

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**Función pulmonar y hallazgos tomográficos  
en pacientes recuperados de COVID-19**

**Tesis presentada por:**

**Ricardo García Granados**

**Para obtener el grado de especialista en:**

**Medicina Interna**

**Asesor:**

**Dr. Samuel Dueñas Campos**

Aguascalientes, Ags; febrero del 2022.



DICTAMEN DE LIBERACIÓN ACADÉMICA PARA INICIAR LOS TRÁMITES DEL EXAMEN DE GRADO - ESPECIALIDADES MÉDICAS



Fecha de dictaminación dd/mm/aa: 13/01/22

NOMBRE: Ricardo García Granados ID 251945

ESPECIALIDAD: MEDICINA INTERNA LGAC (del posgrado): Enfermedades infecciosas del adulto

TIPO DE TRABAJO: ( X ) Tesis ( ) Trabajo práctico

TITULO: FUNCIÓN PULMONAR Y HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID- 19

IMPACTO SOCIAL (señalar el impacto logrado): EVALUACIÓN FISIOLÓGICA EN PACIENTES POSTCOVID-19

INDICAR SI/NO SEGÚN CORRESPONDA:

Elementos para la revisión académica del trabajo de tesis o trabajo práctico:

- SI El trabajo es congruente con las LGAC de la especialidad médica
SI La problemática fue abordada desde un enfoque multidisciplinario
SI Existe coherencia, continuidad y orden lógico del tema central con cada apartado
SI Los resultados del trabajo dan respuesta a las preguntas de investigación o a la problemática que aborda
SI Los resultados presentados en el trabajo son de gran relevancia científica, tecnológica o profesional según el área
SI El trabajo demuestra más de una aportación original al conocimiento de su área
SI Las aportaciones responden a los problemas prioritarios del país
NO Generó transferencia del conocimiento o tecnológica
SI Cumpe con la ética para la investigación (reporte de la herramienta antiplagio)
El egresado cumple con lo siguiente:
SI Cumple con lo señalado por el Reglamento General de Docencia
SI Cumple con los requisitos señalados en el plan de estudios (créditos curriculares, optativos, actividades complementarias, estancia, etc)
SI Cuenta con los votos aprobatorios del comité tutorial, en caso de los posgrados profesionales si tiene solo tutor podrá liberar solo el tutor
SI Cuenta con la aprobación del (la) Jefe de Enseñanza y/o Hospital
SI Coincide con el título y objetivo registrado
SI Tiene el CVU del Conacyt actualizado
NO Tiene el artículo aceptado o publicado y cumple con los requisitos institucionales

Con base a estos criterios, se autoriza se continúen con los trámites de titulación y programación del examen de grado Sí x No

FIRMAS

Revisó: NOMBRE Y FIRMA DEL SECRETARIO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO: Dr. Ricardo Ernesto Ramírez Orozco

Autorizó: NOMBRE Y FIRMA DEL DECANO: Dra. Paulina Andrade Lozano

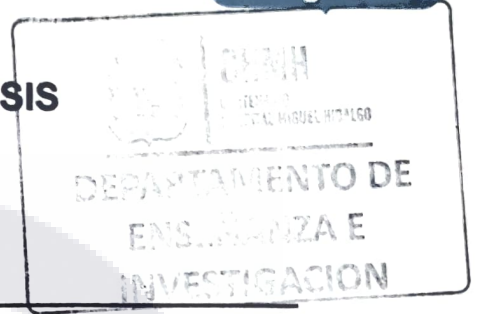
Nota: procede el trámite para el Depto. de Apoyo al Posgrado

En cumplimiento con el Art. 105C del Reglamento General de Docencia que a la letra señala entre las funciones del Consejo Académico: ... Cuidar la eficiencia terminal del programa de posgrado y el Art. 105F las funciones del Secretario Técnico, llevar el seguimiento de los alumnos.



Contigo 100

**CARTA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS**



*[Handwritten signature]*

**DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO**  
**JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL CHMH**

*[Handwritten signature]*

**DR. SAMUEL DUEÑAS CAMPOS**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA CHMH**

*[Handwritten signature]*

**DR. MIGUEL ÁNGEL GALINDO LÓPEZ**  
**PROFESOR TITULAR DEL POSGRADO EN MEDICINA INTERNA CHMH**

*[Handwritten signature]*

**DR. SAMUEL DUEÑAS CAMPOS**  
**ASESOR DE TESIS**

C.c.p. Jefatura de Enseñanza e investigación CHMH.  
C.c.p. Archivo

**CARTA DE VOTO APROBATORIO  
INDIVIDUAL**

**DRA. PAULINA ANDRADE LOZANO**  
DECANO (A) DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**PRESENTE**

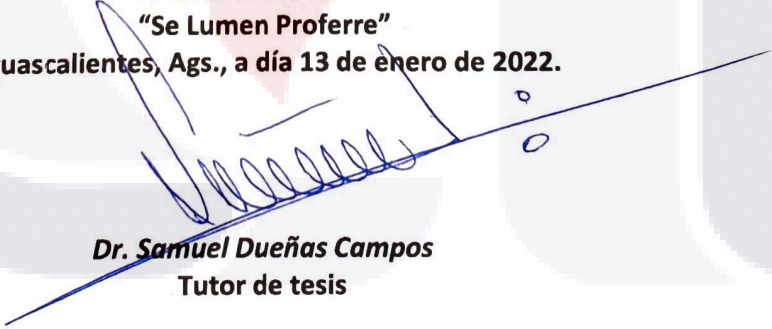
Por medio del presente como **TUTOR** designado del estudiante **RICARDO GARCÍA GRANADOS** con ID **251945** quien realizó la tesis titulada: **FUNCION PULMONAR Y HALLAZGOS TOMOGRAFICOS EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19**, un trabajo propio, innovador, relevante e inédito y con fundamento en el Artículo 175, Apartado II del Reglamento General de Docencia doy mi consentimiento de que la versión final del documento ha sido revisada y las correcciones se han incorporado apropiadamente, por lo que me permito emitir el **VOTO APROBATORIO**, para que el pueda proceder a imprimirla así como continuar con el procedimiento administrativo para la obtención del grado.

Pongo lo anterior a su digna consideración y sin otro particular por el momento, me permito enviarle un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**

**"Se Lumen Proferre"**

**Aguascalientes, Ags., a día 13 de enero de 2022.**

  
**Dr. Samuel Dueñas Campos**  
Tutor de tesis

c.c.p.- Interesado  
c.c.p.- Secretaría Técnica del Programa de Posgrado



**COMITÉ DE INVESTIGACIÓN  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CI/122/21

Aguascalientes, Ags., a 31 de Diciembre de 2021

**DR. RICARDO GARCIA GRANADOS  
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 18 de Noviembre de 2021, con número de registro 2021-R-65 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

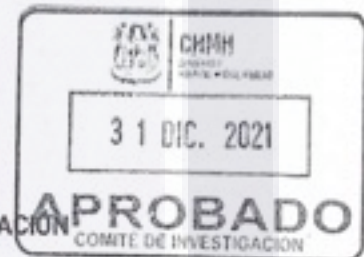
**\*FUNCIÓN PULMONAR Y HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19\***

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**DR. JAIME ASAEL LOPEZ VALDEZ  
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN**



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JALV/cmva\*





**COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACION  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

CEI/126/21

Aguascalientes, Ags., a 31 de Diciembre de 2021

**DR. RICARDO GARCIA GRANADOS  
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su Sesión del día 18 de Noviembre de 2021, con número de registro 2021-R-65 revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

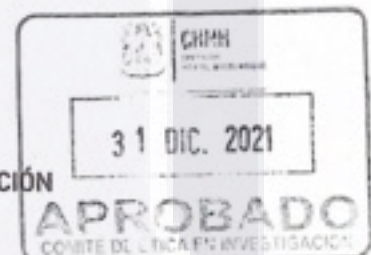
**\*FUNCIÓN PULMONAR Y HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS EN PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19\***

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

  
**DR. JAIME ASAEL LÓPEZ VALDEZ  
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**



C.c.p.- DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO.- JEFA DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN.

JALV/cmva\*

## **PARTICIPANTES**

Josué Ramiro Esparza Maldonado

Residente de segundo año de Medicina Interna del CHMH.

Marco Antonio Cabrera Morales

Residente primer año de Medicina Interna del CHMH.

Daniel Hernández Palacios

Residente de tercer año de Medicina Interna del CHMH.

Jaime Froylan Rojas Terán

Residente de cuarto año de Medicina Interna del CHMH

## AGRADECIMIENTOS

Al concluir una etapa maravillosa de mi vida, quiero extender un profundo agradecimiento a la Institución que fue mi hogar durante 4 años y que me permitió realizar mi protocolo de investigación para tesis: El Centenario Hospital “Miguel Hidalgo”, así como a la Universidad Autónoma de Aguascalientes por haberme brindado todas las herramientas para poder llevar a cabo este sueño.

Académicamente agradezco a todos los doctores que estuvieron al pendiente de mi formación tanto en lo profesional, como en lo económico, ya que su ayuda y aprendizajes brindados, constituyen parte importante de mi vida profesional, así como a mi tutor, el Dr. Dueñas, quien además de brindarme su apoyo incondicional durante estos años, también me brindó su amistad.

Agradezco a mis compañeros por compartir experiencias conmigo, a los médicos internos de pregrado por el apoyo incondicional durante las guardias, a las enfermeras por compartir su pasión por lo que hacen, así como a cada uno de los pacientes que tuve el honor de atender y quienes fueron mis mejores maestros para el aprendizaje que hoy llevo conmigo.

Gracias a mi familia y a mi novia Janeth por estar conmigo en todo momento y no dejarme caer cuando llegó la pandemia a nuestro hospital, agradezco por todo el amor y la comprensión que me dieron, sin ustedes no habría sido posible realizar todo este esfuerzo. Finalmente, mi gratitud al Centenario Hospital Miguel Hidalgo por hacer posible la realización de estudios a los pacientes que participaron en mi protocolo, y a quienes no se les cobró por realizarlos.



## DEDICATORIAS

*A todos los compañeros fallecidos en el servicio contra COVID-19, que nos marcó a todos de una manera irreversible, colegas médicos, personal de enfermería, de limpieza, camilleros y el resto del personal que ya no están con nosotros.*

*Por todos los pacientes, familiares y amigos que se han ido y que fueron parte de mi camino.*

*“La historia nunca dice adiós, lo que dice siempre es un hasta luego”.*

*Eduardo Galeano*

**ÍNDICE GENERAL**

**RESUMEN..... 5**

**ABSTRACT..... 6**

**INTRODUCCIÓN... 7**

**CAPÍTULO 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS..... 8**

1.1. ANTECEDENTES .....8

1.2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....9

1.3. HIPÓTESIS .....9

1.4. JUSTIFICACIÓN.....9

1.5. OBJETIVOS PRINCIPALES .....10

1.6. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....10

**CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO ..... 11**

2.1. FISIOPATOLOGÍA .....13

2.2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....14

2.3. EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....15

2.4. COMORBILIDADES ASOCIADAS A COVID-19.....16

2.5. SÍNDROME POST-COVID-19.....17

2.6. PAPEL DE LA ESPIROMETRÍA EN LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR.....19

2.7. PAPEL DE LA TAC DE TÓRAX EN LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD .....21

**CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA..... 23**

3.1. DISEÑO DE LA INTERVENCIÓN.....23

3.2. UNIVERSO DE ESTUDIO .....23

3.3. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....23

3.4. DEFINICIÓN DE VARIABLES .....24

3.5. INSTRUMENTOS Y MATERIALES A UTILIZAR.....26

3.6. RECURSOS .....29

3.7. DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN.....31

3.8. CRITERIOS DE FALLA Y ÉXITO .....33

3.9. PERTINENCIA Y VIABILIDAD DE LA INTERVENCIÓN.....33

3.10. LOGÍSTICA.....34

**CAPÍTULO 4. RESULTADOS ..... 37**

4.1. ALCANCES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....47

4.2. BENEFICIOS .....47

4.3. RECOMENDACIONES PARA DESARROLLOS FUTUROS .....47

4.4. ASPECTOS ÉTICOS DE LA INVESTIGACIÓN.....48

**DISCUSIÓN..... 49**

**CONCLUSIÓN..... 53**

**GLOSARIO..... 54**

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 55**

**ANEXOS..... 62**

ANEXO A. COVID LEVE.....62

ANEXO B. COVID MODERADA-SEVERA.....63

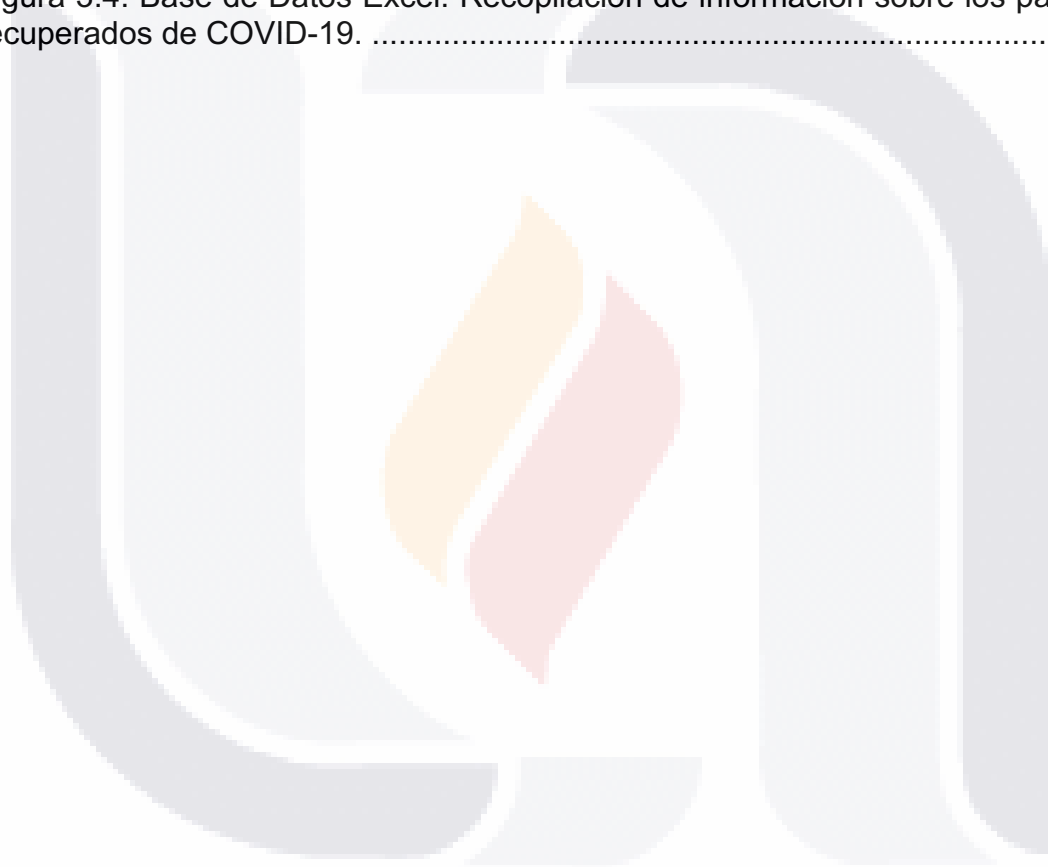
ANEXO C. REPORTES DE ESPIROMETRÍAS DE PACIENTES RECUPERADOS.....65

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 3.1. Operacionalización de las variables .....	25
Tabla 4.1. Pacientes con diagnóstico de COVID-19 de acuerdo al sexo .....	37
Tabla 4.2. Comparación de la FVC, FEV1% y FEV1/FVC con el tiempo de la realización de la espirometría... ..	39
Tabla 4.3. Comparación de la función pulmonar de acuerdo con los grupos de severidad. ....	39
Tabla 4.4. Comparación de la FVC, FEV1% y FEV1/FVC con el porcentaje de extensión de daño pulmonar por tomografía de tórax. ....	41
Tabla 4.5. Comparación de la función pulmonar ( FVC%, FEV1% y FEV/FVC) de pacientes con antecedente de infección durante su hospitalización con aquellos que no la tuvieron .....	42
Tabla 4.6. Comparación de los días de hospitalización en pacientes que presentaron infección y los que no la presentaron, .....	43
Tabla 4.7. Comparación de la función pulmonar ( FVC%, FEV1% y FEV/FVC) de pacientes con antecedente de tabaquismo durante su hospitalización con aquellos que no lo tuvieron. ....	43
Tabla 4.8. Comparación de la función pulmonar ( FVC%, FEV1% y FEV/FVC) de pacientes con antecedente de tabaquismo durante su hospitalización con aquellos que no lo tuvieron. ....	44
Tabla 4.9. Comparación de la función pulmonar en pacientes con antecedente de traqueostomía .....	44
Tabla 4.10. Características más relevantes de los pacientes.....	46

