



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
"ISMAEL COSÍO VILLEGAS"**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RADIOLÓGICAS DE LAS DE
INFECCIONES RESPIRATORIAS ASOCIADAS A CORONAVIRUS HUMANOS
EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS, DURANTE EL PERIODO DE
NOVIEMBRE DEL 2013 A MARZO DEL 2018

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGIA

PRESENTA

DRA. LUSVI LUDGARDIZ ERAZO PEREZ

TUTOR Y ASESOR:

DR. EDUARDO BECERRIL VARGAS

Ciudad de México, agosto 2018





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.

**SECRETARIA DE SALUD
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
NEUMOLOGÍA**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA MARGARITA FERNÁNDEZ VEGA
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**DRA MARIA DEL CARMEN CANO SALAS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSGRADO**

**DR. EDUARDO BECERRIL
VARGAS
ASESOR Y TUTOR DE TESIS DE TITULACIÓN EN NEUMOLOGÍA
JEFE DEL SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA CLÍNICA INER**

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

- A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias por ser las instituciones que me dieron la oportunidad de formarme en esta noble especialidad.
- Al Dr. Eduardo Becerril Vargas, por ser maestro y amigo, pero ante todo una gran persona que con su tiempo y apoyo ha hecho posible este proyecto.
- Con amor a mis padres, José Erazo y Elusvina Pérez, por darme siempre su ejemplo, apoyo y amor incondicional ayudándome siempre a salir adelante.
- Con amor a Andy Rivera por darme su apoyo y por ser un gran compañero en este camino. A Gabrielita Rivera Erazo por ser mi alegría e impulso para seguir adelante.
- A la Secretaría de Relaciones Exteriores de México, por haber tendido la ayuda económica que fue mi soporte principal durante mi estancia en este país, lo que en gran parte permitió mi formación profesional.

¡Gracias!

ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Planteamiento del problema	11
3. Justificación	12
4. Hipótesis	12
5. Objetivos	13
6. Material y métodos	14
7. Implicaciones éticas	23
8. Resultados	24
9. Discusión	31
10. Conclusiones	33
11. Referencias Bibliográficas	34
12. Anexos	36

1. INTRODUCCION

La familia Coronaviridae se conforma por dos géneros: *Coronavirus* y *Torovirus* los cuales tienen aspecto similar a la microscopía electrónica y mecanismos de replicación similares. Los coronavirus (CoV) son causa de hasta un tercio de infecciones del tracto respiratorio superior en adultos y algunos son causantes de diarrea en bebés y niños (1). Durante el invierno de 2002-2003 surgió una nueva enfermedad al sur de China: síndrome respiratorio agudo grave o SRAG, atribuido al nuevo coronavirus SRAG (SRAG-CoV), transmitido probablemente por un mamífero pequeño (civeta del Himalaya o perro mapache) siendo hospederos intermediarios de un virus procedente de murciélagos de herradura chinos. (1) A partir de entonces se conoce al grupo de coronavirus como patógenos relevantes en animales, mutan con frecuencia e infectan nuevas especies.

El primer coronavirus humano se describió en 1965 por Tyrrell y Bynoe cultivaron un virus de la vía respiratoria de un niño con resfriado común y el medio de cultivo produjo resfriados constantes en voluntarios por un virus humano no conocido y sensible al éter (1)(2). Casi simultáneamente con microscopía electrónica, Hamre y Procknow obtuvieron un virus prototipo llamado 229E de cultivos tisulares de estudiantes de medicina con resfriado; McIntosh y cols detectaron agentes similares procedentes de vías respiratorias humanas denominado OC43. Poco tiempo después se les denominó coronavirus dado el aspecto similar a una corona de las proyecciones de su superficie (3). Por secuenciación genética y antigenicidad, los coronavirus animales y humanos se dividieron en tres grupos:

Grupo 1: coronavirus humano 229E (HCoV-229E) y otros coronavirus animales.

Grupo 2: HCoV-OC43 y coronavirus animales relacionados (bovino y hepatitis urina)

Grupo 3: coronavirus de aves relacionados con el virus de la bronquitis infecciosa.

El SRAG se describió por primera vez en Guangdong, China, en noviembre de 2002, propagándose a Hong Kong, sudeste asiático, Europa, Norteamérica y a todo el mundo. La secuenciación demostraba escasa relación con los coronavirus humanos o animales descritos con anterioridad por lo que la OMS en julio de 2003 ya había detenido su transmisión en todo el mundo, teniendo un recuento de 8000 casos y más de 750 muertes. El SRAG-CoV pertenece al grupo 2 de coronavirus. Otros coronavirus descubiertos son el NL63 en 2004 en un bebé con bronquiolitis en Países Bajos y HKU1 en 2005 en un paciente con neumonía en Hong Kong, asociándose más en lactantes y niños con enfermedad respiratoria (1)(2). En 2012, se aisló otro HCoV respiratorio, Medio Oriente respiratorio (MERS)-CoV, de un paciente con neumonía en Arabia-arabia (2).

EPIDEMIOLOGÍA

Casi inmediatamente después de que se identificó SARS-CoV, se formuló la hipótesis de que el virus se fusionó con un organismo animal, ya que existían fuertes vínculos epidemiológicos con los mercados de animales vivos de Guangdong, China, como la Paguma larvata y un perro mapache (*Nyctereutes procyonoides*). Los murciélagos de herradura (*Rhinolophus* genus) tienen anticuerpos detectables contra las proteínas SARS-CoV y coronavirus relacionados (4).

Las infecciones respiratorias por coronavirus son frecuentes en climas templados durante invierno y primavera más que verano y otoño (1)(5)(6), alcanzando casi el 35% de enfermedades de vías respiratorias superiores y 15% de resfriados en adultos, y 5-10% del total de infecciones de vía aérea superior e inferior (2). En Estados Unidos, HCoV-OC43 y HCoV-229E demostraron periodicidad con epidemias extensas en intervalos de 2 a 3 años, siendo el primero en brotes localizados y el segundo epidémico en todo ese país (1). HCoV-OC43 es probablemente la cepa más común, seguido de HCoV-NL63, pero las prevalencias son impredecibles en lugar y época (5)(7). En Escocia se realizó un estudio basado en reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en adultos y niños con enfermedad respiratoria aguda, con muestras en más de 44,000 episodios en 9 años, evidenciando frecuencia común en invierno, distribución en todos los grupos de edad, y en frecuencia menos comunes que rinovirus, influenza o virus sincitial respiratorio; las coinfecciones fueron relativamente comunes en niños pequeños (8). En entornos hospitalarios, la diseminación entre pacientes pediátricos probablemente se produce a través del desprendimiento por parte de sus cuidadores infectados (9). Los brotes son comunes en los centros de atención a largo plazo para adultos mayores (10). La reinfección es frecuente y se puede atribuir al descenso de concentración de anticuerpos tras la infección (1).

Respecto a la epidemia de SRAG comenzó en Guangdong (China) en noviembre de 2002, recibiendo atención mundial en marzo de 2003 por el elevado número de neumonía aguda grave en Hong Kong, Hanoi y Singapur. La propagación mundial fue rápida pero focal siendo mayor en China, Hong Kong,

Taiwán, Singapur y Toronto (Canadá), con tasas de letalidad global entre 7-17% y con enfermedad subyacente y mayores de 65 años con mortalidad de casi 50%. No hubo casos letales en menores de 12 años. La OMS coordinó un programa de control intensivo (aislamiento, atención a contactos, control de transmisión por aire y gotitas respiratorias, cuarentena, avisos a viajeros, etc) con lo que cesó la transmisión en julio de 2003. Se cree que la transmisión fue por vía respiratoria y contacto directo (fómites), y la epidemia humana comenzó con la propagación del SRAG-CoV desde las civetas del Himalaya u otros animales vendidos en mercados de animales hasta su recombinación y adaptación para la infección humana (1)(11).

SEROTIPOS Y PATOGENIA

Los coronavirus (CoV) son subfamilia de la familia Coronaviridae, orden nidovirales, virus de ARN de cadena positiva con el genoma más grande de todos los virus de ARN conocidos (≥ 27 Kb). El ARN genómico está limitado con proteínas nucleocápsidas dentro de un virión envuelto. La envoltura es una cubierta de glicoproteína de superficie espiculada que rodea el genoma que le confiere su apariencia de corona. El genoma se encuentra en una nucleocápside helicoidal en forma relajada pero asume una forma esférica en el virus. Todos los CoV comparten una organización de genoma común donde el gen replicasa abarca dos tercios del genoma y está compuesto por ORF1a y ORF1b que codifican hasta 16 proteínas no estructurales (1)(3)(12). En humanos, las infecciones por CoV se asocian principalmente con enfermedades respiratorias, cuatro de ellos circulan con frecuencia y dos han causado epidemias de enfermedad respiratoria aguda grave: SARS-CoV (betacoronavirus), HCoV-229E, HCoV-NL63 (alfacoronavirus), HCoV-OC43, HCoV-HKU1 y MERS-CoV que surgió en 2012 (2). Los coronavirus están muy extendidos entre aves y mamíferos, siendo los murciélagos quienes albergan la mayor variedad de genotipos (13). Probablemente se diseminan de forma similar a los rinovirus, a través del contacto directo con secreciones infectadas o grandes gotas de aerosol. La inmunidad se desarrolla poco después de la infección, pero disminuye gradualmente con el tiempo, por lo que se presume que esta disminución de la inmunidad y la variación antigénica ocasionan la reinfección. Los coronavirus respiratorios se replican en células epiteliales ciliadas de la nasofaringe produciendo su degeneración liberación de quimiocinas e interleucinas y síntomas de resfriado común similar a rinovirus. El periodo de incubación es de 2 días y la expresión de síntomas respiratorios así como excreción del virus es a los 3 o 4 días desde la inoculación (1)

El genoma codifica cuatro o cinco proteínas estructurales, S, M, N, HE y E. HCoV-229E, HCoV-NL63, y el coronavirus SARS posee cuatro genes que codifican las proteínas S, M, N y E, respectivamente. HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 también contienen un quinto gen que codifica la proteína HE (3).

