



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

JEFATURA DE PRESTACIONES MÉDICAS

UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28

“GABRIEL MANCERA”

COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

FRECUENCIA DE DISNEA PERSISTENTE, SECUNDARIA A

INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES

ADSCRITOS A LA UMF NO. 28 DEL IMSS

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE POSGRADO

EN LA ESPECIALIDAD DE

MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA

DRA. HERNÁNDEZ SÁNCHEZ MONTSERRAT

ASESOR CLÍNICO Y METODOLÓGICO

DR. NAZARIO URIEL ARELLANO ROMERO

MÉDICO FAMILIAR



NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: **R-2021-3703-004**

MÉXICO, CDMX OCTUBRE DEL 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

NO. DE REGISTRO INSTITUCIONAL: **R-2021-3703-004**

**FRECUENCIA DE DISNEA PERSISTENTE, SECUNDARIA A INFECCIÓN POR
SARS-COV-2 EN PACIENTES ADSCRITOS A LA UMF NO. 28 DEL IMSS**

AUTORIZACIONES

Dra. Katia Gabriela Cruz Núñez

Directora de la Unidad de Medicina Familiar No. 28
"Gabriel Mancera" del IMSS

Dra. Lourdes Gabriela Navarro Susano

Coordinadora Clínica de Educación e Investigación en Salud
Unidad de Medicina Familiar No. 28 "Gabriel Mancera" del IMSS

Dr. Jonathan Pavel Hernández Pérez

Profesor Titular de la Residencia en Medicina Familiar
de la Unidad de Medicina Familiar No. 28 "Gabriel Mancera"

**FRECUENCIA DE DISNEA PERSISTENTE, SECUNDARIA A INFECCIÓN POR
SARS-COV-2 EN PACIENTES ADSCRITOS A LA UMF NO. 28 DEL IMSS**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA FAMILIAR

PRESENTA

Dra. Hernández Sánchez Montserrat

Residente de Medicina Familiar de la UMF No. 28 “Gabriel Mancera”
Delegación Sur / Ciudad De México

Dr. Nazario Uriel Arellano Romero

Asesor Clínico y Estadístico
Médico Familiar de la Unidad de Medicina Familiar No. 28 “Gabriel Mancera”
Delegación Sur / Ciudad de México

NO. DE REGISTRO INSTITUCIONAL: **R-2021-3703-004**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3703.
U MED FAMILIAR NUM 21

Registro COFEPRIS 17 CI 09 017 017

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 003 20190403

FECHA Miércoles, 06 de enero de 2021

M.E. NAZARIO URIEL ARELLANO ROMERO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF No. 28 del IMSS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3703-004

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. PAULA AVALOS MAZA
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3703

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis está dedicada en memoria a mi padre, Sergio Gabriel Hernández Vázquez, quién desde mi primer aliento me brindó todo su apoyo incondicional, amor y confianza. Y que a pesar de nuestra distancia física, siento que está conmigo siempre y aunque nos faltaron muchas cosas por vivir juntos, sé que este momento hubiera sido tan especial para él como lo es para mí.

A mi madre, Blanca Eugenia Sánchez Bolaños, por darme la vida, por enseñarme a vivirla y por ser el pilar más importante, así como por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional.

A Dios por darme la fuerza y fe durante este último año, dándome una nueva apreciación del significado y la importancia del amor.

De manera especial a mi asesor, Dr. Nazario Uriel Arellano Romero por haberme guiado, no solo en la elaboración de este trabajo de titulación, sino a lo largo de la especialidad y haberme brindado el tiempo y apoyo para desarrollarme profesionalmente y seguir cultivando mis valores.

A mi hermana Sheilla, por llenarme de alegría con mi sobrina María Fernanda día tras día y por todos los consejos brindados. A mi prometido Aldo, quién me animó en este campo de estudio y su ejemplo me mantuvo soñando cuando quise rendirme.

Además agradezco a la Dra. Lourdes Gabriela Navarro Susano, que con su sabiduría, conocimiento y apoyo, motivaron a desarrollarme como persona y profesional en estos tres años de residencia.

A mi amigo de especialidad, Luis Felipe por su apoyo incondicional, por estar siempre y por acompañarme en este triste periodo de la enfermedad de mi padre.

No puedo dejar de agradecer a mi familia, que gracias a su apoyo moral me permitieron permanecer con empeño, dedicación y cariño.

ÍNDICE GENERAL

Portada.....	1
Índice General.....	6
Abreviaturas.....	9
RESUMEN.....	10
1 INTRODUCCIÓN.....	11
2 MARCO TEÓRICO.....	12
2.1 Coronavirus.....	12
2.2 Secuelas pulmonares asociadas a infecciones del TRI.....	27
3 JUSTIFICACIÓN.....	32
4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
5 OBJETIVO.....	35
5.1 Objetivo general.....	35
5.2 Objetivos específicos.....	35
6 HIPÓTESIS.....	36
6.1 Hipótesis de trabajo.....	36
7 MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
7.1 Tipo de investigación.....	37
7.2 Tipo de diseño.....	37
7.3 Lugar del estudio.....	37
7.4 Muestra.....	37
7.5 Población de estudio.....	38
7.6 Tamaño de la muestra.....	38
7.7 Tipo de muestreo.....	39
8 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	40
8.1 Criterios de inclusión.....	40
8.2 Criterios de exclusión.....	40
8.3 Criterios de eliminación.....	40
9 DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	41
9.1 Variables del estudio.....	41
9.2 Variables sociodemográficas.....	41

10 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	42
11 ANÁLISIS DE DATOS.....	43
12 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	44
13 ASPECTOS ÉTICOS.....	45
14 RECURSOS.....	52
14.1 Humanos.....	52
14.2 Área física.....	52
14.3 Materiales.....	52
15 MANIOBRAS PARA EVITAR SESGOS.....	53
16 RESULTADOS.....	54
17 DISCUSIÓN.....	57
18 CONCLUSIONES.....	59
19 BIBLIOGRAFÍA.....	60

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Variables del estudio.....	42
Tabla 2: Variables sociodemográficas.....	42
Tabla 3: Análisis de datos.....	43
Tabla 4: Estadística Sociodemográfica.....	54
Tabla 5: Edad de la población.....	55
Tabla 6: Diferencia entre grupos de estudio.....	55
Tabla 7: Correlación del tabaquismo con el grado de disnea.....	56

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Diseño de investigación.....	64
Anexo 2. Escala de disnea mMRC.....	65
Anexo 3. Instrumento de recolección de datos.....	66
Anexo 4. Cronograma de actividades.....	67
Anexo 5. Carta de consentimiento informado.....	69
Anexo 6. Carta de no inconveniente.....	70

ABREVIATURAS

- UMF = Unidad de Medicina Familiar.
- IMSS = Instituto Mexicano del Seguro Social.
- CoV = Coronavirus.
- ICTV = Comité Internacional de Taxonomía de Virus.
- IRAG = Insuficiencia Respiratoria Aguda Grave.
- SARS-CoV = Síndrome Respiratorio Agudo Grave.
- MERS-CoV = Síndrome Respiratorio de Oriente Medio.
- RT-PCR = Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa.
- SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2.
- OMS = Organización Mundial de la Salud.
- COVID-19 = Enfermedad por Coronavirus 2019.
- EPOC = Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- VIH = Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- SIDA = Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida.
- ECA2 = Enzima Convertidora de Angiotensina 2.
- UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.
- CDC = Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.
- SDRA = Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda.
- InDRE = Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica.
- EPP = Equipo de Protección Personal.
- TAC = Tomografía Axial Computarizada.
- TA = Tensión Arterial.
- TRI = Tracto Respiratorio Inferior.
- VRS = Virus Respiratorio Sincitial.
- BO = Bronquiolitis Obliterante.
- APCC = Aspergilosis Pulmonar Cavitaria Crónica.
- mMRC = Medical Research Council

RESUMEN

Frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF No. 28 del IMSS

¹Montserrat Hernández Sánchez, ²N. Uriel Arellano Romero, ¹Médico Residente de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28. ²Profesor Titular de la Residencia en Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28.

Introducción:

El SARS-CoV-2 ha representado una amenaza para la salud global y la economía mundial; la información existente en México relativa a las modalidades de tratamiento y su respuesta a éstos, es muy escasa; y no se han realizado estudios que permitan valorar el impacto de esta patología a largo plazo, como posibles secuelas pulmonares. Es así como, la presencia de disnea en pacientes que previamente no la habían reportado, sugiere cambios histológicos secundarios al proceso inflamatorio asociado a la infección por SARS-CoV-2.

Objetivo:

Determinar la frecuencia de la disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF 28.

Materiales y métodos:

Estudio observacional, transversal, con análisis descriptivo de los datos de pacientes que acudieron a consulta por seguimiento de infección de SARS-CoV-2 en la UMF No. 28.

Análisis Estadístico:

Se realizó estadística de porcentajes para conocer la frecuencia del género, ocupación y grado de disnea. Se identificó la edad promedio con la mediana. Se describió una diferencia de los grupos de género, ocupación y grado de disnea.

Resultados:

En una población de 207, se identificó una mayor prevalencia del género femenino con 124 (59.9%), los extremos de rango de edad fueron de 22 y 77 años, con una media 41 años, con un percentil 25 y 75 de 30 y 50 años respectivamente. La ocupación con mayor proporción fue el de empleado con 187 (90.3%). Mientras que el grado cero o sin disnea fue el más predominante (56,5%).

Conclusiones:

Se identificó que el grado cero o ausencia de disnea es el de mayor prevalencia, sin embargo, el grado 3 o severo es el siguiente con un 14.5% de la población. Además no se logró encontrar correlación entre el tabaquismo y el grado de disnea.

Palabras clave:

Coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, disnea.

1. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus presentan una capacidad extraordinaria de evolución debido a sus mutaciones, de esta manera es como logran infectar a diversas especies, ocasionando un amplio espectro de enfermedades, entre las que destacan las patologías respiratorias.

En México, las infecciones respiratorias de tipo viral suelen ser las más comunes en época de invierno, afectando principalmente a la población vulnerable (pediátricos y adultos mayores). El SARS-Cov-2 ha representado una amenaza para la salud global y la economía mundial, ya que desde que se reportó por primera vez, en Diciembre de 2019 en China, rápidamente se propagó, ocasionando una pandemia en Marzo 2020, mediante una importante infección de tracto respiratorio superior e inferior, la cual se transmite entre humanos a través de contacto directo, gotas de flügge y secreciones respiratorias; presentando diversas manifestaciones clínicas, principalmente: fiebre, tos, astenia, esputo, disnea, odinofagia y cefalea; la evolución de cada paciente está relacionado con sus características y su vulnerabilidad (edad, sexo y comorbilidades). La OMS cuenta con una guía sobre el manejo clínico de COVID-19, donde refiere no existe un tratamiento específico y de igual manera, pese a los esfuerzos internacionales para desarrollar una vacuna, hasta el momento ninguna se ha aprobado definitivamente.

Al ser un nuevo virus y poco el tiempo desde que se identificó por primera vez, no existen estudios de seguimiento en relación a los cambios histológicos pulmonares en pacientes infectados por SARS-Cov-2, y las secuelas que estas lesiones producen, sin embargo, se ha demostrado una asociación entre infecciones virales respiratorias y secuelas pulmonares a largo plazo, con una reducción evidente de la función pulmonar. Por lo que, al sospechar que será un factor desencadenante de patología pulmonar crónica, podemos suponer el alto costo que el sistema de salud mexicano invertirá en la atención médica del COVID-19 y sus complicaciones, así como las recaídas hospitalarias, por lo que como primer nivel de atención debe considerarse una prioridad la búsqueda de evidencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-Cov-2, como secuela a largo plazo.

2. MARCO TEÓRICO

Los virus son agentes infecciosos microscópicos, compuestos de material genético, causantes de diferentes enfermedades. Existen virus que infectan a diferentes especies de animales y en un menor porcentaje, aquellos que infectan a humanos. Los virus contienen un genoma (ADN o ARN), el cual está encapsulado y protegido por una capa de proteínas y lípidos. Cuando los virus reconocen un huésped susceptible, el genoma viral ingresa al huésped y corrompe a la célula para sintetizar nuevos componentes virales, de esta única forma es como se pueden reproducir y realizar nuevas combinaciones genéticas, lo que explica cómo han evolucionado a lo largo de los años[1,2].

En 1935 fue la primera vez que se aisló un virus, este se encontraba en las hojas de una planta de tabaco (conocido como virus del mosaico del tabaco), se mostró como la planta infectada contagiaba a una planta sana[3].

2.1 Coronavirus

DEFINICIÓN, VIROLOGÍA, PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Los coronavirus (CoV) son virus de ARN monocatenario con envoltura, sentido positivo y su tamaño varía de 27 a 32 kilobases (kb)[4], se les atribuyó ese nombre, el cual proviene de la palabra en latín “corona”, debido a la presencia de proyecciones de espiga de la envoltura del virus, asemejando la forma de una corona bajo el microscopio electrónico[5].