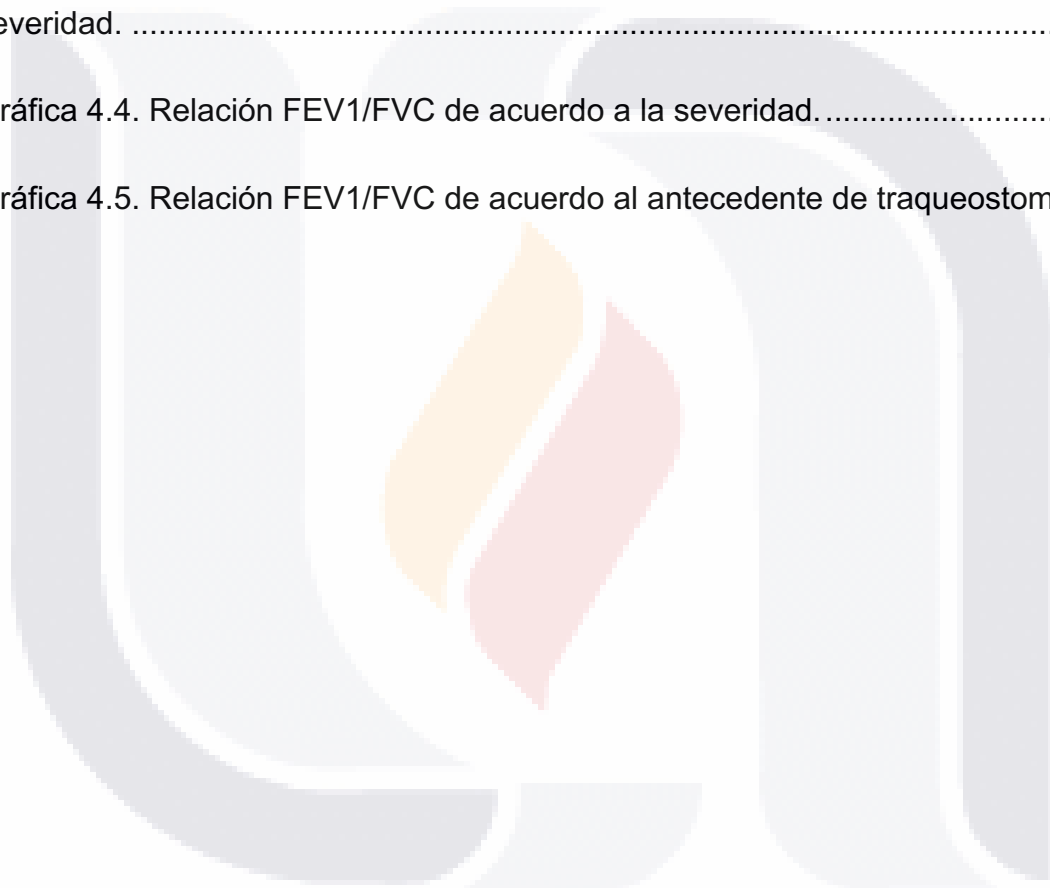
## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3.1. Foto de paciente realizando una espirometría. ....	27
Figura 3.2. Descripción de COVID-19 moderada-severa por tomografía de tórax.28	
Figura 3.3. Cronograma de actividades.....	31
Figura 3.4. Base de Datos Excel: Recopilación de información sobre los pacientes recuperados de COVID-19. ....	34



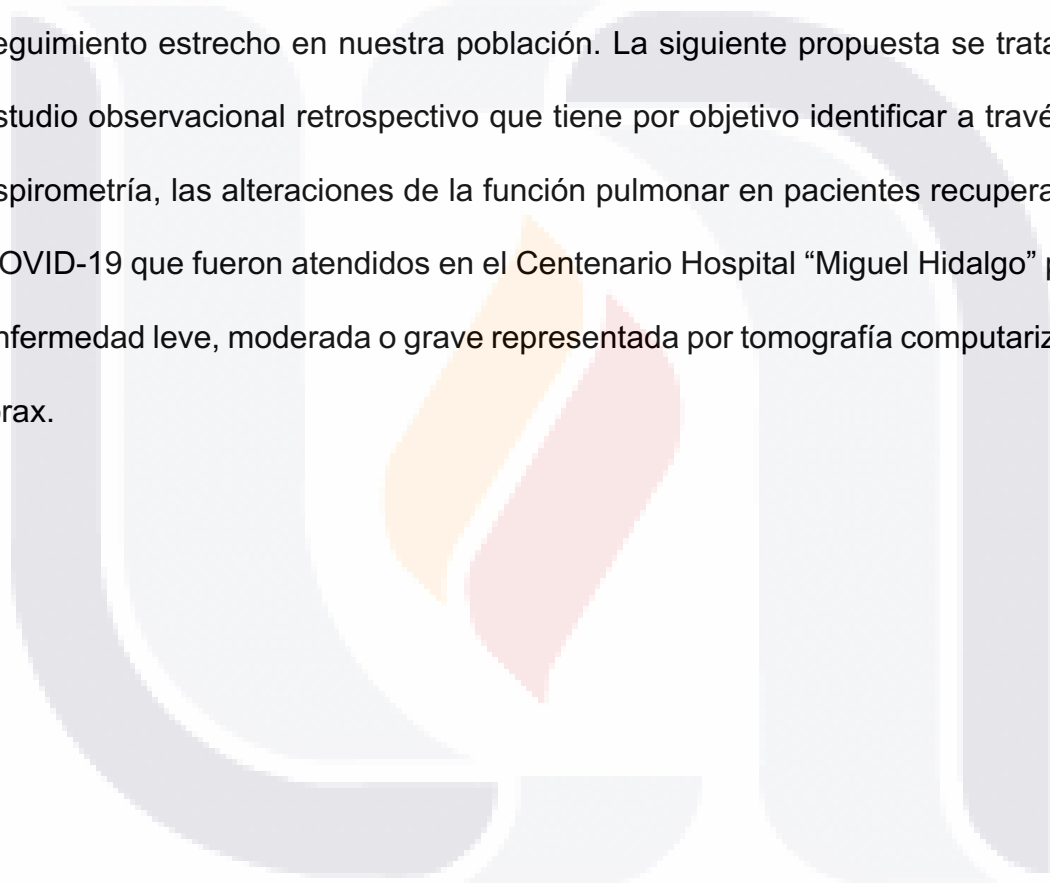
## ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 4.1. Índice de masa corporal según el sexo .....	37
Gráfica 4.2. Porcentaje de capacidad vital forzada de acuerdo a la severidad. ....	39
Gráfica 4.3. Porcentaje de volumen espiratorio forzado en 1 s de acuerdo a la severidad. ....	40
Gráfica 4.4. Relación FEV1/FVC de acuerdo a la severidad.....	41
Gráfica 4.5. Relación FEV1/FVC de acuerdo al antecedente de traqueostomía ...	45



## RESUMEN

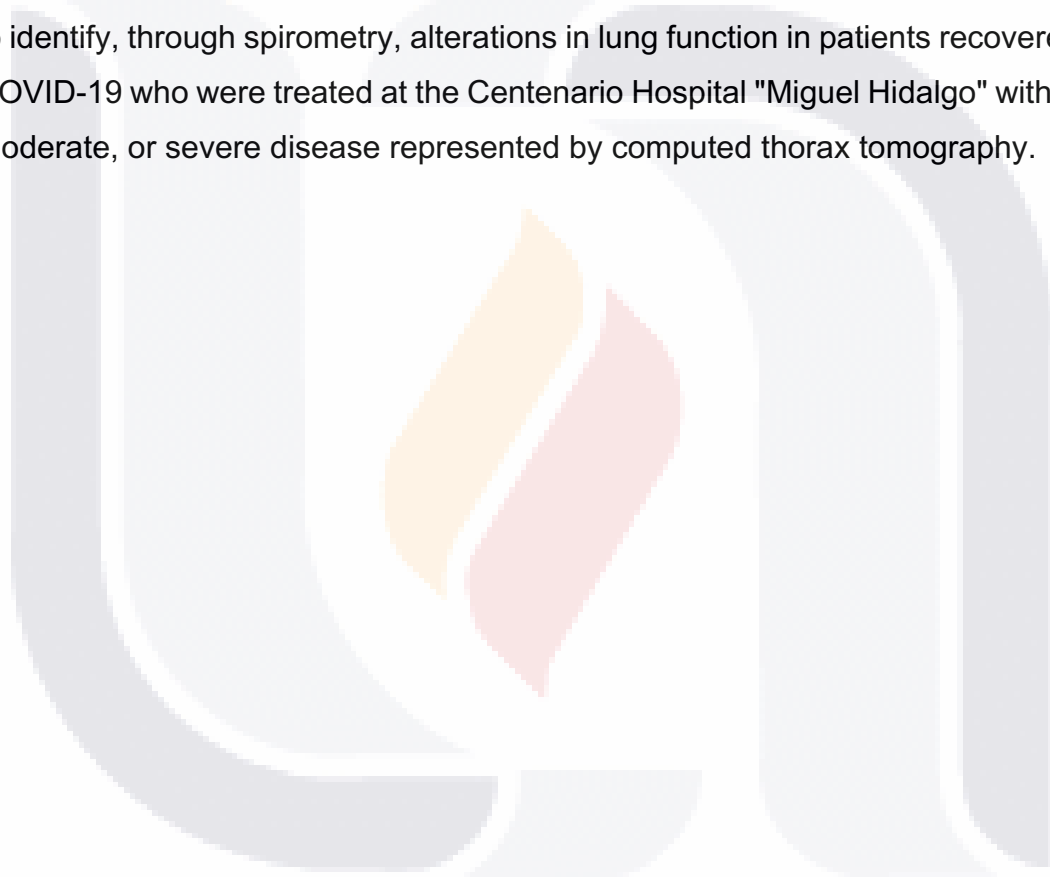
Las consecuencias de la neumonía por COVID-19 en pacientes sobrevivientes no es del todo conocida, además de tener una presentación heterogénea. Aunado al daño pulmonar establecido por COVID-19, existen otras causas de limitación funcional posterior a una enfermedad moderada o grave, sin embargo, no existe un seguimiento estrecho en nuestra población. La siguiente propuesta se trata de un estudio observacional retrospectivo que tiene por objetivo identificar a través de la espirometría, las alteraciones de la función pulmonar en pacientes recuperados de COVID-19 que fueron atendidos en el Centenario Hospital "Miguel Hidalgo" por una enfermedad leve, moderada o grave representada por tomografía computarizada de tórax.





**ABSTRACT**

The consequences of COVID-19 pneumonia in surviving patients are not fully known, in addition to having a heterogeneous presentation. Moreover to the lung damage established by COVID-19, there are other causes of functional limitation after a moderate or severe disease, however, there is no close follow-up in our population. The following proposal is a retrospective observational study that aims to identify, through spirometry, alterations in lung function in patients recovered from COVID-19 who were treated at the Centenario Hospital "Miguel Hidalgo" with a mild, moderate, or severe disease represented by computed thorax tomography.



## INTRODUCCIÓN

El coronavirus se ha relacionado con brotes de infecciones en medio oriente y el este de Asia. El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de medio oeste (MERS) empezaron a emerger en el año 2002 y 2012.

En la actualidad, ha surgido un nuevo coronavirus en 2019 causando un gran impacto en la salud de manera global. Se ha incluido dentro de la categoría de emergencia Internacional de Salud Pública el 30 de enero de 2020. En febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud catalogó a la enfermedad con la abreviación COVID-19, que significa enfermedad por coronavirus 2019.

El virus que ocasiona la COVID-19 fue denominado síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2); anteriormente nombrado como 2019-nCoV, el cual se ha relacionado no solo a complicaciones agudas, sino a una carga posterior al egreso hospitalario de los sobrevivientes, los cuales presentan alteraciones multisistémicas persistentes.

El presente protocolo trata de una revisión realizada a los expedientes de pacientes que fueron atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de Mayo 2020 – Diciembre 2021 por COVID-19 con una enfermedad leve, moderada o grave demostrada por la tomografía inicial que se les realizó a los pacientes que hoy se encuentran recuperados con el fin de obtener información sobre el estado de su función pulmonar actual por medio de un estudio de espirometría obtenido en el seguimiento por la consulta externa.

Existen pocos estudios que se han realizado en otros lugares reportando la función pulmonar en los pacientes recuperados, sin embargo, en nuestra ciudad no hay reportes de esta problemática, con lo que este estudio puede fungir como antecedente de futuras evaluaciones en otras instituciones de nuestro medio y posteriormente ver hasta que punto pueden impactar en la calidad de vida, las alteraciones y el estado de su función pulmonar después de recuperados.

## **Capítulo 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA E HIPÓTESIS**

Derivado del estado de pandemia, la concentración de pacientes con lesión pulmonar secundaria a COVID-19 ha ido en ascenso. Existe poco conocimiento del estado general de los pacientes sobrevivientes a una enfermedad leve, moderada o severa en nuestro medio. Se han realizado estudios de función pulmonar de pacientes recuperados de COVID-19 en otros países, sin embargo, no se conoce en nuestra población la repercusión de una enfermedad grave.

Se han realizado estudios de imagen de seguimiento tanto de manera a distancia (telemedicina) así como seguimiento en consultas, aun así, no existe un análisis de los resultados que represente la situación actual de nuestra población que cursan con secuelas de COVID-19.

### **1.1. Antecedentes**

Se ha documentado que pacientes sobrevivientes de COVID-19 presentan una gran cantidad de síntomas crónicos, principalmente respiratorios y, por lo tanto, disminución en su calidad de vida. Sin embargo, hay escasa información en el seguimiento de estos pacientes en nuestra población.

Para documentar la función pulmonar, se ha hecho uso de la espirometría en pacientes recuperados de COVID-19 durante el seguimiento por la consulta externa, además de observar si existe relación entre la severidad por tomografía de tórax inicial de los pacientes y su función pulmonar al estar recuperados con escalas que se encuentran validadas para poder clasificar el daño pulmonar de los pacientes. Se han realizado estudios observacionales para evaluar la función pulmonar en pacientes con síntomas persistentes como la disnea, en un estudio se evaluaron a 110 pacientes recuperados a los 25-40 días después de los síntomas iniciales y se

encontró que el deterioro de la capacidad de difusión era la anormalidad más común presente en hasta 47.2% y se relaciono con la gravedad inicial de la enfermedad.<sup>52</sup> Frija-Masson y cols. analizaron 50 casos encontrando asociación entre la función pulmonar en el día 30, la gravedad inicial por tomografía y la severidad de la neumonía; 54% tuvieron patrones de difusión restrictivos planteando un potencial de fibrosis relacionado con el daño celular alveolar además de las alteraciones en la vasculatura pulmonar.<sup>53</sup>

## **1.2. Pregunta de investigación**

¿Cómo está la función pulmonar en los pacientes recuperados de COVID-19 que fueron atendidos debido a una enfermedad leve, moderada o severa?

## **1.3. Hipótesis**

Los pacientes recuperados de COVID-19 que estuvieron hospitalizados con una enfermedad leve, moderada o severa, presentan una función pulmonar disminuida.

## **1.4. Justificación**

Está documentada una gran cantidad de síntomas crónicos y disminución en la calidad de vida de pacientes sobrevivientes que presentaron COVID-19. Aproximadamente la mitad de los pacientes recuperados, presentan disnea 2-3 meses después de su infección. Existe escasa información en el seguimiento de estos pacientes en nuestra población. Una manera de documentar la función pulmonar es la información obtenida por espirometría, así como la descripción de los hallazgos tomográficos encontrados en la tomografía inicial. Es una investigación que brindará a nuestro hospital información valiosa sobre el impacto de la enfermedad a nivel respiratorio los pacientes recuperados de COVID-19.

**1.5. Objetivos principales**

- Evaluar la función pulmonar por espirometría de pacientes recuperados de COVID-19.
- Describir el grado de severidad por tomografía de tórax inicial de pacientes recuperados de COVID-19 y si existe relación con la función pulmonar posterior.

