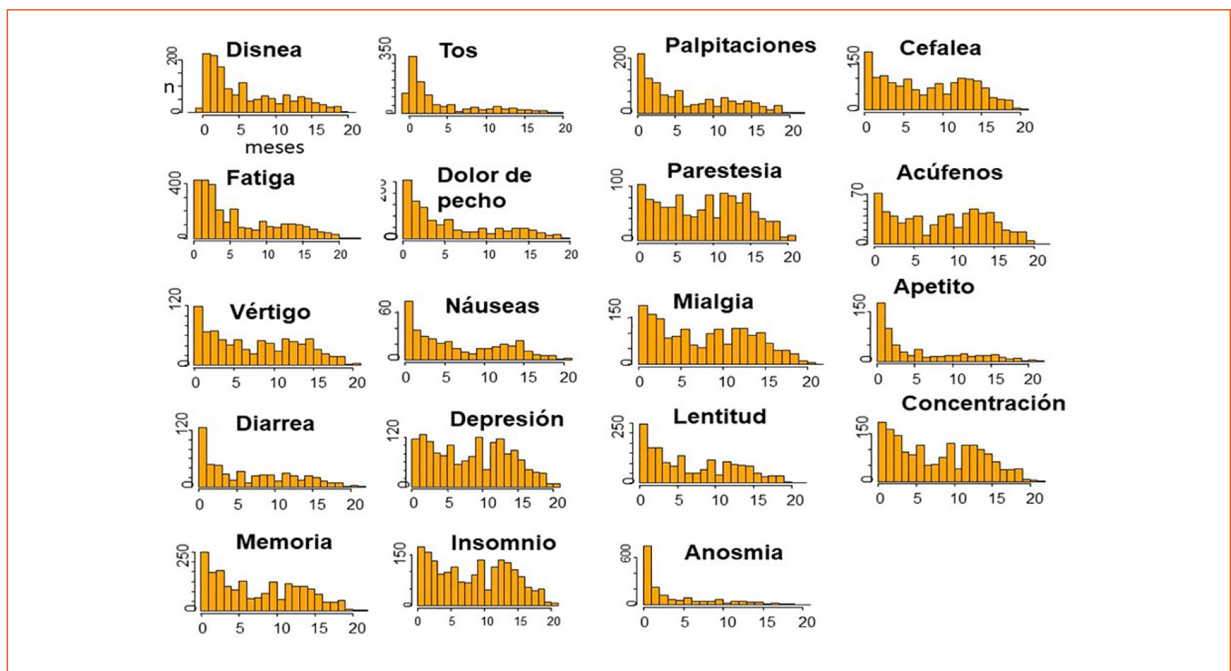
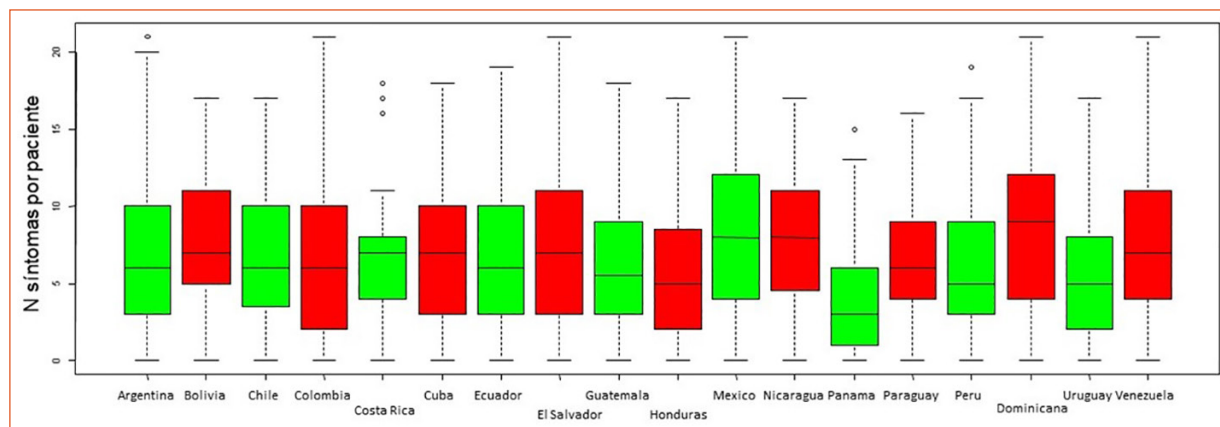


Figura 2 | Distribución del número de síntomas por paciente por países (excluidos los países con menos de 10 participantes)

OR por año de edad 0.97 (IC 95%: 0.96-0.98); insomnio, OR 0.97 (IC 95%: 0.96-0.98); anosmia, OR 0.98 (IC 95%: 0.97-0.99) y depresión 0.98 (IC 95%: 0.96-0.99).