Presentan una capacidad extraordinaria de evolución, a través de mutaciones puntuales en los genes que codifican proteínas, y la recombinación homóloga entre los miembros del mismo grupo antigénico; de esta manera es como logran infectar a diversas especies, e incluso se adaptan a diferentes situaciones (ambiente, hospedero), ocasionando un amplio espectro de enfermedades, entre las que destacan las patologías respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas[6].

En 1937 se aisló en pollos el primer coronavirus, sin embargo, fue hasta mediados de la década de 1960, la primera vez que se identificaron coronavirus humanos[7].

De acuerdo al Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV), la clasificación de los coronavirus reconoce 39 especies en 27 subgéneros, cuatro géneros: Alphacoronavirus (α -CoV), Betacoronavirus (β -CoV), Gammacoronavirus (γ -CoV) y Deltacoronavirus (δ -CoV) (los géneros α -CoV y β -CoV infectan mamíferos, mientras que γ -CoV y δ -CoV infectan a las aves), y dos subfamilias (Letovirinae y Orthocoronavirinae) que pertenecen a la familia Coronaviridae, suborden Cornidovirineae, el orden Nidovirales y reino Riboviria[8,9].

Anteriormente se conocían seis especies de coronavirus, causantes de enfermedad en humanos, cuatro cepas (α -CoV HCoV-229E y HCoV-NL63 y los β -CoV HCoV-HKU1 y HCoV-OC43 con baja patogenicidad) son prevalentes en pacientes inmunocompetentes y causan síntomas de resfriado común. Las otras dos cepas (β -CoV) son de origen zoonótico: las cuales causan infecciones respiratorias graves y potencialmente mortales, son el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) con una tasa de mortalidad de 9.6% en 2002 y 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) con una tasa de mortalidad de 34.3% en 2012[10-12].

El 31 de Diciembre de 2019, la Comisión de Salud de la provincia de Hubei, China, reportó inicialmente un grupo de 27 pacientes con neumonía de etiología desconocida, relacionados con un mercado de productos del mar de Huanan, los síntomas principales al inicio de la enfermedad fueron fiebre (el 78% presentó fiebre en promedio de 38.5°C), tos, disnea y mialgias/artralgias. En 10 días el número de pacientes aumentó a 41, siete en estado crítico, reportando una muerte en el informe del 11 de Enero de 2020, por lo que las autoridades sanitarias iniciaron una investigación inmediata para controlar la enfermedad, identificando el historial compartido de exposición al mercado de mariscos de Huanan y los pacientes con neumonía de etiología desconocida, cerrando el mercado el 1 de enero de 2020, además se aisló a las personas sospechosas de tener la enfermedad, se dio seguimiento estrecho de los contactos, así como datos epidemiológicos y clínicos de los pacientes y el desarrollo de procedimientos de diagnóstico y tratamiento[13,14].

Se reportó que la mediana de los infectados era de 49 años, de los cuales el 73% (30 pacientes) eran sexo masculino, mientras que el sexo femenino, 27% (11 pacientes). El 66%

(27 pacientes) estuvieron relacionados a la exposición de mariscos de Huanan. El 32% (13 pacientes) presentaba alguna comorbilidad, principalmente Diabetes (20%), Hipertensión Arterial (15%) y enfermedad cardiovascular (15%). Se recolectaron muestras respiratorias, de sangre y heces, enviándolas a laboratorios designados para detectar el patógeno, donde se aisló un nuevo coronavirus en la muestra del tracto respiratorio inferior, detectándolo mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa con Transcriptasa Inversa (RT-PCR). Se detectó en todos los infectados, anomalías en las tomografías de tórax, presentando opacidad bilateral de vidrio esmerilado y áreas de consolidación subsegmentarias en los pacientes que no necesitaron uso de terapia intensiva, mientras que en los que sí la requirieron, se observaron áreas de consolidación lobular múltiple y subsegmental múltiple bilateral. Debido a que era temporada de influenza, se les administró empíricamente antibióticos, oseltamivir y corticoesteroides, así como soporte de oxígeno y ventilación mecánica invasiva a los pacientes que lo requirieran. Antes del alta hospitalaria o interrupción del aislamiento, se les realizaron pruebas repetidas para 2019-nCoV para confirmar la eliminación viral[14].

A pesar de los esfuerzos de las autoridades sanitarias de la provincia de Hubei, por contener la enfermedad, no se logró prevenir la propagación del virus. Así es como el 13 de enero de 2020, se confirma el primer caso de infección por SARS-CoV-2 fuera de China, en Tailandia. El 16 de enero de 2020 se confirma el primer infectado en Japón, estos casos estaban relacionados también al mercado de mariscos de Huanan. El 20 de enero de 2020, se reporta el primer caso confirmado en Estados Unidos. Para el 25 de enero 2020, se habían confirmado 2062 positivos, incluidos en China, Tailandia, Hong Kong, Macao, Australia, Malasia, Singapur, Francia, Japón, Corea del Sur, Taiwán, Estados Unidos, Vietnam, Nepal y Suecia. El 30 de enero de 2020, la OMS declara emergencia de salud pública de importancia internacional[13,15].

El 11 de marzo de 2020, preocupados por los alarmantes niveles de propagación de la enfermedad y por su gravedad, dado que se notificaron más de 125 000 casos de pacientes infectados, de los cuales más de 40 000 se diagnosticaron en 118 países fuera de China, con 4 613 defunciones, la OMS (Organización Mundial de la Salud) determina en su evaluación que COVID-19 puede definirse como una pandemia[16].

Así es como en diciembre de 2019, surge un nuevo coronavirus (2019-nCoV) en Wuhan, China, un betacoronavirus perteneciente al subgénero sarbecovirus, de la familia Orthocoronavirinae, siendo el séptimo miembro de la familia de los coronavirus que infectan a los humanos[17]. Se le llamó *Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2* (Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), debido a su alta semejanza con el SARS-CoV. La enfermedad se nombró “Covid-19”, por las siglas de CO de *corona*, VI de *virus*, D de *disease* (enfermedad) y 19 por el año de aparición (2019), con un origen zoonótico con transmisión a otras especies y posteriormente al humano, principalmente por vía respiratoria[18].

En China se encontró que dos ejemplares de las especies de murciélagos *Rhinolophus affinis* y *Rhinolophus sinicus*, en 2013 y 2015 respectivamente, son reservorios de coronavirus con secuencias muy semejantes a los que afectan a los grupos humanos 2019-nCoV, lo que respalda la noción de una transferencia zoonótica de murciélagos a humanos[19]. El SARS-CoV-2 comparte 96.3% de similitud de nucleótidos con el CoV RaTG13 de murciélago, a pesar de no proporcionar la variante exacta que causó el brote en humanos, la hipótesis de que se originó en murciélagos es la más aceptada[20]. En Octubre de 2019, se informó que el Virus Sendai y el Coronavirus eran los virus dominantes en los datos del viroma de los pangolines de Malasia, a partir de ese momento, el pangolín ha llamado la atención de los investigadores, así es como en Febrero de 2020, se reportó un estudio, acerca de la composición de las proteínas del coronavirus, donde se encontró que la proteína S en el CoV pangolín (numerado SRR10168377) posee un 88% de similitud con el SARS-CoV-2, lo cual hace considerar al pangolín un posible huésped intermedio que transmite el SARS-Cov-2 al ser humano, debido a la comercialización ilegal de estos animales en China[21,22].

Existe una gran diversidad genética entre los coronavirus, su capacidad de causar enfermedades en el ser humano se logra principalmente mediante la infección de animales peridomésticos, los cuales viven en los alrededores de los asentamientos humanos, que son hospederos intermediarios, donde se llevan a cabo eventos de recombinación y mutación[23].

FACTORES DE RIESGO

La OMS define un factor de riesgo como “cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión”[24].

Factores para infección

El ser humano, en una situación normal y saludable, presenta un equilibrio entre las capacidades ofensivas de los microorganismos y las defensas del cuerpo humano, las cuales se basan en mecanismos vitales de defensa inmunológica específica y no específica (innata). Cuando hablamos de una infección, nos referimos a que el microorganismo ha logrado penetrar esas líneas de defensa, colapsando parcial o completamente el sistema de defensa del cuerpo[25]. De esta manera podemos concluir que cualquier ser humano, sin especificar sexo ni edad, es capaz de contraer una infección, ya sea por virus, bacterias, hongos o parásitos.

Factor de riesgo para IRAG:

De acuerdo a la experiencia clínica actual, los factores de riesgo para contraer una enfermedad grave por COVID-19, se clasifican de la siguiente manera:

Riesgo moderado: riesgo de presentar enfermedad grave.

- Edad ≥ 18 y cualquiera de los siguientes:

- Asma no controlada.
- Insuficiencia cardíaca sistólica/diastólica moderada a severa.
- Enfermedad coronaria y enfermedad cardiovascular.
- Historia reciente de neumonía por aspiración.
- Disautonomía.
- Enfermedad renal actual en etapa terminal en diálisis.
- Falta de vivienda actual.

- Edad ≥ 50 y cualquiera de los siguientes:

- Vivir en un hogar grupal (centro de enfermería, centro de atención de custodia, hospicio, rehabilitación hospitalaria).

- Hipertensión.
- Diagnósticos pulmonares (EPOC incluyendo enfisema, asma, fibrosis pulmonar, fibrosis quística).
- Inmunosupresión o inmunodepresión (Cáncer activo. Diagnósticos: VIH / SIDA, lupus, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, psoriasis, sarcoidosis o antecedentes de trasplante de órganos, hepatitis B, enfermedad hepática en etapa terminal. Uso de medicamentos inmunosupresores).
- Enfermedades metabólicas (diabetes o IMC > 30).
- Enfermedades neurológicas (Parkinson, accidente cerebrovascular, esclerosis lateral amiotrófica, disfagia).
- Enfermedad renal crónica en estadio 3, 4 o 5.

Riesgo alto: riesgo de presentar enfermedad crítica.

Entre la población de riesgo moderado:

- Edad ≥ 80 y cualquiera de los factores de riesgo mencionados anteriormente.
- Edad ≥ 60 y 2+ de los factores de riesgo mencionados anteriormente.
- Edad ≥ 18 y cualquiera de las siguientes:
 - Dependencia del ventilador.
 - Tiene una cánula de traqueotomía.
 - Presenta cuadriplejía.
 - Portador de cáncer que está siendo tratado activamente con quimioterapia.

Riesgo bajo: no tiene un riesgo elevado de presentar enfermedad crítica o grave.

Pacientes que no cumplen los criterios de riesgo alto o moderado[26].

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismo de invasión de SARS-CoV-2 en células huésped:

Los virus presentan un ciclo de vida con el huésped; primero se une el virus con los receptores del huésped (fijación), a través de endocitosis, es como ingresan a las células (penetración), se libera el contenido viral dentro de éstas, el ARN viral ingresa al núcleo para

su replicación, el cual se usa para producir proteínas virales (biosíntesis), posteriormente se crean nuevas partículas (maduración) y son liberadas al provocar la ruptura de la membrana celular (liberación)[27].

Los coronavirus presentan cuatro proteínas estructurales: espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La proteína S tiene dos subunidades funcionales; S1 la cual es la responsable de la unión al receptor de la célula huésped y la S2 es la fusión de las membranas viral y celular. Se identificó previamente a la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2), como un receptor funcional para el SARS-CoV, actualmente se sabe que el SARS-CoV-2 también se une a la ECA2, la cual su expresión es alta en pulmón, corazón, íleon, riñón y vejiga[28,29]. Posterior de la unión de SARS-CoV-2 a la proteína del huésped, la proteína S sufre una escisión por proteasa en el sitio de las subunidades S1 y S2, la subunidad S1 distal contribuye a la estabilización de la subunidad S2 anclada a la membrana en el estado de pre-fusión, la escisión en el sitio S2 activa el pico para la fusión de membrana. Una característica única del SARS-Cov-2 entre los coronavirus, es la existencia del sitio de escisión de la furina en el sitio S1/S2, lo que hace que este virus sea muy patógeno[29].

Respuesta del huésped al SARS-Cov-2:

Las células epiteliales alveolares, macrófagos alveolares y células dendríticas, son los principales componentes de la inmunidad innata en las vías respiratorias. La ECA2, se expresa de manera alta en el lado apical de las células epiteliales alveolares, en el espacio alveolar, de esta manera, es como el virus ingresa y causa cambios citopatológicos en la interfaz epitelio alveolo-capilar, lo que conlleva a la inducción de células alveolares tipo II (neumocitos tipo II) como primer intento de reparación, sin embargo, causa una expansión viral rápida, presentando un ciclo de destrucción de la pared alveolar, resultando en daño alveolar difuso severo, rápidamente progresivo[30,31].