**1.6. Objetivos secundarios**

- Observar si existe relación entre el patrón de daño pulmonar por tomografía de tórax y la función pulmonar posterior.
- Buscar si existe relación entre las infecciones bacterianas presentadas durante la hospitalización de pacientes que tuvieron COVID-19 moderado-grave y su función pulmonar actual.
- Analizar si existe relación entre el tabaquismo y la disminución de la función pulmonar de pacientes recuperados de COVID-19.
- Comparar si el antecedente de haber tenido traqueostomía, impactó en la función pulmonar de los pacientes recuperados de COVID-19.

## Capítulo 2. MARCO TEÓRICO

Los coronavirus son virus del ARN agrupados en cuatro géneros; alfa coronavirus y beta coronavirus son conocidos por infectar al ser humano. El SARS-CoV-2 se ha relacionado con coronavirus de murciélagos y SARS-CoV, el virus que causa SARS.<sup>3</sup> Similar al SARS-CoV, SARS-CoV-2 entra en las células humanas por medio de un receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2.<sup>4</sup>

El SRAS-CoV-2 tiene un proceso de transmisión de persona a persona a través de partículas respiratorias, liberadas cuando una persona infectada tose, estornuda o habla. Debido a que tanto las partículas más pequeñas (aerosoles) como las partículas más grandes (gotas) se concentran a pocos metros, la probabilidad de transmisión podría disminuir con el distanciamiento físico y el aumento de la ventilación ambiental.<sup>5</sup>

COVID-19 presenta una gran variedad de manifestaciones clínicas agudas, que incluyen tos, fiebre, anosmia, síntomas gastrointestinales y mialgias.<sup>6</sup>

El diagnóstico puede ser realizado mediante la detección de ARN SARS-CoV-2 a través de pruebas de PCR de un raspado nasofaríngeo o de saliva.<sup>7</sup>

Las pruebas de antígeno son menos sensibles que las pruebas de PCR, aunque menos costosas, motivo por el cual ha sido preferida por la mayoría de la población. La evaluación y el manejo de COVID-19 dependen de la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con manifestaciones leves se recuperan en casa, mientras que los pacientes con enfermedad moderada deben ser monitorizados de cerca o incluso hospitalizarse.<sup>9</sup>

El síndrome respiratorio agudo severo ocasionado por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha causado mortalidad y morbilidad en una escala global inimaginable.<sup>10</sup> La



evidencia científica se encuentra evolucionando a pasos agigantados sobre los efectos secundarios del COVID-19, que pueden causar afección multiorgánica sistémica.<sup>11</sup>

Existe la creencia de que el COVID-19 termina con la resolución de los síntomas y la evitación de la mortalidad, pero no siempre es así. En consecuencia, el enfoque principal se debe centrar en el reconocimiento y tratamiento tempranos para evitar mayores complicaciones y disminuir la morbimortalidad.<sup>12</sup>

El manejo terapéutico se centra en la reanimación y el tratamiento inmediato con antivirales, moduladores inmunológicos y terapias dirigidas a citoquinas para amortiguar la respuesta inmune excesiva, es decir, "tormenta de citoquinas" responsable del síndrome de disfunción multiorgánica.<sup>13</sup>

Los pacientes clínicamente sintomáticos son la parte superficial del iceberg de COVID-19; sin embargo, la evidencia basada en experiencia temprana de morbilidad post COVID-19 y la mortalidad (la parte sumergida del iceberg), sugiere una necesidad urgente de centrarse en la atención posterior especializada, sobretodo cuando muchos pacientes han sido declarados "recuperados" y han sido egresados de las salas de cuidados críticos.<sup>14</sup>

Varios informes iniciales sugieren síntomas residuales de la infección por SARS-CoV-2, como disnea, fatiga, dolor torácico, alteraciones cognitivas, artralgias y disminución en la calidad de vida.<sup>15</sup>

El daño celular, una respuesta inmune innata que se caracteriza por la producción inflamatoria de citoquinas y un estado pro-coagulante inducido por la infección por SARS-CoV-2 podrían ser atribuidas a estas secuelas.<sup>16-17</sup>

## 2.1. Fisiopatología

Los mecanismos en la fisiopatología del COVID-19 en etapa aguda incluyen los siguientes: toxicidad viral directa; daño del endotelio y lesiones microvasculares; alteración en la regulación del sistema inmunitario y estimulación de un estado hiperinflamatorio; hipercoagulabilidad con trombosis in situ resultante y microtrombosis, así como mal adaptación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).<sup>18-25</sup>

La superposición de secuelas del COVID-19 post-agudo con las del SARS y el MERS puede explicarse por similitudes filogenéticas entre los coronavirus patógenos responsables.<sup>26-27</sup> Por lo que entender estos mecanismos puede permitirnos comprender con mayor entendimiento la patogenicidad y su relación con los problemas de los pacientes recuperados.<sup>28-29</sup>

SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 comparten un mismo tipo de receptor de células huésped: ACE 2. Sin embargo, existen diferencias considerables, como una mayor afinidad de SARS-CoV-2 para ACE 2 comparada con la presentada por el SARS-CoV-1, que probablemente se debe a diferencias en el dominio de unión a receptores de la proteína “spike” que regula el contacto con ACE 2.

Estos mecanismos probablemente han contribuido a una mayor eficacia en la transmisión y de manera mas generalizada del SARS-CoV2, así como a la gravedad que la caracteriza.<sup>30</sup>

Mecanismos potenciales que contribuyen a la fisiopatología post-COVID-19 <sup>31</sup>:

- Cambios fisiológicos propios del virus.
- Alteraciones inmunológicas y daños inflamatorios en respuesta a una infección aguda.
- Secuelas esperadas de la enfermedad post-crítica.

## 2.2. Historia natural de la enfermedad

COVID-19 es el tercer brote de coronavirus en humanos que ha ocurrido en las últimas 2 décadas, causando manifestaciones clínicas tanto respiratorias, digestivas y afección sistémica, principalmente expresadas como neumonía.<sup>32</sup>

Los primeros casos reportados en Wuhan mencionan que la mayoría de los casos por el virus fueron hombres con una edad media de 55 años, algo que se ha visto en diferentes partes del mundo a nivel global.

El tiempo de incubación desde la exposición al comienzo de los síntomas se aproxima entre 4 a 5 días y hasta 97.5% de los pacientes que son sintomáticos, presentaran algún dentro de los 11.5 días posterior a la infección. La tasa de letalidad es alrededor del 2-3%, pero los pacientes afectados fallecen debido al excesivo daño alveolar, que progresa a falla respiratoria.<sup>33</sup>

Un paciente puede ser capaz de propagar el virus por contacto hasta por un periodo de 21 días. Los síntomas iniciales incluyen fiebre, leve escalofrío, dolor faríngeo, mialgias, tos no productiva, fatiga y disnea, que progresan a neumonía pulmonar, síndrome de diestres respiratorio si no se diagnóstica oportunamente y son apropiadamente tratados, por eso se aconseja tan pronto sea posible a la aparición de tos no productiva y fiebre, acudir a valoración médica para prevenir una mayor progresión de la enfermedad.<sup>34</sup>

Cada vez hay más estudios sobre las complicaciones a largo plazo de los pacientes recuperados de COVID-19. Algunos de los síntomas que se observan son: tos, disnea de esfuerzo, dolores musculares y fatiga, que en ocasiones pueden llegar a durar meses, especialmente en los pacientes que tuvieron COVID-19 severo. Se puede, además, desarrollar insuficiencia respiratoria crónica y fibrosis pulmonar permanente en pacientes que fueron intubados con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y recibieron terapia de ventilación mecánica invasiva (VMI).<sup>29</sup>

### 2.3. Epidemiología y manifestaciones clínicas

Se ha notificado una variedad de manifestaciones respiratorias, que van desde disnea (con o sin dependencia crónica de oxígeno) hasta el retiro difícil de la ventilación mecánica y daño pulmonar fibroso, entre los sobrevivientes de COVID-19.<sup>35</sup> De los sobrevivientes, se ha estudiado que la disnea es el síntoma persistente más común más allá del COVID-19.<sup>36</sup>

En un estudio chino para COVID-19 post-agudo, la distancia media de 6 minutos a pie fue menor que los rangos normales de referencia en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes a los 6 meses, una prevalencia similar a la de los sobrevivientes del SRAS y el MERS.<sup>25-26</sup>

La necesidad de oxígeno suplementario debido a hipoxemia persistente, o nueva necesidad de uso de presión positiva continua en las vías respiratorias u otro soporte respiratorio mientras los pacientes duermen, fue notificado en 6,6 y 6,9% de los pacientes, respectivamente, a 60 días de seguimiento en un estudio estadounidense de COVID-19 post-agudo.<sup>27-28</sup>

La disminución de la capacidad de difusión de dióxido de carbono es el deterioro fisiológico notificado más comúnmente en el COVID-19 post-agudo, con reducción significativa directamente relacionada con la severidad de la enfermedad.<sup>29</sup>

Además, ha sido encontrado en los sobrevivientes hospitalizados de COVID-19 tienen alteración pulmonar restrictiva a los 3 y 6 meses.<sup>37</sup>

Aproximadamente un 50% de 349 pacientes en los que se realizó una tomografía computarizada de alta resolución de tórax, a los 6 meses tenían patrón pulmonar anormal, determinado en un estudio chino de COVID-19 post-agudo.<sup>38</sup>

La mayoría de las alteraciones observadas por la tomografía computarizada han sido las opacidades de vidrio deslustrado.

Los cambios fibrosos en la tomografía computarizada de tórax, que consistieron en patron reticular o bronquiectasias de tracción, se observan 3 meses después del alta hospitalaria en aproximadamente el 25 y el 65% de los sobrevivientes en estudios de cohortes de casos leves a moderados y en la mayoría de los casos graves, que a su vez es manifestado por la necesidad de utilizar oxígeno suplementario.<sup>39</sup> Sin embargo, estas estimaciones de prevalencia deben considerarse preliminares dado el tamaño de la muestra de cada una de estas cohortes.

Las estimaciones de prevalencia de secuelas de COVID-19 de diversos estudios, sugieren que los pacientes con mayor gravedad de COVID-19 agudo ( aquellos pacientes que requirieron uso de cánula nasal de alto flujo y ventilación mecánica invasiva o no invasiva) tienen mayor riesgo de presentar complicaciones respiratorias a largo plazo, incluyendo deterioro persistente de la difusión y alteraciones pulmonares radiográficas (como fibrosis pulmonar).<sup>26</sup>

Por esta razón, creció el interés de elaborar un protocolo que mida la función pulmonar en pacientes recuperados de COVID-19, dado que las secuelas son significativas y pueden repercutir en la calidad de vida de los pacientes.

#### **2.4. Comorbilidades asociadas a COVID-19**

Las principales comorbilidades con las que se ha encontrado relación en enfermedad moderada-grave de COVID-19 son:<sup>20</sup>

- Hipertension arterial y Diabetes mellitus.
- Enfermedad cardiovascular.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras enfermedades pulmonares.
- Cáncer (especialmente cáncer de pulmón, neoplasias hematológicas y enfermedad metastásica).

- Enfermedad renal crónica.
- Pacientes trasplantados de órgano sólido o de células hematopoyéticas.
- Tabaquismo.
- Obesidad.

Fumar deprime la función inmunológica pulmonar y es un factor de riesgo de contraer otras enfermedades infecciosas y resultados más graves entre las personas infectadas. En un metaanálisis incluyendo 11 590 pacientes se encontró antecedente de tabaquismo en 218 pacientes, de los cuales el 29.8% tuvieron progresión de la enfermedad grave, comparado con el 17,6% de los pacientes no fumadores, demostrando una asociación significativa entre el tabaquismo y la progresión de COVID-19. <sup>57</sup>

## **2.5. Síndrome post-COVID-19**

El síndrome post-COVID-19 se define como la duración de los síntomas y signos que se desarrollan después de la infección por COVID-19 durante más de 12 semanas y la exclusión de otras razones para explicar esta condición clínica. Aunque la principal vía de entrada del SARS-CoV-2 al cuerpo es el tracto respiratorio superior e inferior, puede causar enfermedades como neumonía, daño pulmonar agudo y endotelitis, fibrosis pulmonar y tromboembolismo a largo plazo, resultando en una disminución en calidad de vida. Se estima que entre el 10% y el 35% de los pacientes con COVID-19 que no requieren hospitalización desarrollan síntomas post-COVID independientemente de las comorbilidades, mientras que en pacientes hospitalizados y pacientes con enfermedades graves esta tasa puede llegar hasta el 80%. <sup>29, 42</sup>



Actualmente, en el síndrome post-COVID, la afectación más común es la pulmonar. De acuerdo con las definiciones utilizadas en la guía NICE que incluye las etapas aguda y crónica de la enfermedad, los síntomas son<sup>43</sup>:

- COVID-19 agudo: Presencia de signos y síntomas de COVID-19 desde el inicio hasta las 4 semanas.
- COVID-19 sintomático continuo: signos y síntomas de COVID-19 entre 4 y 12 semanas.
- Post-COVID-19: signos y síntomas que duran más de 12 semanas y no se explican con un diagnóstico alternativo.
- Long COVID-19: Se refiere a la asociación de ambos en curso y post-COVID-19.<sup>43</sup>

Es importante tomar en cuenta los síntomas del paciente, si los que comenzaron en el período agudo persisten, empeoran, reaparecen o se desarrollan nuevos síntomas.

El fundamento del seguimiento a largo plazo de los pacientes tratados con un diagnóstico de COVID-19, consiste en la identificación y monitorización de las complicaciones respiratorias tempranas, a mediano y largo plazo; detección temprana y tratamiento de complicaciones que limitan la calidad de vida tales como fibrosis pulmonar y enfermedad vascular pulmonar; así como evaluación de la disnea de los pacientes, necesidad de oxígeno, provisión de rehabilitación, cuidados paliativos, manejo de síntomas y apoyo psicosocial; finalmente, obtener la resolución radiológica de los pacientes clínicamente recuperados e identificar y manejar enfermedades respiratorias previas no diagnosticadas.<sup>44</sup>

Los síntomas pulmonares más comunes en el síndrome post-COVID son dificultad para respirar y tos<sup>45-46</sup>. Se ha informado que se desarrolla disnea y tolerancia reducida al ejercicio en el 10-40% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 2-4 meses después del alta, y se desarrolla dificultad para respirar en el 65% de los pacientes hospitalizados y dados de alta de la unidad de cuidados intensivos<sup>47-48</sup>.

Las afecciones clínicas que se encuentran comúnmente son la enfermedad pulmonar intersticial posterior a COVID (neumonía, fibrosis pulmonar), embolia pulmonar y tos crónica, mientras que las lesiones cavitarias, la enfermedad de las vías respiratorias pequeñas y el desarrollo de hipertensión pulmonar se mencionan como afecciones raras.<sup>49</sup>

## **2.6. Papel de la espirometría en la evaluación de la función pulmonar**

La espirometría es una prueba de la función pulmonar que permite medir los volúmenes y flujos respiratorios, y con ello evalúa la capacidad para almacenar aire en los pulmones y la capacidad para moverlo fuera de ellos.

Se consideran valores espirométricos normales: a) FEV1 y FVC iguales o superiores al 80% de sus valores teóricos. b) FEV1/FVC igual o superior al 80%. c) FEF25-75 igual o superior al 65% de valor teórico.

### *Patrones de alteraciones ventilatorias*

La espirometría forzada permite clasificar las anomalías ventilatorias en dos grandes tipos y un patrón mixto:

- a) De tipo obstructivo: Limitan el flujo durante la espiración y cursan con incremento del volumen residual. Se caracterizan por la disminución marcada del FEV1 y de la relación FEV1/FVC, aunque en las formas graves se produce un descenso de la FVC y el cociente FEV1/FVC puede hacerse normal.
- b) De tipo restrictivo (no obstructivo): Cursan con disminución de la capacidad pulmonar total. Se caracterizan por disminución de la FVC, permaneciendo normal o aumentada la relación FEV1/FVC.

De acuerdo con diversos estudios, se ha mostrado alteración de la función pulmonar en hasta el 33% de pacientes recuperados, siendo la disminución de la capacidad vital forzada (FVC) por espirometría la alteración más frecuente.<sup>39</sup>

Además, otras investigaciones han demostrado que existe una disminución en la calidad de vida de los sobrevivientes (Carfi et al., 2020; Wong et al., 2020), afectada principalmente por los síntomas pulmonares residuales.<sup>45</sup>

Estos síntomas, pueden causar disminución de las actividades de la vida cotidiana y desacondicionamiento, por lo que es importante evaluar la función pulmonar de los pacientes recuperados, siendo un método que aporta gran información y es eficiente: la espirometría.<sup>39</sup>

En un estudio observacional donde se evaluaron 110 pacientes recuperados a los 25-40 días después de los síntomas iniciales y encontraron que el deterioro de la capacidad de difusión era la anomalía más común presente en hasta 47.2% y se relaciono con la gravedad inicial de la enfermedad<sup>52</sup>.