La proteína spike (S) se proyecta a través de la envoltura viral y forma los picos característicos como corona. Está fuertemente glicosilado, media la unión al receptor y la fusión con la membrana de la célula huésped. Contiene los principales antígenos que estimulan los anticuerpos neutralizantes, así como los objetivos importantes de los linfocitos citotóxicos.

La proteína de membrana (M) tiene un dominio N-terminal corto que se proyecta en la superficie externa de la envoltura y abarca la envoltura tres veces, dejando un extremo C largo dentro de la envoltura. La proteína M juega un papel importante en el ensamblaje viral (12)(14).

La proteína de nucleocápside (N) se asocia con el genoma de ARN para formar la nucleocápside. Puede estar involucrado en la regulación de la síntesis de ARN viral y puede interactuar con la proteína M durante la gemación del virus y algunos linfocitos T citotóxicos reconocen partes de la misma (12)(14).

La glucoproteína hemaglutinina esterasa (HE) se encuentra solo en los betacoronavirus, HCoV-OC43 y HKU1. Se une al ácido neuramínico en la superficie de la célula huésped, posiblemente permitiendo la adsorción inicial del virus a la membrana.

La pequeña proteína de envoltura (E) deja su extremo C dentro de la envoltura y luego abarca la envoltura o se dobla y proyecta su extremo N internamente. Se desconoce su función, aunque en el SARS-CoV, la proteína E junto con M y N son necesarios para el ensamblaje y la liberación adecuados del virus (12).

La replicación del virus se da por su interacción con receptores celulares, los que pertenecen a la misma familia de proteínas: ectopeptidasas de membrana, con actividad catalítica y coexpresión de otras peptidasas que permiten su entrada a la célula. HCoV-229E es el único que infecta células no

ciliadas que utilizan la Aminopeptidasa N humana (hAPN) como su receptor, expresada predominantemente en células no ciliadas en el bronquio humano. Tanto SARS-CoV como HCoV-NL63 utilizan la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) para la unión celular que se expresa en células bronquiales ciliadas junto con células endoteliales y células alveolares de tipo I y II. HCoV-229E usa el receptor aminopeptidasa-N (APN). MERS-CoV usa el receptor dipeptil-peptidasa 4 (DPP4) que se expresa ampliamente en células endoteliales y en diversos tejidos epiteliales en el cuerpo humano. Los receptores de superficie celular para HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 tienen actividad hemaglutinina-esterasa, N-acetil-9-O-acetilneuramínico y ácido siálico O-acetilado como receptores probables (1)(2)(15)(16)(17). Esta preferencia a peptidasas (ACE2, APN y DPP4) como receptores cuya distribución en el tejido respiratorio y entérico se correlaciona con los sitios de replicación de coronavirus, y su conservación evolutiva puede permitir su uso en diferentes especies hospedadoras, lo que permite la transmisión zoonótica. La interacción de los patógenos virales con los receptores del huésped y su papel en la patogénesis sigue siendo un área en gran parte inexplorada y justifica futuras investigaciones (18).

En cultivos de órganos pulmonares humanos ex vivo, se observaron diferentes tropismos: MERS-CoV puede replicarse activamente en el tejido bronquial como alveolar, mientras que el SARS-CoV se replica principalmente en el tejido alveolar. El amplio tropismo celular de MERS-CoV podría contribuir a la gravedad de la enfermedad asociada y a la alta tasa de mortalidad, mientras que la replicación alveolar del SARS-CoV explicaría por qué generalmente se presenta con neumonía (2).

Su periodo de incubación es de 4 hasta 14 días. Estudios histopatológicos por autopsias demuestran necrosis extensa de pulpa blanca del bazo, arteritis de pequeño vaso, membrana hialina, infiltración pulmonar intersticial por linfocitos y mononucleares y descamación de neumocitos en espacios alveolares. Se han encontrado partículas virales en neumocitos tipo I y II en lavado broncoalveolar, biopsia y autopsia (1).

CARACTERÍSTICAS CLINICAS

La mayoría de cepas fueron diferenciadas en 1960 por métodos antigénicos. Los síntomas son parecidos a los resfriados e incluso se ha descrito asintomático. Se ha identificado coronavirus en el 14% de las enfermedades agudas similares a la influenza (definidas como ≥ 3 síntomas respiratorios o fiebre más 2 síntomas respiratorios) (1)(6). Se ha descrito en diversos reportes por varios países que el periodo de incubación es de 1 a 10 días (5 en promedio), lo que facilita su transmisión previo a la manifestación de síntomas. La enfermedad inicia con un periodo prodrómico de fiebre mayor a 38°C, escalofríos, cefalea, astenia y mialgias, algunas veces diarrea (6-20% según reportes). Luego de 3 a 7 días comienzan los síntomas respiratorios con tos no productiva y disnea en diversos grados de severidad asociados a hipoxemia. En 10-20% de insuficiencia respiratoria asociada a neumonía atípica puede requerir ventilación mecánica (11).

Las infecciones más grave de la vía respiratoria inferior son neumonía, laringotraqueítis, bronquiolitis en lactantes, otitis, reagudización de asma en niños y adultos jóvenes, neumonía en adultos sanos, reagudizaciones de asma, neumonía y bronquitis grave en ancianos y neumonía en inmunosuprimidos. El HCoV se ha detectado en personas asintomáticas de todas las edades y cuando se asocian a enfermedad suelen acompañarse de otros patógenos. Dado que las infecciones por HCoV son frecuentes pareciera que son causa de una alta proporción de enfermedades graves de la vía respiratoria inferior a frecuencias similares a rinovirus y poco inferior que virus sincitial respiratorio y adenovirus) (1)(19)(20).

Los coronavirus se han relacionado temporalmente con ataques de asma agudos en niños y adultos (21). Además es probable que causen neumonía en inmunocomprometidos, incluidos adultos con infección por VIH, receptores de trasplante de células hematopoyéticas y pacientes con neoplasias malignas hematológicas (22)(23)(24)(25).

En adultos mayores, los coronavirus son causa importante de enfermedad similar a la influenza, exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y neumonía, con frecuencia inferior a la gripe y el virus sincitial respiratorio pero similar a la de los rinovirus, con brotes en centros de vivienda a largo plazo con letalidad hasta 8% (7)(26)(27)(28)(29). El 4 a 6% de adultos con exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica es causado por coronavirus (menos frecuentes que rinovirus, virus sincitial respiratorio e influenza y más frecuentes que los virus parainfluenza, metapneumovirus humanos y adenovirus) (30). Las infecciones por HCoV-OC43 y HCoV-229E se han relacionado con población más anciana y con enfermedades crónicas y en esta población es importante determinar la

evolución genética de las cepas virales circulantes, su impacto en las características clínicas y la gravedad de la enfermedad y la estacionalidad de las infecciones (6).

La relación de infecciones ambulatorias HCoV-OC43 a infecciones hospitalarias fue tres veces menor que la de HCoV-229E sugiriendo que puede tener un mayor impacto clínico y las características clínicas de coronavirus son difíciles de distinguir de las que caracterizan a la influenza (6)(7). En una cohorte hospitalaria, los síntomas de los pacientes con infección por coronavirus más relevantes fueron para HCoV-OC43: tos 96%, disnea 96%, expectoración 68%, sibilancias 66%, congestión, odinofagia, malestar general y fiebre entre 23-50%; para HCoV-229E: disnea 100%, tos 83%, expectoración y sibilancias 65%, congestión, odinofagia, ronquera, malestar general y fiebre entre 19 a 44%. En esa misma cohorte, los signos relevantes fueron para HCoV-O63: sibilancias 76%, estertores 60%, roncus 38%, media de SaO₂ aire ambiente 89.3±6.9%; signos para HCoV-229E: estertores y sibilancias 67%, roncus 41%, media de SaO₂ a aire ambiente 87.9±5.8% (7).

La radiografía de tórax puede ser normal durante el periodo prodrómico e incluso durante el curso de la enfermedad. En muchos casos la fase respiratoria coincide con opacidades focales intersticiales que se diseminan; en fases tardías puede encontrarse consolidación alveolar. En estudios de laboratorio, en fases tempranas se puede encontrar linfopenia con recuento total leucocitaria normal o disminuida. En la fase de síntomas respiratorios, hasta 50% de casos desarrollan leucopenia y trombocitopenia (plaquetas entre 50 000 y 150 000/l). También se ha descrito elevación de los niveles de creatinina y de transaminasas hepáticas entre dos a seis veces del límite superior normal (11).

SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO GRAVE (SARS): El 25% de pacientes desarrolla enfermedad pulmonar grave que progresa a SDRA, siendo asociado a SRAG-CoV en mayores de 50 años o con enfermedades crónicas como diabetes, hepatitis crónica y cardiopatías. Hasta 15% de pacientes con HCoV-OC43 requieren cuidado crítico y soporte ventilatorio (7)(11). Puede manifestarse desde síndrome febril asociado a síntomas respiratorios leves hasta una neumonía rápidamente progresiva con insuficiencia respiratoria, cuya letalidad oscila de 3-4%(11). Primer síntoma es la fiebre, se acompaña de cefalea, malestar general o mialgias, evolucionando hasta una semana posterior con tos no productiva y/o disnea. Además se describe rinorrea y odinofagia. El 25% de pacientes asocia diarrea (1). En radiografía se observa opacidades dispersas periféricas y zonas declives del pulmón, se ha descrito opacidades en radiografías en 12% de pacientes con HCoV-229E y hasta 37% en HCoV-OC43 (7). La tomografía helicoidal computarizada evidencia vidrio esmerilado y consolidación de distribución subpleural. En serología, la linfopenia es frecuente, neutrófilos normales o bajos (valores altos tienen peor pronóstico), linfopenia principalmente T CD4+, anomalía de creatinina, lactato deshidrogenasa y aspartatoaminotransferasa.