Relación con el sexo

La mayoría de los participantes en la encuesta eran mujeres, el 64%. En el análisis univariado, el sexo femenino se asoció con una mayor notificación de 19 de los 21 síntomas cuestionados, con dos excepciones: alteración del apetito y diarrea, que fueron similares en ambos sexos. La edad fue mayor en el grupo masculino (51.6 ± 13) que en el femenino (46 ± 11.5), $p < 0.001$.

Necesidad de estudios complementarios

La frecuencia reportada de uso de 11 estudios complementarios fue: radiografía de tórax 860 (18.4%), pruebas de laboratorio 1265 (27%), ecocardiograma 695 (14.9%), TAC de tórax 622 (13.3%), espirometría 423 (9.1%), monitorización electrocardiográfica ambulatoria 268 (5.7%), evaluaciones de esfuerzo 296 (6.3%), cateterismo cardíaco 14 (0.3%), endoscopias digestivas 88 (1.9%), estudios cognitivos 126 (2.7%) y estudios neurológicos 214 (4.6%).

Requerimiento de consultas, nuevos medicamentos, bajas y rehabilitación

Se analizó la relación entre cada síntoma y el requerimiento de consultas, nuevos medicamentos, rehabilitación, nuevas hospitalizaciones y el curso inicial de COVID-19. Cada síntoma se asoció con un curso de mayor gravedad del

episodio inicial de COVID-19, con el requerimiento de nuevas consultas, rehabilitación, psicoterapia y nuevas hospitalizaciones, con el uso de nuevos medicamentos y tranquilizantes en particular. La Tabla 3 resume a modo de ejemplo la relación entre la disnea y las variables discutidas.

Discusión

La percepción de las secuelas post COVID-19 tiene implicaciones en la calidad de vida, la capacidad laboral y la demanda al sistema de salud. En esta encuesta a profesionales de la salud en América Latina, la frecuencia de las diferentes afecciones reportadas fue alta, con frecuente superposición de síntomas (mediana de 7). En una encuesta realizada a 6504 pacientes con COVID-19 confirmada o presunta, se notificaron 203 síntomas diferentes y el número de síntomas por paciente fue de 55.9 ± 25 ¹⁷. Aunque sin una referencia exacta del número de síntomas, otras series han obtenido resultados similares¹⁸. En nuestra serie, la prevalencia del número de síntomas por país fue variable, lo que podría esperarse debido a las diferencias epidemiológicas por regiones y sus múltiples condicionantes¹⁹. Aunque esta variabilidad fue estadísticamente significativa, la mayoría de los países informaron de 6 a 8 síntomas por participante. Al igual que en otras series, esta multiplicidad de síntomas se asoció estadísticamente a una mayor gravedad del episodio inicial de COVID-19 y al sexo femenino^{9,17,18}. Las secuelas post COVID-19 disminuyen con la evolución, por lo que la pre-

Figura 3A | Asociación entre síntomas expresada como odds ratio (recuadros de colores) e intervalos de confianza del 95% (recuadros inferiores). Los colores marcan la intensidad de la asociación en graduación de rojo, amarillo a verde. Todas las asociaciones fueron significativas