La respuesta de las células T, se inician mediante la presentación del antígeno a través de las células dendríticas y macrófagos. El SARS-CoV se puede unir, además de a la ECA2, a la molécula de adhesión intercelular específica de células dendríticas-3 no integrina (dendritic-cell specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin = DC-SIGN) y a la proteína

relacionada con DC-SIGN (DC-SIGNR, L-SIGN). Las células presentadoras de antígeno (macrófagos y células dendríticas) llegan a los ganglios linfáticos, para presentar antígenos virales a las células T, los linfocitos T CD4+ activan las células B para promover la producción de anticuerpos específicos de virus, mientras que los linfocitos T CD8+ pueden matar las células infectadas por virus[32].

Se ha reportado linfopenia en estudios de pacientes con COVID-19 grave, especialmente de linfocitos T, además de un aumento en las citocinas proinflamatorias, como interleucina (IL) 6, IL-8, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1), proteína inflamatoria de macrófago (MIP) 1 α , y factor de necrosis tumoral (TNF) $-\alpha$, desatando una tormenta inflamatoria, iniciando en el sitio local, contribuyendo a la lesión pulmonar, y posteriormente se extienden por la circulación sistémica[33]. El endotelio representa un papel importante en la regulación trombotica, ya que su función incluye vasodilatación, fibrinólisis y antiagregación, se ha observado niveles altos de Dímero D y fibrinógeno en pacientes con enfermedad grave, indicando una lesión endotelial significativa[34].

MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El SARS-CoV-2 se transmite entre humanos a través del contacto directo, gotas de flügge (pequeñas gotas de aerosol), secreciones respiratorias[35], incluso el 10 de febrero de 2020 se aisló por primera vez, SARS-CoV-2 de las muestras fecales de un paciente con neumonía grave en China, lo que indica la posibilidad de transmisión vía fecal-oral. Hasta el momento, no se ha encontrado evidencia de transmisión sexual del SARS-Cov2[36].

La ruta de transmisión del SARS-CoV-2, se propaga en el aire circundante al toser y estornudar de personas infectadas, mediante pequeños aerosoles, que contienen las partículas virales, siendo inhaladas por personas sanas[37]. Se ha reportado que, las gotas de saliva al toser o estornudar, recorren una distancia de hasta 1.5 metros, por lo que se hace énfasis, acerca de la técnica correcta para toser o estornudar, utilizando el ángulo interno del brazo o un pañuelo desechable[38].

A principios de 2020, se estudió en diferentes provincias de China, durante más de un mes, a 181 casos confirmados con COVID-19, para estimar el periodo de incubación, reportando un periodo de incubación medio de 5.1 días, con un rango de 2 a 14 días, además se identificó, el inicio de síntomas a los 11.5 días de infección[39].

CUADRO CLÍNICO

Las principales manifestaciones clínicas de COVID-19 en adultos, reportadas en un estudio donde se obtuvieron los registros médicos de 1099 pacientes, hospitalizados y pacientes ambulatorios con COVID-19 confirmado por laboratorio, entre el 11 de Diciembre de 2019 hasta el 29 de Enero de 2020 en China, se identificó que afecta principalmente las vías respiratorias, reportando; fiebre $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ (43.8% al ingreso y 88.7% durante la hospitalización), tos (67.8%), astenia (38.1%), producción de esputo (33.4%), disnea (18.6%), odinofagia (13.9%) y cefalea (13.6%) y en menor proporción una afección en vía digestiva, presentando náuseas y/o vómitos (5.0%) y diarrea (3.8%)[40]. Además, se ha reportado anosmia y ageusia antes del inicio de los síntomas respiratorios en un 34.6%[41].

En el estudio previo, se observaron además, cambios hematológicos comunes en pacientes con COVID-19, los cuales son linfopenia (36,2%), trombocitopenia (36.2%) y leucopenia (33.7%)[40].

Se realizó un estudio del 29 de Diciembre de 2019 al 31 de Enero de 2020 en China, donde se incluyeron 191 adultos hospitalizados con COVID-19; 119 hombres (62%) y 72 mujeres (38%), 91 pacientes (48%) presentaba una comorbilidad: de las cuales destacaron, hipertensión (58 pacientes, 30%), diabetes (36 pacientes, 19%), enfermedad coronaria (15 pacientes, 8%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (6 pacientes, 3%), carcinoma (2 pacientes, 1%) y enfermedad renal crónica (2 pacientes, 1%). En los registros médicos se observó linfopenia en el 40% de pacientes, anemia en el 15%, trombocitopenia $<100 \times 10^9/\text{L}$ en el 7%, ALT >40 U/L en el 31%, creatinina $>133 \mu\text{mol}/\text{L}$ en el 4%, Lactato deshidrogenada (LDH) <245 U/L en el 67%, Creatina-fosfocinasa (CPK) >185 U/L en el 13%, troponina I cardíaca altamente sensible <28 ng/ml en el 17%, tiempo de protrombina $<16\text{s}$ en el 94% y $\geq 16\text{s}$ en el 6%, Dímero D $\leq 0.5 \mu\text{g}/\text{L}$ en el 32%, de 0.5 a 1.0 el 26% y >1 el 42%, ferritina

sérica >300 µg/L en el 80%, procalcitonina <0.1 ng/ml en el 70%; estas alteraciones se asociaron con una mayor probabilidad de muerte, junto con la edad avanzada, pacientes con diabetes, hipertensión o enfermedad coronaria, la puntuación qSOFA (por sus siglas en inglés Quick SOFA Score) más alta y el Dímero D >1 µg/L al ingreso. 54 fallecieron en el hospital y 137 fueron dados de alta[42].

CLASIFICACIÓN

La OMS, realizó una investigación a finales de febrero de 2020, en 55 924 pacientes adultos con COVID-19, confirmados por laboratorio en China, donde se observó una tasa bruta de mortalidad del 3.8%, realizando una clasificación de los casos, según la gravedad de COVID-19 (exceptuando a los casos asintomáticos):

- No grave: 80% de los casos, con síntomas leves o moderados.
- Grave: 14% de los casos, hospitalización requerida en pisos de cuidados generales.
- Crítico: 6% de los casos, Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) requerida o cuidados críticos[43].

El Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de China, estudió durante 24 días (hasta el 8 de febrero de 2020), una población de 2135 pacientes menores de 18 años con COVID-19, realizando una clasificación según la gravedad de la enfermedad:

- Asintomático: Prueba de ácido nucleico COVID positiva. Sin ningún síntoma ni signo clínico y radiografía de tórax normal.
- Leve: Síntomas de infección aguda del tracto respiratorio superior (fiebre, fatiga, mialgia, tos, dolor de garganta, secreción nasal, estornudos), algunos casos no presentan fiebre, solo síntomas digestivos (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea).
- Moderado: Neumonía, fiebre y tos (principalmente seca) frecuente, sin hipoxemia evidente, puede auscultarse sibilancias y estertores. Pueden estar asintomáticos pero con lesiones evidentes en la tomografía de tórax.
- Grave: Disnea con manifestaciones de hipoxemia (SpO2 <92%).
- Crítico: progresan a Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) puede presentar shock, encefalopatía, lesión miocárdica, insuficiencia cardíaca, disfunción de la coagulación y lesión renal aguda[44].

Si bien no es una enfermedad que afecte predominantemente a la población pediátrica el CDC de China tiene un apartado especial para este tipo de pacientes.

PRONÓSTICO

La historia natural de la enfermedad progresa a dos escenarios principales: la recuperación o la muerte. Se realizó una búsqueda de literatura sistemática en bases de datos en línea de Diciembre 2019 a Febrero 2020 en China, para estimar la tasa de mortalidad de COVID-19, donde se incluyeron 8 estudios, con datos disponibles de 1560 pacientes, reportando una tasa de mortalidad de pacientes con COVID-19 del 5%, mientras que, en 6 estudios con 432 pacientes, se reportó una tasa de alta de pacientes con COVID-19 del 52%. Sin embargo, es probable que exista un gran número de portadores asintomáticos en la población, y de esta manera, la tasa de mortalidad se sobreestima. Dentro de los factores que se asocian a la mortalidad, se encuentra la edad avanzada (mayor a 60 años), sexo masculino, padecer cáncer, comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad renal crónica, etc.) e infecciones concomitantes[45].

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS Y DE EVALUACIÓN

En México, el diagnóstico clínico se realiza con base en los criterios de definición operacional, los cuales se encuentran en el “Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de COVID-19”, dependiendo la evolución de COVID-19, es probable que existan modificaciones de las definiciones operacionales establecidas por la Secretaria de Salud.

- Caso sospechoso: Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas mayores: tos, fiebre, disnea (dato de gravedad) o cefalea*. Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas menores: mialgias, artralgias, odinofagia, escalofríos, dolor torácico, rinorrea, anosmia, disgeusia, conjuntivitis.

*En menores de 5 años de edad, la irritabilidad puede sustituir a la cefalea.

Persona de cualquier edad que en los últimos 10 días haya presentado al menos uno de los siguientes signos y síntomas

- Caso confirmado: Persona que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE).
- Defunción confirmada: Persona fallecida que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso y que cuente con diagnóstico confirmado por laboratorio de la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública reconocidos por InDRE.
- Defunción confirmada por asociación clínico-epidemiológica: Persona fallecida que cumpla con la definición operacional de caso sospechoso, con resultado de muestra rechazada, no amplificada, no adecuada, no recibida o sin toma de muestra y cumpla con dos o más criterios clínico-epidemiológicos señalados en este lineamiento[46].

El diagnóstico por laboratorio, se clasifica dependiendo el método, el más utilizado es el método molecular, el cual se basa en la detección del ácido nucleico (ARN) del virus, mediante ensayos de RT-PCR en tiempo real, existen dos marcadores en el genoma del virus: el gen E (el cual es específico para todos los virus relacionados con el SARS-CoV), y el gen RdRP utilizando las sondas P1 y/o P2 (la sonda P2 solo detecta el virus para COVID-19). Se puede usar cualquiera de los dos genes para el diagnóstico, sin embargo, se ha demostrado una sensibilidad mayor en el gen E[47]. La frecuencia de las tomas de muestra con el método RT-PCR, va a depender de las características de la evolución de la epidemia, así como de los recursos locales[48].

Los métodos serológicos como ELISA (por sus siglas en inglés Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas), están basados en la detección de anticuerpos IgM / IgG, sin embargo, este tipo de pruebas no son muy recomendadas en la actualidad para la detección de SARS-CoV-2, ya que existe una

reactividad cruzada con otros coronavirus que pueden estar presentes en la comunidad, lo que hace la interpretación de los resultados, más difícil[49].

La muestra se toma de manera obligatoria por personal designado y capacitado en el uso de Equipo de Protección Personal (EPP), existen diferentes tipos de muestra:

- Exudado faríngeo y nasofaríngeo: el cual se envía con medio de transporte viral, se utilizan hisopos de dacrón, rayón o nylon con mango de plástico para el exudado faríngeo, e hisopos de dacrón, rayón o nylon con mango de alambre flexible para el exudado nasofaríngeo. Las dos muestras se colocan en el mismo tubo de medio de transporte para aumentarla carga viral y así facilitar la detección.
- Lavado bronquioalveolar: si el paciente está intubado, se utiliza un contenedor estéril con medio de transporte viral, se requiere mínimo 2 ml (1 ml de lavado bronquioalveolar, más 1 ml de medio de transporte).
- Aspirado traqueal, aspirado nasofaríngeo o lavado nasal: se utiliza un contenedor estéril con medio de transporte viral, se requiere mínimo 2 ml (1 ml de aspirado, más 1 ml de medio de transporte).
- Biopsia de pulmón: en caso de defunción, se utiliza un contenedor estéril con medio de transporte viral, debe ser un tamaño de muestra de 2 cm³ de la parte visiblemente más afectada[46].

El diagnóstico por imagen; se basa en la radiografía y/o Tomografía Axial Computarizada (TAC) de tórax.

- En la radiografía de tórax, las lesiones compatibles sugestivas de COVID-19 son:
 - 1) Opacidad focal (aumento evidente de densidad de márgenes algo definidos, aunque menor que un nódulo).
 - 2) Opacidad focal tenue (1 pero menos evidente).
 - 3) Aumento de densidad difuso tenue (más extenso que 2, delimitación difícil).
 - 4) Patrón intersticial focal o difuso (imágenes lineales, refuerzo peribronquial).
 - 5) Patrón alveolo-intersticial focal o difuso (combinación de 1 y/o 2 y 4)[50].

- La TAC de tórax en pacientes con COVID-19, ha demostrado tener una sensibilidad del 97%, según los resultados positivos de RT-PCR[51]. Las características típicas sugestivas de COVID-19 en la TAC de tórax son: opacidades de vidrio esmerilado, consolidación parchada multifocal y/o cambios intersticiales con una distribución periférica[52].