La tasa de letalidad ha ido en incremento hasta llegar a una tasa global de 5.6%. La mortalidad global es de 9-12% (11). El deterioro clínico aparece en la segunda semana de la enfermedad asociado a disminución de la concentración del virus, sugiriendo enfermedad mediada por sistema inmunológico. La enfermedad pediátrica es más leve que la del adulto. En el embarazo puede ser muy grave con alta mortalidad y no se ha registrado transmisión congénita (1).

Los criterios de los CDC y de la OMS para la definición de casos sospechosos son:

- Temperatura > 38 °C
- Uno o más de los siguientes síntomas y signos respiratorios (tos, disnea, hipoxia, radiografía de tórax con hallazgos característicos de neumonía o SIRPA)
- Historia de viaje a área considerada como de riesgo, *con casos sospechosos o confirmados del SARS o con cadenas de transmisión local (excluyendo casos en áreas de casos secundarios, limitados a trabajadores de la salud o a contactos cercanos de casos) dentro de 10 días desde la aparición de síntomas, o un contacto cercano dentro de un marco de 10 días de la aparición de síntomas, con un caso del SARS, con una persona con síntomas respiratorios que haya viajado a zonas de alto riesgo o de casos sospechosos del SARS.

OTRAS MANIFESTACIONES. Se ha descrito asociación con síndromes entéricos, principalmente con tres brotes epidémicos de enterocolitis necrosantes en recién nacidos. Se ha relacionado además a esclerosis múltiple con detección de HCoV-OC43 y 229E en tejido cerebral, aunque no hay pruebas concluyentes para establecer asociación etiológica o patogénica (1).

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO.

El hecho de que no exista tratamiento efectivo para coronavirus adquiridos en la comunidad hace que su diagnóstico sea de poca utilidad a diferencia del coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) para d

epidemiológicos que limiten la transmisión de la infección. Crecen en cultivo tisular directamente pero se obtiene mejor diagnóstico mediante técnicas moleculares, una técnica rápida y de utilidad para detectar las cuatro cepas de coronavirus adquiridos en la comunidad en muestras nasofaríngeas incluyen la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y los ensayos de detección de antígenos por inmunofluorescencia (31)(32). La sensibilidad puede mejorarse aún más mediante el uso de RT-PCR en tiempo real, por lo que se utiliza como método de confirmación diagnóstica, detectando coronavirus en diversos especímenes clínicos (sangre, heces, secreciones respiratorias y otras secreciones corporales), presentándose en kits disponibles en laboratorios OMS u otros comerciales. Ésta prueba es poco sensible pero muy específica (5)(11). En SRAG-CoV también se utiliza reacción en cadena de la polimerasa, tanto en vía superior como inferior, sangre, heces y orina. Los virus se detectan mejor en la segunda semana de enfermedad. Pueden detectarse anticuerpos IgM en la mayoría de pacientes durante un periodo limitado e IgG 10 días posteriores a la fiebre hasta las 4 semanas por método de ELISA (Enzyme Linked, ImmunoSorbant Assay) o por inmunofluorescencia (1)(11).

Los coronavirus adquiridos en la comunidad tienen difícil replicación en cultivo de tejidos. Los cultivos celulares organotípicos son cada vez más comunes, es decir diferentes modelos de cultivo celular para representar diferentes tejidos epiteliales. Los pulmones humanos abarcan una larga distancia anatómica y función, por lo que la estructura del epitelio también difiere según la porción analizada. Las células traqueobronquiales son uno de los primeros objetivos de los virus respiratorios humanos y se pueden cultivar en la interfaz de líquido de aire (ALI). Estos cultivos contienen células diferentes, como las células basales, ciliadas y caliciformes. También producen moco protector, muy parecido al epitelio in vivo, por lo que son modelos adecuados para la investigación del virus respiratorio humano permitiendo la replicación del virus y las interacciones del huésped en células diana naturales (2).

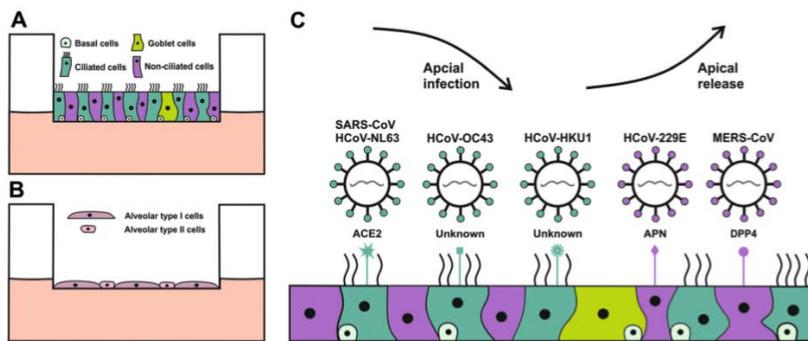


Fig. 1 Human airway epithelial cell culture models and HCoV receptor distribution. **a**: Schematic representation of human tracheobronchial cells at air-liquid interface (ALI). They form a pseudostratified epithelial layer containing different cell types. **b**: Schematic representation of human alveolar cells at ALI that form single squamous epithelium containing only two cells types, alveolar type I and II cells. **c**: Illustration of the mode of infection, release and associated cell tropism of the six human coronaviruses (HCoVs) in the human airway epithelial cell culture model. SARS-CoV, HCoV-NL63, HCoV-OC43 and HCoV-HKU1 infect ciliated cells but the receptors for HCoV-HKU1 and HCoV-OC43 are currently unknown. HCoV-229E and MERS-CoV infect non-ciliated cells using different receptors

TRATAMIENTO.

El tratamiento es fundamentalmente de apoyo hemodinámico, ventilatorio y de cuidados intensivos cuando se requiera. Las infecciones respiratorias pueden ser severas y actualmente no hay opciones de tratamiento profiláctico o terapéutico efectivas disponibles. Sin embargo, se han desarrollado algunas vacunas que usan proteínas del SARS y MERS-CoV han demostrado ser protectoras en modelos animales. Otros medicamentos inhiben las diferentes etapas del ciclo de replicación como Ribavirina aunque no es especialmente efectivo in vitro. Se ha descrito además un posible efecto benéfico de los esteroides principalmente utilizados en los primeros 6 a 8 días de la enfermedad. Inhibidores de proteasa como lopinavir/ritonavir tienen actividad frente a SRAG-CoV in vitro, sin embargo múltiples estudios durante la epidemia no fueron concluyentes respecto a sus efectos benéficos. IFN alfa o lambda recombinante puede inhibir MERS-CoV en cultivos de pulmón ex vivo mas no in vivo, por lo que sólo se ha sugerido como tratamiento profiláctico de personas expuestas y/o trabajadores de atención médica que tratan pacientes infectados (1)(2)(11). Se ha demostrado que cloroquina posee una potente actividad antiviral contra el SARS-CoV, contra HCoV-229E en células cultivadas y contra HCoV-OC43 en células cultivadas y en modelo de ratón, sin estudios que evidencien eficacia en humanos (33)(34)(35).

PREVENCIÓN. Medidas hospitalarias de control de infección dirigidas al contacto y respiratoria ha tenido efecto beneficioso. Las medidas preventivas son las mismas que para las infecciones por rinovirus, que consisten en el lavado de manos y la eliminación cuidadosa de materiales infectados con secreciones nasales, aislamiento respiratorio máscaras protectoras N-95 y cuartos individuales principalmente en SARS. Con procedimientos de alto riesgo generadores de aerosol (broncoscopia, intubación endotraqueal) se recomienda uso de doble guante, máscara respiratoria y protección conjuntival (1)(11). Se ha demostrado que varias soluciones antisépticas, desinfectantes comúnmente utilizadas en hospitales y hogares (cloroxilenol, cloruro de benzalconio y cetrimida/clorhexidina) son ineficaces contra los coronavirus (36).

No existen vacunas o tratamientos aprobados por la FDA para los coronavirus altamente patógenos. Los esfuerzos se han enfocado para crear una vacuna contra SARS-Co y MERS-CoV, utilizando subunidades spikes inactivadas, virus recombinantes, plásmidos de ADN o partículas similares a virus (VLP) probados in vitro e in vivo (4)

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México, en época de invierno las infecciones respiratorias de tipo viral son las más comunes, y se presentan en grupos de personas vulnerables: menores de cinco años y mayores de 60 años. Los coronavirus se han descrito como causa importante de infección de vías respiratorias altas y bajas, en la actualidad se conocen 6 serotipos con capacidad para infectar o causar infecciones en el humanos, se han documentado infecciones por coronavirus en todos el mundo y está descrito un comportamiento estacional, sin embargo pueden ser causar infecciones durante todo el año.

Tiene diversas manifestaciones clínicas pulmonares como bronquiolitis, neumonías graves y también se han relacionado con crisis asmáticas y exacerbaciones de EPOC. La variabilidad de las manifestaciones clínicas está relacionadas con características del huésped (edad, comorbilidades y la respuesta inmune del huésped) y los diferentes serotipos de coronavirus humanos.

En el 2015, el Sistema Nacional de Salud reportó un total de 2,692,100 casos de infecciones respiratorias agudas, sin embargo, se desconoce cuáles son los principales agentes causales de estos síndrome clínicas y no hay suficientes estudios epidemiológicos o clínicos que evalúen el papel que tienen los coronavirus como agentes casuales de infecciones en población mexicana, comportamiento y/o predominio de alguno de los 4 serotipos.