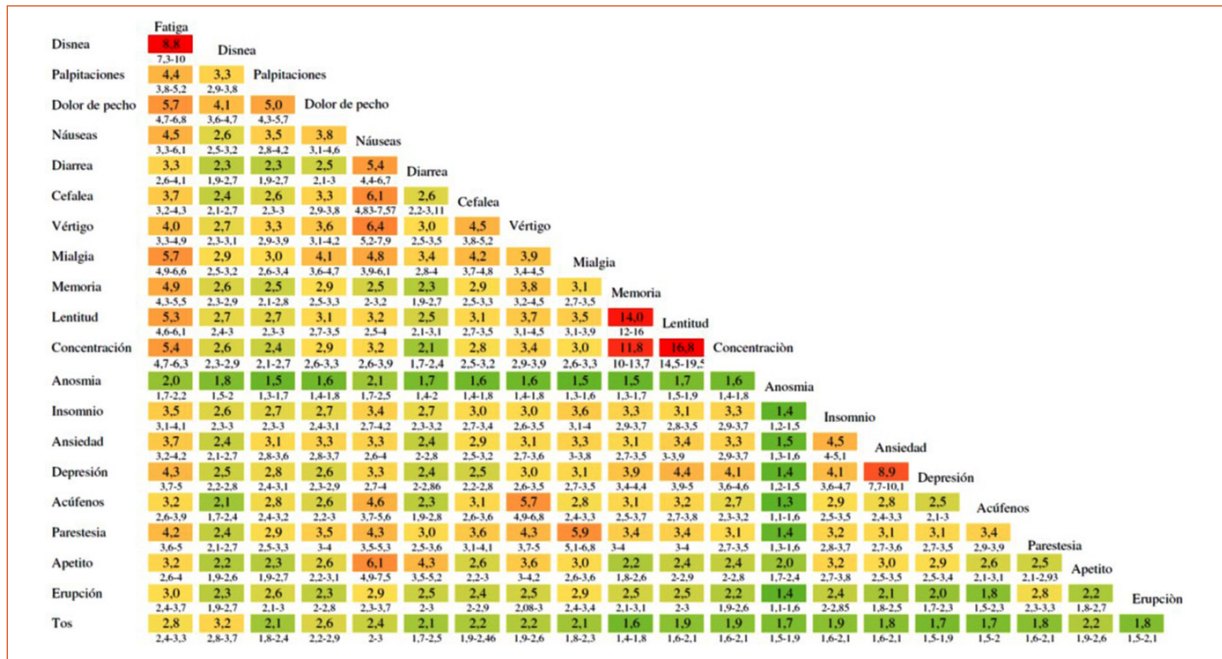


Figura 3B | Asociación entre síntomas en el análisis multivariado. Los recuadros coloreados y gradación de colores como en la figura anterior. Sólo se incluyeron los odds ratio significativas

