

# Dolor persistente como secuela de la COVID-19: una revisión sistemática

De Pablos-Florido, Violeta<sup>1</sup>, Córdoba-Peláez, Paula María<sup>2</sup>, Jiménez-Gutiérrez, Paula María<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias (Bioquímica), Universidad de Granada (UGR)

## Resumen

### Introducción

La persistencia de secuelas tras la COVID-19 es muy habitual pasados catorce días de la infección aguda. Se ha propuesto el término Long-COVID para hacer referencia al conjunto de dolencias secundarias a la infección por el virus SARS-CoV-2 que continúan o aparecen tras la fase aguda. Una secuela de las descritas es el dolor persistente sin afectación orgánica demostrada. Esta revisión sistemática pretende identificar las secuelas dolorosas más notificadas y su incidencia.

### Métodos

Se realizó una búsqueda de artículos que documentaran dolor como consecuencia de la COVID-19. Las bases de datos consultadas fueron PubMed/Medline, Scopus y Web of Science. Además, se seleccionaron artículos citados en las referencias de artículos relevantes. En función de criterios de inclusión y exclusión detallados, tres investigadoras independientes llevaron a cabo la selección. Todos los artículos publicados antes del 11 de marzo de 2021 fueron incluidos. Esta revisión sistemática siguió la guía PRISMA.

### Resultados

Fueron identificadas un total de 588 publicaciones, de las cuales once cumplieron criterios de inclusión. La cefalea fue la secuela dolorosa más frecuentemente reportada, con una prevalencia de hasta el 44 % en algunas series de casos. Se ha notificado dolor articular (19 %-31 %) y dolor torácico post COVID-19 (6 %-28 %). El dolor de garganta persistente se reportó en el 32 % de los pacientes, así como dolor generalizado, que se ha observado hasta un 59 % de los casos. La polineuropatía del paciente que requirió ingreso en UCI fue notificada adicionalmente. El SARS-CoV-2 ocasiona daños a nivel de la microcirculación capilar, generando hipoxia tisular e inflamación; con el consecuente aumento de las secuelas dolorosas de tipo vasculo-isquémico e inflamatorio.

### Conclusiones

La COVID-19 produce secuelas dolorosas de diversa índole. Se requieren estudios posteriores para filiar las características de los distintos tipos de dolor. Esto permitirá un manejo sintomatológico adecuado y una optimización de los recursos disponibles para hacer frente a los retos que la actual pandemia supone para las distintas áreas asistenciales.

**Palabras clave:** COVID-19, SARS-CoV-2, Coronavirus, dolor, secuelas dolorosas, Long-COVID, post-COVID, COVID persistente.

## 1. Introducción

Desde el primer caso publicado por la COVID-19 en Wuhan (1) el 31 de diciembre de 2019, a día de 21 de marzo de 2021 son ciento dieciséis millones (2) las personas que se han contagiado. Muchas no recuperan la salud completamente, sino que sufren a largo plazo dolencias inespecíficas persistentes. Se conoce aún poco de estos efectos (3). Se reportan con elevada frecuencia casos de fatiga, cefalea, dificultades para concentrarse, caída del cabello y disnea (3, 12, 18). Por este motivo se ha sugerido el término Long-COVID, para aglutinar todas esas secuelas que surgen dos semanas después de haber pasado la enfermedad (4, 8).

Se ha demostrado que la presencia y la gravedad de los síntomas somáticos durante la infección aguda se correlacionan estrechamente con el desarrollo posterior de fatiga crónica y dolor (11, 25). En la experiencia clínica cotidiana de los últimos meses en el Sistema Andaluz de Salud (SAS), se ha observado un aumento de la afluencia a los centros sanitarios de pacientes con síntomas persistentes de la COVID-19. Dichos síntomas restan calidad de vida, son difíciles de filiar en su diagnóstico y no remiten fácilmente con los tratamientos habituales (5). De todos ellos, los síntomas más destacados son las mialgias, dolor referido e hiperalgesia generalizada (17). Se manifiesta en distintas localizaciones, tanto

a nivel cefálico (20) como en tórax o en miembros (15). Además, responde a características variables: el mecanismo causal es desconocido tras descartar organicidad, aunque se está estudiando; y solo se asocia al hecho de padecer convalecencia tras la COVID-19 (8).