TRATAMIENTO

La OMS ha publicado una guía sobre el manejo clínico de COVID-19, la cual se ha ido actualizando, la última versión es de Mayo de 2020, donde refiere no existe un tratamiento específico y recomienda a la población no automedicarse, así mismo clasifica el manejo de COVID-19 dependiendo la severidad:

- Leve: tratamiento sintomático (antipiréticos, analgésicos, nutrición y rehidratación adecuada), es necesario su aislamiento, que puede ser un centro sanitario para COVID-19, un centro comunitario o en su domicilio, además se le otorgarán signos y síntomas de alarma, que los guiará a solicitar atención médica urgente (mareos, dificultad para respirar, dolor torácico, deshidratación, etc.). No está recomendado el uso de antibióticos como tratamiento, ni como profilaxis.
- Moderada: tratamiento de la neumonía. Es posible que no requieran intervenciones de emergencia ni hospitalización, sin embargo, es necesario su aislamiento, por lo que se puede dar seguimiento en un centro sanitario para COVID-19, un centro comunitario o en su domicilio. Si el paciente es de alto riesgo de deterioro, se aislará en el hospital, para un seguimiento más estrecho. No está recomendado el uso de antibióticos, a menos que exista sospecha clínica de infección bacteriana, en pacientes no hospitalizados se puede usar la amoxicilina/ácido clavulánico.
- Grave: tratamiento de la neumonía grave. Es necesaria la hospitalización, donde requiere que esté equipado con pulsioxímetros y sistemas de administración de oxígeno. Está recomendada la administración inmediata de oxígeno suplementario a todo paciente con signos de emergencia (obstrucción respiratoria o apnea, disnea grave, cianosis central, choque, coma o convulsiones) o sin signos de emergencia pero

con SpO₂ <90%, además de maniobras de permeabilización de las vías respiratorias. Para mejorar la oxigenación y la relación ventilación/perfusión, se sugiere la posición de decúbito prono en pacientes que se encuentren despiertos. Se administrará con precaución los líquidos intravenosos, ya que puede empeorar la oxigenación. Se debe prevenir tromboembolias venosas, por lo que se sugiere profilaxis farmacológica, como heparina de bajo peso molecular (enoxaparina), siempre y cuando, no exista una contraindicación.

- Crítica: SDRA.
 - a) Pacientes con COVID-19 y SDRA leve: se puede intentar la oxigenoterapia nasal de alto flujo (HFNO) o la ventilación no invasiva (VNI) con presión positiva continua (CPAP) o presión positiva de dos niveles, excepto, si presenta insuficiencia respiratoria hipoxémica e inestabilidad hemodinámica, insuficiencia multiorgánica o estado mental alterado, en estos casos, existe la opción de la ventilación invasiva.
 - b) Pacientes con COVID-19 y SDRA que requieren intubación y ventilación mecánica invasiva: es recomendado siempre que la intubación endotraqueal la realice un profesional capacitado y experimentado. Se prefiere la pre-oxigenación con FiO₂ del 100% durante cinco minutos, y el uso de mascarilla con bolsa reservorio. Se recomienda la ventilación mecánica con volúmenes corrientes bajos (4-8 ml/kg de peso corporal previsto) y presiones inspiratorias bajas (presión de meseta < 30 cm H₂O). Se recomienda la ventilación en decúbito prono durante 12 a 16 horas al día, en los adultos con SDRA grave (PaO₂/FiO₂ <150).
- Crítica: choque séptico. Identificado en adultos con infección supuesta o confirmada que necesite vasopresores (noradrenalina, adrenalina, vasopresina y dopamina) para mantener una Tensión Arterial (TA) media ≥65 mmHg y que además presente lactatemia ≥2 mmol/L en ausencia de hipovolemia. Si no se cuenta con determinación de lactato, se utilizará la TA media y los signos relacionados con la perfusión para definir choque. Se inician inmediatamente los antimicrobianos, líquidos en bolos y vasopresores[48].

Se realizó un informe, donde refieren que las cargas virales de β -coronavirus de un paciente con COVID-19 en Corea, disminuyeron significativamente después del tratamiento con lopinavir/ritonavir, sin embargo, se necesitarían más ensayos clínicos, ya que, no se sabe con exactitud si la disminución de la carga de SARS-CoV-2 sea el resultado del curso natural del proceso de curación, en lugar de la administración de lopinavir/ritonavir[53]. A pesar de ello, la OMS no recomienda como tratamiento el uso de antivirales (Lopinavir/ritonavir, remdesivir, umifenovir, favipiravir)[48].

En el tratamiento antiinflamatorio (glucocorticoides, antagonista de IL-6, los inhibidores de JAK, la cloroquina e hidroxiclороquina), no se ha encontrado evidencia suficiente de ensayos clínicos para apoyar el tratamiento de glucocorticoides para COVID-19[54], incluso la OMS no respalda el uso de corticoesteroides sistémicos para el tratamiento de la neumonía viral y el SDRA para COVID-19, así como el uso de cloroquina e hidroxiclороquina como tratamiento, ni como profilaxis[48].

Pese a los esfuerzos internacionales para desarrollar una vacuna, hasta el momento ninguna se ha lanzado públicamente. Uno de los laboratorios que se encuentra más adelantado en el proceso es el del Centro de Investigación de Vacunas del Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (por sus siglas en inglés NIAID, National Institute of Allergy and Infectious Diseases), basados en su experiencia de investigación con coronavirus, desarrollaron una vacuna experimental de ARN mensajero diseñada para prevenir el MERS, la cual adaptaron rápidamente para COVID-19, sin embargo, aún se encuentra en fase 1, en la cual se administra la vacuna a voluntarios sanos para evaluar si es segura y si además induce una respuesta inmune, y se sabe que puede tardar más de un año en estar disponible, en caso de que sea segura[55].

2.2 Secuelas pulmonares asociadas a infecciones del TRI

Se ha observado que existen un amplio grupo de infecciones virales, bacterianas, parasitarias y fúngicas que ocasionan enfermedades en el Tracto Respiratorio Inferior (TRI); algunas se

han visto asociadas a la persistencia de lesiones pulmonares, lo cual nos habla de importantes secuelas a largo plazo.

El *virus de influenza* tipo A (H1N1), se identificó por primera vez en el año 2009 en México, la OMS describió la transmisión del virus de persona a persona y clasificó la propagación mundial a fase 6 (pandemia). Este virus ocasiona enfermedades graves, tales como neumonía, SDRA e incluso la muerte. El tiempo de inicio de los síntomas va de 4 a 25 días, con una mediana de 6 días, los síntomas principales son fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, tos y disnea, en menor porcentaje se reporta diarrea y sibilancias. La técnica principal de diagnóstico inicial fue la radiografía de tórax, sin embargo, se eligió la TAC ya que es más sensible que la radiografía, reportando características radiográficas más detalladas, encontrándose opacidades alveolares irregulares bilaterales (predominantemente basales) y opacidades intersticiales. El diagnóstico confirmatorio se realiza a través de la prueba RT-PCR de muestras de exudado nasofaríngeo o muestras de aspirado bronquial. El tratamiento está basado principalmente en el Oseltamivir y antibiótico en casos de sospecha de coinfección bacteriana[56].

En China se realizó un estudio, donde se evaluó a un grupo de pacientes quienes habían presentado neumonía asociada a Influenza tipo A H1N1, 3 años después de la recuperación, los cuales fueron sometidos a TAC de tórax para determinar si presentaban alguna anomalía pulmonar residual. Se demostró que el 70% de los pacientes presentaba secuelas pulmonares y fibrosis, además de referir disnea de esfuerzo y/o reducción de la tolerancia al ejercicio. El principal cambio patológico asociado a la neumonía al virus H1N1, es el daño alveolar difuso; en la lesión inicial se observa membranas hialinas y edema de la pared alveolar, posteriormente se presenta tejido fibroblástico y fibrosis, reflejado en la TAC de tórax como distorsión arquitectónica, caracterizado por el desplazamiento anormal de bronquios, vasos, fisuras o septos, y bronquiectasias de tracción secundario a la dilatación bronquial causada por fibrosis pulmonar circundante. Además se encontró opacidad persistente de vidrio esmerilado sugiriendo la posibilidad de fibrosis focal[57].

Las infecciones del TRI son la causa más común de mortalidad en menores de 5 años a nivel mundial, siendo el *Virus Respiratorio Sincitial* (VRS) el más común en la población pediátrica. Se realizó una revisión sistemática de diferentes estudios de países occidentales, para

investigar si existían secuelas a largo plazo en la función pulmonar posterior a la infección por VRS, durante los 3 primeros años de vida, las cuales fueron medidas por medio de pruebas de función pulmonar, como es la espirometría; donde se reportaron mediciones anormales con resultados restrictivos, obstructivos y mixtos restrictivos-obstructivos, de los cuales, la secuela descrita con mayor frecuencia, fue la obstrucción del flujo aéreo o la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias con o sin reversibilidad broncodilatadora, con lo cual se concluyó que tienen un mayor riesgo de reducción de la función pulmonar en la primera década de la vida y posiblemente en la edad adulta[58].

El *adenovirus* presenta 52 serotipos, de los cuales se ha reportado que los tipos 3, 5, 7 y 21 tienen mayor probabilidad de progresar a afecciones respiratorias graves, como neumonía y/o bronquiolitis obliterante (BO). Los *adenovirus* pueden causar enfermedades graves tanto en niños, como en adultos, sin embargo, la población pediátrica presenta mayor riesgo de vulnerabilidad, así como de complicaciones. El *adenovirus* tipo 7 (Ad - 7), es un serotipo que tiene una fuerte asociación con enfermedad grave, así como de secuelas a largo plazo, estadías hospitalarias más largas y un mayor número de casos fatales. En Corea, se realizó un estudio con el objetivo de analizar la asociación entre tres serotipos adenovirales predominantes y secuelas pulmonares a largo plazo, donde los criterios de inclusión fueron pacientes con infección por *adenovirus* confirmada por laboratorio y neumonía severa, se estudió el curso clínico de la neumonía adenoviral, por medio de radiografías de tórax durante la fase aguda, y TAC de tórax durante la fase convaleciente. Las secuelas a largo plazo que se describieron fueron: BO (en la TAC de tórax se observa un patrón de mosaico, bronquiectasias, engrosamiento de la pared bronquiolar y atenuación vascular pulmonar), síndrome pulmonar hiperlúcido unilateral (síndrome de Swyer-James; SJ), bronquiectasias, fibrosis y colapso lobar persistente, asociadas principalmente con el Ad - 7, secundario con el curso clínico más severo que presenta, seguido por el Ad - 3, con un curso más leve y menor frecuencia de secuelas, y finalmente con el Ad - 5[59].

El *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) es el principal agente etiológico que causa neumonía adquirida en la comunidad en niños, principalmente en menores de 5 años de edad. Por lo general la neumonía neumocócica infantil se autolimita y tiene una recuperación por completo, sin embargo, algunos pacientes presentan un cuadro más grave, asociándolo a

complicaciones pulmonares a corto y largo plazo: derrame pleural, atelectasia, empiema, neumonía necrotizante y neumotórax. En Israel se efectuó un estudio en 111 niños con neumonía neumocócica; el promedio de edad fue 2,2 años; donde se reportó que el 39% de los pacientes, presentó algún tipo de complicación. Además se identificó que los factores asociados a estas complicaciones fueron: peso bajo el percentil 10; distrés respiratorio, manifestado como polipnea y disnea; anemia y un recuento de leucocitos menor de $15.000 \times 10^9/L$ al ingreso[60].

En Beijing, se llevó a cabo un estudio para evaluar las características clínicas y los factores de riesgo de infección por *Mycoplasma pneumoniae* y su asociación con BO, donde se reportó que de 1.5 a 8 meses después de la bronquiolitis aguda ocasionada por *M. pneumoniae*, su principal secuela fue la BO, en base a los hallazgos en la TAC de tórax, donde se observó un patrón en mosaico, atrapamiento de aire, bronquiectasia central y enfisema, dependiendo la gravedad de la enfermedad, y dentro de las pruebas de funcionamiento pulmonar se encontró una obstrucción leve a severa de la vía aérea. La BO se caracteriza por bronquiectasias y obstrucción de los bronquiolos por el tejido de granulación inflamatoria, que finalmente progresa a fibrosis y cicatrización, lo que conduce a una secuela a largo plazo[61].

Haemophilus influenzae (*H. influenzae*) es el segundo patógeno más común de neumonía adquirida en la comunidad en adultos (debido su gravedad, alta incidencia de complicaciones y alta mortalidad) y la primera causa de exacerbación de la bronquitis crónica. En Japón, se estudió un grupo de 211 pacientes, los cuales presentaron infección pulmonar aguda asociada a *H. influenzae*, donde los exámenes de seguimiento con TAC de tórax se realizaron de 2 días hasta 2 meses después de haber recibido tratamiento con antibióticos, reportando opacidad de vidrio esmerilado, consolidación y bronquiectasias principalmente, asociando la infección de *H. influenzae* con una exacerbación aguda de EPOC hasta en un 60%[62].

Mycobacterium tuberculosis es el agente causante de la tuberculosis, siendo la principal causa de muerte por una enfermedad infecciosa, de muerte por una enfermedad transmisible y de muerte por resistencia a los medicamentos. Los humanos sirven como el único huésped natural conocido y reservorio de *M. tuberculosis*[63]. En Senegal, se realizó un estudio retrospectivo, donde se revisaron los archivos de 176 pacientes hospitalizados por secuelas

de tuberculosis durante 2017, para poder evaluar las manifestaciones y su impacto en la calidad de vida. Los principales signos descritos fueron tos (90.3%) y disnea (72.7%), se concluyó que un solo episodio de tuberculosis es suficiente para causar secuelas en el 89.8% de los casos, observándose en la TAC de tórax secuelas pulmonares con cicatrización fibrosa[64].