Frija-Masson y cols. analizaron 50 casos encontrando asociación entre la función pulmonar en el día 30, la gravedad inicial por tomografía y la severidad de la neumonía; 54% tuvieron patrones de difusión restrictivos planteando un potencial de fibrosis relacionado con el daño celular alveolar además de las alteraciones en la vasculatura pulmonar<sup>53</sup>.

Para este protocolo, se recomienda evaluar a los pacientes y considerar la relación  $FEV1/FVC < 0.7$  como Grado de obstrucción pulmonar, por lo tanto, disminución en la función, así como una FVC y FEV1 menor a 80 del porcentaje de lo predicho.

## 2.7. Papel de la TAC de tórax en la gravedad de la enfermedad

El tiempo de resolución de los síntomas parece depender de factores de riesgo premórbidos, así como la gravedad de la enfermedad aguda y el espectro de los síntomas experimentados por el paciente<sup>45</sup>. Sin embargo, a pesar de que los primeros datos sugieren una recuperación más corta para aquellos con enfermedad leve y una recuperación más prolongada para aquellos con enfermedad más grave<sup>55</sup>, existe una amplia variabilidad a tiempo para la resolución de los síntomas.

Se ha estudiado mucho el papel de la tomografía computarizada de tórax para establecer la gravedad de COVID-19 y predecir el pronóstico.

La lesión pulmonar es una característica predominante de la infección por covid, comprender las implicaciones a largo plazo es fundamental dada la cantidad de pacientes infectados. Entre los patrones más comúnmente vistos en la infección aguda se encuentran la opacidad bilateral en vidrio deslustrado, con o sin consolidación de distribución subpleural, observándose también patrón de neumonía organizada, se han informado anomalías persistentes en las imágenes por tomografía computarizada al día 14 de síntomas, inclusive mas allá del día 37<sup>41</sup>.

En un estudio (Yuan M. 2020), se estudió un método simple de puntuación por tomografía capaz de predecir la mortalidad y que puede utilizarse también para definir la severidad:

- Moderada-grave: Presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos por tomografía: Consolidación, opacidad en vidrio esmerilado y vidrio deslustrado, según el grado de afectación del parénquima pulmonar en porcentaje.<sup>40</sup>

Actualmente no existen datos acerca de la recuperación de los infiltrados inflamatorios en COVID-19 o sobre la utilidad de cualquier tratamiento en pacientes con enfermedad pulmonar inflamatoria intersticial persistente posterior a la infección aguda. Para la mayoría de los pacientes en seguimiento post-COVID-19 la radiografía de tórax es suficiente. Sin embargo, en pacientes con anomalías en las imágenes de tórax realizadas durante su enfermedad aguda que son preocupantes por otra patología, puede ser necesaria una tomografía computarizada de tórax. Existen pocas pautas disponibles para informar el momento de las imágenes de seguimiento <sup>58</sup>.

Según los datos acumulados en pacientes que se recuperan de COVID-19, se espera que el daño pulmonar residual (opacidades en vidrio esmerilado, consolidación, engrosamiento del tabique interlobulillar) resuelva en dos a cuatro semanas, pero la resolución completa puede requerir 12 semanas o más, y algunos estudios sugieren cambios hasta un año, especialmente en aquellos con enfermedad grave <sup>59</sup>.

Por lo podría ser de utilidad realizar una radiografía de tórax a las 12 semanas después del alta para asegurar una resolución radiográfica completa. Para los pacientes que tienen anomalías radiográficas persistentes a las 12 semanas, puede considerarse la realización de tomografía computarizada del tórax. Sin embargo, las anomalías pulmonares pueden persistir en la TC de tórax durante seis meses o más en el 50% de los pacientes hospitalizados previamente, incluso entre aquellos con enfermedad respiratoria no grave <sup>60</sup>.

## **Capítulo 3. METODOLOGÍA**

### **3.1. Diseño de la intervención**

- Tipo de investigación: Epidemiológica.
- Estudio observacional retrospectivo
- No experimental
- Transversal
- Descriptivo

### **3.2. Universo de estudio**

Se tomó como universo a la población hospitalizada en el servicio de Medicina Interna del Centenario Hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico confirmado de COVID-19 en el periodo de Mayo 2020 a Mayo 2021 que suman 875 casos.

De los cuáles, 29 pacientes de entre 20 y 80 años cumplieron con los criterios de inclusión, el resto de los pacientes fueron excluidos o eliminados del estudio al no contar con los estudios, no cumplir con los criterios de inclusión o haber fallecido.

### **3.3. Criterios de elegibilidad**

Se presentan los criterios de inclusión, exclusión y eliminación utilizados para el protocolo.

### ***Criterios de inclusión***

- Edades elegibles: >18 años
- Sexos elegibles: todos.
- Diagnóstico de infección por COVID-19 realizado mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR).
- Haber sido atendido en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
- Estar recuperados y en seguimiento por la consulta externa.
- Contar con espirometría posterior a su recuperación.

### ***Criterios de exclusión***

- Dependencia total.
- Enfermedad pulmonar grave diagnosticada previamente.
- PCR para SARS-CoV-2 negativa.

### ***Criterios de eliminación***

- Pacientes que fallecieron.

### **3.4. Definición de variables**

A continuación se muestran las variables dependientes e independientes, así como la operacionalización de las mismas. **(Tabla 3.1.)**

### **Variables dependientes**

- Función pulmonar
- Severidad de la enfermedad pulmonar

### **Variables independientes**

- COVID-19

**Tabla 3.1**

<b>Variables</b>	<b>Función pulmonar</b>	<b>Severidad de la enfermedad pulmonar</b>	<b>COVID-19</b>
<b>Naturaleza</b>	Cuantitativa	Cualitativa politómica	Cualitativa dicotómica
<b>Medición</b>	Continua	Ordinal	Nominal
<b>Dependiente/Independiente</b>	Dependiente	Dependiente	Independiente
<b>Unidad de medida</b>	FEV1 y FVC	Leve, moderada-severa	Presentó COVID-19 (Si/No)
<b>Instrumento de medición</b>	Espirometría	Tomografía de tórax	PCR – RT para SARS-CoV-2
<b>Definición conceptual</b>	Describe qué tan eficiente trabajan los pulmones al momento de que una persona respira.	Grado de afectación pulmonar secundario a la enfermedad	Coronavirus disease 2019.
<b>Definición operacional</b>	FEV1/ FVC <0.8 = aumento en la obstrucción pulmonar, disminución en la función.	Severidad moderada-severa: Presencia de al menos uno de los hallazgos por tomografía: Consolidación, opacidad en vidrio esmerilado y opacidad en vidrio deslustrado	Positivo / negativo.

**Tabla 3.1.** Operacionalización de las variables



### 3.5. Instrumentos y materiales a utilizar

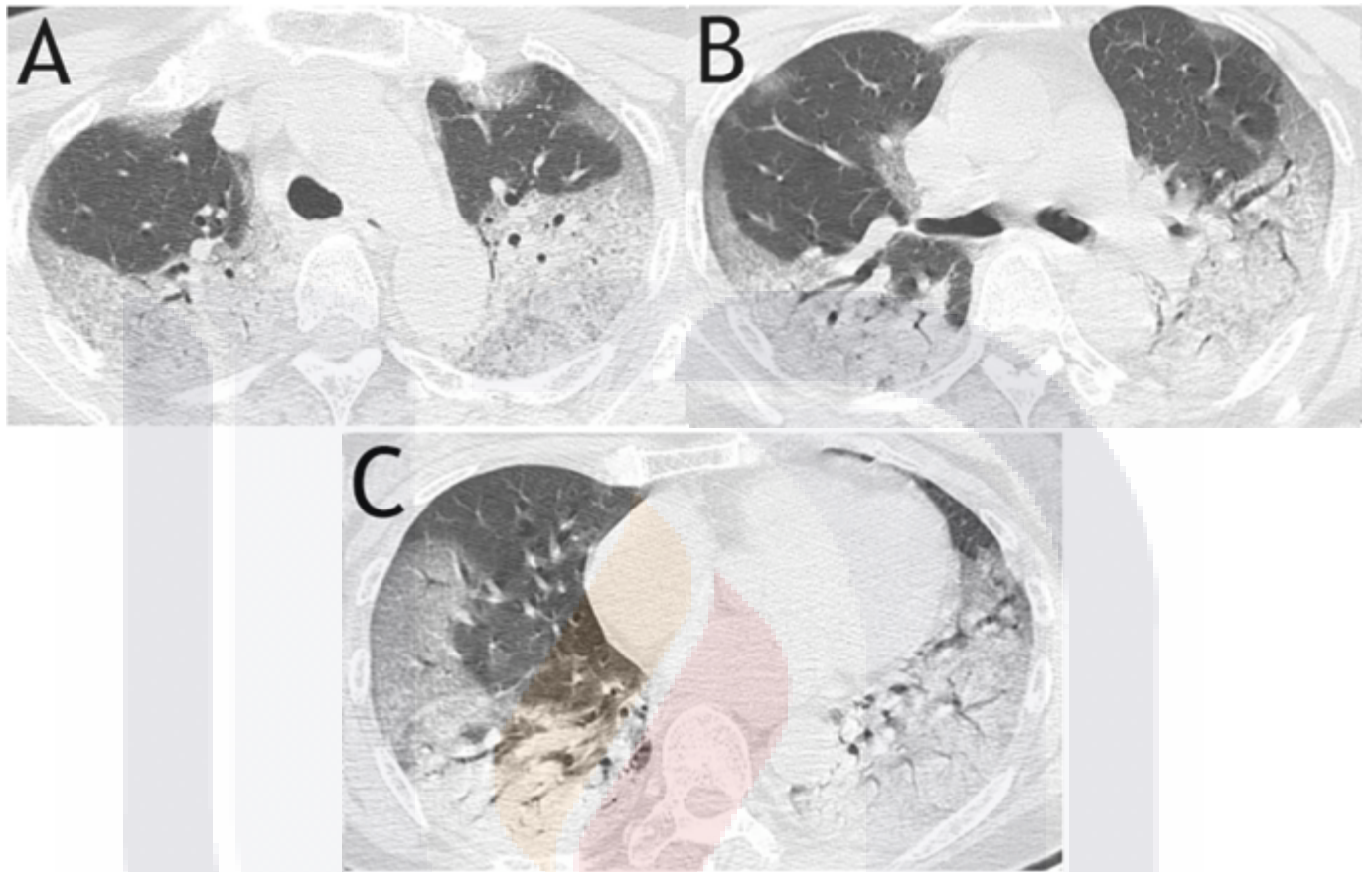
- Se utilizó base de datos en Excel para captura de datos epidemiológicos y resultados de pruebas realizadas obtenidos de los expedientes médicos.
- Tomógrafo Philips Electronics Australia Ltd 65. Número de registro: 0343E2012SSA, modelo Ingenuity CT, para la obtención de las tomografías computarizadas de tórax.
- Espirómetro MasterScreen PFT de Jaeger : Equipo de función pulmonar marca Jaeger-Carefusion modelo MasterScreen Diff RT, para la obtención de espirometrías. **(Figura 3.1)**
- Como instrumento para clasificar la severidad por tomografía de tórax se utilizó la clasificación:
  - Leve: Sin algún patrón encontrado en la moderada-severa. **(Anexo A)**
  - Moderada-severa: Presencia de al menos uno de los hallazgos por tomografía: Consolidación, opacidad en vidrio esmerilado o vidrio deslustrado, según el porcentaje de afectación del parénquima pulmonar. **(Figura 3.2)**
- Para medir la función pulmonar de los pacientes que se recuperaron de una enfermedad moderada- grave por espirometría, se utilizó la relación FEV1/FVC, obteniendo como resultado  $<0.7$  = aumento en la obstrucción pulmonar; disminución en la función FVC y FEV1  $<80\%$  del predicho.

**Figura 3.1.**



**Figura 3.1.** Foto de paciente realizando una espirometría con el equipo MasterScreen de Jaeger del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

**Figura 3.2.**



**Figura 3.2.** Descripción de COVID-19 moderada-severa por tomografía de tórax.

A. Consolidación 50-75% en ambos pulmones, opacidad en vidrio esmerilado <25% en ambos pulmones en la zona media; B. Consolidación 25-50% en ambos pulmones, opacidad en vidrio esmerilado 25-50% en ambos pulmones, zona inferior. C. Consolidación 25-50% en el pulmón derecho, 50-75% en el pulmón izquierdo, opacidad en vidrio esmerilado 25-50% en el pulmón derecho, <25% en el pulmón izquierdo.

\* Adaptado de: Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y (2020) Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. PLoS ONE 15(3): e0230548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>.

### 3.6. Recursos

A continuación, se muestran los recursos humanos y materiales que se utilizaron para el protocolo.

#### ***Recursos humanos***

- Un médico residente del primer año de la especialidad Medicina Interna del CHMH que apoyó con la búsqueda de información para el fundamento teórico del protocolo, así como con la revisión de expedientes.
- Un médico residente del segundo año de la especialidad en Medicina Interna del CHMH que estuvo al pendiente de los aspectos técnicos del material utilizado, así como con la revisión de las tomografías iniciales.
- Un médico residente del tercer año de la especialidad en Medicina Interna del CHMH que se encargaba de recibir a los pacientes que asistían a realizarse la espirometría de seguimiento por la consulta externa.
- Un médico residente de cuarto año de la especialidad en Medicina Interna del CHMH que se encargó de apoyar con los análisis estadísticos del estudio.
- Un técnico de inhaloterapia encargado de realizar las espirometrías a los pacientes, así como el personal que se encargó de realizar las tomografías computarizadas de tórax en el CHMH.

***Recursos materiales***

Equipo para espirometría y tomografía computarizada de tórax, así como computadoras para la recopilación de los datos, los expedientes clínicos de los pacientes y programas utilizados para el análisis de datos (SPSS y Excel).



### 3.7. Descripción de la intervención

**Cronograma de actividades (Figura 3.3)**



**Figura 3.3.** Cronograma de actividades.



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Se revisaron los expedientes en forma electrónica de pacientes que cumplían criterios de inclusión y se capturaron los datos en excel, incluyendo la siguiente información:

- Datos epidemiológicos de los pacientes.
- Imágenes de la tomografía inicial de los pacientes que fueron ingresados al hospital en el periodo de mayo 2020-Octubre 2021 con diagnóstico de COVID-19. **(ANEXO B)**
- Clasificación de la severidad del síndrome de distrés respiratorio al diagnóstico.
- Resultados del reporte de espirometría de los pacientes recuperados de COVID-19 **(ANEXO C)**.
- Las comorbilidades de los pacientes diagnosticados con COVID-19 leve, moderado o severo al momento de su hospitalización.
- La presencia de infecciones bacterianas durante la hospitalización de los pacientes con COVID-19.

Posteriormente se analizaron las tomografías con el fin de conocer la severidad (leve, moderada o severa) los parámetros técnicos incluyeron escáner de 64 secciones con cortes de 1 mm a intervalos de 5 mm con el paciente en posición decúbito supino y con retención de su respiración después de la inspiración, sin administración de material de contraste. Las imágenes se obtuvieron con configuraciones de ventana tanto del mediastino (ancho 350 HU; nivel 40 HU) como del parénquima (ancho 1500 HU; nivel -600 HU).

Se documentó la severidad del síndrome de distrés respiratorio al diagnóstico del expediente.

También se obtuvo la relación FEV1/ FVC con los parámetros arrojados de las espirometrías realizadas a los pacientes para documentar la función pulmonar posterior a su hospitalización y en recuperación.

### 3.8. Criterios de falla y éxito

- **Criterio de falla**

Que los pacientes no tengan espirometria realizada durante el seguimiento posterior a su alta hospitalaria.

- **Criterio de éxito**

Que los pacientes tengan espirometria realizada durante el seguimiento posterior a su alta hospitalaria.

### 3.9. Pertinencia y Viabilidad de la intervención

A continuación se presentan los costos directos e indirectos.

**Costos directos:**

- Tomografía simple de tórax: \$ 2000.00

- Espirometría: \$ 180.00

**Costos indirectos:**

- Se requiere que los participantes acudan a la institución sede.

- Todos los gastos asociados a la investigación fueron cubiertos por la Institución, INSABI.