Se desconoce si la COVID-19 causará un aumento en el dolor crónico de nueva aparición. El objetivo de esta revisión sistemática fue recopilar ampliamente los datos reportados sobre el dolor como secuela de la COVID-19, y como objetivo secundario analizar si ha aumentado la incidencia de dolor crónico post-COVID en la pandemia. Consideramos de interés evaluar en futuros estudios los patrones del dolor crónico post-COVID; así como sus factores de riesgo, intensidad, características, y respuesta a los tratamientos utilizados actualmente.

## 2. Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, realizada por tres investigadoras independientes (VPF, PCP y PJG). Las bases de datos consultadas fueron Pubmed, Scopus y Web of Science, con fecha de corte el 11 de marzo de 2021 para la selección de artículos. En aras de aumentar la sensibilidad de la búsqueda, también fue revisada la bibliografía citada en los artículos finalmente seleccionados. Se siguió una estrategia basada en la guía PRISMA (24). Los términos de búsqueda fueron: 'COVID-19' 'long\*' y 'pain', unidos por el operador booleano 'AND'.

### 2.1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se identificaron las publicaciones disponibles en lengua inglesa o española. Se seleccionaron los artículos que analizan datos de pacientes que aquejaron síntomas de dolor pasadas dos semanas de la infección aguda confirmada por SARS-CoV-2. Se incluyeron desde pacientes ambulatorios que no requirieron ingreso, hasta aquellos que requirieron ingreso en Unidad de cuidados intensivos (UCI). Se trabajó únicamente con datos sobre población adulta. Fueron incluidos estudios observacionales de cohortes prospectivas, retrospectivas y transversales; así como revisiones sistemáticas y metanálisis. Los títulos y resúmenes de los artículos encontrados en las distintas bases de datos tras aplicar la ecuación de búsqueda fueron analizados sistemáticamente por investigadoras independientes. Los artículos que cumplían criterios de inclusión fueron revisados por completo y conjuntamente por tres investigadoras. Finalmente, se debatió el acuerdo o discrepancia en la inclusión de todos los estudios.

### 2.2. Criterios de inclusión y exclusión

Se excluyeron las publicaciones con idioma diferente al inglés o español, y cuya población a estudio fuera niños (menores de 18 años) y embarazadas. Se consideró como secuela persistente de la COVID-19 toda sintomatología secundaria a esta pasadas al menos dos semanas después de la fase aguda. Se rechazaron los estudios con tamaño muestral inferior a 50 individuos.

### 2.3. Extracción de datos de los artículos incluidos

Las referencias encontradas sobre la búsqueda sistemática fueron importadas al gestor bibliográfico Zotero. Después de la eliminación de duplicados, una sola carpeta de referencias fue generada. Se seleccionó a partir de los artículos seleccionados la siguiente información: número de sujetos estudiados, el país donde se recogieron los datos, edad media, sexo, el contexto sanitario (hospitalario, ambulatorio, UCIs, personal sanitario) y el tiempo de seguimiento medio. Se señaló el objetivo principal de cada estudio, así como la enumeración de las secuelas observadas. Se extrajo adicionalmente la sintomatología que aludía al dolor en exclusiva. Se expresó en porcentajes la prevalencia de dolor en distintas localizaciones de la anatomía humana, así como características del mismo.

## 3. Resultados

Se revisó por título y resumen un total de 678 artículos, obtenidos como resultado de la ecuación de búsqueda definida. A continuación, se seleccionaron 54 publicaciones por investigadores independientes, y se abordó su lectura a texto completo. Por falta de cumplimiento de criterios de inclusión, se excluyeron un total de 43. Los motivos de exclusión fueron: doce artículos trataban de síntomas crónicos pero no incluían el dolor, catorce eran reporte de un caso o de tamaños muestrales inferiores a 50, cuatro eran cartas al editor, nueve se centraban en síntomas agudos o no dolorosos, dos artículos no cumplían los criterios de la edad, uno por el idioma y otro por estudiar a población no COVID. Finalmente se seleccionaron un total de 11 estudios para su análisis.

La mayoría de los estudios identificados fueron publicados entre julio de 2020 y enero de 2021. Cuatro fueron estudios transversales, cinco fueron estudios de cohortes, tres retrospectivos y dos prospectivos, y una revisión sistemática. La revisión sistemática implicó estudios multicéntricos, mientras que, de los otros estudios, cuatro fueron realizados en EE. UU. (uno de ellos incluyó trece estados norteamericanos), y los demás en Italia, España, Suiza, Francia y Egipto.