Las infecciones fúngicas se encuentran entre las infecciones más graves en individuos inmunocomprometidos, y la afectación pulmonar sigue siendo la forma documentada más común de infección invasiva de tejidos en huéspedes inmunocomprometidos. La aspergilosis pulmonar crónica es una complicación de la infección fúngica causada por *Aspergillus spp*, y su forma más común es la Aspergilosis Pulmonar Cavitaria Crónica (APCC), que sin tratamiento puede progresar a aspergilosis pulmonar fibrosante crónica, lo que resulta en fibrosis pulmonar extensa, la cual puede estar limitada a uno o ambos lóbulos superiores, sin embargo, también puede afectar a todo el hemitórax. Las imágenes radiográficas que se encuentran en APCC consisten en áreas de consolidación unilaterales o bilaterales, asociadas con múltiples cavidades de paredes gruesas generalmente expandibles que pueden contener uno o más aspergilomas, con engrosamiento pleural de extensión variable; causando de esta manera, secuelas pulmonares a largo plazo, debido a que si no son tratadas las lesiones, los aspergilomas pueden activarse, desarrollando infiltrados pericavitarios o perforando la pleura[65].

Pneumocystis jirovecii (*P. jirovecii*) es un hongo oportunista, el cual causa neumonía grave en individuos inmunodeprimidos, con una alta tasa de mortalidad. Se ha sugerido que *P. jirovecii* puede desempeñar un papel en la fisiopatología y la progresión de enfermedades como son la EPOC, enfermedades pulmonares intersticiales, fibrosis quística y cáncer de pulmón, mediante la inducción de cambios inflamatorios con lesión pulmonar crónica[66].

3. JUSTIFICACIÓN

La información existente en México acerca del SARS-CoV-2, de las modalidades de tratamiento y su respuesta a éstos, aún son escasos; y no se han realizado estudios que permitan valorar el impacto de esta patología a largo plazo, presentando posibles secuelas pulmonares.

La presencia de disnea en pacientes que previamente no la habían reportado, sugiere cambios histológicos secundarios al proceso inflamatorio asociado a la infección por SARS-CoV-2.

Por lo tanto, es de vital importancia establecer estrategias que permitan identificar oportunamente las posibles secuelas pulmonares en pacientes que han sufrido COVID-19, para impactar positivamente en la calidad de vida y reducir el impacto económico del tratamiento de éstas.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El SARS-Cov-2 ha representado una amenaza para la salud global y la economía mundial, ya que desde que se reportó por primera vez en Diciembre de 2019 en China, rápidamente se propagó, ocasionando una pandemia desde Marzo 2020[13,16].

Se han realizado múltiples estudios a nivel mundial, acerca de las secuelas pulmonares a corto y largo plazo en pacientes que han adquirido infecciones virales del TRI, donde se reporta una evidente reducción de la función pulmonar, sin embargo, debido al poco tiempo desde que se identificó el SARS-CoV-2, no existen estudios de seguimiento en relación a los cambios histológicos pulmonares en pacientes infectados por este virus, y las secuelas que estas lesiones producen.

Si bien, el paciente con infección leve por SARS-CoV-2 presenta una recuperación de la función pulmonar aparentemente completa; en algunos casos los pacientes con infección grave no lo logran por completo, lo que puede predisponerlos a un mayor y más rápido deterioro de la función pulmonar, presentando posibles secuelas a largo plazo.

Al sospechar que será una probable causa o factor desencadenante de patología pulmonar crónica, podemos suponer que el sistema de salud mexicano invertirá un porcentaje importante del presupuesto a la salud, para la atención a sus complicaciones, así como las recaídas hospitalarias. Por lo que, como primer nivel de atención, debe considerarse una prioridad la búsqueda de evidencia sobre secuelas pulmonares a largo plazo en pacientes infectados por SARS-CoV-2, para realizar un diagnóstico oportuno basados en los datos clínicos del paciente, en este caso la sensación de falta de aire percibida por el paciente con una herramienta sencilla como es la escala modificada de disnea (mMRC = Medical Research Council) y haciendo uso de la oximetría de pulso. Además del uso de radiografías simples de tórax, que comparándolas con una TAC de tórax, tienen una mayor accesibilidad y representan un menor costo. Al establecer una sospecha diagnóstica oportuna, se pretende iniciar una rehabilitación pulmonar y envío a un segundo nivel de atención en caso de requerirlo.

Por lo tanto, con base en lo anterior surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF 28?

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo general:

Determinar la frecuencia de la disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF 28.

5.2 Objetivos específicos:

- Identificar el grado de disnea que tienen los pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 mediante la aplicación de la escala mMRC validada en el ámbito clínico.
- Determinar la asociación de tabaquismo con el grado de disnea.

6. HIPÓTESIS

6.1 Hipótesis de trabajo:

Existe una frecuencia de disnea post COVID-19 que oscila entre (30-50%), en derechohabientes de la UMF No. 28, tomando como referente otras enfermedades respiratorias virales que provocan secuelas pulmonares.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

Con previa autorización del Comité Local de Investigación, se realizará un estudio observacional, transversal y descriptivo que se llevará a cabo en las instalaciones de la clínica No. 28 del IMSS “Gabriel Mancera” durante el periodo comprendido por los cinco meses posteriores a la aprobación del protocolo de investigación.

7.1 Tipo de investigación:

Diseño de estudio observacional, descriptivo y transversal mediante encuestas aplicadas a pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 para seguimiento e identificación de posibles secuelas pulmonares a largo plazo.

7.2 Tipo de diseño:

- De acuerdo al grado de control de la variable: Diseño observacional.
- De acuerdo al objetivo que se busca: Diseño descriptivo.
- De acuerdo al momento en que se obtendrá o evaluarán los datos: Diseño transversal.
- De acuerdo al número de veces que se miden las variables: Diseño transversal.

7.3 Lugar del estudio:

Unidad de Medicina Familiar No. 28 “Gabriel Mancera”. Ubicada en Av. Gabriel Mancera No. 800, esquina. San Borja, Colonia del Valle, CP: 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México, México.

7.4 Muestra:

Pacientes que acudan a consulta por seguimiento de infección de SARS-CoV-2 en la Unidad de Medicina Familiar No. 28 “Gabriel Mancera”. En un periodo de evaluación de 5 meses posterior a la autorización del protocolo.

7.5 Población de estudio:

Pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 de la consulta externa de la Unidad de Medicina Familiar de la UMF No. 28 del turno matutino y vespertino, obtenido del censo del Servicio de Epidemiología.

7.6 Tamaño de la muestra:

La proporción esperada para este estudio de investigación se estima en 55.3%, con una precisión del 5% (se recomienda que no sea mayor a 5%) y un nivel de confianza del 95%. Derivado de lo anterior, se realiza el cálculo de muestra para una población finita con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{(N * Za^2 * p * q)}{d^2 * (N - 1) + Za^2 * p * q}$$

$N = 454$ Pacientes con antecedente de diagnóstico de SARS-CoV-2 confirmados por laboratorio más, tamaño de población.

$Za^2 = 1.96^2$ (Debido a que el nivel de confianza es 95%).

$p = 0.55$ (Proporción esperada o probabilidad de éxito).

$q = 0.45$ (Probabilidad de fracaso o $1-p$).

$d^2 = 0.05$ (Precisión o error máximo admisibles en términos de proporción).

Al sustituir la fórmula:

$$n = \frac{(454 * 1.96^2 * 0.55 * 0.45)}{0.05^2 * (454 - 1) + 1.96^2 * 0.55 * 0.45}$$

Donde se obtiene:

$$n = \frac{(454 * 3.8416 * 0.55 * 0.45)}{0.0025 * (453) + 3.8416 * 0.55 * 0.45}$$

Donde se obtiene:

$$n = \frac{(1744.0864 * 0.55 * 0.45)}{1.1325 + 0.950796}$$

Donde se obtiene:

$$n = \frac{(431.661384)}{1.1325 + 0.950796}$$

Por lo que el tamaño de muestra resulta de la siguiente operación:

$$n = \frac{(431.661384)}{2.083296} = 207$$

De tal forma que en este proyecto se requiere la participación de 207 pacientes como mínimo.

7.7 Tipo de muestreo:

Por casos consecutivos: Se elegirá a cada persona que cumpla con los criterios de selección hasta alcanzar el número definido de la muestra, dentro del periodo establecido para este fin.

8. CRITERIOS DE SELECCIÓN

8.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes derechohabientes a la UMF No. 28 que cuenten con antecedente de infección por SARS-CoV-2 (No activos).
- Mayores de 18 años.
- Pacientes que deseen participar en el estudio.
- Pacientes que firmen el consentimiento informado.

8.2 Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de patología cardiovascular.
- Diagnóstico de patología pulmonar crónica.
- Estado físico que limite su movilidad (patología o secuela).
- Presencia de alguna discapacidad visual y/o auditiva.
- Embarazo.
- Diagnóstico de enfermedad mental o discapacidad intelectual.
- Antecedente de tabaquismo con IT > 20.

8.3 Criterios de eliminación:

- Encuestas incompletas.
- Pérdida del contacto en estudio.
- Pacientes que no deseen continuar en el estudio.

9. DEFINICIÓN DE VARIABLES

9.1 Variables del estudio:

- SARS-CoV-2 (+): Se definirá como Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2, a todo paciente que se le haya realizado detección del ARN del virus, mediante ensayos de RT-PCR en tiempo real.
- Disnea: Se definirá como disnea a la sensación subjetiva de falta de aire o dificultad respiratoria. Se valorará mediante la escala de mMRC recomendada por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para las enfermedades obstructivas. Escala que cuenta con 5 reactivos: 0 (ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso), 1 (disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada), 2 (la disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso), 3 (la disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano) y 4 (la disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse). Se considerará el reactivo sin disnea o con mayor grado de disnea de la escala y se clasificará en 0 (sin disnea), 1 (disnea leve), 2 (disnea moderada), 3 (disnea severa) y 4 (disnea muy severa).

9.2 Variables sociodemográficas:

Edad, género, ocupación.

10. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 1. Variables del estudio.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
SARS-CoV-2	Paciente que se le haya realizado detección del ARN del virus, mediante ensayos de RT-PCR en tiempo real.	Se obtendrá de los registros en el expediente electrónico en epidemiología y ARIMAC y se categorizará de acuerdo con la opción seleccionada.	Cualitativa nominal dicotómica	1.- Positivo 2.- Negativo
Disnea	Sensación subjetiva de falta de aire o dificultad respiratoria	Se obtendrá mediante la escala de mMRC y se categorizará de acuerdo con la opción seleccionada.	Cualitativa ordinal	0.- Sin disnea 1.- Leve 2.- Moderada 3.- Severa 4.- Muy severa

Tabla 2. Variables Sociodemográficas.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Edad	Tiempo que ha vivido un individuo a partir de su nacimiento.	Esta variable se obtendrá por medio de la aplicación de cuestionario y se categorizará en años cumplidos.	Cuantitativa discreta numérica	Edad en años
Género	Características biológicas que distingue al hombre de la mujer.	Será recabada por medio de la aplicación de cuestionario y se categorizará en la opción seleccionada.	Cualitativa nominal dicotómica	1.- Mujer 2.- Hombre
Ocupación	Actividad o trabajo que realiza una persona.	Se obtendrá por medio de la aplicación de cuestionario y será incluida en el grupo correspondiente.	Cualitativa nominal	1.- Obrero 2.- Empleado 3.- Hogar 4.- Desempleado 5.- Jubilado

11. ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis de los datos obtenidos del presente estudio se pretende lo siguiente:

Tabla 3. Análisis de datos:

Variable	Tipo de	Análisis
Género, ocupación, SARS-CoV-2 (+), disnea	Variables cualitativas	Se reportarán en porcentaje
Edad	Variables cuantitativas	Medianas y percentiles p25, p75
Diferencia entre grupos por género, ocupación, grado disnea	Descripción de la diferencia de los grupos	Pruebas Chi2 (valor significativo menor de 0.05 de p)
Disnea, tabaquismo	Correlación	Correlación de Pearson

12. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Con previa autorización del Comité Local de Investigación, en el transcurso de los siguientes 5 meses, el investigador procederá a la recolección de datos mediante la búsqueda de pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 en el Área de Información Médica y Archivo Clínico (ARIMAC) y epidemiología, para la realización de encuestas a los mismos que acudan a consulta, para posteriormente realizar la base de datos y el correspondiente análisis y descripción de los datos obtenidos.

13. ASPECTOS ÉTICOS

En el presente proyecto, el procedimiento se apega en:

- **Código de Núremberg**, en sus normas éticas sobre experimentación en seres humanos:

I. Es absolutamente esencial el consentimiento voluntario del sujeto humano.

IV. El experimento debe ser ejecutado de tal manera que evite todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario.