### 3.10. Logística

#### Análisis de datos

- Se usaron medidas de tendencia central para la descripción demográfica de la población. Además de utilizar el análisis ANOVA y T-student para la comparación de variables independientes tomando una p significativa < 0.05.
- Se utilizó un software de uso libre para la recolección de datos utilizando un formulario guardado en espacio virtual con el programa SPSS y Prism graphad 8.3.

Se empleó una base de datos en Excel identificada como: Recopilación de información sobre los pacientes recuperados de COVID-19.

En la **Figura 3.4.** se muestra la base de datos “Recopilación de información sobre los pacientes recuperados de COVID-19” que después se importó al programa SPSS y Prism 8.3 para continuar con el análisis estadístico.

**Figura 3.4.**

The image shows a screenshot of an Excel spreadsheet with a grid of data. The columns are labeled with various demographic and clinical variables, including 'EDAD', 'SEXO', 'ESTADO CIVIL', 'NACIONALIDAD', 'OCCUPACION', 'NIVEL DE EDUCACION', 'TIPO DE TRABAJO', 'TIPO DE VIVIENDA', 'TIPO DE ALIMENTACION', 'TIPO DE ACTIVIDAD FISICA', 'TIPO DE ACTIVIDAD MENTAL', 'TIPO DE ACTIVIDAD SOCIAL', 'TIPO DE ACTIVIDAD CULTURAL', 'TIPO DE ACTIVIDAD DEPORTIVA', 'TIPO DE ACTIVIDAD ARTISTICA', 'TIPO DE ACTIVIDAD RELIGIOSA', 'TIPO DE ACTIVIDAD POLITICA', 'TIPO DE ACTIVIDAD ECONOMICA', 'TIPO DE ACTIVIDAD SOCIAL', 'TIPO DE ACTIVIDAD CULTURAL', 'TIPO DE ACTIVIDAD DEPORTIVA', 'TIPO DE ACTIVIDAD ARTISTICA', 'TIPO DE ACTIVIDAD RELIGIOSA', 'TIPO DE ACTIVIDAD POLITICA', 'TIPO DE ACTIVIDAD ECONOMICA'. The rows contain numerical and categorical data for each of these variables across multiple patient records.

**Figura 3.4.** Base de Datos Excel: Recopilación de información sobre los pacientes recuperados de COVID-19.

### ***Selección y preparación de variables en la base de datos***

La base de datos anteriormente mostrada contiene la información de los expedientes de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio y existe un trabajo de unificación y estandarización en los valores mostrados, esto da como resultado que algunas variables reduzcan su complejidad, sin perder su valor en diagnóstico.

Dado que la base de datos contiene términos no numéricos con múltiples opciones, se aplicó un proceso de binarización.

Los campos de la base de datos que tienen valores dicotómicos como SI y NO, son:

- Comorbilidad Hipertensión arterial
- Comorbilidad Diabetes mellitus
- Comorbilidad obesidad
- Comorbilidad tabaquismo
- Realización de TAC inicial
- Realización de espirometría posterior al egreso
- Infección bacteriana durante la hospitalización

Estos campos fueron binarizados aplicando la regla, SI = 1, NO = 0.

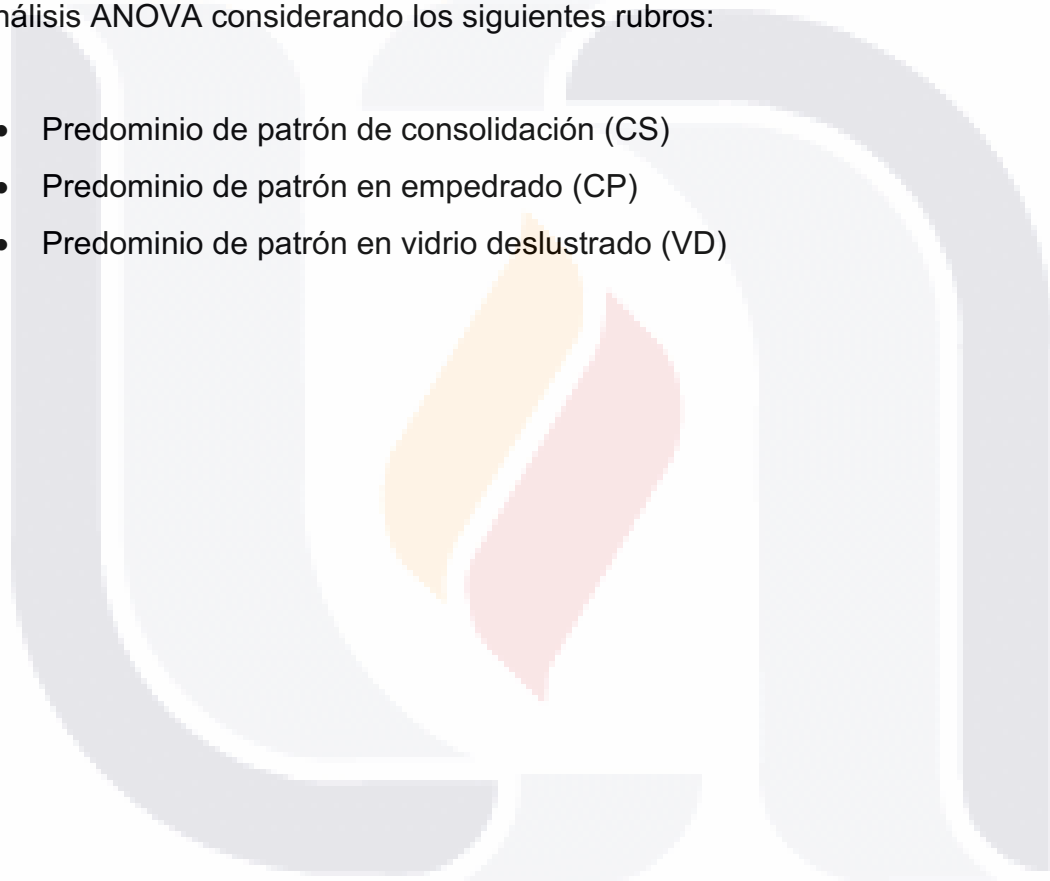
El campo Masculino/Femenino (F/M) fue binarizado usando la regla, F = 1, M = 0.

Se analizaron las variables cualitativas (dicotómicas) con conteos, frecuencias y porcentajes, reportándose a través de medidas de frecuencia relativas y absolutas. Para las variables cuantitativas (continuas) se realizó prueba de normalidad Shapiro-Wilk, que, en caso de ser normales, se utilizarán desviaciones estándar y medias, como es en el caso de los parámetros obtenidos de la espirometría.

El campo de porcentaje de daño en la tomografía computarizada de tórax fue transformado mediante discretización con la regla,  $<30\%$  (leve) = 0,  $30-60\%$  (moderado) = 1,  $>60$  (severo) = 2, así como la estratificación del síndrome de distrés respiratorio agudo obtenido directamente de los expedientes con los parámetros (leve, moderado, severo). Para estos, se utilizó análisis ANOVA.

Para el patrón de daño pulmonar por tomografía de tórax, se utilizó también el análisis ANOVA considerando los siguientes rubros:

- Predominio de patrón de consolidación (CS)
- Predominio de patrón en empedrado (CP)
- Predominio de patrón en vidrio deslustrado (VD)



**Capítulo 4. RESULTADOS**

En este estudio se incluyeron 29 pacientes con diagnóstico de COVID-19, 12 hombres y 17 mujeres (**Tabla 4.1**).

**Tabla 4.1**

		SEXO			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	M	12	41.4	41.4	41.4
	F	17	58.6	58.6	100.0
Total		29	100.0	100.0	

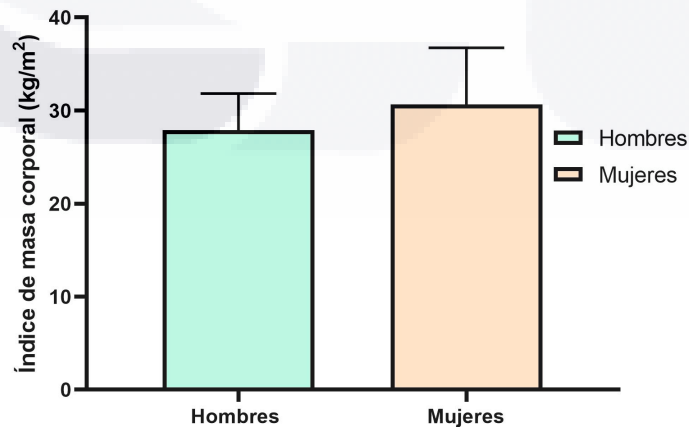
**Tabla 4.1.** Pacientes con diagnóstico de COVID-19 de acuerdo al sexo

*\*Recuperado de la base de datos de SPSS.*

De acuerdo a los análisis de las características de los pacientes, se encontró que:

- El promedio de edad de los pacientes fue de 54.1 años (24-80 años).
- 11 pacientes contaban con obesidad (37.9%) de acuerdo al índice de masa corporal (IMC), del cual, su promedio fue de  $29.51 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$ , con  $27.9 \pm 3.9$  para hombres y  $30.6 \pm 6$  para las mujeres (**Gráfica 4.1**).

**Gráfica 4.1**



**Gráfica 4.1.** Índice de masa corporal según el sexo

*\*Recuperado del programa prism graphad 8.3*

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- 9 pacientes tuvieron hipertensión arterial sistémica (31%). 8 pacientes diabetes mellitus (27.6%), 10 pacientes tabaquismo (34.5%) y 13 pacientes con otras comorbilidades.
  - 5 pacientes tuvieron una enfermedad leve (17.2%), 10 pacientes enfermedad moderada (34.5%) y 14 pacientes enfermedad grave (48.3%).
  - 11 pacientes ameritaron ventilación mecánica invasiva (37.9%) y 9 pacientes requirieron traqueostomía (31%).
  - 10 pacientes presentaron infección respiratoria bacteriana (34.5%), en 6 de ellos se pudo identificar patógeno en cultivos (2 *A. baumannii*, 1 *K. pneumoniae*, 1 *P. aeruginosa* y 2 *A. baumannii* + *P. aeruginosa*).
  - La media de días de hospitalización fue de 15.2 días.

En cuanto a los hallazgos de espirometría:

- 29 pacientes contaron con espirometría, el tiempo de realización de la prueba posterior al egreso fue de  $4.4 \pm 2.8$  meses, se observó aumento de FVC y FEV1 en el grupo en los que se hizo la prueba posterior a 6 meses comparado con el resto sin observarse significancia estadística. (**Tabla 4.2**).
- El promedio de la FVC% fue de 83.66% (43.1-110), 2.9 L (0.92-4.62), encontrándose mayormente disminuida en el grupo con síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa (**Gráfica 4.2**) sin lograr significancia estadística con una  $p= 0.1539$  (**Tabla 4.3**).

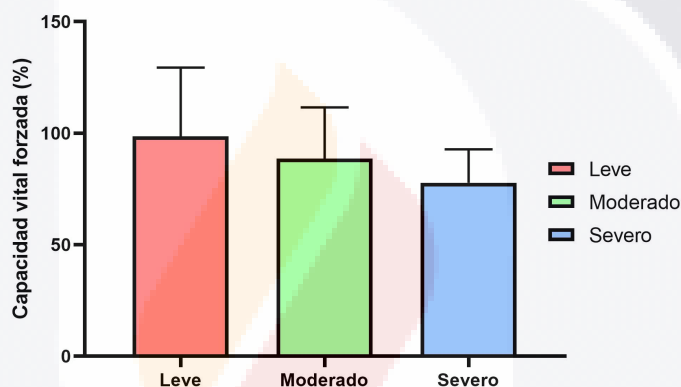
**Tabla 4.2**

Tiempo de realización de la prueba	Total	FVC%	FEV1%	FEV1/FVC
		P=0.5694	P=0.5618	P=0.5289
<3 Meses	14	82.4	82.49	82.53
3-6 Meses	8	89.2	89.25	85.7
>6 meses	7	91.2	91.25	80.07

**Tabla 4.2.** Comparación de la FVC, FEV1% y FEV1/FVC con el tiempo de la realización de la espirometría posterior al egreso hospitalario..

\*Recuperado de Excel

**Gráfica 4.2**



**Gráfica 4.2.** Porcentaje de capacidad vital forzada de acuerdo a la severidad.

\*Recuperado del programa prism graphad 8.3

**Tabla 4.3**

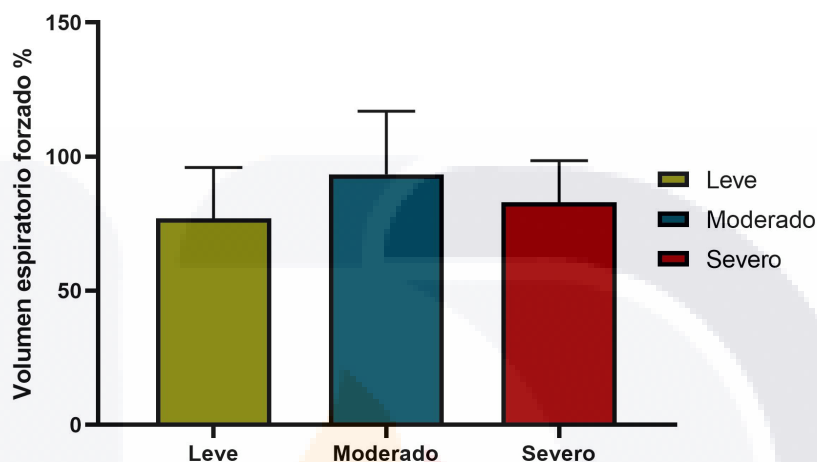
Severidad	Leve	Moderado	Severo	p
FVC (L)	3.17±0.48	2.84±0.28	3.0±0.24	0.3164
FVC%	100±13	98±7.2	82±4	0.1539
FEV1 (L)	2.036±0.4	2.18±0.24	2.74±0.23	0.1599
FEV1 %	77±8.4	93±7.4	82±4.1	0.2472
FEV1/FVC	68.7±10.85	83.7±1.16	86.6±1.6	0.0065
PEF %	65±11	92.68±11	89.4±7.1	0.2558

**Tabla 4.3.** Comparación de la función pulmonar de acuerdo con los grupos de severidad.

\*Recuperado del programa prism graphad 8.3

En el análisis por grupos de severidad del síndrome de distrés respiratorio agudo, se encontró una FEV1% de 77% para el grupo leve, 82% para el grupo severo, siendo mayor en el grupo moderado con 93% (**Gráfica 4.3**).

**Gráfica 4.3**



**Gráfica 4.3.** Porcentaje de volumen espiratorio forzado en 1 s de acuerdo a la severidad.

*\*Recuperado del programa prism graphad 8.3*

El promedio de FEV1% fue de 86.47% (50-115.4) del total de pacientes.

Se realizó en excel, una comparación del porcentaje de la FVC con el porcentaje de extensión del daño pulmonar por tomografía de tórax, cabe mencionar que únicamente se realizaron 24 tomografías de tórax iniciales de los 29 pacientes. FVC% de 93.11±13.3 (69.7-106.7) en el grupo de daño leve, en el moderado de 81.45±19.1 (51.7-110) y en el severo de 79.94±17.1 (48.1-98.3) con una p=0.1014.

También se realizó una comparación de la FEV1 con media de 92.78±19.9 (66.4-111.6) para el grupo de daño leve; de 84.99±19.6 (50-115.4) en el moderado y de 86.71±15.7 (IC 56-101.3) en el severo, con una p=0.2941.