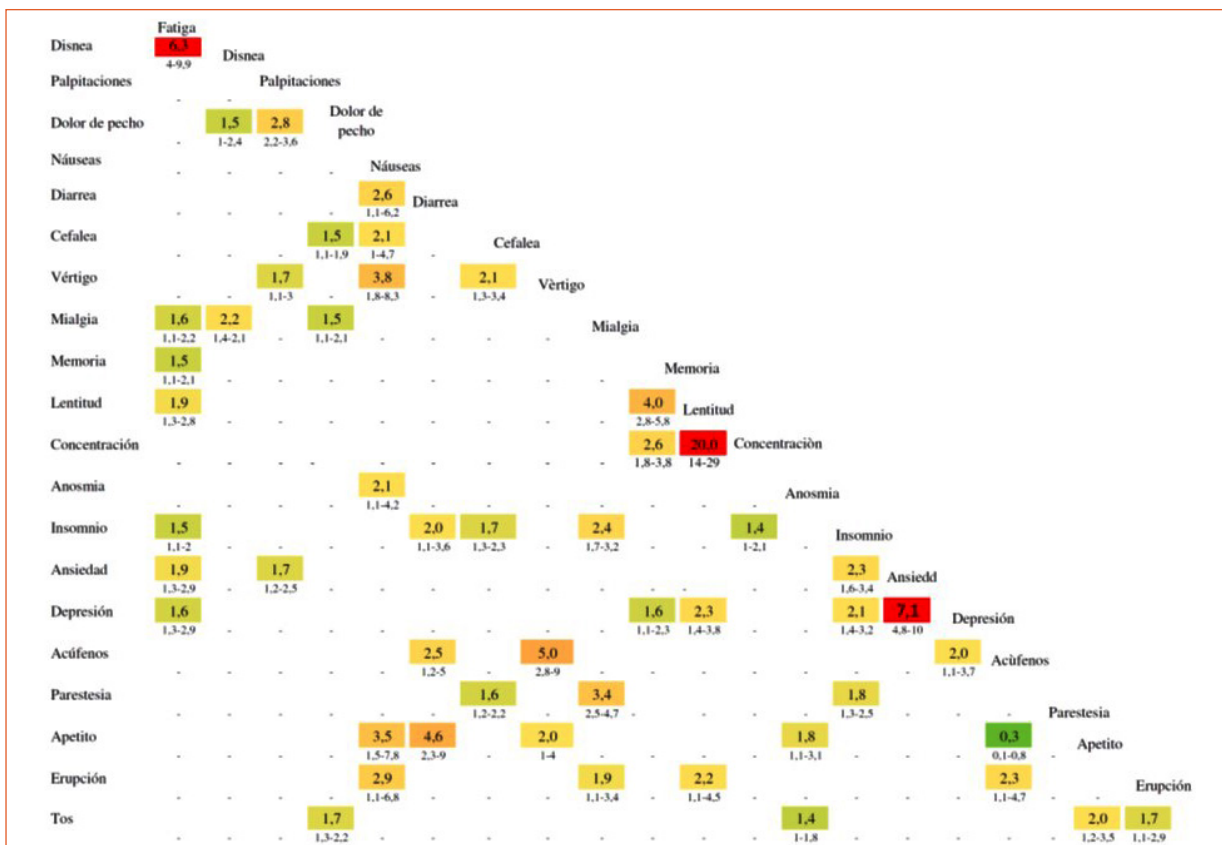


Tabla 3 | Disnea persistente y su relación con el curso inicial del COVID-19, la duración de la licencia, las reintervenciones y las nuevas medicaciones

	Total N(%)	Disnea N(%)	Disnea No. N(%)	p
n	4673	1614	3057	
Nuevas consultas médicas	1857 (39.9)	980 (60.9)	877 (28.9)	< 0.001
Nuevos medicamentos	1211 (26.2)	626 (39.1)	585 (19.3)	< 0.001
Rehabilitación	518 (11.2)	360 (22.5)	158 (5.2)	< 0.001
Psicoterapia	672 (14.5)	343 (21.4)	329 (10.9)	< 0.001
Nueva medicación psicotrópica	730 (15.8)	372 (23.2)	358 (11.8)	< 0.001
Hospitalización	95 (2.1)	60 (3.7)	35 (1.2)	< 0.001
Días de licencia (mediana [IQR])	15 (10.21)	20 (14.30)	14 (10.18)	< 0.001
Curso del episodio inicial de COVID-19				< 0.001
Sin síntomas	420 (9.1)	61 (3.8)	359 (11.9)	
Síntomas leves	1701 (36.8)	277 (17.2)	1423 (47.2)	
Síntomas moderados/sin hospitalización	1886 (40.8)	892 (55.4)	994 (33.0)	
Síntomas moderados/síntomas graves con hospitalización	542 (11.7)	338 (21.0)	204 (6.8)	
Síntomas graves/ventilación mecánica	74 (1.6)	41 (2.5)	33 (1.1)	

valencia de “COVID largo” variará según el punto de corte en meses adoptado.

Nuestra encuesta fue diseñada considerando la persistencia de la sintomatología más allá del primer mes y reportamos adicionalmente la prevalencia según diferentes criterios de punto de corte. De este análisis se puede inferir que: a) la mitad de los síntomas reportados desaparecen dentro de los primeros cinco meses y b) un porcentaje significativo de la población encuestada persiste con síntomas, cuya duración reportada también puede ser muy prolongada, en muchos casos superior a un año, lo que concuerda con otras series^{8,9}. En el análisis univariado cada síntoma se relacionó estadísticamente con cada uno de los otros 21, pero en el análisis multivariado corregido por sexo y edad surgieron *clusters* sintomáticos: digestivo, cognitivo, cardiorrespiratorio y neuropsiquiátrico, que a su vez implicaron estudios complementarios diferenciados. En el estudio referenciado de Davis y col.¹⁷, que contemplaba 203 síntomas, se definieron tres *clusters* de agrupación sintomática, aunque sin un punto de corte claro por sistemas orgánicos como los observados en nuestro estudio. El síntoma más prevalente en nuestra serie es la fatiga, coincidiendo con los informes disponibles en la literatura. Este síntoma se ha asociado al del