Es de suma importancia mantener actualizados éstos datos y conocer si este incremento de las infecciones respiratorias en humanos causados por coronavirus, tiene un comportamiento similar en población mexicana, definiendo un perfil clínico y de estudio de laboratorio, que permitan tener un diagnóstico precoz para inicio de tratamiento y medidas que eviten su transmisión, esenciales para reducir la morbilidad y mortalidad por ésta causa.

3. JUSTIFICACION

Las enfermedades respiratorias causadas por la infección por coronavirus humanos (HCoV) son de importancia tanto médica como socioeconómica. Actualmente se estudian en varios sistemas modelo, desde líneas celulares hasta modelos animales. Inicialmente los HCoV fueron subestimados como causa de enfermedad humana y por tanto no existe una terapia general o vacunas para tratarla sobre todo en sus casos más graves como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Síndrome Respiratorio del Medio Oriente. Los virus respiratorios reemergentes se reconocen cada vez más como patógenos significativos en poblaciones adultas, especialmente en adultos mayores. Sin embargo, a diferencia de la influenza, el impacto y la importancia de otros virus respiratorios están menos documentados en este grupo de edad. Aunque se han identificado coronavirus en adultos mayores y poblaciones de alto riesgo, como aquellos con EPOC, fibrosis quística o deficiencias inmunitarias, existen pocos estudios acerca del tema.

Los murciélagos son el principal reservorio de coronavirus en todo el mundo; sin embargo los coronavirus que se han encontrado en Latinoamérica son menos propensos a mutar fuera de su género o familia, es decir un riesgo menor de transmisión hacia el ser humano. Sin embargo, la diversidad de coronavirus y huéspedes animales, obliga a establecer una variabilidad geográfica y genética para entender y anticipar los virus específicos que podrían amenazar la salud humana.

Hasta hace poco solo el HCoV 229E y el HCoV OC43 eran conocidos como causa de infección en humanos, sin embargo a partir de la identificación del SARS, dos nuevos coronavirus se han identificado el HCoV NL63 y el HCoV HKU1. La mayoría de los estudios de investigación sobre el impacto clínico de la infección por coronavirus, se han realizado en población pediátrica y con un número limitado de cepas de coronavirus analizadas. Algunos estudios recientes sugieren que estos virus pueden tener una distribución mundial, a pesar de que existe un número limitado de reportes de casos. Sin embargo pocos estudios han intentado establecer el impacto clínico de los 4 coronavirus como causa de infección en pacientes adultos hospitalizados y describir las características clínicas asociadas así como las potenciales complicaciones respiratorias. Dadas las variaciones genéticas y la dificultad en el diagnóstico, es importante intentar conocer las características clínicas más frecuentes, que nos permitan iniciar de manera acertada su identificación, medidas de transmisión y tratamiento oportunos, además de descripción de datos que aún no se tienen registrados en el sistema de salud mexicano por ésta causa. Por otra parte el departamento de microbiología del INER es el único laboratorio en México, que cuenta con el panel viral respiratorio, que incluye la detección de las cuatro cepas de coronavirus de mayor importancia clínica.

4. HIPÓTESIS

Las infecciones respiratorias causadas por los diferentes tipos de coronavirus en población mexicana, tendrán características clínicas similares a lo ya descrito por otros autores.

5. OBJETIVOS

- GENERAL

Describir las características epidemiológicas, clínicas e imagenológicas de las infecciones respiratorias causadas por los diferentes serotipos de coronavirus humanos en pacientes atendidos en el INER

- ESPECIFICOS

- a) Describir la frecuencia de infección por los diferentes serotipos de coronavirus (HCoV 229E, HCoV OC43, HCoV NL63 y HCoV HKU1)
- b) Describir las principales coinfecciones y comorbilidades con coronavirus.
- c) Determinar la temporalidad del año con mayor número de infecciones por coronavirus
- d) Registrar la mortalidad de las personas que presentan una infección respiratoria por coronavirus

6. MATERIAL Y METODOS:

a) Estudio descriptivo cohorte retrospectiva

b) Lugar del estudio. Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias. Departamento de microbiología.

c) Descripción de la población de estudio. Se incluirán a todos los pacientes con diagnóstico de infección respiratoria que hayan sido hospitalizados en el INER en el periodo comprendido de noviembre del 2013 a marzo del 2018 que cuentan con un PCR positivo para algún serotipo de coronavirus identificado en el laboratorio de microbiología del instituto.

d) Procedimiento del estudio.

- a. **Etapa 0:** Revisión de bitácoras de resultados del área de biología molecular del laboratorio de microbiología, apoyado por el jefe de servicio de microbiología clínica.
- b. **Etapa 1:** Revisión de la base de datos de pacientes con PCR positivo para coronavirus identificados dentro del laboratorio de Microbiología Clínica.
- c. **Etapa 2:** Se obtendrá una lista con nombre, número de expediente, folio y fecha de toma de muestra de todos los pacientes con PCR positivo para coronavirus.
- d. **Etapa 3:** se solicitaran los expedientes clínicos correspondientes para evaluar cumplimiento de criterios de inclusión al estudio
- e. **Etapa 4:** De los expedientes clínicos, se obtendrán datos demográficos, clínicos, biomarcadores, días de estancia hospitalaria, antibioticoterapia, radiológicos y mortalidad, entre otras variables registradas en boleta de recolección de datos y posteriormente en programa Excel
- f. **Etapa 5:** Se vaciará la información recolectada en el programa SPSS2.1 para el posterior análisis estadístico.
- g. **Etapa 7:** Se realizará la redacción del trabajo y preparación de datos para publicación del mismo.

e) Número necesario de sujetos de investigación. Por la naturaleza del estudio no es necesario realizar un cálculo de tamaño de muestra.

f) Criterios de estudio

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes de 18 a 99 años de edad hospitalizados por infección respiratoria en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con expediente clínico y radiológico completo, con PCR positivo para identificados en del laboratorio de Microbiología Clínica en el periodo de noviembre de 2013 a marzo 2018

Criterios de exclusión:

- Población pediátrica.
- Pacientes con diagnóstico de infección bacteriana o fúngica pulmonar previa al aislamiento de coronavirus.

g) Procesamiento, presentación y análisis estadístico

Las variables categóricas se describen como frecuencias y porcentajes, y las numéricas como medias \pm DE o bien medianas de acuerdo a su distribución. En todas las pruebas se especificaran los valores de p, serán considerados estadísticamente significativos los inferiores a 0.05. El análisis estadístico se llevará a cabo en el Paquete estadístico SPSS 2.1.0.

h) Definición de variables

Variables Independientes. Variables demográficas				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido en años a partir de la fecha de nacimiento.	años	Cuantitativa Discreta	1-99
Sexo	Fenotipo del humano con sus características físicas, biológicas y sociales que establecen diferencias entre el hombre y la mujer	NA	Cualitativa nominal Dicotómica	1: mujer 2: hombre

Variables de Laboratorio				
Procalcitonina	Péptido de 116 aminoácidos sintetizado a partir del gen CALC-I situado en el cromosoma 11. Es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. En sepsis se sintetiza en bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro.	ng/mL	Cuantitativa Discreta	< 0.5 ng/mL normal > 0.5 ng/mL positivo > 10 ng/mL sepsis grave, shock séptico y falla multiorgánica.

Creatinina	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de la creatina, producto de desecho del <u>metabolismo</u> normal de los músculos que usualmente es producida por el cuerpo en una tasa muy constante y utilizado como biomarcador de falla renal.	mg/dl	Cuantitativa Discreta	< 1.3 mg/dl ➤ 1.3 mg/dl Referencia 0,6 a 1,3 mg/dL (60 a 110 μmol/l)
Hemoglobina	Heteroproteína de la sangre, que transporta el oxígeno desde los órganos respiratorios hasta los tejidos, el dióxido de carbono desde los tejidos hasta los pulmones que lo eliminan y también participa en la regulación de pH de la sangre.	g/dL	Cuantitativa Discreta	Hombre: 13.8 a 16 g/dL Mujeres 12.1 a 15.1 g/dL
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, de 2-3 μm de diámetro, derivados de la fragmentación de sus células precursoras, los megacariocitos; la vida media de una plaqueta oscila entre 8 y 12 días.	10 ³ /mm ³	Cuantitativa Discreta	150- 450 10 ³ /mm ³
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos).	10 ³ /mm ³	Cuantitativa Discreta	4.5- 5.20 10 ³ /mm ³
Neutrófilos	Son leucocitos de tipo granulocito. Miden de 9 a 12 μm y es el tipo de leucocito más abundante de la sangre, representa del 60 al 70 % de los mismos. Su periodo de vida media es de horas a días. Su función principal es la fagocitosis de bacterias y hongos	10 ³ /mm ³	Cuantitativa Discreta	2.5-7.5 10 ³ /mm ³
Linfocitos	Célula linfática, fabricada por células linfoides presentes en la médula ósea y que posteriormente migran a órganos linfoides como el timo, ganglios linfáticos y bazo, constituyen el 99 % de las células linfáticas. Leucocito comprendido dentro de los agranulocitos. Son los leucocitos de menor tamaño (entre	10 ³ /mm ³	Cuantitativa Discreta	1.00-4.00 10 ³ /mm ³