De forma mayoritaria, los estudios se llevaron a cabo mediante encuestas a pacientes recuperados de la infección aguda por el SARS-CoV-2, de forma ambulatoria y en ocasiones telefónica dadas las restricciones de los confinamientos domiciliarios durante la pandemia. De todos ellos, cinco publicaciones se centraron en pacientes que requirieron ingreso hospitalario; dos en pacientes que padecieron la fase aguda de la enfermedad en ámbito ambulatorio; y cuatro de ellos se desconoce si requirieron ingreso o no. Una media de 697 pacientes fue incluida en los estudios seleccionados. La edad media de los sujetos fue de 45 años sin diferencias en cuanto al sexo de los pacientes estudiados.

De todos los estudios incluidos, la cefalea es la secuela dolorosa más frecuentemente reportada, llegando a notificarse en una prevalencia de hasta el 44 % tras la infección aguda según Sandra López-León et al. (4). Dos artículos reportaron resultados sobre dolor muscular (4, 18). El dolor articular como secuela tras dos semanas de la infección se notificó con un porcentaje de 19 % y 31 % (4, 23). El dolor torácico post COVID-19 se notificó en una horquilla porcentual entre 6 % y 28 % de los pacientes incluidos en sendos estudios (20, 23, 24, 25). El dolor de garganta persistente se reportó en el 32 % de los pacientes; así como el dolor inespecífico o generalizado se observó en hasta un 59 % de los casos, tal y como refiere el estudio de Tenforde *et al.* (25). El dolor neuropático secundario a la polineuropatía del paciente crítico fue relevante en pacientes que requirieron ingreso en UCI prolongado (15, 17). En la Figura 1 se asocia un esquema visual de las diferentes secuelas dolorosas.

Por otra parte, se ha publicado que el SARS-CoV-2 ocasiona daños a nivel de la microcirculación capilar, generando hipoxia tisular e inflamación, con el consecuente aumento de las secuelas dolorosas de tipo vasculo-isquémico (6). Adicionalmente, se ha reportado que pasada la infección niveles altos de anticuerpos persistentes se asocian a fiebre, diarrea y otras secuelas (7).

#### 4. Discusión

La pandemia por la COVID-19 supone una revolución para la sanidad tal como la conocemos hasta ahora. En primer lugar, por el cambio que ha provocado en la atención sanitaria. En segundo lugar, por la fisiopatología propia de la enfermedad, que aún es mayoritariamente desconocida. Y por último, por cómo está afectando y afectará a la salud de las personas (8).

La pandemia COVID-19 ha ocasionado el cese o la reducción de la actividad de multitud de servicios sanitarios. Ha provocado el retraso o la detención

de tratamientos (9, 10), produciendo consecuencias negativas como aumento del dolor crónico, de la discapacidad o de la depresión en sus pacientes (13, 14, 39). La irrupción de la telemedicina como herramienta barrera para frenar los contagios del virus hace necesario más que nunca hacer partícipes a los pacientes de su salud. Los sanitarios deben estar muy atentos para proporcionar a los pacientes una adecuada educación sobre su patología de base y opciones de manejo de su dolor, así como implicarlos en procesos de decisión participativa. La telemedicina parece ser un recurso prometedor en el abordaje, tratamiento y seguimiento de los pacientes con dolor crónico (10, 17, 39).

Por otra parte, las secuelas dolorosas de la COVID-19 parecen responder a diferentes mecanismos etiopatogénicos. Se ha documentado desde de cefaleas en las formas leves de la enfermedad, hasta dolorosas neuropatías inflamatorias del paciente crítico (32). El dolor muscular es común tanto en las formas leves como en las severas (33). El espectro de dolor isquémico también ha emergido como complicación, asociado a la hipercoagulabilidad y a la disfunción en la microcirculación asociada (7). Todo ello se investiga en la actualidad para alcanzar una mayor comprensión de la enfermedad y los síntomas que a largo plazo puede provocar.