síndrome de fatiga crónica²⁰. En esta afección, también denominada encefalomielitis miálgica²¹, una característica clínica distintiva es el denominado MEP (malestar postesfuerzo), un intenso malestar de agotamiento tras la actividad, aspecto post COVID-19 que no ha sido abordado en profundidad. El síndrome de fatiga crónica no tiene una etiopatogenia clara, y un estudio aleatorizado ha informado de que tanto la psicoterapia como el ejercicio influyen en la mejoría de la sintomatología²², aunque la validez de sus resultados sigue cuestionándose²³. No obstante, se ha propuesto la rehabilitación como estrategia para la mejora del síndrome post COVID-19²⁴. La prevalencia de síntomas que podrían agruparse como neuropsiquiátricos en nuestra serie fue elevada. Como referencia, comparamos la incidencia comunicada de al menos tres meses de duración con un metaanálisis reciente que exploró este ámbito en 10 530 pacientes²⁵. Cinco de los síntomas considerados en nuestra serie presentaron porcentajes superiores al intervalo de confianza del 95% del metaanálisis (alteraciones de la memoria, cefalea, mialgia, depresión y fatiga) y tres fueron algo superiores, pero dentro del IC del 95%: (concentración-atención, anosmia e insomnio). Esta mayor incidencia en nuestra población es más llamativa teniendo en

cuenta que el 55% de los pacientes incluidos en el metaanálisis fueron hospitalizados durante la fase aguda frente a sólo el 12.3% en nuestra serie, y la gravedad del cuadro inicial se relaciona con una mayor incidencia de todos los síntomas tanto en el metaanálisis como en nuestra experiencia. Es difícil inferir si esta mayor afectación se asocia a la condición de profesionales sanitarios de nuestra población y a su especial vulnerabilidad en esta pandemia, dado que existen múltiples sesgos y factores de confusión que no podemos descartar. Estudios previos han informado sobre la frecuencia de afectación psicológica en trabajadores sanitarios y su relación con la sintomatología múltiple²⁶, lo que coincide con la frecuencia informada en nuestra encuesta. En un estudio de pacientes que refirieron haber padecido COVID-19 y un grupo control, se observó que la sintomatología no se relacionaba con la confirmación plasmática de haber tenido la enfermedad, sino con la creencia de haberla padecido²⁷. Esta observación está más relacionada con una explicación subjetivo-emocional que con una secuela “orgánica”. La vuelta al trabajo ha sido un reto importante durante la pandemia, y ha requerido políticas específicas para mejorar la seguridad de los trabajadores y prevenir el contagio^{28,29}. En Huang y col.¹⁸, se informa de que el 12% de los que estaban empleados antes de la enfermedad no habían vuelto al trabajo después de 12 meses. La dificultad para volver al trabajo en nuestra serie estuvo condicionada por la mayor gravedad de los síntomas iniciales, la edad y el mayor número de síntomas. Se trata solo de una modesta aproximación a la valoración del problema, ya que carecíamos de antecedentes personales de otras enfermedades y de otras dimensiones subjetivas relevantes³⁰. Diferentes revisiones han discutido la complejidad de la interpretación etiológica de los síntomas. En el caso de los síntomas cardiorrespiratorios (disnea, fatiga, dolor precordial, palpitaciones), pueden implicar afectación pulmonar persistente, agresión miocárdica³¹, disfunción autonómica³², angina de pecho clásica o microvascular³³ o desentrenamiento periférico³⁴. En nuestra serie, aunque se utilizaron múltiples estudios (tomografía computarizada de tórax, electrocardiograma, radiografía de tórax, monitorización electrocardiográfica ambulatoria, pruebas

de esfuerzo e incluso cateterismo cardíaco) su aplicación fue restringida, lo que indica que la población que respondió a la encuesta posiblemente no consideró que necesitara evaluaciones complementarias. Las mujeres participaron con más frecuencia que los hombres en esta encuesta e informaron de una mayor sintomatología. En un análisis de una cohorte de 1969 pacientes, el género femenino se asoció de forma ajustada con muchos más síntomas que en nuestra serie³⁵, aunque la población difería de la nuestra, ya que eran 15 años mayores y en todos los casos habían sido dados de alta hospitalaria. No disponemos de estudios exhaustivos sobre la perspectiva de género en este síndrome.