	7 y 15 μm), y representan aproximadamente el 30 % del total en la sangre periférica.			
Bilirrubina Total	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina , Se encuentra unida con ácido glucurónico , para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis , para su posterior eliminación.		Cuantitativa Discreta	valor normal de 0,3 a 1,0 mg/dL
Bilirrubina Indirecta	Bilirrubina unida a la albúmina ya que aún no se ha unido a ácido glucurónico , en el hígado para su eliminación, porque aún no ha tenido el proceso adecuado de degradación para formar parte de la bilis		Cuantitativa Discreta	valor normal aes de 0,1 a 0,5 mg/dl
AST (TGO)	Enzima aminotransferasa que se encuentra en el corazón , el hígado y el tejido muscular . Se encuentra en cantidades elevadas en el suero en casos de infarto agudo de miocardio , de hepatopatía aguda y de miopatías , y empleo de fármacos (Antimicòticos), de utilidad como biomarcador de daño hepático	U/l	Cuantitativa Discreta	Mujer: 6-34 U/l Hombre 8-40 U/l
ALT (TGP)	Enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones , corazón y músculos , de utilidad como biomarcador de daño hepático	U/l	Cuantitativa Discreta	Mujer: 7-33 U/l Hombre: 8-50U/l
Carga Viral	Cuantificación de la infección por virus que se calcula por estimación de la cantidad de partículas virales en sangre, como (ARN viral por mililitros de sangre, que estima competencia del sistema inmune.		Cuantitativa Discreta	Indetectable Detectable:

Conteo de CD4	Conteo de linfocitos T CD4, mediante citometría de flujo, parámetro para estadificación de la enfermedad, de utilidad y guía en el tratamiento.		Cuantitativa Discreta	Normal: Mayor de 500 cel / mm ³
----------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--------------------------	--------------------------------------------------

Variables Topográficas				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Cavitación	Espacio lleno de gas, visto como un área de lucencia o de baja atenuación, dentro de una consolidación pulmonar, una masa o un nódulo, con una pared de >5mm de grosor		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Múltiples lesiones nodulares	Múltiples opacidades redondeadas, bien o mal definida, hasta 3 cm de diámetro.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Patrón micronodular "miliar"	opacidades pulmonares profundas, diminutas, discretas, redondeadas (<3 mm de diámetro) que son generalmente uniformes en tamaño y distribución difusa distribuidas a través de los pulmones		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Consolidación con broncograma	Patrón de bronquios llenos de aire (baja-atenuación) sobre un fondo opaco (alta-atenuación) pulmón sin aire. Implica la permeabilidad de las vías respiratorias proximales y la evacuación del aire alveolar por medio de absorción o sustitución (p.ej., neumonía) o una combinación de estos procesos.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Infiltrado intersticial difuso	Aumento del intersticio alveolar que aparece como aumento de la densidad de la trama pulmonar dando lugar a un patrón con marcas lineales y/o reticulares, asociado o no a un granulado fino y puntiforme		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

Derrame pleural	Acumulación de una cantidad anormal de líquido en el espacio pleural.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Engrosamiento pleural	Aumento del espesor de la pleura		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Vidrio deslustrado	Opacidad pulmonar con preservación visual de los márgenes bronquiales y vasculares		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Variables Clínicas al diagnóstico				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Fiebre > 38.3°C.	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de la normal.	centígrados	Cuantitativa Discreta	36°C a 41 °C
Pérdida de peso	Disminución de peso no intencionada.	Kilogramos	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Disnea	Sensación de falta de aire.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Dolor de tipo pleurítico	Dolor de inicio agudo, tipo punzante, localización costal, intensificado con la tos, inspiración y movimiento.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Tos sin expectoración	Tos no productiva		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Tos con expectoración	Tos con flemas		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Hemoptisis	Expectoración de sangre mayor a 15 ml	Hemoptisis Franca: >15ml-200ml/día. Hemoptisis	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

		<p>Mayor: >200ml/día- 600ml/día. Hemoptisis Masiva: >600ml/16hrs.</p> <p>Hemoptisis Exanguinante: 1000ml/día o 150ml/h</p>		
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Variables Comorbilidades				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Diabetes Mellitus	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.	Diagnostico previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de ADA.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Hipertensión arterial sistémica	Tensión arterial elevada. ≥140/90 mmHg		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Asma	Enfermedad crónica que se caracteriza por ataques recurrentes de disnea y sibilancias, que varían en severidad y frecuencia de una persona a otra.	Diagnosticada previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de GINA	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se caracteriza por un bloqueo persistente del flujo de aire.	Diagnosticada previamente o durante su estancia hospitalaria, según los lineamientos de GOLD	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no

VIH/ SIDA	Enfermedad infecciosa, causada por el virus de inmunodeficiencia humana, que se transmite por vía sexual, a través de la sangre o de la madre al feto.	Diagnóstico previo o durante estancia hospitalaria.	Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Ventilación mecánica invasiva	Estrategia terapéutica que consiste en remplazar o asistir mecánicamente la ventilación pulmonar espontánea cuando ésta es inexistente o ineficaz para la vida.		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
Días de Ventilación Mecánica	Tiempo en días requiriendo asistencia ventilatoria mecánica, registrado en el expediente clínico		Cuantitativa Discreta	1-x
SIRA	Síndrome respiratorio agudo caracterizado por aumento de la permeabilidad de la membrana aveolo-capilar, daño alveolar difuso y edema proteináceo pulmonar determinando su gravedad según índice de PaO ₂ /FiO ₂		Cualitativa nominal Dicotómica	1: sí 2: no
PaO₂/FiO₂	Es la relación entre la presión arterial de O ₂ (PaO ₂) y la fracción inspirada de O ₂ (FiO ₂), multiplicado por 100. Este índice mide el grado de	Leve PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 Moderado	CUALITATIVA Discreta	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 ≤ 200 ≤ 100.

	hipoxemia en unidades mmHg	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 Grave: PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100.		
--	----------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

Variables de Mortalidad				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Mortalidad a 30 días	Fallecimiento del paciente dentro de los primeros 30 días de estancia intrahospitalaria	Pérdida de las funciones vitales que preservan la vida	Cuantitativa Discreta	1 a 30 días
Días de estancia intrahospitalaria totales	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente al hospital hasta su egreso o defunción.	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Días de estancia en UCI	Tiempo transcurrido desde el ingreso del paciente a la unidad de terapia intensiva hasta el egreso o defunción de esta.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente a la unidad de terapia intensiva hasta el egreso o defunción ocurrida en UCI,	Cuantitativa Discreta	1-200 días
Días de estancia en Servicio Clínico	Tiempo transcurrido desde el ingreso a servicio clínico hasta su egreso o defunción.	Número de días transcurrido desde el ingreso del paciente a servicio clínico hasta egreso o defunción ocurrida en pabellones.	Cuantitativa Discreta	1-200 días

Variables de Identificación de coronavirus				
NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
PCR para coronavirus	Método de identificación molecular que amplifica un	Diagnostico final de acuerdo a los signos, síntomas y hallazgos de laboratorio	Cualitativa nominal	Positivo Negativo

	segmento de ADN del coronavirus			
--	---------------------------------	--	--	--

7. IMPLICACIONES ÉTICAS

El estudio no interfiere con el abordaje diagnóstico, ni terapéutico de los pacientes con diagnóstico de Infección por coronavirus. El estudio fue sometido para su evaluación y aprobado por el comité de bioética e investigación clínica del INER.

8. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reportaron un total de 63 PRC positivos coronavirus, 20 de los pacientes no contaban con expediente clínico en el INER. Se realizó el análisis descriptivo solo de 37 pacientes que contaban con un expediente físico y recibieron atención médica en el INER

8.1. Datos demográficos

Figura 8.1.1. Distribución por edad. La edad promedio fue de 47.8 años. La distribución por edades fue la siguiente: tres (5%) adolescentes, 9 (24%) adultos jóvenes, 19 (51%) adultos maduros y siete (19%) adultos mayores. (figura 1).

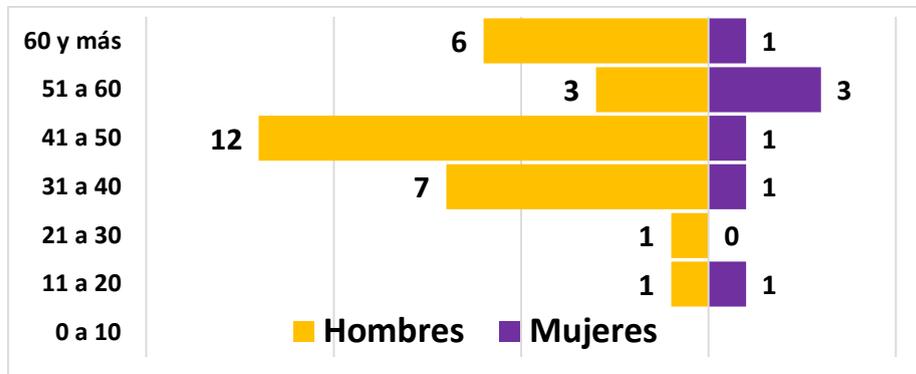


Figura 1. Edades de los pacientes con infección por HCoV

Figura 8.1.2. Distribución por género. De los 37 pacientes con diagnóstico de infección por Coronavirus, 30 corresponden al sexo masculino representando el 81% y 19% al sexo femenino. Razón de 4.2 hombres por cada mujer con diagnóstico de una infección por Coronavirus.