Por otro lado, el periodo de contagiosidad de los pacientes con prueba de detección de SARS-CoV-2 positiva es de veinte días aproximadamente (40). Una vez recuperados de la clínica aguda, se da el alta en los servicios hospitalarios en que hayan sido atendidos (21). La creación de unidades multidisciplinarias para hacer seguimiento a los pacientes que fueron dados de alta tras ingreso por la COVID-19 es ya realidad en muchos centros. Sin embargo, multitud de pacientes con dolor post-COVID-19 que sufrieron una infección aguda paucisintomática, leve o moderada, que quedan excluidos de estas unidades porque fueron tratados y seguidos ambulatoriamente (4, 22, 25, 26, 27). Se hace hincapié en la calidad de la atención sanitaria para aquellos que, si bien están «recuperados» de la infección aguda y están fuera de peligro, siguen padeciendo síntomas que limitan su calidad de vida (28). En el presente estudio se ha tratado de arrojar luz y comprobar que el dolor crónico post-COVID-19 es una realidad que en ocasiones está infravalorada e infratratada. Por ello con los resultados del presente análisis y junto con apoyo en otros estudios, se sugiere la importancia de la creación de unidades multidisciplinarias que atiendan a estos pacientes originalmente menos graves. Es crucial que tengan un seguimiento médico a largo plazo dirigido a detectar y tratar los síntomas derivados de la infección por SARS-CoV-2 (3, 4, 5, 11, 25, 36).

Consideramos de gran interés evaluar en futuros estudios la forma de abordar el dolor post-COVID-19 según localización, características y respuesta a los tratamientos realizados.

#### 4.1. Limitaciones

La selección de artículos por revisores independientes fue una limitación encontrada durante la búsqueda bibliográfica en términos de precisión. Se amplió con literatura tomada de las referencias de artículos escogidos. Las grandes bases de datos consultadas aportaron artículos con poca relación con la COVID-19, frente a la nueva gran biblioteca LitCovid como base de datos centrada exclusivamente en SARS-CoV-2 (22). Además, la mayoría de los artículos seleccionados no tratan el dolor como única secuela de la COVID-19. Faltan aún estudios que aporten tamaños muestrales mayores, así como estudios prospectivos que traten las secuelas dolorosas en su dimensión temporal. Es preciso profundizar en las características, intensidad, localización y otras variables para mejor filiación del dolor como secuela de la COVID-19.

## 5. Conclusiones

La infección por COVID-19 para muchos de los pacientes no termina después de haberse recuperado de la infección aguda. En la actualidad no se conocen en profundidad los fenómenos Long-COVID, ni menos aún sus potenciales consecuencias. Hay ya numerosas líneas de investigación dirigidas a arrojar luz sobre la historia natural de una enfermedad que se está viviendo a tiempo real. La COVID-19 produce secuelas dolorosas de diversa índole. Ya hay indicios de que la incidencia de dolor crónico post-COVID-19 ha aumentado. Se requieren estudios posteriores para filiar las características de los distintos tipos de dolor. Se incide sobre la necesidad de hacer un adecuado uso de la telemedicina. Además, se hacen necesarias unidades multidisciplinarias que reciban y estudien los casos de Long-COVID. Esto permitirá un manejo sintomatológico adecuado y una optimización de los recursos disponibles para hacer frente a los retos que la actual pandemia supone para las distintas áreas asistenciales.

## Declaraciones

### Agradecimientos

Las autoras de este trabajo agradecen la implicación de los coordinadores y docentes de los cursos «Producción y traducción de artículos biomédicos (III ed.)» y «Traducción inversa de artículos científicos biomédicos (español-inglés)», especialmente a Antonio Jesús Láinez Ramos-Bossini por su apoyo y tutorización, así como al equipo de traducción al inglés de este artículo.

## Conflictos de interés

Las autoras de este trabajo declaran no presentar ningún conflicto de interés.