VII. Deben hacerse preparaciones cuidadosas y establecer adecuadas condiciones para proteger al sujeto experimental contra cualquier remota posibilidad de daño, incapacidad y muerte.

IX. Durante el curso del experimento, el sujeto humano debe tener libertad para poner fin al experimento si ha alcanzado el estado físico y mental en el cual parece a él imposible continuarlo.

- **Informe Belmont** en sus Principios Básicos basados en la ética de investigaciones que incluyen sujetos humanos:

1. Respeto a las personas: Los individuos deberán ser tratados como agentes autónomos y las personas con autonomía disminuida tienen derecho a ser protegidas. El respeto a las personas exige que los sujetos participen en la investigación voluntariamente y con información adecuada.

2. Beneficencia: el concepto de tratar a las personas de una manera ética, implica no sólo respetar sus decisiones y protegerlos de daños, sino también procurar su bienestar; no hacer daño y acrecentar al máximo los beneficios y disminuir los daños posibles.

3. Justicia: existen varias fórmulas, generalmente aceptadas, de modos justos de distribuir las responsabilidades y los beneficios. Cada fórmula menciona alguna propiedad apropiada, de acuerdo a cuales responsabilidades y beneficios deberán ser atribuidos; se debe dar a cada persona una participación igual, se debe dar a cada persona una participación de acuerdo a

su necesidad individual, se debe dar a cada persona una participación de acuerdo a su esfuerzo individual, se debe dar a cada persona una participación de acuerdo a su contribución social y se debe dar a cada persona una participación de acuerdo a su mérito.

- **Declaración de Helsinki** de la Asociación Médica Mundial, Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres Humanos, en sus Principios Generales:

4. El deber del médico es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

7. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover y asegurar el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales.

8. Aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación.

9. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

En cuanto a riesgos, costos y beneficios.

16. En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos. La investigación médica en seres humanos sólo debe realizarse cuando la importancia de su objetivo es mayor que el riesgo y los costos para la persona que participa en la investigación.

17. Toda investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y los grupos que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas

o grupos afectados por la enfermedad que se investiga. Se deben implementar medidas para reducir al mínimo los riesgos. Los riesgos deben ser monitoreados, evaluados y documentados continuamente por el investigador.

En el apartado de grupos y personas vulnerables.

20. La investigación médica en un grupo vulnerable sólo se justifica si la investigación responde a las necesidades o prioridades de salud de este grupo y la investigación no puede realizarse en un grupo no vulnerable. Además, este grupo podrá beneficiarse de los conocimientos, prácticas o intervenciones derivadas de la investigación.

En cuanto a privacidad y confidencialidad.

24. Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal.

En el apartado de consentimiento informado.

25. La participación de personas capaces de dar su consentimiento informado en la investigación médica debe ser voluntaria.

26. Cada participante potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento, estipulaciones post estudio y todo otro aspecto pertinente de la investigación. El participante potencial debe ser informado del derecho de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona.

Todas las personas que participan en la investigación médica deben tener la opción de ser informadas sobre los resultados generales del estudio.

27. Al pedir el consentimiento informado para la participación en la investigación, el médico debe poner especial cuidado cuando el participante potencial está vinculado con él por una

relación de dependencia o si consiente bajo presión. En una situación así, el consentimiento informado debe ser pedido por una persona calificada adecuadamente y que nada tenga que ver con aquella relación.

Asimismo, el procedimiento se apega a las:

- **Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Establecidas en el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la salud (OMS), Ginebra 2016.**

Pauta 1. Valor social y científico, y respeto de los derechos.

Pauta 2. Investigación en entornos de escasos recursos.

Pauta 3. Distribución equitativa de beneficios y cargas en la selección de individuos y grupos de participantes en una investigación.

Pauta 4. Posibles beneficios individuales y riesgos de participar en una investigación; para justificar la imposición de cualquier riesgo a los participantes en una investigación relacionada con la salud, este debe de tener valor social y científico.

Pauta 8. Asociaciones de colaboración y formación de capacidad para la investigación y la revisión de la investigación.

Pauta 9. Personas que tienen capacidad de dar consentimiento informado; los investigadores tienen el deber de dar a los posibles participantes en una investigación la información pertinente y la oportunidad de dar su consentimiento voluntario e informado para participar en una investigación o de abstenerse de hacerlo.

En cuanto a la legislación mexicana, el procedimiento se apega en:

- **Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.**

Título primero. Disposiciones generales. Capítulo único:

Artículo 3. La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social;

III. A la prevención y control de los problemas de salud;

Título segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo

I. Disposiciones comunes:

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La Investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases:

IV. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;

V. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación;

VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad.

Artículo 16. En las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice.

Artículo 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Con base a lo anterior, este protocolo se considera como investigación sin riesgo.

Artículo 18. El investigador principal suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

Artículo 20. Se entiende por consentimiento informado el acuerdo por escrito, mediante el cual el sujeto de investigación o, en su caso, su representante legal autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos y riesgos a los que se someterá, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Artículo 22. El consentimiento informado deberá formularse por escrito y deberá formularse por escrito.

- **Norma oficial mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.**

5.5 Toda investigación debe garantizar que no expone al sujeto de investigación a riesgos innecesarios y que los beneficios esperados son mayores que los riesgos predecibles.

11.2 El sujeto de investigación, sus familiares, tutor o representante legal, tienen el derecho de retirar en cualquier tiempo, su consentimiento para dejar de participar en la investigación de que se trate, en el momento que así se solicite.

11.2.1 En su caso, el investigador principal también podrá retirar al sujeto de investigación para que deje de participar en ella, si considera que durante el desarrollo de dicha investigación, el riesgo es mayor que el beneficio y que por tal motivo obligue a su retiro.

11.3 La carta de consentimiento informado es requisito indispensable para solicitar la autorización de un proyecto o protocolo de investigación. En los casos de investigaciones sin riesgo o con riesgo mínimo, la carta de consentimiento informado no será un requisito para solicitar la autorización del proyecto o protocolo de investigación.

11.6 Si durante el desarrollo de un proyecto o protocolo de investigación, el sujeto que participe en ella, presenta signos y síntomas de una patología no contemplada (comorbilidad), que no sea consecuencia de la maniobra experimental y que pudiera llegar a generar daños a su salud o complicarse como resultado de dicha maniobra experimental, el investigador principal deberá evaluar la conveniencia de que el sujeto continúe o sea excluido de la investigación.

11.7 Todo sujeto de investigación tiene derecho a la protección de sus datos personales al acceso, rectificación y cancelación de los mismos, así como a manifestar su oposición, en los términos que fijen la ley, la cual establecerá los supuestos de excepción a los principios que fijen el tratamiento de datos, por razones de seguridad nacional, disposiciones de orden público, seguridad y salud pública para proteger los derechos de terceros.

NO EXISTE CONFLICTO DE INTERESES DERIVADO DE LA INVESTIGACIÓN POR PARTE DE LOS INVESTIGADORES O LA INSTITUCIÓN.

14. RECURSOS

14.1 Humanos:

- Tesista: Montserrat Hernández Sánchez, Médico Residente de la Especialidad de Medicina Familiar.
- Investigador principal: Dr. Nazario Uriel Arellano Romero.

14.2 Área física:

Sala de espera y consultorios de la consulta externa de Medicina Familiar de la UMF 28 “Gabriel Mancera”.

14.3 Materiales:

- Instrumento de recolección de datos.
- Instrumento de medición de disnea (escala mMRC).
- Expediente clínico electrónico.
- Hojas de papel bond tamaño carta.
- Pluma de tinta azul.

15. MANIOBRAS PARA EVITAR SEGOS

Los potenciales sesgos que podrían presentarse en este proyecto y que por tanto debemos evitar, son:

- Errores al momento del registro de datos.
 - ✓ Maniobra para evitar sesgo: Se realizará una doble verificación al momento de registrar la información en la base de datos.

- Realizar doble registro de datos.
 - ✓ Maniobra para evitar sesgo: Se utilizará el número de seguridad social como folio identificador que nos ayudará a evitar doble registro del mismo paciente.

- Malinterpretación de la información.
 - ✓ Maniobra para evitar sesgo: Para evitar la malinterpretación de la información se corroborarán los resultados de la investigación con el apoyo de un aseso metodológico especialista en epidemiología y desarrollo de proyectos de investigación.

16. RESULTADOS

Se realizó un estudio con una población de 207 pacientes, donde se reportan los siguientes datos:

Tabla 4. Estadística sociodemográfica.

Variable	n (%)
Género	
- Mujer	124 (59,9)
- Hombre	83 (40,1)
Ocupación	
- Obrero	2 (1,0)
- Empleado	187 (90,3)
- Hogar	4 (1,9)
- Desempleado	1 (0,5)
- Jubilado	8 (3,9)
- Estudiante	5 (2,4)
Grado de disnea	
- Grado 0 / Sin disnea	117 (56,5)
- Grado 1 / Leve	27 (13,0)
- Grado 2 / Moderada	29 (14,0)
- Grado 3 / Severa	30 (14,5)
- Grado 4 / Muy Severa	4 (1,9)
Total N = 207	

Los datos sociodemográficos de la población estudiada se muestran en la tabla 4. Se observó que la mayoría de los participantes fueron del género mujer (59,9%). Con relación a la ocupación fue Empleado la de mayor proporción (90,3%), mientras que el grado cero o sin disnea fue el más predominante (56,5%).

Tabla 5. Edad de la población.

Variable	Análisis	Resultado
Edad	- Mediana (p25 y p75) - p25 - p75	41 años (30 y 50 años) 30 años 50 años
Total N = 207		

La edad promedio que se encuentra es de 41 años, con un percentil 25 de 30 años y un percentil 75 de 50 años.

Tabla 6. Diferencia entre grupos de estudio.

Variable	Chi2	p
Género	8,121	0.004
Ocupación	809,783	0.000
Grado de disnea	183,700	0.000

Si existe una diferencia de grupos, encontrándose estadísticamente significativo.

Tabla 7. Correlación del tabaquismo con el grado de disnea.

Variable	Correlación de Pearson	p
Tabaquismo	0.167	0.016

***Correlación significativa > 0.6**

No se encontró correlación entre el tabaquismo con el grado de disnea.

17. DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos obtenidos al enfocarse en las características sociodemográficas estudiadas, para nuestra población se identificó una mayor prevalencia en el género femenino, con un total de 124 pacientes representando el 59.9% de los casos, en comparación con 83 pacientes (40.1%) en el sexo masculino; la edad más baja fue de 22 años y el más longevo de 77 años, con una media 41 años, con un percentil 25 de 30 años y un percentil 75 de 50 años respectivamente. Con relación a la ocupación con mayor proporción se encontró la ocupación de empleado con 187 pacientes (90.3%).

Dentro de nuestra investigación analizamos la Escala de disnea mMRC como parte de la afección de la disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2, donde se identificó que el grado cero o sin disnea fue el de mayor prevalencia con 117 pacientes (56.5%), donde el paciente identificó una ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso, seguido por un grado 3 o disnea severa (donde la disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano) con 30 pacientes (14.5%), posteriormente grado 2 o disnea moderada (donde la disnea produce incapacidad de mantener el paso caminando en llano o tener que parar a descansar al andar a su paso) con 29 pacientes (14.0%), grado 1 o disnea leve (donde existe disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada) con 27 pacientes (13.0%) y por último sólo 4 pacientes (1.9%) con grado 4 o disnea muy severa (donde la disnea produce incapacidad de mantener el paso caminando en llano o tener que parar a descansar al andar a su paso). De acuerdo a la investigación realizada por la OMS en Febrero 2020, donde se realizó una clasificación de los casos según la gravedad de COVID-19, coincidiendo que el mayor porcentaje (80%) era el grupo de los casos con síntomas leves o moderados (no grave), seguido de los casos graves (14%) que requirieron hospitalización y por último los casos críticos (6%) que requirieron UCI[43].

Un estudio realizado en Roma, Italia, encontró que en los pacientes que se habían recuperado de COVID-19, el 87,4% informó la persistencia de al menos un síntoma, particularmente fatiga y disnea. En los porcentajes de pacientes que presentaron síntomas relacionados con la enfermedad específica por COVID-19 durante la fase aguda de la enfermedad y en el momento de la visita de seguimiento, se encontró una alta proporción de individuos que aún reporta fatiga (53,1%), disnea (43,4%), dolor articular (27,3%) y dolor torácico (21,7%), por lo que nos sugiere que es [67].

Otro factor evaluado fue el tabaquismo donde se analizó la correlación con el grado de disnea, en un estudio realizado en Arabia Saudita en el 2020, se demostró que los fumadores de tabaco corren un alto riesgo de contraer una infección grave por COVID-19, esto debido a una función pulmonar deficiente, infecciones cruzadas y hábitos de higiene susceptibles, además de que se ha identificado que el uso de productos de tabaco mata a casi el 50% de sus consumidores; por lo tanto el tabaquismo debe considerarse un factor de riesgo para la transmisión de la enfermedad, ya que al fumar se produce humo exhalado, tos o estornudos, aerosoles que contienen SARS-CoV-2 en los alrededores y superficies contaminantes[68]. Sin embargo, en nuestra población no se logró encontrar correlación entre el tabaquismo con el grado de disnea (*Correlación significativa > 0.6).