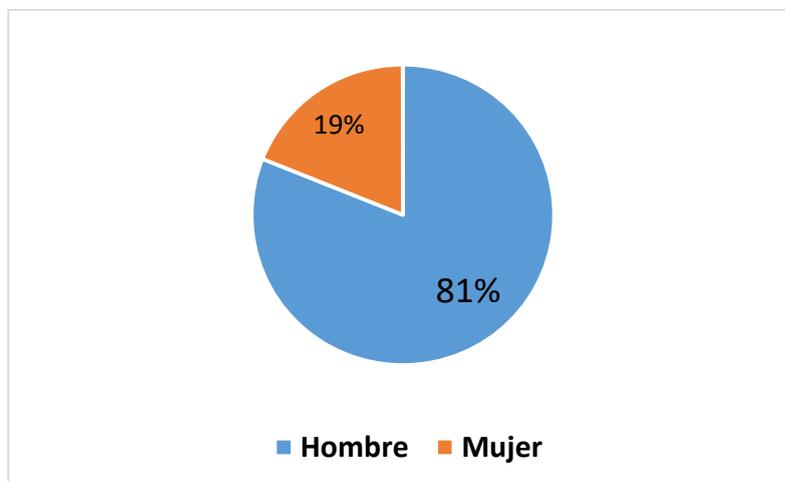


Figura 2. Datos demográficos de género

Figura 8.1.3. Serotipos de Coronavirus. Se detectaron infecciones por coronavirus en 37 pacientes, con 18 (50%) pacientes positivos para HCoV-OC43, 9 (25%) positivos para HCoV-NL63, 8 (22%) positivos para HCoV-229E y 1 (3%) positivos para HKU1 por RT-PCR.

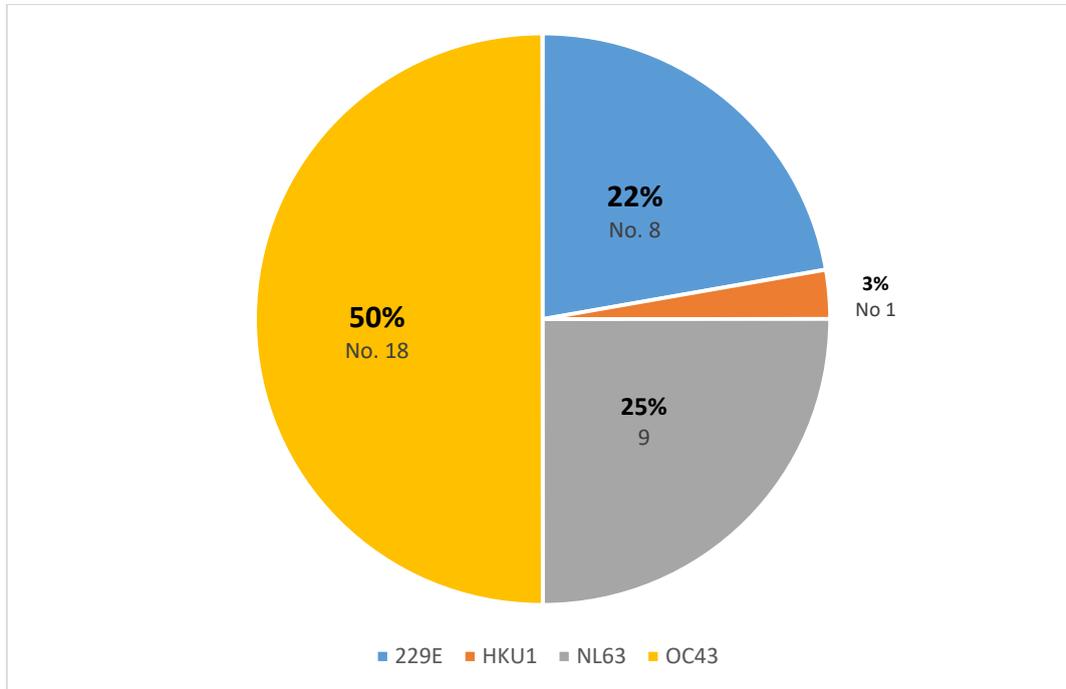
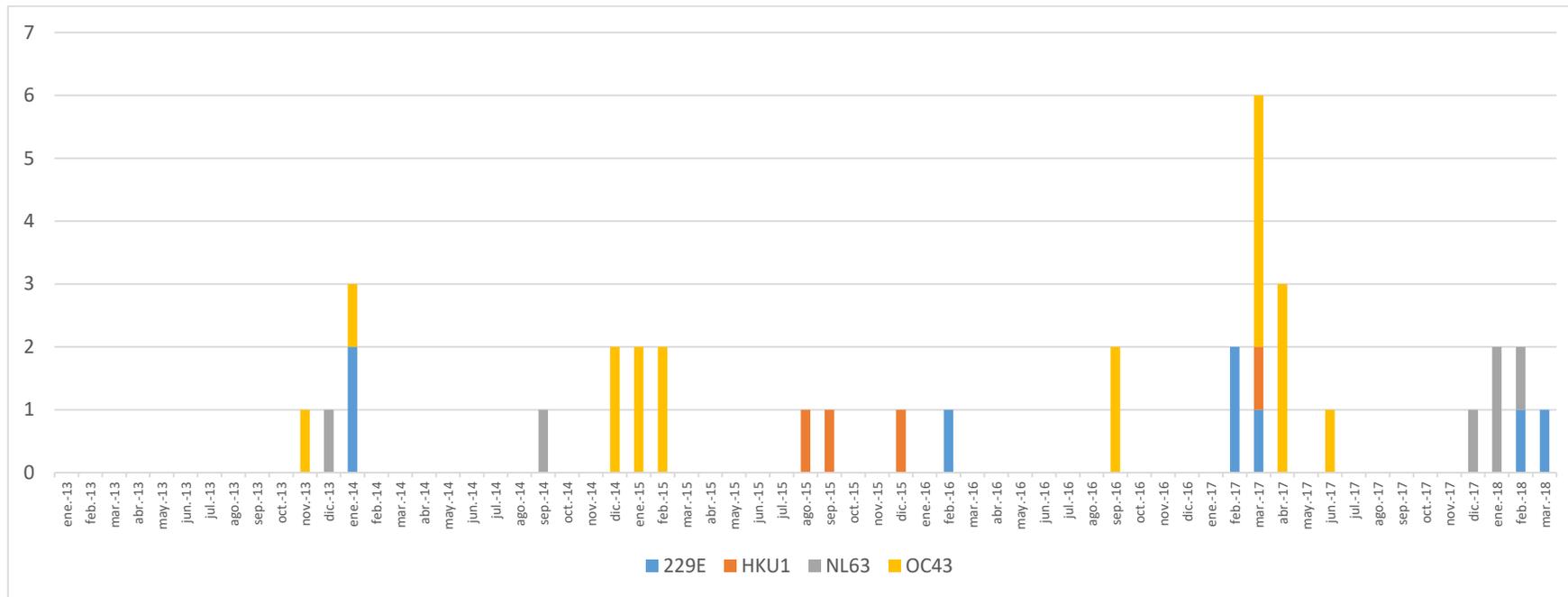
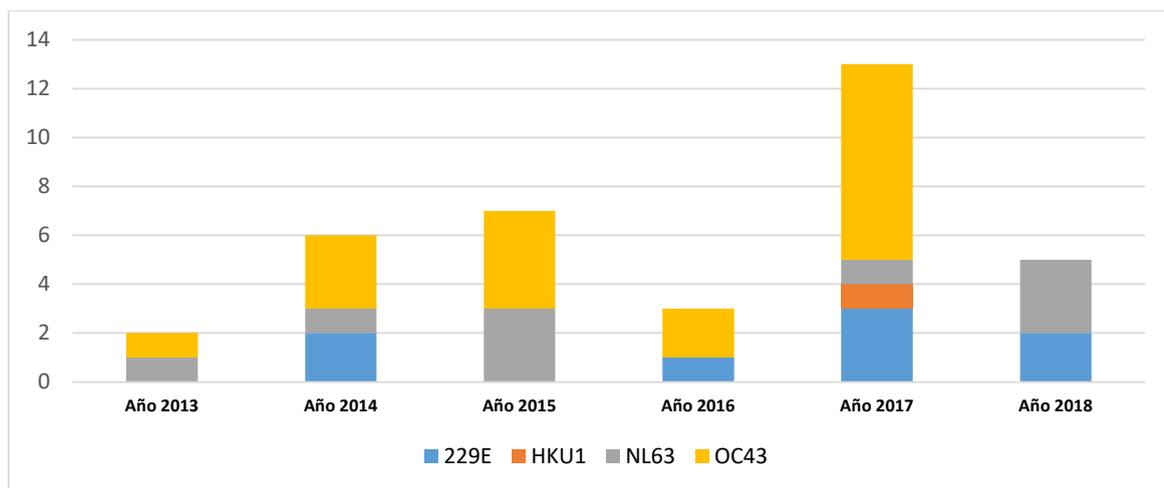


Figura 8.1.4 y 5. Estacionalidad. Se observó un mayor número de casos de infección por HCoV en el 2017. El 84% de las infecciones por HCoV se presentaron principalmente en los meses de otoño e invierno, mientras que solo 16% se produjeron en verano y primavera; dichas infecciones fueron causadas predominantemente por los serotipos HCoV-OC43.





8.2. Características clínicas y de laboratorio de pacientes con infecciones por los diferentes serotipos de HCoV.

Se encontró un mayor número de hombres con infección por todos los serotipos. La mediana de edad de las personas que presentaron una infección por los serotipo HCoV-NL63 y HKU1 tuvieron una mediana de edad, 40 y 42 años sin diferencia significativa comparada con los serotipos HCoV 229E y HCoV-OC43 (P=0.24).

El 39% de los pacientes ingresó por infección por coronavirus de vías respiratorias baja, siendo la neumonía la forma de manifestación más común. El serotipo HCoV 229E fue el más frecuente.

Las infecciones por coronavirus causaron exacerbación de asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un 33% de los pacientes incluidos en el estudio. Los serotipos más frecuentemente relacionados a exacerbación fueron HCoV-NL63 y HCoV 229E.

Se encontró que 76% de las personas con una infección por coronavirus tenían una comorbilidad, correspondiendo el 22% a hipertensión arterial sistémica. Asma fue la enfermedad pulmonar que más comúnmente se observó en los pacientes que tuvieron una infección por coronavirus correspondiendo al 19%.