## Referencias

- 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(10223):497-506.
- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Inf Dis*. 20(5):533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
- 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(6):603-5.
- 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. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci*. 2021.
- Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*; 32(8):1613-20.
- Amjadi MF, O'Connell SE, Armbrust T, Mergaert AM, Narpala SR, Halfmann PJ, et al. Fever, Diarrhea, and Severe Disease Correlate with High Persistent Antibody Levels against SARS-CoV-2. *medRxiv*. ;2021.01.05.21249240.
- Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiological Reports*. 2021; 9(3):e14726.
- Walitt B, Bartrum E. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes. *PR9*. 2021; 6(1):e887.
- Shanthanna H, Strand NH, Provenzano DA, Lobo CA, Eldabe S, Bhatia A, et al. Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*. 2020; 75(7):935-44.
- Lynch ME, Williamson OD, Banfield JC. COVID-19 impact and response by Canadian pain clinics: A national survey of adult pain clinics. *Canadian Journal of Pain*. 2020; 4(1):204-9.
- Vittori A, Lerman J, Casella M, Gomez-Morad AD, Marchetti G, Marinangeli F, et al. COVID-19 Pandemic Acute Respiratory Distress Syndrome Survivors: Pain After the Storm? *Anesthesia & Analgesia*. 2020;131(1):117-9.
- Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2021; 40:101995.
- Hruschak V, Flowers KM, Azizodddin DR, Jamison RN, Edwards RR, Schreiber KL. Cross-sectional study of psychosocial and pain-related variables among patients with chronic pain during a time of social distancing imposed by the coronavirus disease 2019 pandemic. *Pain*. 2021;162(2):619-29.
- Louw A. Letter to the editor: chronic pain tidal wave after COVID-19: are you ready? *Physiotherapy Theory and Practice*. 2020; 36(12):1275-8.
- Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their treatment: a review. *DIC*. 2020;9:1-12.
- Little P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and covid-19. *BMJ*. 2020; m1185.
- El-Tallawy SN, Nalamasu R, Pergolizzi JV, Gharibo C. Pain Management During the COVID-19 Pandemic. *Pain Ther*. 2020;9(2):453-66.
- Jacobs LG, Gourni Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, Nyirenda T, Friedman T, Gupta A, et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *Maddu G, editor. PLoS ONE*. 2020;15(12):e0243882.
- Porta-Etessam J, Matías-Guiu JA, González-García N, Gómez Iglesias P, Santos-Bueso E, Arriola-Villalobos P, et al. Spectrum of Headaches Associated With SARS-CoV-2 Infection: Study of Healthcare Professionals. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(8):1697-704.
- Somani SS, Richter F, Fuster V, De Freitas JK, Naik N, Sigel K, et al. Characterization of Patients Who Return to Hospital Following Discharge from Hospitalization for COVID-19. *J Gen Intern Med*. 2020;35(10):2838-44.
- Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolu-

- tion and Persistence in Outpatient Settings. *Ann Intern Med.* 2020.
22. PRISMA. Disponible en: <http://prisma-statement.org/prisma-statement/flowdiagram>
  23. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2020;e13746.
  24. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4-6.
  25. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 31 de julio de 2020;69(30):993-8.
  26. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in «long COVID»: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63-7.
  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(18):1708-20.
  28. Nagu P, Parashar A, Behl T, Mehta V. CNS implications of COVID-19: a comprehensive review. *Rev Neurosci.* 2021;32(2):219-34.
  29. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg.* 2020;140:49-53.
  30. Berger JR. COVID-19 and the nervous system. *J Neurovirol.* 2020;26(2):143-8.
  31. Neufeld KJ, Leoutsakos J-MS, Yan H, Lin S, Zabinski JS, Dinglas VD, et al. Fatigue Symptoms During the First Year Following ARDS. *Chest.* 2020;158(3):999-1007.
  32. Membrilla JA, de Lorenzo Í, Sastre M, Díaz de Terán J. Headache as a Cardinal Symptom of Coronavirus Disease 2019: A Cross-Sectional Study. *Headache.* 2020;60(10):2176-91.
  33. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM.* 2021.
  34. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949-59.
  35. Chen Q, Allot A, Lu Z. LitCovid: an open database of COVID-19 literature. *Nucleic Acids Research.* 2020.
  36. Vidal-Alaball J, Acosta-Roja R, Pastor Hernández N, Sanchez Luque U, Morrison D, Narejos Pérez S, et al. Telemedicine in the face of the COVID-19 pandemic. *Aten Primaria.* 2020;52(6):418-22.
  37. Xiao AT, Tong YX, Gao C, Zhu L, Zhang YJ, Zhang S. Dynamic profile of RT-PCR findings from 301 COVID-19 patients in Wuhan, China: A descriptive study. *J Clin Virol.* 2020;127:104346.