Futuros estudios deben abordar aspectos sobre la educación en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 que acude a recibir atención médica en clínicas de primer nivel de atención, ya que es de vital importancia establecer estrategias que permitan identificar oportunamente las posibles secuelas pulmonares en pacientes que han sufrido COVID-19, para impactar positivamente en la calidad de vida, así como, para poder reducir el riesgo de presentar complicaciones agudas y crónicas de la misma a corto y largo plazo, de esta manera disminuir la morbimortalidad y los altos costos económicos que los sistemas de salud gastan para la atención de este padecimiento.

18. CONCLUSIONES

De acuerdo a lo analizado en este estudio, con una población de 207 pacientes; se identificó una mayor prevalencia en el género femenino, con un total de 124 pacientes (59.9%), en comparación con 83 pacientes del sexo masculino (40.1%), con un promedio de 41 años, con un percentil 25 y 75 de 30 y 50 años respectivamente. Con relación a la ocupación con mayor proporción se encontró la ocupación de empleado con 187 pacientes (90.3%). Y se estableció que el 56.5% de la población presentaba un grado cero o sin disnea de la escala de disnea de mMRC. A pesar de describirse en artículos la correlación del tabaquismo con los síntomas persistentes, como es la disnea; en nuestra población no se logró encontrar correlación entre el tabaquismo y el grado de disnea.

Se identificó un grupo menor del 50% de los pacientes que presentan disnea, ya sea leve, moderada, severa o muy severa, sin embargo, los pacientes perciben cierta preocupación al desconocer si será un síntoma persistente, por lo que sería adecuado implementar cambios en el estilo de vida, como en el hábito tabáquico, así como el ejercicio y rehabilitación de las secuelas pulmonares, para disminuir o evitar mayores complicaciones agudas y crónicas a corto y largo plazo.

19. BIBLIOGRAFÍA

1. Bhella D. Virus Proteins and Nucleoproteins: An Overview. *Subcell Biochem.* 2018; 88: 1-18.
2. Leiman PG, Kanamaru S, Mesyanzhinov VV, et al. Structure and morphogenesis of bacteriophage T4. *Cell Mol Life Sci.* 2003; 60(11): 2356-2370.
3. Rossmann MG. Structure of viruses: a short history. *Q Rev Biophys.* 2013; 46(2): 133-180.
4. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical Virology.* John Wiley & Sons, 2016.
5. Lai, MM; Cavanagh, D. The molecular biology of coronaviruses. In *advances in virus research*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 1997; Volume 48, pp. 1–100.
6. Enjuanes L, Brian D, Cavanagh D, Holmes K, Lai MMC, Laude H, et al. Coronaviridae. In: van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, et al., editors. *Virus taxonomy. Classification and nomenclature of viruses.* New York: Academic Press; 2000. p. 835–9.
7. Yang P, Wang X. COVID-19: a new challenge for human beings. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(5): 555-557.
8. Fauquet CM. Taxonomy, Classification and Nomenclature of Viruses. *Encyclopedia of Virology.* 2008; 9-23.
9. Siddell S, Walker P, Lefkowitz E, et al. Additional changes to taxonomy ratified in a special vote by the International Committee on Taxonomy of Viruses (October 2018). *Archives of Virology.*
10. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-92.
11. Su S, Wong G, Shi W, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. *Trends Microbiol* 2016; 24: 490-502.
12. Wu A, Peng Y, Huang B, et al. Genome composition and divergence of the new coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe* 2020, 27, 325–328.
13. CHP closely monitors cluster of pneumonia cases on Mainland. Available from www.info.gov.hk/gia/general/201912/31/P2019123100667.htm (Accessed January 30, 2020).
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical characteristics of patients infected with the new coronavirus 2019 in Wuhan, China. *Lancet* 2020, 395, 497–506.
15. World Health Organization. WHO. Continuous updates on coronavirus disease (COVID-19). Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen> (accessed April 14, 2020).
16. World Health Organization. WHO | COVID-19: Cronología de la actuación de la OMS. Available online: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19> (accessed April 27, 2020).
17. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020.
18. Vega O, Arvizu M, Domínguez J, et al. (2020). Prevención y control de la infección por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en unidades de hemodiálisis. *Salud Pública de México*, 62 (3 may-jun), 327-333.
19. Ceraolo C, Giorgi F. (2020). Genomic variance of the 2019-nCoV coronavirus. *Journal of Medical Virology.*

20. Paraskevis D, Kostaki EG, Magiorkinis G, et al. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infect Genet Evol.* 2020; 79: 104212.
21. Liu P, Chen W, Chen JP. Viral metagenomics revealed Sendai virus and coronavirus infection of Malayan pangolins (*Manis javanica*). *Viruses* 2019; 11(11): 979.
22. Liu Z, Xiao X, Wei X, et al. Composition and divergence of coronavirus spike proteins and host ACE2 receptors predict potential intermediate hosts of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020.
23. Paules C, Marston H, Fauci A. Coronavirus infections---more than just the common cold. *JAMA* 2020.
24. World Health Organization. Risk factors. Available online: https://www.who.int/topics/risk_factors/es/#:~:text=Un%20factor%20de%20riesgo%20es,sufrir%20una%20enfermedad%20o%20lesi%C3%B3n. (accessed May 9, 2020).
25. Verhoef J, van K, Snippe H. Immune Response in Human Pathology: Infections Caused by Bacteria, Viruses, Fungi, and Parasites. *Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology.* 2019; 165-178. Published 2019 Feb 23.
26. Alina S, ScD, MPH, et al. Identifying Patients with Increased Risk of Severe Covid-19 Complications: Building an Actionable Rules-Based Model for Care Teams. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery.* 2020.
27. Bosch B, van der Zee R, de Haan C, et al. The coronavirus spike protein is a class I virus fusion protein: structural and functional characterization of the fusion core complex. *J Virol.* 2003; 77(16): 8801-8811.
28. Chen Y, Guo Y, Pan Y, et al. Structure analysis of the receptor binding of 2019-nCoV [published online ahead of print, 2020 Feb 17]. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020; 525(1): 135-140.
29. Walls A, Park Y, Tortorici M, et al. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020; 181(2): 281-292.e6.
30. Yoshikawa T, Hill T, Li K, et al. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. *J Virol.* 2009; 83(7): 3039-3048.
31. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004; 203(2): 631-637.
32. Yang Z, Huang Y, Ganesh L, et al. pH-dependent entry of severe acute respiratory syndrome coronavirus is mediated by the spike glycoprotein and enhanced by dendritic cell transfer through DC-SIGN. *J Virol.* 2004; 78(11): 5642-5650.
33. Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Journal.* 2020
34. Wang M, Hao H, Leeper NJ, et al; Early Career Committee. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018; 38(6): e90-e95.
35. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020.
36. Zhang W, Du RH, Li B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 386-9.

37. Liu Y, Ning Z, Chen Y, et al. Aerodynamic Characteristics and RNA Concentration of SARS-CoV-2 Aerosol in Wuhan Hospitals during COVID-19 Outbreak. *BioRxiv* 2020.
38. Gobierno de México. Lineamiento general para la mitigación y prevención de COVID-19 en espacios públicos abiertos. México. Abril 07, 2020; [Consultado 08 Jun 2020]. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/04/Lineamiento_Espacios_Abiertos_07042020.pdf
39. Lauer S, Grantz K, Bi Q, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann. Intern. Med.* 2020.
40. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
41. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *JAMA.* 2020; 323(20): 2089-2090.
42. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229): 1038] [published correction appears in *Lancet.* 2020 Mar 28; 395(10229): 1038]. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1054-1062.
43. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). February 16-24, 2020. Accessed March 30, 2020. <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
44. Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020.
45. Li L, Huang T, Wang YQ, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(6): 577-583.
46. Secretaria de Salud. Lineamiento estandarizado para la vigilancia epidemiológica y por laboratorio de la enfermedad respiratoria viral. México: Mayo 2020 [consultado: 26 Agosto 2020]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/552972/Lineamiento_VE_y_Lab_Enf_Viral_20.05.20.pdf
47. Centers for Disease Control and Prevention. CDC 2019-Novel Coronavirus (2019-nCoV) Real-Time RTPCR Diagnostic Panel, Instructions for Use. Atlanta: CDC; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/134922/download>.
48. WHO. Clinical Management of COVID-19. Available online: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> (accessed on 11 Jun 2020).
49. Meyer B, Drosten C, Müller MA. Serological assays for emerging coronaviruses: challenges and pitfalls. *Virus Res.* 2014; 194: 175-183.
50. IMSS. Hallazgos Radiográficos de Tórax COVID-19. México [consultado: 7 Junio 2020]. Disponible en: http://educacionensalud.imss.gob.mx/es/system/files/2_Hallazgos_en_Radiografia_de_Torax.pdf
51. Ai T, Yang Z, Hou H, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases [published online ahead of print, 2020 Feb 26]. *Radiology.* 2020; 200642.

52. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020.
53. Lim J, Jeon S, Shin HY, et al. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(6): e79. Published 2020 Feb 17.
54. Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020; 214: 108393.
55. Developing MERS and SARS therapeutics and vaccines. Available from www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/mers-sars-therapeutics-vaccines (Accessed June 7, 2020).
56. Perez R, de la Rosa D, Ponce de Leon S, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009; 361(7): 680-689.
57. Xing ZH, Sun X, Xu L, et al. Thin-section computed tomography detects long-term pulmonary sequelae 3 years after novel influenza A virus-associated pneumonia. *Chin Med J (Engl).* 2015; 128(7): 902-908.
58. Verwey C, Nunes MC, Dangor Z, et al. Pulmonary function sequelae after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(7): 1567-1583.
59. Callaway Z, Kim S, Kim J, et al. Adenovirus infection with serious pulmonary sequelae in Korean children. *Clin Respir J.* 2011; 5(2): 92-98.
60. Wexler I, Knoll S, Picard E, et al. Clinical characteristics and outcome of complicated pneumococcal pneumonia in a pediatric population. *Pediatr Pulmonol.* 2006; 41(8): 726-734.
61. Zhao C, Liu J, Yang H, et al. Mycoplasma pneumoniae-Associated Bronchiolitis Obliterans Following Acute Bronchiolitis. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 8478. Published 2017 Aug 16.
62. Okada F, Ando Y, Tanoue S, et al. Radiological findings in acute Haemophilus influenzae pulmonary infection. *Br J Radiol.* 2012; 85(1010): 121-126.
63. Ehrt S, Schnappinger D, Rhee K. Metabolic principles of persistence and pathogenicity in Mycobacterium tuberculosis. *Nat Rev Microbiol.* 2018; 16(8): 496-507.
64. Fafa M, Dia Y, Abessolo I, et al. Sequelae of thoracic tuberculosis: manifestations and patients'quality of life. Séquelles de tuberculose thoracique: manifestations et qualité de vie des patients. *Med Sante Trop.* 2019; 29(4): 440-445.
65. Denning D, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016; 47(1): 45-68.
66. Gutiérrez S, Respaldiza N, Campano E, et al. Pneumocystis jirovecii colonization in chronic pulmonary disease. *Parasite.* 2011; 18(2): 121-126.
67. 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.
68. Ahmed N, Maqsood A, Abduljabbar T, et al. Tobacco Smoking a Potential Risk Factor in Transmission of COVID-19 Infection. *Pak J Med Sci.* 2020;36(COVID19-S4):S104-S107.