El 35% de las personas incluidas en el estudio presentaban algún tipo de inmunosupresión, siendo el más frecuente la infección por VIH representado por el 31%. Los pacientes con infección por VIH tenían una media de Carga Viral de 53318,5 (DS \pm 895246) copias y de media de CD4 de 19,5 (DS \pm 137,5) cel/mm³.

Tabla 8.2.1. Comorbilidades de los pacientes según serotipo de coronavirus

	Total (n = 37)	HCoV 229E (n = 18)	HKU1 (n = 1)	HCoV-NL63 (n=9)	HCoV-OC43 (n =18)	P
Datos demográficos						
Hombre	81% (30/37)	75% (6/8)	100% (1/1)	89% (8/9)	83% (15/18)	
Mujer	19% (7/37)	25% (2/8)	0%	11% (1/9)	17% (3/18)	
Edad	46 años ±14,3	52,5 años ±9,2	40años	42 años ±9,7	50,1 años ±17.4	0.24
Tipo de infección						
Neumonía	39% (14/37)	50% (4/8)	0% (0/1)	33% (3/9)	39% (7/18)	
Exacerbación (Asma/EPOC)	33% (12/37)	38% (3/8)	0%	22% (2/9)	39% (7/18)	
Coinfección	28% (10/37)	12% (1/8)	100% (1/1)	44% (4/9)	22% (4/18)	
Comorbilidades						
Hipertensión arterial sistémica	22% (8/37)	13% (1/8)	0	0	39% (7/18)	
Diabetes mellitus tipo 2	6% (2/37)	0	0	11% (1/9)	6% (1/18)	
EPOC	6% (2/36)	0	0	0	11% (2/18)	
Asma	19% (7/37)	25% (2/8)	0	11% (1/9)	22% (4/18)	
Enfermedad pulmonar intersticial difusa	13% (2/37)	13% (1/8)	0	0	6% (1/18)	
Tabaquismo	33% (12/37)	50% (4/8)	100% (1/1)	0	39% (7/18)	
Exposición a biomasa	17% (6/37)	0	0	11% (1/9)	28% (5/18)	
Infección por VIH	31% (11/37)	25% (2/8)	0	56% (5/9)	22% (4/14)	

Los síntomas que más comúnmente se presentaron en los pacientes con infección por coronavirus fueron tos, expectoración y disnea, sin encontrar una diferencia con significancia estadística en los diferentes subtipos de coronavirus. La duración media de los síntomas previo a su consulta médica fue de 12.33 (± 6,97) días.

El 71% de pacientes presentaron saturación de O₂ por pulsoximetría menor del 90%. La mediana de saturación en los pacientes fue de 77.7% (DS ± 14,19%) al momento del ingreso

al servicio de urgencias. La mediana de saturación al momento de ingreso fue menor en paciente con una infección por HCoV 229E sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa (P=0.48)

Tabla 8.2.2. Sintomatología de pacientes según serotipo de coronavirus

	Total (n = 37)	HCoV 229E (n = 8)	HKU1 (n = 1)	HCoV-NL63 (n=9)	HCoV-OC43 (n =18)	P
SINTOMAS						
FIEBRE	69% (25/37)	63% (5/8)	0	100% (9/9)	63% (11/18)	0.92
CEFALEA	31% (11/37)	25% (2/8)	100% (1/1)	50% (3/6)	28% (5/18)	0.92
CONGESTIÓN NASAL	31% (11/37)	50% (4/8)	100% (1/1)	44% (4/9)	11% (2/18)	0.29
ODINOFAGÍA	17% (6/36)	0% (0/8)	100% (1/1)	17% (2/9)	17% (3/18)	0.49
DISNEA	75% (27/37)	50% (4/4)	100% (1/1)	100% (9/9)	72% (13/18)	0.33
TOS	81% (29/37)	75% (6/8)	100% (1/1)	100% (9/9)	72% (13/18)	0.77
EXPECTORACIÓN	81% (29/37)	75% (6/8)	100% (1/1)	100% (9/9)	72% (13/18)	0.81
MIALGIAS	25% (9/37)	38% (3/8)	0% (0/1)	0% (0/9)	33% (6/18)	0.93
ARTRALGIAS	17% (6/37)	28% (3/8)	0% (0/1)	11% (1/9)	11% (2/18)	0.12
DURACIÓN SÍNTOMAS	12,33 ± 6,97 días	14,00 ± 5,45 días	3 días	15 ± 8,24 días	10,78 ± 6,57 días	0.21
SIGNOS CLÍNICOS						
SATURACIÓN < 90%	71% (24/37)	88% (7/8)	100% (1/1)	88% (8/9)	50% (9/18)	0.06
SATURACIÓN INGRESO	77.7% ± 14,19	71.38% ±13.99	81%	76.89% ± 9,96	80.83% ± 16,04	0.48
SIBILANCIAS	31% (11/37)	13% (1/8)	0% (0/1)	22% (2/9)	44% (8/18)	0.88
ESTERTORES	61% (22/37)	63% (5/8)	100% (1/1)	67% (6/9)	56% (10/18)	0.68

Ningún paciente desarrollo un SIRA grave, pero el 58% presentó índice de presión parcial arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno entre 200 a 300 mmhg, predominantemente por el subtipo HCoV 229E. Los pacientes con una infección por el subtipo HCoV-NL63 tuvieron una media de PaFIO₂ de 211 ± 51,62; menor comparada con el resto pacientes que tuvieron una infección por otros subtipos, sin embargo, no hubo diferencia significativa al comparar la medias (p = 0.33)

La mediana de leucocitos séricos de todos los pacientes incluidos en el análisis fue de 10,11 ±5,10 encontrándose este valor en límites de referencia de normalidad según reporte de laboratorio. No se obtuvo diferencia significativa en el análisis de medias de otros estudios de laboratorio. La media de linfocitos de los pacientes con subtipo HCoV-OC43 fue de 0.94, sin diferencia estadísticamente significativa respecto a la infección por otros coronavirus.

Tabla 8.2.3. Hallazgos gasométricos y de laboratorio realizados los pacientes con infección por coronavirus

	Total (n = 37)	HCoV 229E (n = 8)	HKU1 (n = 1)	HCoV-NL63 (n=9)	HCoV-OC43 (n =18)	P
HALLAZGOS GASOMÉTRICOS						
Ph	7,41 ± 0.07	7.38 ± 0.9	7.4	7.46 ± 0.65	7.41 ± 0.06	0.32
PCO2	34,85 ± 21,09	34.83 ±16.43	33.1	29.3 ±9.31	37,73 ± 27,18	0.82
PO2	54,27 ± 13,53	52,10 ± 14,08	46	47,5 ±12.16	59,06 ± 13,09	0.16
HCO3	22,64 ± 6.87	21.22 ± 6,92	20,1	23.2 ± 3.69	23,17 ± 8,21	0.89
PaFIO2	226,00 ± 53,78	235,88 ± 59,78	219	211 ± 51,62	229,06 ± 55.37	0.33
PaFIO2 < 100	0	0	0	0	0	
PaFIO2 100-200	33% (12/37)	13% (1/8)	0	44% (4/9)	39% (7/18)	
PaFIO2 200-300	58% (21/37)	74% (6/8)	100% (1/1)	56% (5/9)	50% (9/19)	
PaFIO2 > 300	8% (3/37)	13% (1/8)	0		11% (2/18)	
ESTUDIOS DE LABORATORIO						
LEUCOCITOS	10,11 ± 5,10	12,73 0 ± 3,89	5,1	11,28 ± 6,76	8,63 0 ±4,26	0.16
NEUTROFILOS	8,07 ± 4,42	10,38 ± 3,98	3,6	8,33 ± 5,39	7,16 ± 4,07	0.28
LINFOCITOS	1,22 ± 1,14	1,08 ± 0,89	0.50	1,96 ± 1,79	0,94 ± 0.66	0.14
HEMOGLOBINA	13,62 ± 2,35	14,01 ± 1,97	15,9	13.30 ± 2.65	13,49 ± 2,45	0.72
PLAQUETAS	236388 ± 114251	201875 ± 51022	113000	305777 ±144242	223888 ± 108817	0.14
CREATININA	0.90 ± 0.34	1,25 ± 0,58	0.91	0.77 ± 0.22	0,86 ± 0,20	0.19
DHL	314 ± 168	318, 88 ± 191,15	223	370,56 ± 163,12	289,78 ± 167,40	0.65
CPK	132,97 ± 187,72	124,87 ± 72,10	201	370 ± 163	289,78 ± 167,40	0.85

Crosstab						
Count						
		subtipo				Total
		OC43	NL63	HKU1	229E	
VAR00008	1,00	3	3	1	2	9
	2,00	15	6	0	6	27
Total		18	9	1	8	36
		17%	33%	100%	25%	25%

Únicamente el 25% de pacientes requirió algún tipo de ventilación mecánica. Una proporción mayor de pacientes con infección por el serotipo HCoV-NL63 requirió de ventilación mecánica invasiva. La mediana de días con ventilación mecánica fue de 6,42 (DS ± 26.03) días. Los pacientes con infección por los subtipos HCoV-NL63 y con HCoV-OC43 requirieron un mayor número de días con VMI, sin embargo, la diferencia no tuvo significancia estadística (p = 0.9).

Los pacientes estuvieron en promedio 17,6 días. No se observa diferencia significativa sin embargo, los días de estancia hospitalaria de los pacientes con una infección causada por HCoV-OC43 requirieron un mayor número de días de estancia hospitalaria.

Se reportó una mortalidad menor al 10%. El 82% (34/37) se egresaron por mejoría clínica.