Limitaciones: Este estudio es una encuesta realizada a través de una red social, donde los profesionales sanitarios participantes deciden si contestan o no. Frecuentemente, en este tipo de encuestas es más probable que contesten aquellos que tienen sintomatología, lo que sesga hacia una mayor prevalencia. La red INTRAMED tiene registrados cientos de miles de miembros distribuidos en diferentes países, por lo que, aunque disponemos de un gran número de respuestas, implica un sesgo importante y limita la posibilidad de establecer la prevalencia real del síndrome. Aún así, el informe detallado nos ha permitido analizar su gravedad y evolución. Aunque el COVID-19 afecta indistintamente a ambos sexos, dos tercios de los participantes en la encuesta eran mujeres. La duración de los síntomas puede no ser exacta, ya que muchos participantes habían padecido COVID-19 más de un año antes. No se preguntó el estado de vacunación para simplificar el cuestionario, que de otro modo sería bastante largo. Durante 2020 no había vacunas disponibles, pero en 2021 la mayoría de los países de la región desarrollaron proyectos de vacunación masiva empezando por los grupos de mayor riesgo y dando prioridad al personal sanitario. Aunque existe acuerdo sobre la capacidad de la vacunación para prevenir las infecciones y sus complicaciones graves, los datos sobre la prevención del síndrome post COVID-19 aún no son consistentes.

En conclusión, nuestro estudio muestra la evolución de la sintomatología compatible con el síndrome post COVID-19 entre el personal sanitario de nuestra región, que en muchos ca-

Los pacientes alcanzó la suficiente gravedad como para interferir en la calidad de vida, implicando un cambio de puesto de trabajo o la imposibilidad de recuperarlo. La prevalencia de los síntomas disminuye con el paso de los meses pero en muchos casos persiste durante más de un año y ha requerido estudios complementarios, nueva medicación, psicoterapia, rehabilitación y nuevas hospitalizaciones. En el examen multivariado, los síntomas pudieron agruparse por *clusters*, lo que permitió discriminar cuadros cognitivos, neuropsiquiátricos, cardiorrespiratorios, diges-

tivos y otros, que requirieron estudios diferenciados y pueden tener patogenia específica. El personal sanitario se ha visto expuesto a una demanda extraordinaria por parte de la comunidad en esta pandemia, con repercusiones personales muy importantes sobre su calidad de vida relacionada con la salud y su capacidad laboral, que requieren estrategias de atención y protección a largo plazo, tanto en aspectos médicos como laborales.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. 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.
2. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993-8.
3. Raman B, Bluemke D, Lüscher T, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J* 2022; 43: 1157-72
4. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA* 2020; 324: 2251-2.
5. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. En: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>; consultado febrero 2023.
6. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. En: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021; consultado octubre 2021.
7. Crook H, Raza S, Nowel J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors and management. *BMJ* 2021; 374: 1648.
8. Groff D, Sun A, Ssentongo A, et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2128568.
9. 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: 269.
10. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021; 594: 259-64.
11. COVID-19: occupational health and safety for health workers: interim guidance. En: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-HCW_advice-2021-1; consultado febrero 2023.
12. En: <https://www.intramed.net>; consultado febrero 2023.
13. En: <https://www.who.int/covid-19/post-covid>; consultado febrero 2023.
14. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93: 580-6.
15. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. En: <https://www.eea.europa.eu/data-and-maps/indicators/oxygen-consuming-substances-in-rivers/r-development-core-team-2006>; consultado febrero 2023.
16. RStudio Team (2020). RStudio: integrated development for R. RStudio, PBC, Boston, MA URL. En: <http://www.rstudio.com/>; consultado febrero 2023.
17. Davis H, Assaf G, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clinical Medicine* 2021; 38: 101019.
18. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2021; 398: 747-58.
19. COVID-19 National Preparedness Collaborators. Pandemic preparedness and COVID-19: an exploratory analysis of infection and fatality rates, and