Finalmente se comparó la relación FEV1/FVC encontrando una media de 77.8±15 (44.9-89.1) en el leve, de 83.63±6.15 (78.2-98.6) en el moderado y de 88.86±4.3 (83.6-94.7) en el severo, con valor de p=0.1065. (**Tabla 4.4**)

Tabla 4.4

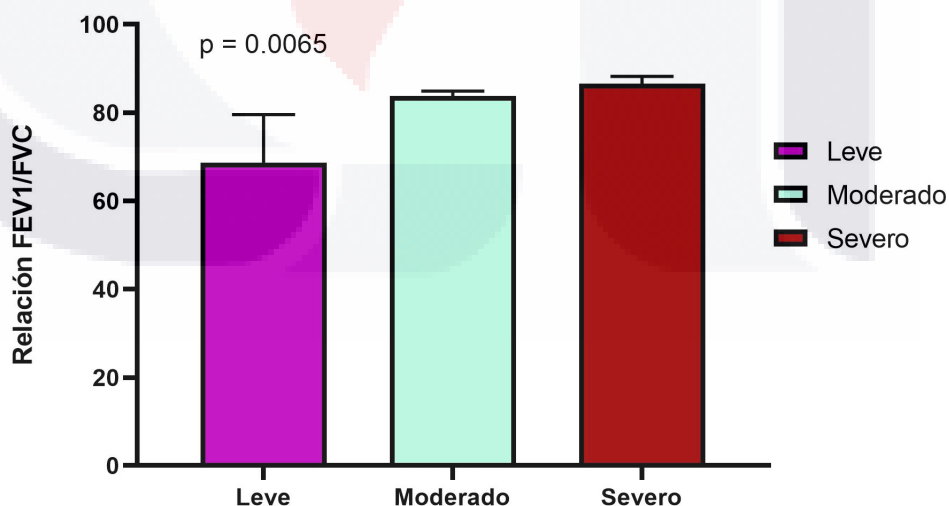
Extensión de daño por TC	Total	FVC% P=0.1014	FEV1% P=0.6928	FEV1/FVC P=0.1065
<30 (leve)	7	93.11	92.78	77.80
30-60 (moderado)	10	81.45	84.99	83.63
>60% (severo)	7	79.94	86.71	88.86

Tabla 4.4. Comparación de la FVC, FEV1% y FEV1/FVC con el porcentaje de extensión de daño pulmonar por tomografía de tórax.

\*Recuperado de Excel

- El promedio de la relación FEV1/FVC en toda la población fue de 82.81% (44.97-98.68), siendo mayor en el grupo de pacientes que presentaron síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severa con una  $p=0.0065$  (Gráfica 4.4).

Gráfica 4.4



Gráfica 4.4. Relación FEV1/FVC de acuerdo a la severidad.

\*Recuperado del programa prism graphad 8.3



- El promedio de PEF% fue de 87.5 (32.8-129) del total de pacientes.
- 10 pacientes tuvieron una FVC% menor a 80%.
- 9 pacientes tuvieron una FEV1% menor a 80%.
- 9 pacientes tuvieron una FEV1/FVC menor a 80%, pero solo 2 menor a 70%.
- 11 pacientes tuvieron una PEF menor a 80%.

Se analizó el grupo de pacientes en los que se documentó infección bacteriana (11) durante su hospitalización para comparar su función pulmonar (FVC, FEV1% y FEV1/FVC) con los pacientes que no tuvieron infección (18), encontrando un FVC de 76.53% para el grupo de infección y de 88.1% para el de no infección, con una  $p=0.061$ . En cuanto al FEV1% se encontró una  $p=0.19$  y en la FEV1/FVC  $p=0.016$  (**Tabla 4.5**).

**Tabla 4.5**

	<b>Infección</b>	<b>No infección</b>	<b>P</b>
<b>FVC%</b>	76.53	88.01	0.061
<b>FEV1%</b>	82.47	88.91	0.19
<b>FEV1/FVC</b>	87.1	80.16	0.016
<b>Total de pacientes</b>	11	18	

**Tabla 4.5.** Comparación de la función pulmonar ( FVC%, FEV1% y FEV/FVC) de pacientes con antecedente de infección durante su hospitalización con aquellos que no la tuvieron

*\*Recuperado de Excel*

Por otro lado, se encontró una mayor estancia hospitalaria en los pacientes que presentaron infección, comparado con el grupo que no lo presentaron (**Tabla 4.6**).

**Tabla 4.6**

Días de hospitalización	Infección	No infección
Media	30.18	6.05
Total pacientes	11	18

**Tabla 4.6.** Comparación de los días de hospitalización en pacientes que presentaron infección y los que no la presentaron,.

*\*Recuperado de Excel*

Se analizó el antecedente de tabaquismo en los pacientes y se evaluó su función pulmonar (FVC, FEV1% y FEV1/FVC) para compararlos con el grupo de los no fumadores (**Tabla 4.7**), sin encontrar significancia estadística en ninguno de los parámetros.

**Tabla 4.7**

	No tabaquismo	Si Tabaquismo	P
FVC%	85.78	82.54	0.3303
FEV1%	83.94	91.27	0.1542
FEV1/FVC	81.63	85.06	0.1428
Total de pacientes	10	19	

**Tabla 4.7.** Comparación de la función pulmonar ( FVC%, FEV1% y FEV/FVC) de pacientes con antecedente de tabaquismo durante su hospitalización con aquellos que no lo tuvieron.

*\*Recuperado de Excel*

Se realizó un análisis de los patrones de lesión pulmonar encontrados por tomografía de tórax y su relación con la función pulmonar a través del FVC y FEV1/FVC, sin mostrar significancia estadística.

**Tabla 4.8**

Patrón de lesión pulmonar por TAC	Total de pacientes	Promedio FVC	Promedio FEV1	Promedio FEV1/FVC
Patrón empedrado (CP)	4	89.55	85.7	80.07
Patrón Consolidación (CS)	10	81.75	90.15	84.03
Patrón vidrio deslustrado (VD)	9	77.57	85.17	88.15
<b>P</b>		0.46	0.85	0.3698

**Tabla 4.8.** Comparación de la función pulmonar ( FVC%, FEV1% y FEV1/FVC) de pacientes con antecedente de tabaquismo durante su hospitalización con aquellos que no lo tuvieron.

*\*Recuperado de Excel*

Se realizó además una comparación de la función pulmonar en pacientes con antecedente de traqueostomía o sin traqueostomía (**Gráfica 4.5**) , sin encontrar diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos (**Tabla 4.9**).

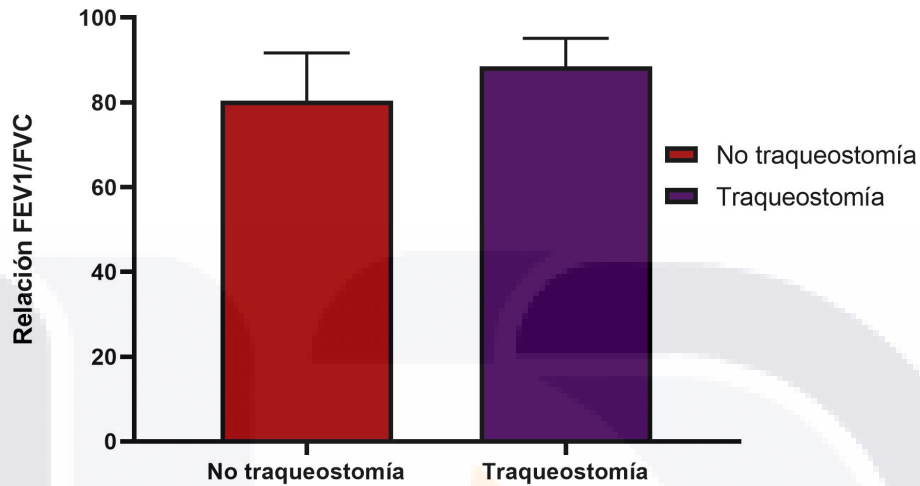
**Tabla 4.9**

	No traqueostomía	Traqueostomía	P
<b>FVC (L)</b>	3.17±1	2.84±0.79	0.9764
<b>FVC%</b>	95±22	75.1±16	0.0582
<b>FEV1 (L)</b>	2.32±0.8	2.65±0.8	0.3515
<b>FEV1%</b>	87±20	81±17	0.4056
<b>FEV1/FVC</b>	80.4±11	88.5±6	0.0555
<b>PEF %</b>	86±34	87±23	0.9514

**Tabla 4.9.** Comparación de la función pulmonar en pacientes con antecedente de traqueostomía

*\*Recuperado del programa prism graphad 8.3*

**Gráfica 4.5**



**Gráfica 4.5.** Relación FEV1/FVC de acuerdo al antecedente de traqueostomía

*\*Recuperado del programa prism graphad 8.3*

A continuación se presenta una tabla con un resumen de las características más relevantes de los pacientes (**Tabla 4.10**)

Tabla 4.10

Características	(N=29)	Hombres n=12 (42%)	Mujeres n=17 (58%)
Edad (años)	54.1±16.1	48±18	56±13
Altura (cm)	163±9	169±7	157±5
Peso (kg)	78 (48-100)	81±12	88±14
IMC (kg/m2)	29.5 (20.2-42.5)	27.9±3.9	30.6±6
<b>Severidad de la enfermedad</b>			
Leve	5 (17.2%)	2 (16.6%)	3 (17.6%)
Moderado	10 (34.5%)	1 (8.3%)	9 (52.9%)
Severo	14 (48.3%)	9 (75%)	5 (29.4%)
<b>Comorbilidades</b>			
Hipertensión	9 (31%)	2 (16.6%)	7 (41.1%)
Diabetes	8 (27.6)	2 (16.6%)	6 (35.2%)
Obesidad	11(37.9%)	4 (33.3%)	7 (41.1%)
Otras	13 (44.8%)	1 (8.3%)	12 (70.5%)
Tabaquismo	10 (34.5%)	3 (25%)	7 (41.1%)
<b>Tomografía</b>			
Porcentaje de daño	44.5%	55.8%	43%
Patron en empedrado	5 (20.8%)	3 (21.4%)	2 (14.2%)
Patron vidrio deslustrado	13 (54.1%)	6 (42.8%)	7 (50%)
Patron de consolidación	10 (41.6%)	5 (35.7%)	5 (35.7%)
<b>Espirometría</b>			
FVC%	83.66 (43.1-110)	80.45±17	88±24
FVC (L)		3.5±0.81	2.59±0.87
FEV1%	86.47 (50-115.4)	83.24±16	87.2±21
FEV1 (L)		2.95±0.81	2.05±0.71
FEV1/FVC	82.81 (44.97-98.68)	86.69±6.9	80.6±11
PEF (L)	87.5 (32.8-129)	90.7±25	83.5±34

Tabla 4.10. Características más relevantes de los pacientes.

\*Recuperado de la base de datos de SPSS.

#### **4.1. Alcances y limitaciones del estudio**

Una de las limitaciones es que fue un estudio retrospectivo que incluyó únicamente 29 pacientes atendidos por COVID-19, mientras que muchos pacientes no cumplieron con los criterios de inclusión y se descartaron.

El tener los datos de una espirometría previa a COVID-19 en los pacientes de los que se recabó la información hubiera de gran utilidad para poder comparar con mayor objetividad los cambios en la función pulmonar, sin embargo, muchos pacientes no habían presentado clínicamente antes algún problema pulmonar que requiriera de la realización de una espirometría y los que contaban con una, tenían una enfermedad pulmonar crónica como asma o EPOC severo, que fueron excluidos del estudio.

#### **4.2. Beneficios**

Brindar información de relevancia en la salud de los pacientes que tuvieron COVID-19 moderada-severa, para la búsqueda de estrategias que puedan ayudar con la recuperación de la función pulmonar y conocer el impacto que puede llegar a tener en su calidad de vida, a través de otros estudios que pueden usar este como antecedente.

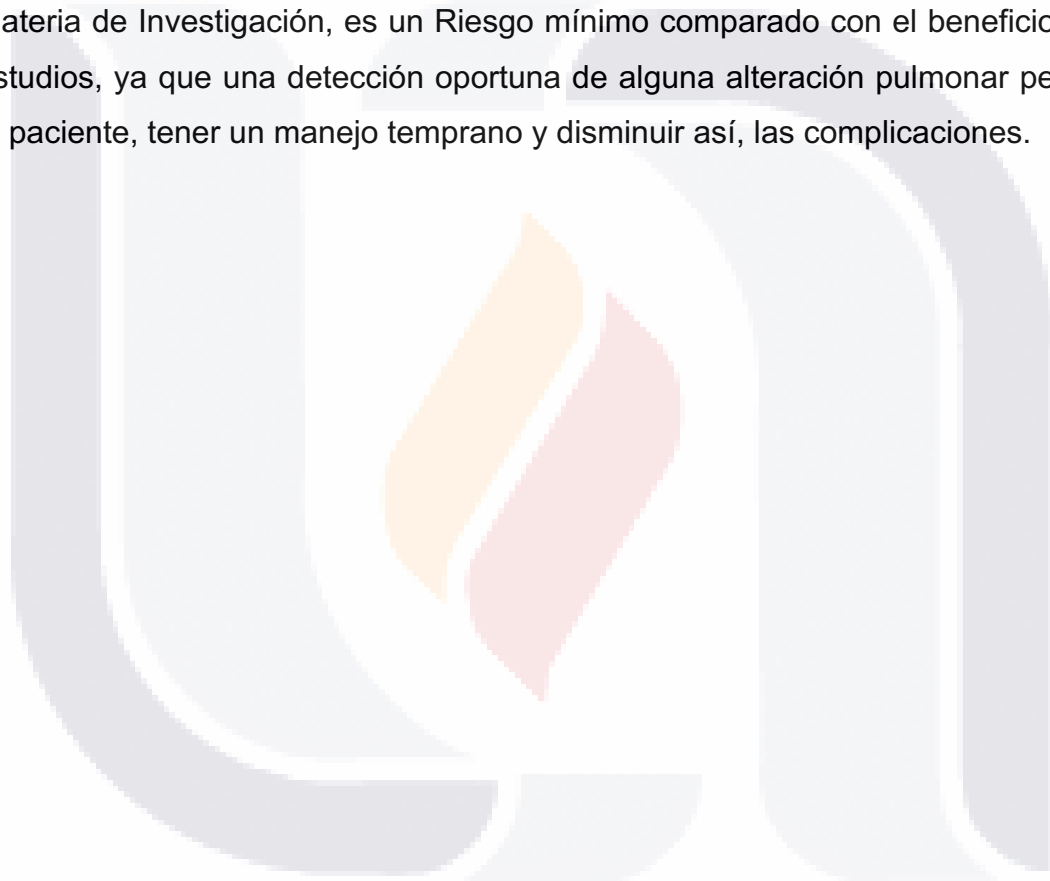
#### **4.3. Recomendaciones para desarrollos futuros**

Sería conveniente realizar otros estudios como el análisis de pletismografía, determinación de difusión de dióxido de carbono, caminata de 6 minutos, entre otros, ya que puede aportar información complementaria a la obtenida en este estudio.

Por otro lado, es recomendable realizar un estudio posterior, que incluya la evaluación de las tomografías de seguimiento en pacientes recuperados para obtener una comparación más completa.

#### **4.4. Aspectos éticos de la investigación**

El riesgo de la investigación, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, es un Riesgo mínimo comparado con el beneficio de los estudios, ya que una detección oportuna de alguna alteración pulmonar permitiría al paciente, tener un manejo temprano y disminuir así, las complicaciones.



## DISCUSIÓN

La descripción de las alteraciones de la función pulmonar medidas por espirometría forzada nos brinda información importante acerca de las secuelas por COVID 19 y su relación con la severidad de la enfermedad.