## FIGURAS

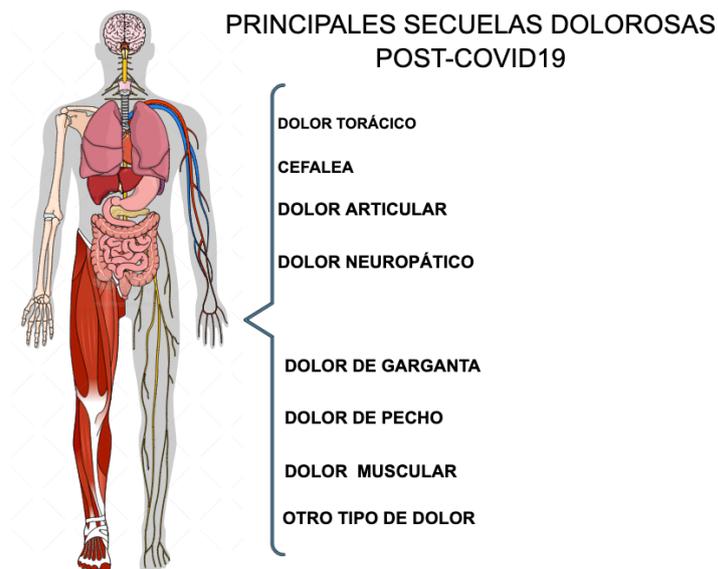


Figura 1. Secuelas dolorosas más frecuentes post-COVID-19.

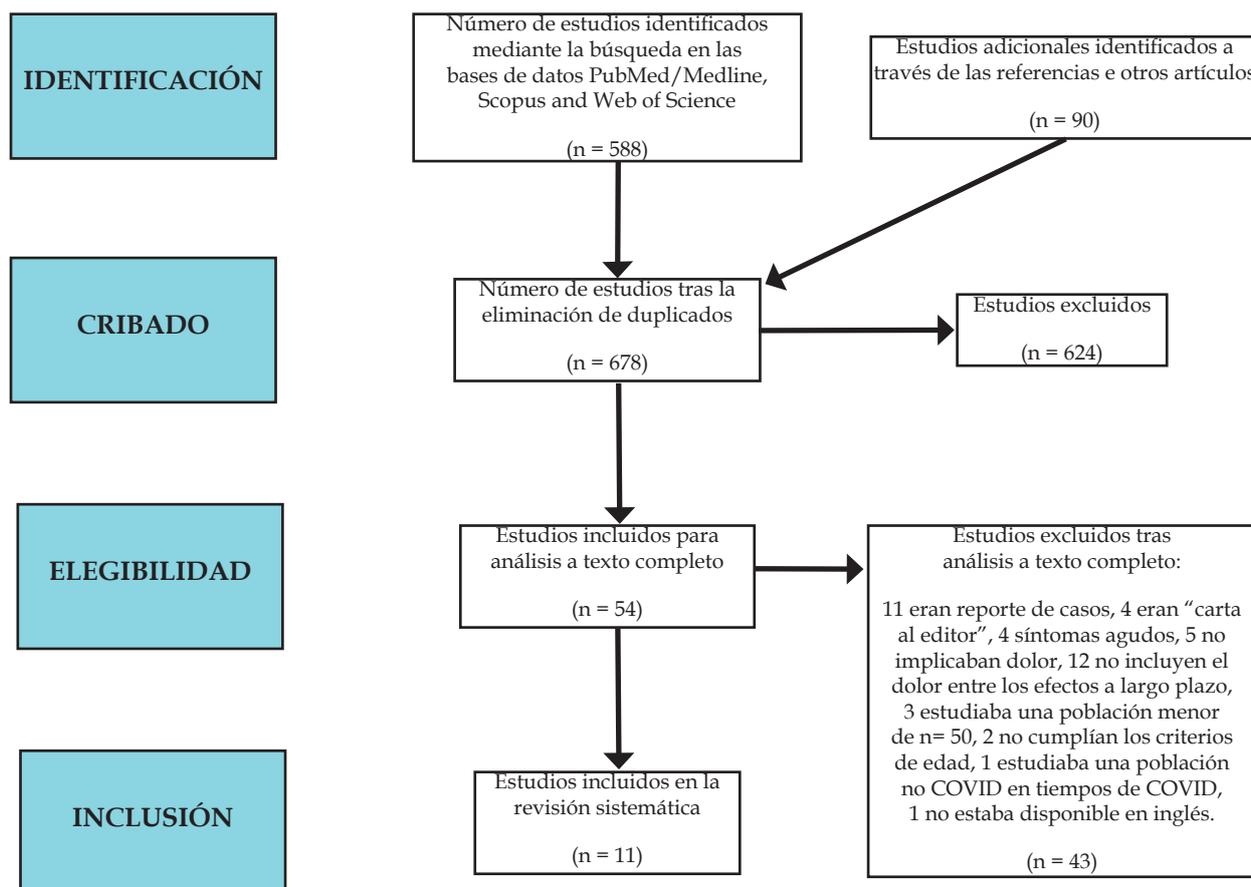


Figura 2. Diagrama de flujo de la selección de estudios de acuerdo con PRISMA (24).