- contextual factors associated with preparedness in 177 countries, from Jan 1, 2020, to Sept 30, 2021. *Lancet* 2022; 399: 1489-512.
20. Newman M. Chronic fatigue syndrome and long covid: moving beyond the controversy. *BMJ* 2021; 373: n1559.
 21. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med* 2011; 270: 327-38.
 22. White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomized trial. *Lancet* 2011; 377: 823-36.
 23. Shepherd CB. PACE trial claims for recovery in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome - true or false? It's time for an independent review of the methodology and results. *J Health Psychol* 2017; 22: 1187-91.
 24. Singh SJ, Barradell AC, Greening NJ, et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. *BMJ Open* 2020; 10: e040213.
 25. Premraj L, Kannapadi N, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis. *J Neurol Sci* 2022; 434: 120162.
 26. Chew NWS, Lee GKH, Tan BYQ, et al. A multinational, multicentre study on the psychological outcomes and associated physical symptoms amongst healthcare workers during COVID-19 outbreak. *Brain Behav Immun* 2020; 88: 559-65.
 27. Matta J, Wiernik E, Robineau O, et al. Association of self-reported COVID-19 infection and SARS-CoV-2 serology test results with persistent physical symptoms among french adults during the COVID-19 pandemic. *JAMA Intern Med* 2022; 182: 19-25.
 28. Zhang JC, Findlater A, Cram P, Adisesh A. Return to work for healthcare workers with confirmed COVID-19 infection. *Occup Med (Lond)* 2020; 70: 345-6.
 29. CDC: Interim guidance for managing healthcare personnel with SARS-CoV infection or exposure to SARS-CoV-2. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html>; consultado febrero 2023.
 30. Lai R, Tan L, Lai X, Zhang X, Zhou Q. Help-seeking behavior of returning to work in healthcare workers and its influencing factors during COVID-19 subsiding. *J Occup Environ Med* 2020; 62: 898-903.
 31. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1265-73.
 32. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res* 2021; 69: 205-11.
 33. Vallejo N, Teis A, Mateu L, Bayés-Genís A. Persistent chest pain after recovery of COVID-19: microvascular disease-related angina? *Eur Heart J Case Rep* 2021; 5: ytab105.
 34. Fernández de Las Peñas C, Martín Guerrero J, Pellicer Valero Ó, et al. Female sex is a risk factor associated with long-term post-COVID related-symptoms but not with COVID-19 symptoms: the LONG-COVID-EXP-CM multicenter study. *J Clin Med* 2022; 11: 413.
 35. Ledford H. How vaccination affects the risk of long covid. *Nature* 2021; 599: 546-8.

Anexo - Síndrome post-COVID en trabajadores sanitarios

Se han comunicado varias series de síndrome post-COVID en trabajadores sanitarios.

De 932 casos en el Reino Unido obtuvieron 138 encuestas, de las cuales el 32% presentaban síntomas persistentes durante 4 meses¹. El principal problema era la fatiga y una característica distintiva era la baja tasa de consultas médicas (16%) y de solicitud de licencias (2%). En otra serie también del Reino Unido encuestaron a 139 trabajadores sanitarios que habían padecido COVID-19 al menos tres meses antes, con una tasa de síntomas persistentes del 71%². En Irlanda, se encuestó a miembros de la *Irish Hospital Consultants Association*. De los 114 trabajadores que aceptaron participar, el 25% informó de COVID prolongado³. En Alemania se publicaron tres estudios. Una encuesta efectuada en 2021 informó de 4315 trabajadores sanitarios que habían experimentado COVID en 2020⁴. La prevalencia de fatiga grave fue del 10.7%, con un impacto negativo en la recuperación del trabajo. En una encuesta realizada a 2053 trabajadores sanitarios, casi el 73% experimentó síntomas persistentes durante más de tres meses⁵. Los síntomas notificados con más frecuencia fueron fatiga/agotamiento, problemas de concentración/memoria y dificultad para respirar, con repercusiones en la calidad de vida. En un estudio longitudinal, de 165 trabajadores sanitarios que habían padecido COVID-19, se obtuvieron respuestas en 73, de los cuales el 31,5% persistía con síntomas (con mayor frecuencia fatiga y alteraciones de la memoria) que afectaban a su calidad de vida durante varios meses⁶.

En una encuesta realizada en la India, se encuestó a 163 trabajadores sanitarios, que informaron de múltiples sintomatologías⁷. El síntoma más común fue la fatiga (42.9%), seguido de anosmia y ageusia (21.5%), cefalea y mialgia. En un hospital terciario del sur de la India, ex-

ploraron mediante cuestionarios la prevalencia de trastornos psicológicos tras el COVID-19 en 107 trabajadores sanitarios⁸. La prevalencia de depresión, ansiedad y trastorno de estrés post-traumático fue del 26.2%, 12.1% y 3.7%, respectivamente, lo que se asoció con la persistencia de síntomas físicos.