La proporción entre sexos mostró predominio en el sexo femenino, aunque de acuerdo con estadísticas nacionales muestran una enfermedad mas severa los hombres, esto puede ser debido a que se incluyeron en la población analizada pacientes sobrevivientes y la mayor mortalidad ha sido documentada en hombres, sugiriendo la hipótesis de que las diferencias relacionadas con el sexo en los resultados en COVID-19 se deben a la diferente actividad de ACE2 entre hombres y mujeres.<sup>50</sup>

Se conoce a la obesidad como factor de riesgo para presentar enfermedad grave por COVID-19, compatible con los hallazgos encontrados en el estudio con un índice de masa corporal en promedio de 29.51 kg/m<sup>2</sup>, y un mayor predominio de obesidad en el sexo femenino, aunque no se demostró un impacto en la función pulmonar. Se ha relacionado la obesidad con la enfermedad COVID-19 más grave y con una mayor mortalidad, mediante mecanismos de fisiología respiratoria, inmunológicos, inflamatorios, entre otros. Se ha asociado a prolongación del tiempo de recuperación, mayor admisión a cuidados intensivos, necesidad de ventilación mecánica y en general peores resultados.<sup>51</sup>

La alteración en la función pulmonar mas común encontrada en este estudio fue la disminución de la FVC% (<80% pred.), presente en 10 pacientes (34.4%), aunque no presento significancia estadística. En otro estudio se evaluaron 110 pacientes recuperados a los 25-40 días después de los síntomas iniciales y encontraron que el deterioro de la capacidad de difusión era la anormalidad más común presente en hasta 47.2% y se relaciono con la gravedad inicial de la enfermedad.<sup>52</sup>



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Frija-Masson y cols. analizaron 50 casos encontrando asociación entre la función pulmonar en el día 30, la gravedad inicial por tomografía y la severidad de la neumonía; 54% tuvieron patrones de difusión restrictivos planteando un potencial de fibrosis relacionado con el daño celular alveolar además de las alteraciones en la vasculatura pulmonar.<sup>53</sup>

Se encontró una relación FEV1/FVC disminuida en el grupo de pacientes con enfermedad leve con significancia estadística, aunque hubo una baja frecuencia en la disminución de la relación FEV1/FVC <0.7. De los 2 pacientes con FEV1/FVC >0.7 de este estudio, no presentaron COVID-19 moderado-grave, por lo cual suponemos que presentaban patología pulmonar obstructiva previamente y no podemos concluir que el presentar una enfermedad leve represente un riesgo de presentar patrón obstructivo en espirometría, así mismo no se encontró alteración de la FEV1/FVC estadísticamente significativo en el grupo de enfermedad severa, por lo cual se requiere una mayor cantidad de pacientes.<sup>43</sup>

En un metanálisis en búsqueda de EPOC y fumadores en pacientes con COVID-19 se encontró una prevalencia 2% y del 9% respectivamente. Los pacientes con EPOC tenían un mayor riesgo de enfermedad grave, además se asoció con una mayor mortalidad (60%)<sup>54</sup>

Los pacientes con mayor severidad por COVID-19 presentaron mayor extensión del daño pulmonar en la tomografía inicial y un patrón de daño pulmonar de consolidación y empedrado, aunque este hallazgo no se relacionó con las alteraciones en FEV1 y FVC<sup>41</sup>. Se ha relacionado persistencia de síntomas respiratorios y alteraciones de la función pulmonar con alteraciones en imágenes pulmonares. Se realizó un estudio observacional prospectivo (Myall y cols.) de 1272 pacientes con alteraciones por tomografía sugestivas de enfermedad pulmonar intersticial post-COVID-19 los cuales recibieron tratamiento con corticosteroides.

Los hallazgos mas frecuentes consistieron en vidrio deslustrado subpleural, descritos como neumonía organizada, con afección >15%, la alteración en función pulmonar fue el de una neumopatía restrictiva, posterior al manejo con corticoesteroides hubo mejoría en la dificultad respiratoria, aumento de FVC del 9.6% a las 3 semanas, tomografía con resolución de los componente más sólidos, sin embargo, aun no se cuentan con ensayos clínicos aleatorizados que apoyen el uso de corticoesteroides para el manejo de las alteraciones respiratorias del síndrome post-COVID-19. <sup>41</sup>

Entre los posibles factores que pudieran influir negativamente en estas alteraciones se encuentran la necesidad de ventilación mecánica, sedación prolongada, infecciones bacterianas agregadas y la necesidad de traqueotomía. No hubo relación entre el antecedente de infección bacteriana con las alteraciones en FVC, sin embargo, fue el factor mas importante que influyó en los días de estancia hospitalaria. En un estudio de 989 pacientes con COVID-19, 7,2% presentaron infecciones confirmadas, asociándose las adquiridas en el hospital a *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli* en 4,7%, se informo además peores resultados en estos pacientes. <sup>55</sup>

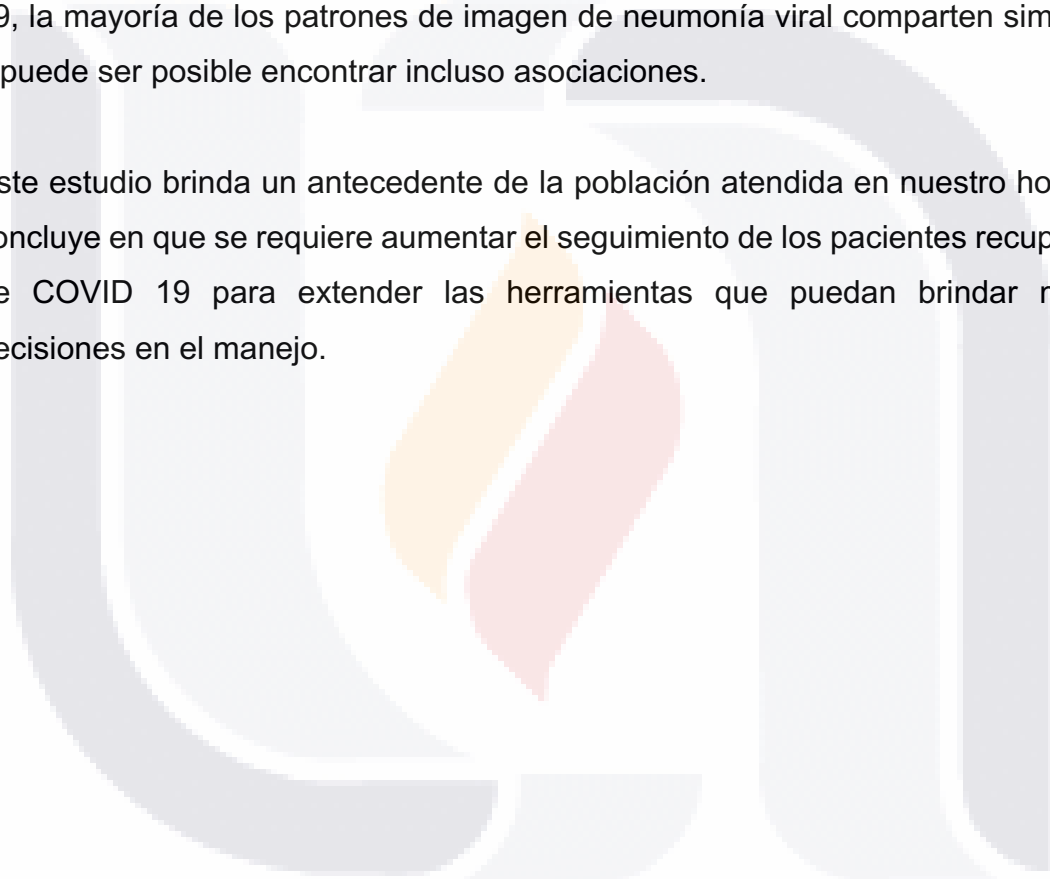
Una de las limitaciones que se encontraron en este estudio, es que no existe comparativa a través del tiempo de la función pulmonar que permita evaluar la evolución clínica, así como la respuesta a un plan de rehabilitación pulmonar, debido a que no se conoce el estado basal previo a la enfermedad, sin embargo, el evaluar con espirometría antes del egreso y posteriormente en el seguimiento, podría demostrar la eficacia del manejo de los pacientes post COVID-19.<sup>26</sup>

Por otro lado, la cantidad de pacientes a los que se ha realizado espirometría es baja en proporción a la carga de pacientes recuperados por COVID-19, y el tiempo en que se realizó la prueba posterior a su egreso fue variado, por lo que se podría estar observando distintas etapas de una misma enfermedad.

Con base a este estudio, se recomienda realizar espirometría a pacientes hospitalizados previo a su egreso para poder comparar con futuras determinaciones durante su seguimiento la evolución de las alteraciones pulmonares y brindar un plan de rehabilitación pulmonar.

Aunque no se puede obtener una evaluación completa mediante el uso de características de imagen tomográfica por sí solas sobre la severidad de COVID-19, la mayoría de los patrones de imagen de neumonía viral comparten similitudes y puede ser posible encontrar incluso asociaciones.

Este estudio brinda un antecedente de la población atendida en nuestro hospital y concluye en que se requiere aumentar el seguimiento de los pacientes recuperados de COVID 19 para extender las herramientas que puedan brindar mejores decisiones en el manejo.



## CONCLUSIÓN

En conclusión, este estudio muestra que los pacientes recuperados de COVID-19 presentan una disminución de FEV1 y FVC mayor que la población general. Las alteraciones restrictivas encontradas se asociaron a una enfermedad más grave, cumpliendo así uno de los principales objetivos de este estudio.

A medida que incrementa el número de pacientes egresados del hospital, ameritará un mayor seguimiento y carga asistencial y de recursos para los sistemas de salud. La espirometría forzada se considera una herramienta adecuada para el seguimiento por la consulta externa. Se necesitan estudios a largo plazo para abordar si estos déficits son persistentes.

Se excluyeron pacientes que tenían comorbilidades como asma y EPOC severo, ya que la función pulmonar medida por espirometría podía tener sesgo, al ser estos padecimientos crónicos que pueden degenerar en una fibrosis pulmonar haciendo difícil evaluar si esta fue a causa de su enfermedad de base o por COVID-19.

La enfermedad COVID-19 no es solo una infección aguda, sino que es una entidad compleja con complicaciones postinfecciosas y efectos prolongados que involucran especialmente al sistema pulmonar, lo que enfatiza el hecho de que el tratamiento de esta enfermedad continúa incluso después del alta del paciente. Se necesitan más estudios detallados para identificar biomarcadores y factores de riesgo para los individuos que pueden progresar, permitiendo así una pronta intervención y tratamiento para minimizar los efectos a largo plazo.

Se sugiere realizar mayor cantidad de estudios en nuestra población de pacientes quienes tuvieron COVID-19 para aumentar la cantidad de muestra y valorar con mayor objetividad y significado las alteraciones.

## GLOSARIO

- **COVID-19:** Enfermedad causada por coronavirus SARS-CoV-2
- **Espirometría:** Técnica de exploración de la función respiratoria que mide los flujos y los volúmenes respiratorios útiles para el diagnóstico y el seguimiento de patologías respiratorias.
- **FEV 1:** Es el máximo volumen de aire exhalado en el primer segundo de la maniobra.
- **FEV1/FVC:** Relación entre el volumen exhalado en el primer segundo con la capacidad vital forzada, indicativo de obstrucción.
- **FVC:** Capacidad vital forzada.
- **PEF:** Flujo espiratorio máximo.
- **SARS-CoV-2:** Nombre del virus responsable de Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2.
- **Tomografía:** Técnica exploratoria radiográfica que permite obtener imágenes radiológicas de una sección o un plano de un órgano.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dhama K, Khan S, Tiwari R, Sircar S, Bhat S, Malik YS, et-al. Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Jun 24;33(4):e00028-20. doi: 10.1128/CMR.00028-20.
2. Organización Mundial de la Salud. Observaciones del Director General en la rueda de prensa sobre 2019-nCoV el 11 de febrero de 2020. <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>.
3. Masters PS, Kuo L, Ye R, Hurst KR, Koetzner CA, Hsue B. Genetic and molecular biological analysis of protein-protein interactions in coronavirus assembly. *Adv Exp Med Biol.* 2006;581:163-73. doi: 10.1007/978-0-387-33012-9\_29.
4. Wassenaar TM, Zou Y. 2019\_nCoV/SARS-CoV-2: rapid classification of betacoronaviruses and identification of Traditional Chinese Medicine as potential origin of zoonotic coronaviruses. *Lett Appl Microbiol.* 2020 May;70(5):342-348. doi: 10.1111/lam.13285. Epub 2020 Feb 28
5. Paraskevis D, Kostaki E.G, Magiorkinis G, Panayiotakopoulos G, Sourvinos G, Tsiodras S. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event, *Infection, Genetics and Evolution*, Volume 79, 2020, 1567-1348, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104212>.
6. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):69-79. doi: 10.7326/M20-5008. Epub 2020 Sep 17.
7. Chan KW, Wong VT, Tang SCW. COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med.* 2020;48(3):737-762. doi: 10.1142/S0192415X20500378.
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, et-al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J*

- Med. 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316. Epub 2020 Jan 29.
9. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, et-al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. Epub 2020 Feb 28.
  10. Qin J, You C, Lin Q, et al. Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: a novel cross-sectional and forward follow-up study. *Sci Adn.* 2020.
  11. Munster, V. J., Koopmans, M., van Doremalen, N., van Riel, D., & de Wit, E. (2020). A novel coronavirus emerging in China—key questions for impact assessment. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 692-694.
  12. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cheng, Z. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
  13. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine CCLM*
  14. Wei, W. E., Li, Z., Chiew, C. J., Yong, S. E., Toh, M. P., & Lee, V. J. (2020). Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(14), 411.
  15. Pang, J., Wang, M. X., Ang, I. Y. H., Tan, S. H. X., Lewis, R. F., Chen, J. I. P., Ng, X. Y., et al. (2020). Potential rapid diagnostics, vaccine and therapeutics for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV): a systematic review. *Journal of clinical medicine*, 9(3), 623.
  16. Reed SE. The behaviour of recent isolates of human respiratory coronavirus in vitro and in volunteers: evidence of heterogeneity among 229E-related strains. *J Med Virol.* 1984;13(2):179-92. doi: 10.1002/jmv.1890130208.
  17. Datta, S. D., Talwar, A. & Lee, J. T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *J. Am. Med. Assoc.* 324, 2251–2252 (2020).



18. Zayet S, Kadiane-Oussou NJ, Lepiller Q, Zahra H, Royer PY, Toko L, et al. Clinical features of COVID-19 and influenza: a comparative study on Nord Franche-Comte cluster. *Microbes Infect.* 2020 Oct;22(9):481-488. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.016. Epub 2020 Jun 16.
19. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, Tie Y, Fullerton KE. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Jun 19;69(24):759-765. doi: 10.15585/mmwr.mm6924e2.
20. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*, 323(13), 1239-1242.20.
21. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, Bonten MMJ, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020 Apr 7;369:m1328. doi: 10.1136/bmj.m1328. Update in: *BMJ.* 2021 Feb 3;372:n236. Erratum in: *BMJ.* 2020 Jun 3;369:m2204.
22. Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, Cuomo-Dannenburg G, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020 Jun;20(6):669-677. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30243-7. Epub 2020 Mar 30. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr 15; Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2020 May 4.
23. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, Curtis HJ, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020 Aug;584(7821):430-436. doi: 10.1038/s41586-020-2521-4. Epub 2020 Jul 8.
24. Mackey K, Ayers CK, Kondo KK, Saha S, Advani SM, Young S, Spencer H, Rusek M, et al. Racial and Ethnic Disparities in COVID-19-Related Infections, Hospitalizations, and Deaths: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2021 Mar;174(3):362-373. doi: 10.7326/M20-6306. Epub 2020 Dec 1.
25. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, Wang B, Xiang H, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected



- Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1113.
26. Gandhi, T. Lynch, B. del Rio, C. Mild or Moderate Covid-19. 2020. NEJM. October 29, 2020 383(18):1757. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249).
27. FDA. 2020. Emergency Use Authorization (EUA) of the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to Prevent Coronavirus. Fact sheet for healthcare providers administering vaccine. <https://www.fda.gov/media/144413/download>.
28. Guía clínica para el tratamiento de la COVID-19. Consenso interinstitucional, Gobierno de México. Agosto 2021.
29. Oronsky B, Larson C, Terese C. A Review of Persistent Post COVID Syndrome (PPCS), Clinical Reviews in Allergy & Immunology, Jan 2021.
30. Nusair, S. (2020). Abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients at time of hospital discharge. European Respiratory Journal, 56(1), 2001832. <https://doi.org/10.1183/13993003.01832-2020>
31. Carod-Artal F.J. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. Rev Neurol 2021; 72: 384-96. doi: 10.33588/rn.7211.2021230.
32. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
33. Anastasio F, Barbuto S, Scarnecchia E, et al. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. Eur Respir J 2021; in press. <https://doi.org/10.1183/13993003.04015-2020>
34. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, Eyre L, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. 2020 May 31;52(5):jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694.
35. Wu X, Dong D, Ma D. Thin-Section Computed Tomography Manifestations During Convalescence and Long-Term Follow-Up of Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Med Sci Monit. 2016;22:2793. Epub 2016 Aug 8.

36. Gimenez A, Franquet T. COVID 19. Alteraciones radiológicas en las distintas fases. *Medicina Respiratoria*, 2020, 13 (2): 37-49.
37. Villarroel-Bustamante, K., Jérez-Mayorga, D., Campos-Jara, C., Delgado-Floody, P., & Guzmán-Guzmán, I. P. (2018). Función pulmonar, capacidad funcional y calidad de vida en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Revisión de la literatura. *Revista de la Facultad de Medicina*, 66(3), 411–417. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v66n3.63970> .
38. Gobierno de México. (2020). COVID-19 Tablero de México - CONACYT. 09/06/2020, de Comisión Nacional de Tecnología y Ciencia Sitio web: <https://coronavirus.gob.mx/datos/> .
39. Cortés-Telles A, et al (2021) Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 288 (2021) 103644.
40. Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y (2020) Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS ONE* 15(3): e0230548. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230548>.
41. Myall KJ, Mukherjee B, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021 May;18(5):799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC. PMID: 33433263; PMCID: PMC8086530.
42. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(5): 497. doi: 10.3390/vaccines9050497.
43. Shah W, Hillman T, Playford E D, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372 :n136 doi:10.1136/bmj. n136.
44. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020; 75(11): 1009-1016. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314.
45. 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): 603-605. Doi: 10.1001/jama.2020.12603.