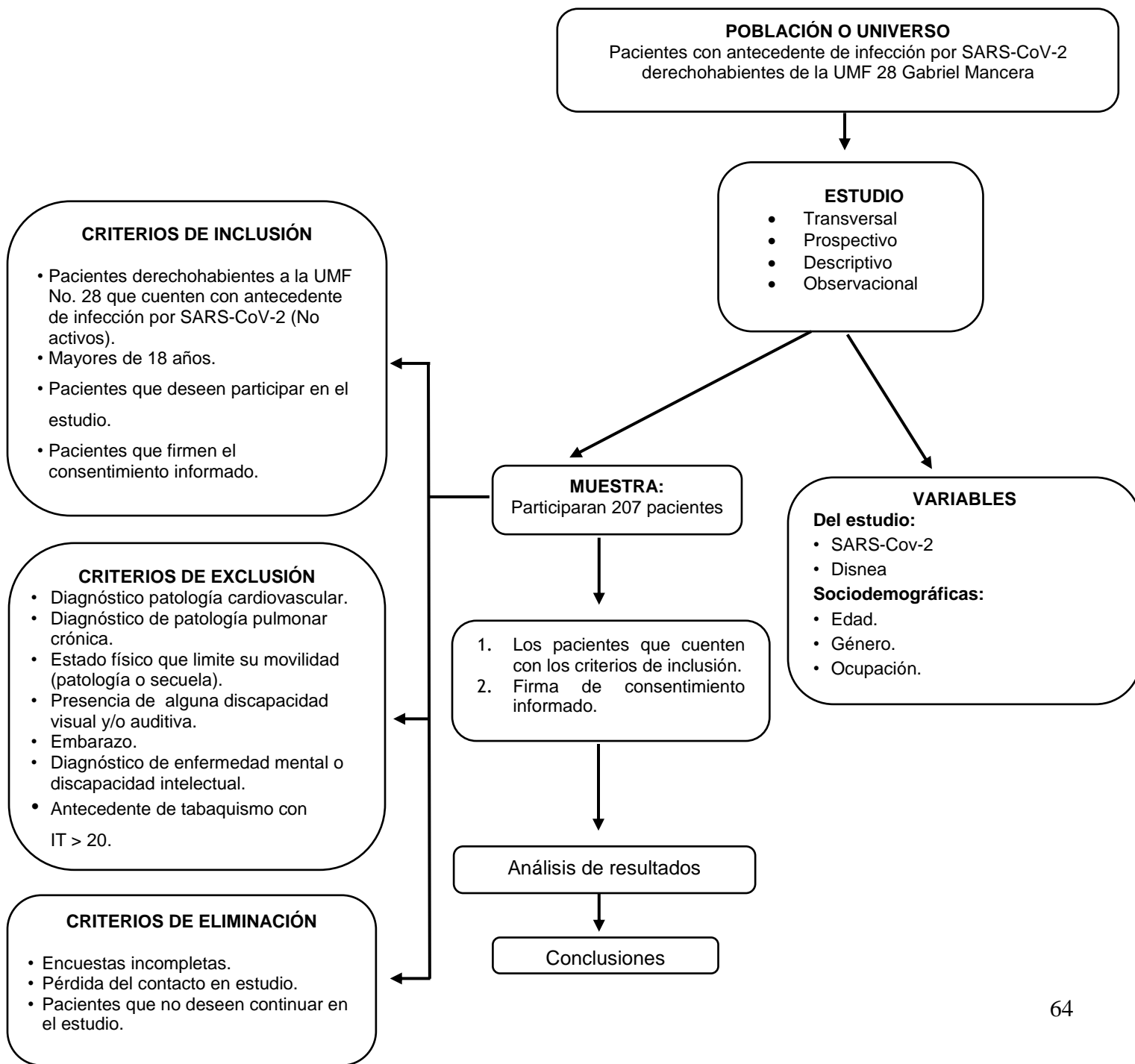
ANEXOS

ANEXO 1. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del protocolo: Frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF No. 28 del IMSS

¹Montserrat Hernández Sánchez, ²N. Uriel Arellano Romero, ¹Médico Residente de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28. ²Profesor Titular de la Residencia en Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28.



ANEXO 2. Escala de disnea mMRC

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del protocolo: Frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF No. 28 del IMSS

¹Montserrat Hernández Sánchez, ²N. Uriel Arellano Romero, ¹Médico Residente de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28. ²Profesor Titular de la Residencia en Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28.

CATEGORIA	CARACTERÍSTICAS	INTERPRETACIÓN
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso.	Sin disnea
1	Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.	Disnea Leve
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso.	Disnea Moderada.
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano.	Disnea Severa
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.	Disnea Muy Severa

ANEXO 3. INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del protocolo: Frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF No. 28 del IMSS

¹Montserrat Hernández Sánchez, ²N. Uriel Arellano Romero, ¹Médico Residente de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28. ²Profesor Titular de la Residencia en Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28.

Instrucciones: Favor de proporcionar los datos que se le solicitan y marque con una “x” en el paréntesis la respuesta que Usted considere correcta.

1.- Nombre completo:	FOLIO:	
2.-NSS:		
3.- Género: Mujer () Hombre ()		
4.-Ocupación: Obrero () Empleado () Hogar () Desempleado () Jubilado ()		
5.- ¿Ausencia de disnea al realizar ejercicio?	SI ()	NO ()
6.- ¿Presenta disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada?	SI ()	NO ()
7.- ¿La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso?	SI ()	NO ()
8.- ¿La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano?	SI ()	NO ()
9.- ¿La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse?	SI ()	NO ()
10.- ¿Utiliza algún broncodilatador y/o esteroide inhalado para la disnea?	SI ()	NO ()
11.- Si la respuesta de la pregunta no. 10 fue “SI”, ¿Cuál es el principio activo?		

Escala de disnea mMRC

CATEGORIA	CARACTERÍSTICAS	INTERPRETACIÓN
0	Ausencia de disnea al realizar ejercicio intenso	Sin disnea
1	Disnea al andar deprisa en llano, o al andar subiendo una pendiente poco pronunciada.	Disnea Leve
2	La disnea le produce una incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano o tener que parar para descansar al andar en llano a su propio paso.	Disnea Moderada
3	La disnea hace que tenga que parar a descansar al andar unos 100 metros o pocos minutos después de andar en llano.	Disnea Severa
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.	Disnea Muy Severa

ANEXO 4. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del protocolo: Frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF No. 28 del IMSS

¹Montserrat Hernández Sánchez, ²N. Uriel Arellano Romero, ¹Médico Residente de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28. ²Profesor Titular de la Residencia en Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28.

TEMA / FECHA	DIC 2019	ENE 2020	FEB 2020	MAR 2020	ABR 2020	MAY 2020	JUN 2020	JUL 2020	AGO 2020	SEP 2020	OCT 2020	NOV 2020	DIC 2020	ENE 2021
ELECCION DEL TEMA DE INVESTIGACION														
INTRODUCCION														
MARCO TEORICO														
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA														
PREGUNTA DE INVESTIGACION														
JUSTIFICACION														
OBJETIVOS														
HIPOTESIS														
MATERIAL Y METODOS														
• DISEÑO DE ESTUDIO														
• CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA														
• POBLACION DE ESTUDIO														
CRITERIOS DE SELECCION														
VARIABLES DE ESTUDIO														
DESCRIPCION DEL ESTUDIO (ESTRATEGIA)														
RECOLECCION DE DATOS														
CONSENTIMIENTO INFORMADO														
ANALISIS ESTADISTICO														
ASPECTOS ETICOS														
FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO														
CONFLICTO DE INTERESES														
RECURSOS														
CRONOGRAMA														
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS														
ANEXOS														
INCORPORACION AL SIRELCIS														
APROBACION DEL SIRELCIS														
	REALIZADO								PROGRAMADO					

TEMA / FECHA	ENE 2021	FEB 2021	MAR 2021	ABR 2021	MAY 2021	JUN 2021	JUL 2021	AGO 2021	SEP 2021	OCT 2021	
ELECCION DEL TEMA DE INVESTIGACION											
INTRODUCCION											
MARCO TEORICO											
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA											
PREGUNTA DE INVESTIGACION											
JUSTIFICACION											
OBJETIVOS											
HIPOTESIS											
MATERIAL Y METODOS											
• DISEÑO DE ESTUDIO											
• CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA											
• POBLACION DE ESTUDIO											
CRITERIOS DE SELECCION											
VARIABLES DE ESTUDIO											
DESCRIPCION DEL ESTUDIO (ESTRATEGIA)											
RECOLECCION DE DATOS											
CONSENTIMIENTO INFORMADO											
ANALISIS ESTADISTICO											
ASPECTOS ETICOS											
FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO											
CONFLICTO DE INTERESES											
RECURSOS											
CRONOGRAMA											
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS											
ANEXOS											
INCORPORACION AL SIRELCIS											
APROBACION DEL SIRELCIS											
ELABORACIÓN, REDACCIÓN Y REVISIÓN DEL ESCRITO FINAL											
	REALIZADO								PROGRAMADO		

ANEXO 5. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	Frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF no. 28 del IMSS
Patrocinador externo	No aplica
Lugar y fecha:	Ciudad de México, Diciembre 2020
Número de registro:	Pendiente
Justificación y objetivo del estudio:	El investigador me ha informado que es muy importante identificar a tiempo los posibles daños pulmonares en pacientes que hemos sufrido COVID-19, impactando positivamente en mi calidad de vida. Por lo que se determinará la frecuencia de la dificultad para respirar secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes con antecedentes de SARS-CoV-2 adscritos a la UMF 28.
Procedimientos:	Se me hace una cordial invitación, así como a 206 pacientes con antecedente de SARS-CoV-2, para participar en este proyecto de investigación. Si cumplo con las condiciones necesarias y si acepto participar, se me invitará a pasar a un consultorio dónde se me aplicará un cuestionario de 11 preguntas de fácil entendimiento, que me tomará 10 minutos contestarlo.
Posibles riesgos y molestias:	Se me informa que este proyecto de investigación es sin riesgo. La única molestia de este estudio será relacionado con el tiempo que tardaré estando presente durante el cuestionario, aproximadamente de 10 minutos.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se me ha informado que el beneficio de ésta investigación es identificar oportunamente si presento daño pulmonar a largo plazo, como es la dificultad respiratoria secundaria a infección por SARS-CoV-2, y en conjunto con mi médico familiar, el considerará un envío a segundo nivel, en caso de requerirlo.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se me ha informado que si presento el riesgo máximo (categoría IV: dificultad respiratoria muy severa), el investigador me proporcionará un formato que podré entregar en mi próxima consulta a mi Médico Familiar, en el cual se explica el riesgo que presento para considerar la dificultad respiratoria como posible daño a largo plazo por SARS-CoV-2 y poder dar seguimiento. Además se me explicará y proporcionará una hoja con los principales ejercicios de rehabilitación pulmonar.
Disponibilidad de tratamiento médico y beneficios al término del estudio:	En caso de que mi Médico Familiar o Neumólogo lo consideren necesario, se me dará medicina para mis pulmones. Lo anterior será para mi beneficio, ya que en caso de encontrar anomalías en mis pulmones, servirá para que me den un tratamiento tempranamente y llevar un seguimiento adecuado para evitar complicaciones a futuro.
Participación o retiro:	Se me informa que mi participación es voluntaria y que, si decido retirarme o no participar, continuaré teniendo acceso a los servicios de salud u otras prestaciones que recibo en el IMSS. Así mismo puedo hacer las preguntas que desee al inicio o a lo largo del estudio a la persona encargada del estudio.
Privacidad y confidencialidad:	Se me ha asegurado que la información que se obtenga como parte de este estudio será confidencial, que no se mencionará mi nombre, ni se me identificará de otras formas, en este trabajo o cualquier otro derivado del mismo.
Declaración de consentimiento: Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio: <input type="checkbox"/> No acepto participar en el estudio. <input type="checkbox"/> Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Nazarío Uriel Arellano Romeo. Matrícula: 98374513. E-mail: bjuriel@hotmail.com. Unidad de Medicina familiar No. 28 "Gabriel Mancera", Coordinación de Educación e Investigación en Salud. Tel: (55) 55 59 60 11; Ext: 21722
Colaboradores:	Montserrat Hernández Sánchez, Médico Residente de Medicina Familiar, UMF 28, Matrícula 97374503, celular 552069948, correo electrónico: montse_hs@hotmail.com
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	
_____ Nombre y firma del sujeto Testigo 1 _____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Hernández Sánchez Montserrat Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento Testigo 2 _____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio Clave: 2810-009-013	

ANEXO 6. CARTA DE NO INCONVENIENTE

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Título del protocolo: Frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF No. 28 del IMSS

¹Montserrat Hernández Sánchez, ²N. Uriel Arellano Romero, ¹Médico Residente de Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28. ²Profesor Titular de la Residencia en Medicina Familiar, Unidad de Medicina Familiar No. 28.



GOBIERNO DE
MÉXICO



2020
LEONA VICARIO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
OOAD CIUDAD DE MÉXICO SUR
Jefatura de Prestaciones Médicas

“2020, Año de Leona Vicario, Benemérita Madre de la Patria”

Ciudad de México, a 22 de Septiembre de
2020

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

O.O.A.D. CDMX Sur

P R E S E N T E

Por medio del presente, manifiesto que **NO EXISTE INCONVENIENTE** en que se lleve a cabo el protocolo de investigación: “Frecuencia de disnea persistente, secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes adscritos a la UMF No. 28 del IMSS”, en la Unidad a mi cargo bajo la responsabilidad del investigador principal Dr. Arellano Romero Nazario Uriel, Médica Familiar, adscrito a la U.M.F. No. 28, con Matrícula 98374513 y colaborador Médica Residente de Segundo Grado Hernández Sánchez Montserrat, con Matrícula 97374503.

El presente protocolo tiene como objetivo determinar la frecuencia de presentación de disnea secundaria a infección por SARS-CoV-2 en pacientes que previamente no habían percibido ni notificado alguna variante de disnea persistente y que se conocían sanos. Así como clasificar y categorizar a ésta, mediante la escala de Disnea mMRC.

Sin otro particular reciba un cordial saludo.

Atentamente:

Dra. Katia Gabriela Cruz Nuñez
Directora UMF No. 28 “Gabriel Mancera”