En una serie de Sudáfrica se encuestó a 60 trabajadores que habían sufrido COVID-19 dos meses antes. Los síntomas más frecuentes fueron por fatiga, ansiedad y trastornos del sueño⁹. Un estudio francés evaluó la persistencia de alteraciones en los quimiosensores gustativos y olfativos en 366 trabajadores sanitarios, con un seguimiento de 11 meses¹⁰. Las disfunciones quimiosensoriales persisten en un tercio de los pacientes de COVID-19 11 meses después de esta enfermedad. En Arabia Saudita se administró un cuestionario en línea a 316 trabajadores y estudiantes de un hospital dental. La edad media de los participantes era de 28.8 +/-8.7 y el 54.7% eran mujeres¹¹. De los encuestados, el 19,6% padecía COVID-19. El 38.7% del personal infectado y el 58.3% de los estudiantes infectados declararon COVID persistente.

Un estudio de cohorte sueco encuestó a 393 trabajadores sanitarios 8 meses después del COVID-19 a través de un smartphone sobre la presencia y gravedad de 23 síntomas¹². El 8% informó de la persistencia de síntomas que afectaban de moderada a gravemente a su vida laboral. En el 15%, este problema dificultaba de moderada a gravemente su vida social y en el 12%, su vida familiar. En un estudio longitudinal danés, que incluyó a 210 participantes seropositivos, el 30% informó de alteraciones del gusto y el olfato a los 3 meses¹³. Las variables asociadas con la persistencia de COVID fueron la edad avanzada y el sexo femenino.

Bibliografía

1. Gaber T, Ashish A, Unsworth A. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers. *Occup Med (Lond)* 2021; 71: 144-6.
2. Tempany M, Leonard A, Prior R, et al. The potential impact of post-COVID symptoms in the healthcare sector. *Occup Med (Lond)* 2021; 71: 284-9.
3. Doherty AM, Colleran GC, Durcan L, Irvine AD, Barret E. A pilot study of burnout and long covid in senior specialist doctors. *Ir J Med Sci* 2022; 191: 133-7.
4. Haller J, Kocalevent R, Nienhaus A, Peters C, Bergelt C, Koch-Gromus U. Persistent fatigue symptoms following COVID-19 infection in healthcare workers: risk factors and impact on quality of life. *Bundesgesundheitsblatt* 2022; 65: 471-80.
5. Peters C, Dulon M, Westermann C, Kozak A, Nienhaus A. Long-term effects of COVID-19 on workers in health and social services in Germany. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 6983.
6. Platten M, Nienhaus A, Peters C, et al. Cumulative incidence of SARS-CoV-2 in healthcare workers at a general hospital in Germany during the pandemic-A longitudinal analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 2429
7. Rao S, Amara V, Chaudhuri S, Krishna B, Todur P. "Post-COVID-19 syndrome:" the new pandemic affecting healthcare workers and how the frontline warriors are battling it. *Indian J Palliat Care* 2021; 27: 313-8.
8. Uvais N, Moideen S, Rajagopal S, Maheshwari V, Gafoor T. Psychological morbidity among COVID-19 survivors: a cross-sectional study among health care workers. *Prim Care Companion CNS Disord* 2022; 24: 21m03177
9. Wose Kinge C, Hanekom S, Lupton-Smith A, et al. Persistent symptoms among frontline health workers post-acute COVID-19 infection. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 5933.
10. Bussiere N, Mei J, Levesque-Boissonneault C, et al. Persisting chemosensory impairments in 366 healthcare workers following COVID-19: an 11-month follow-up. *Chem Senses* 2022; 47: bjac010.
11. Abu-Hammad O, Alnazzawi A, Babkair H, et al. COVID-19 infection in academic dental hospital personnel; a cross-sectional survey in Saudi Arabia. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 10911.
12. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA* 2021; 325: 2015-16
13. Nielsen KJ, Vestergaard JM, Schlünssen V, et al. Day-by-day symptoms following positive and negative PCR tests for SARS-CoV-2 in non-hospitalized healthcare workers: A 90-day follow-up study. *Int J Infect Dis* 2021; 108: 382-90.