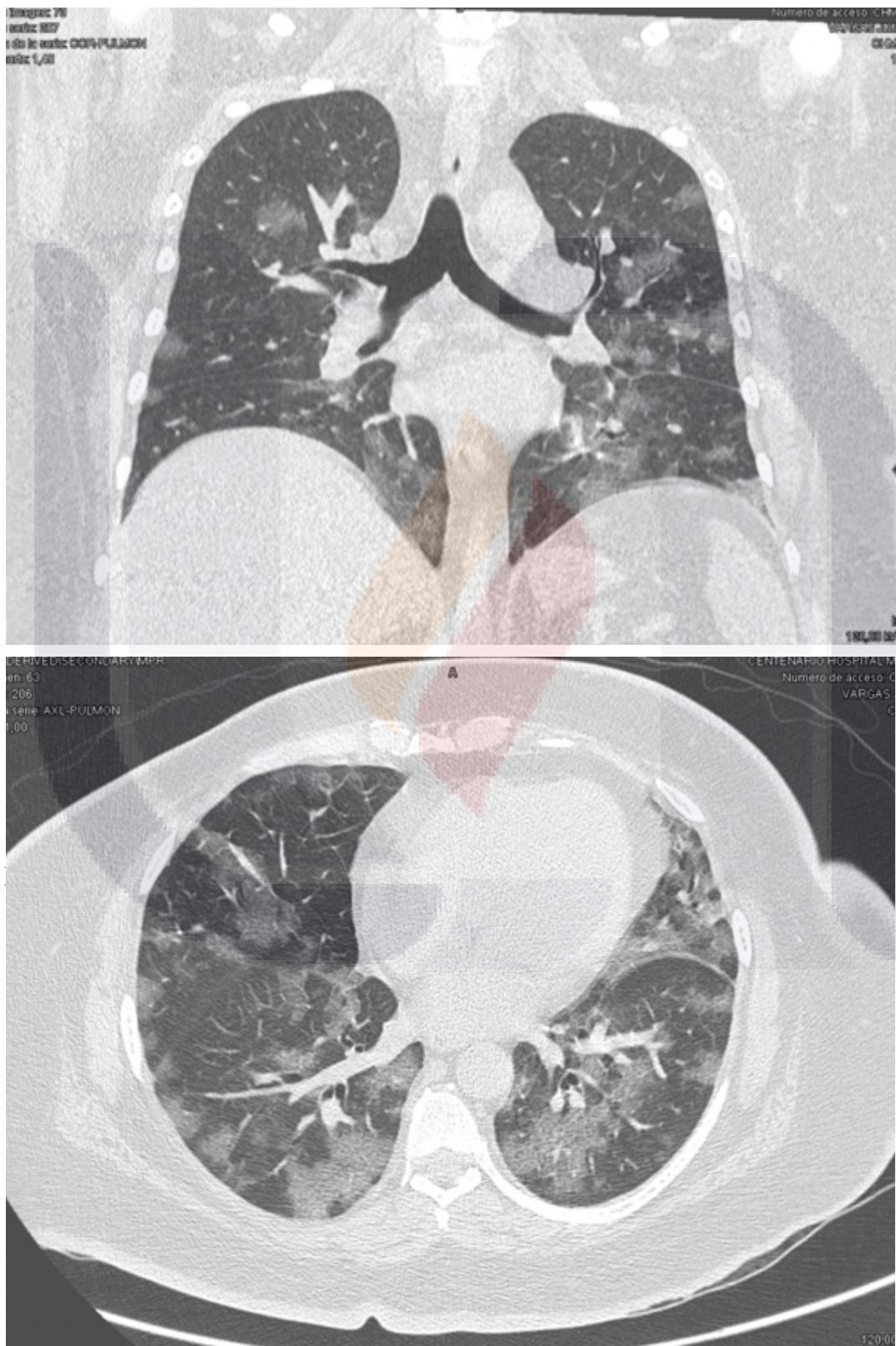
46. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research* 2020; 6(4): 00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020.
47. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology* 2021; 93(2): 1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
48. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clinical Medicine*. 2021: 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
49. Esendağlı D, Yilmaz A, Akçay Ş, Özlü T. Post-COVID syndrome: pulmonary complications. *Turk J Med Sci*. 2021 Dec 17;51(SI-1):3359-3371. doi: 10.3906/sag-2106-238. PMID: 34284532.
50. Salah HM, Mehta JL. Hypothesis: Sex-Related Differences in ACE2 Activity May Contribute to Higher Mortality in Men Versus Women With COVID-19. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2021 Mar;26(2):114-118. doi: 10.1177/1074248420967792. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33078623.
51. Yu W, Rohli KE, Yang S, Jia P. Impact of obesity on COVID-19 patients. *J Diabetes Complications*. 2021 Mar;35(3):107817. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107817. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33358523; PMCID: PMC7690270.
52. Mo, X. et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J*. 55, 2001217 (2020).
53. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2):2001754. Published 2020 Aug 6. doi:10.1183/13993003.01754-2020.
54. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almehmadi M, Alqahtani AS, Quaderi S, Mandal S, Hurst JR. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. 2020 May 11;15(5):e0233147. doi: 10.1371/journal.pone.0233147.
55. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et. al. COVID-19 Researchers Group. Incidence of co-infections and

- superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021 Jan;27(1):83-88. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.041.
56. McCue C, Cowan R, Quasim T, Puxty K, McPeake J. Long term outcomes of critically ill COVID-19 pneumonia patients: early learning. *Intensive Care Med.* 2021 Feb;47(2):240-241. doi: 10.1007/s00134-020-06313-x. Epub 2020 Nov 9.
57. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020 Aug 24;22(9):1653-1656. doi: 10.1093/ntr/ntaa082. PMID: 32399563; PMCID: PMC7239135.
58. National Health Services (NHS). After-care needs of inpatients recovering from COVID-19. <https://www.pcrs-uk.org/sites/pcrs-uk.org/files/nhs-aftercarecovid.pdf> (Accessed on September 02, 2020).
59. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et. al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J.* 2021;57(4) Epub 2021 Apr 29.
60. Han X, Fan Y, Alwalid O, Zhang X, Jia X, Zheng Y, Shi H. Fibrotic Interstitial Lung Abnormalities at 1-year Follow-up CT after Severe COVID-19. *Radiology.* 2021;301(3):E438. Epub 2021 Jul 27.



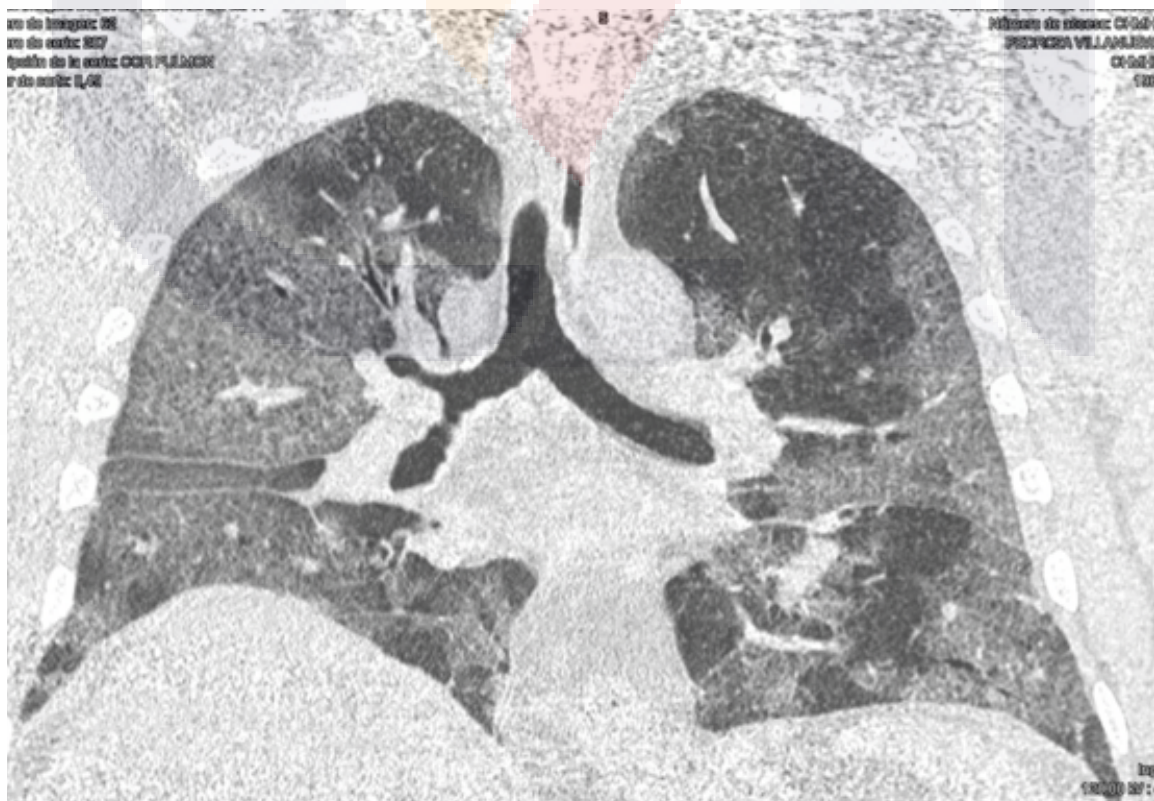
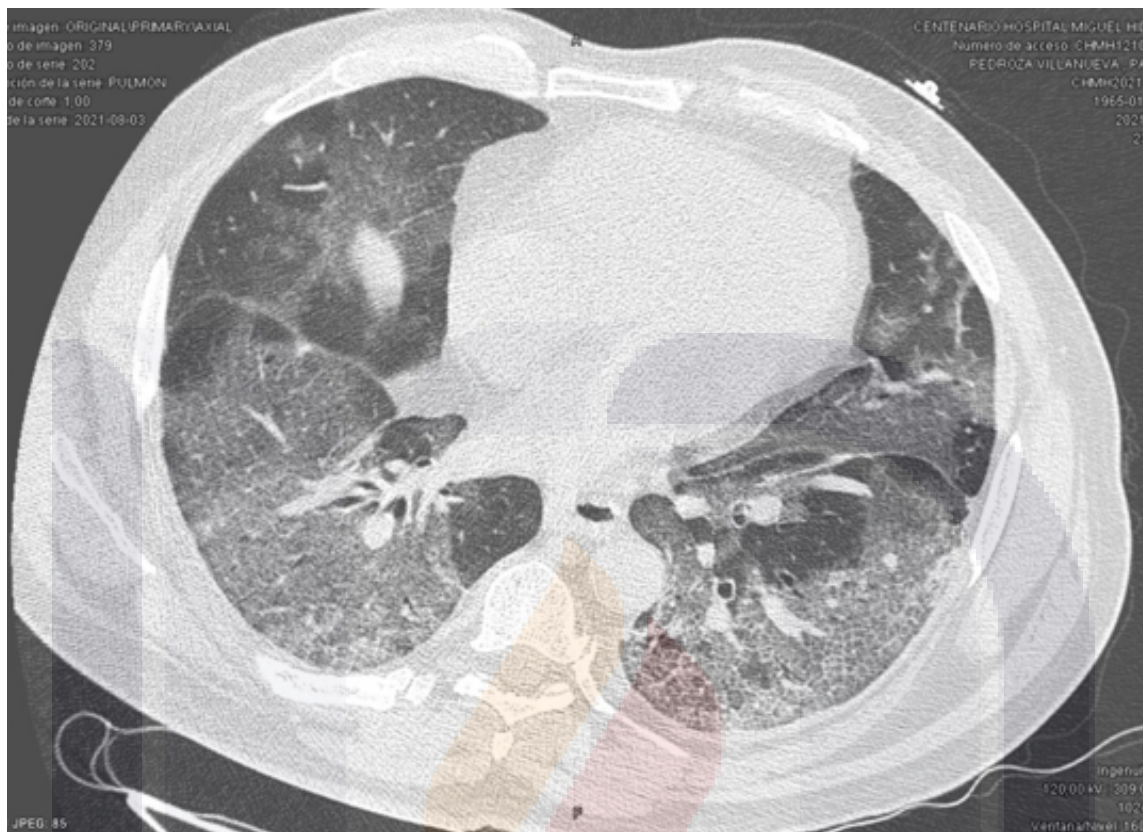
# ANEXOS

## Anexo A. COVID leve



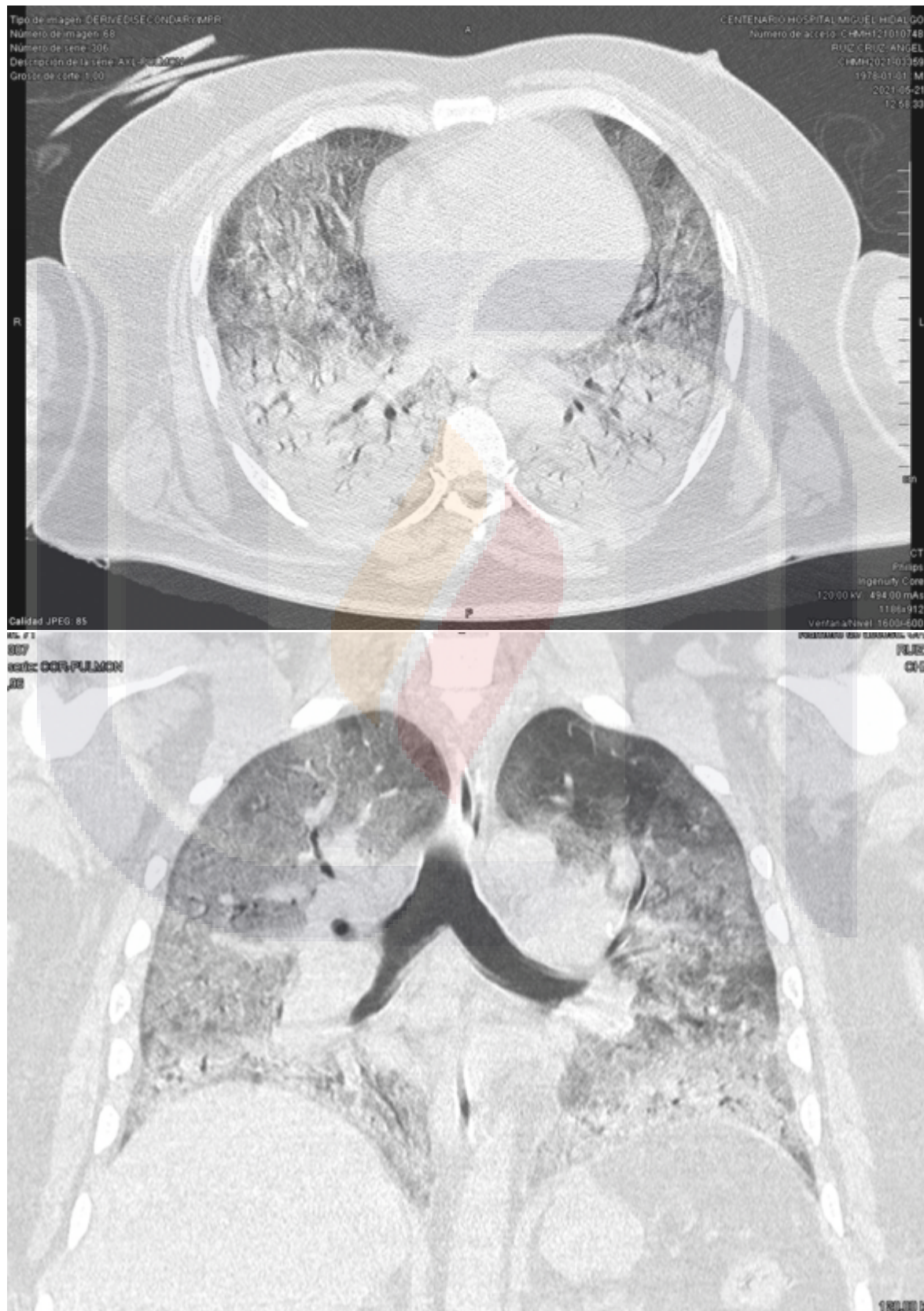


Anexo B. COVID moderada





Severa



Anexo C. Reportes de espirometrías de paientes recuperados