Tabla 8.2.4. Requerimiento de ventilación mecánica, estancia hospitalaria y mortalidad de los pacientes con infección por coronavirus

	Total (n = 37)	HCoV 229E (n = 8)	HKU1 (n = 1)	HCoV-NL63 (n=9)	HCoV-OC43 (n =18)	P
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA	25% (9/37)	25% (2/8)	100% (1/1)	33% (3/9)	17% (3/18)	
DÍAS CON VENTILACIÓN	6.42 ± 26,03	0.63 ± 1,18	2	6.56 ± 15, 42	9,17 ± 35,47	0.90
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	17,67 ± 24,71	15,50 ± 7,9	5	18,22 ±13.46	19,06 ± 33,65	0.98
MORTALIDAD	8% (3/37)	0%	0%	11% (1/9)	11% (2/18)	0.33

9. DISCUSIÓN

Varios estudios independientes de la etiología viral de las infecciones de vías respiratorias en diferentes países han confirmado la distribución global de los coronavirus humanos conocidos, por lo que describir las características epidemiológicas, clínicas e imagenológicas de las infecciones respiratorias causadas por los diferentes serotipos de coronavirus humanos en pacientes atendidos en un centro de referencia, como es el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, es de vital importancia ya que no se encuentran estudios sobre el comportamiento epidemiológico en este país.

Las tasas de prevalencia de estas infecciones son similares en diversos grupos de edad, en nuestro estudio la edad promedio fue de 47.8 años, siendo más prevalente en adultos maduros (51%) y adultos mayores (19%). Además se encontró predominio del sexo masculino (81%) a razón de 4.2 hombres por cada mujer con diagnóstico de una infección por coronavirus. La mediana de edad de las personas que presentaron una infección por los serotipo HCoV-NL63 y HKU1 tuvieron una mediana de edad, 40 y 42 años respectivamente sin diferencia significativa comparada con los serotipos HCoV 229E y HCoV-OC43 (P=0.24).

Estudios de seroprevalencia demostraron que la seropositividad para 229E y OC43 se incrementa rápidamente durante la primera infancia, de modo que a principios de la edad adulta el 90-100% de las personas son seropositivas. La prevalencia de cada serotipo varía según el país o localidad donde se haya realizado. En nuestro estudio se detectaron infecciones por coronavirus por RT-PCR en 37 pacientes, predominando serotipo HCoV-OC43 en 50%, HCoV-NL63 25%, HCoV-229E 22% y HCoV-HKU1 3%.

Aunque las infecciones ocurren durante todo el año, hay un pico durante el invierno y principios de la primavera para cada uno de los coronavirus. En Estados Unidos se han producido brotes de OC43y 229E en ciclos alternantes de 2-3 años. Coincidiendo con lo reportado en otros estudios, nuestros hallazgos evidencian que el 84% de las infecciones se presentaron en los meses de otoño e invierno, mientras que solo 16% se produjeron en verano y primavera; dichas infecciones fueron causadas predominantemente por los serotipos

HCoV-OC43. Hubo un mayor número de casos de infección por coronavirus en el 2017 sin presentar comportamiento cíclico alternante.

Las manifestaciones clínicas de las infecciones respiratorias por coronavirus son de severidad variable. Hasta el 50% de las infecciones respiratorias por OC43 y 229E pueden ser asintomáticas y hasta 15% corresponden a resfriados comunes, cuyos síntomas son indistinguibles de otros virus. Se ha descrito bronquiolitis y neumonía en adultos y niños inmunocompetentes e inmunodeprimidos, y se han relacionado con episodios de sibilancias en asmáticos aunque en menor frecuencia y gravedad que las causadas por rinovirus y virus sincitial respiratorio. Encontramos que el 39% de los pacientes ingresó por infección por coronavirus de vías respiratorias bajas, siendo la neumonía la forma de manifestación más común. El serotipo HCoV 229E fue el más frecuente. Además el 33% de los pacientes incluidos presentaron exacerbación de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, siendo los serotipos más frecuentemente relacionados HCoV-NL63 y HCoV 229E.

Se ha descrito que la enfermedad inicia con un periodo prodrómico de fiebre mayor a 38°C (60% de los casos), escalofríos, cefalea, astenia y mialgias, algunas veces diarrea (6-20%). Luego de 3 a 7 días comienzan los síntomas respiratorios con tos no productiva y disnea en diversos grados de severidad asociados a hipoxemia (11). En este estudio, los síntomas que más comúnmente se presentaron fueron tos, expectoración y disnea, sin encontrar una diferencia con significancia estadística en los diferentes subtipos de coronavirus. La duración media de los síntomas previo a su consulta médica fue de 12.33 (\pm 6,97) días que coincide con lo reportado en la literatura.

Los grados de hipoxemia reportados son variables y hasta 10-20% de los casos insuficiencia respiratoria asociada a neumonía atípica puede requerir ventilación mecánica (11). En nuestro estudio, el 71% de pacientes presentaron saturación de O₂ por pulsoximetría menor del 90%, con una mediana de 77.7% (DS \pm 14,19%) al momento del ingreso al servicio de urgencias. La mediana de saturación al momento de ingreso fue menor en paciente con una infección por HCoV 229 sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa (P=0.48)

En diversos estudios se evidencia que la severidad de la infección se asocia a comorbilidades principalmente en adultos mayores y se asocian a virus más virulentos como SARS-CoV y MERS-CoV; la obesidad, diabetes, falla renal, falla cardiaca y enfermedades crónicas severas se han asociado a mayor morbi-mortalidad. Encontramos que el 76% de las personas con una infección por coronavirus tenían una comorbilidad, correspondiendo el 22% a hipertensión arterial sistémica. Asma fue la enfermedad pulmonar más comúnmente asociada correspondiendo al 19%. El 31% de la población presentaba inmunosupresión por VIH. Tanto los cultivos como PCR múltiple han demostrado que los coronavirus producen coinfección junto con otros virus respiratorios, incluido el virus sincitial respiratorio, adenovirus, rinovirus o metapneumovirus humano. En nuestro estudio se encontró coronavirus en pacientes que debutaban con neumonía por P. jirovecci.

Ningún paciente desarrollo un SIRA grave, el 58% presentó índice de presión parcial arterial de oxígeno/ fracción inspirada de oxígeno entre 200 a 300 mmhg, predominantemente por el subtipo HCoV 229E. La infección por el subtipo HCoV-NL63 tuvieron una media de PaFIO₂ de 211 \pm 51,62, siendo menor comparada con el resto de serotipos pero sin ser estadísticamente significativo.

En estudios de laboratorio, en fases tempranas se puede encontrar linfopenia con recuento total leucocitaria normal o disminuida. En la fase de síntomas respiratorios, hasta 50% de casos desarrollan leucopenia y trombocitopenia (plaquetas entre 50,000 y 150,000/L). También se ha descrito elevación de los niveles de creatinin-fosfokinasa y de transaminasas hepáticas entre dos a seis veces del límite superior normal (11). Estos datos corresponden a lo encontrado en este estudio ya que la mediana de leucocitos séricos fue de $10,11 \pm 5,10$ k/UI, encontrándose este valor en límites de referencia de normalidad según reporte de laboratorio. No se obtuvo diferencia significativa en el análisis de medias de otros estudios de laboratorio. La media de linfocitos de los pacientes con subtipo HCoV-OC43 fue de 0.94, sin diferencia estadísticamente significativa respecto a la infección por otros coronavirus.

Únicamente el 25% de pacientes requirió algún tipo de ventilación mecánica, siendo mayor la proporción del serotipo HCoV-NL63; la mediana de días con ventilación mecánica fue de 6,42 (DS ± 26.03) días. Los pacientes con infección por los subtipos HCoV-NL63 y con HCoV-OC43 requirieron un mayor número de días con VMI, sin embargo, la diferencia no tuvo significancia estadística ($p = 0.9$).

La tasa de letalidad ha ido en incremento hasta llegar a una tasa global de 5.6%. La mortalidad global es de 9-12% (11). En nuestro estudio, la estancia hospitalaria fue de 17,6 días en promedio sin diferencia según serotipos y mortalidad menor al 10%.

10. CONCLUSIONES

10.1. De las características epidemiológicas, el sexo masculino es la característica que más predominó en las infecciones por coronavirus.

10.2. El serotipo de coronavirus que se detectó con mayor frecuencia fue HCoV-OC43.

10.3. La neumonía fue la forma de manifestación clínica más frecuente de los pacientes ingresados al Instituto de Enfermedades Respiratorias por infección por coronavirus.

10.4. El 76% de pacientes presentan comorbilidades, en este estudio más frecuentemente encontramos hipertensión arterial sistémica. Asma fue la enfermedad pulmonar más frecuentemente encontrada.

10.5. El tipo de inmunosupresión más frecuente fue la infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

10.6. El invierno es la temporalidad del año donde se registran más casos de infección por coronavirus.

10.7. El requerimiento de soporte ventilatorio y la mortalidad son bajas en infecciones por coronavirus.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McIntosh K, Perlman S. Coronavirus, incluido el coronavirus asociado a síndrome respiratorio agudo grave (SRAG). In: *Enfermedades Infecciosas; Principios y Práctica*. 7a. edición. España: Elsevier; 2012. p. 2196–203.
2. Jonsdottir HR, Dijkman R. Coronaviruses and the human airway: a universal system for virus-host interaction studies. *Virology Journal*; 2016;13(24):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-016-0479-5>
3. McIntosh BYK, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of ovel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci*. 1967;57:933–40.
4. Coleman CM, Frieman MB. Coronaviruses: Important Emerging Human Pathogens. *J Virol*. 2014;88(10):5209–12.
5. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and Clinical Presentations of the Four Human Years Using a Novel Multiplex Real-Time PCR Method. *J Clin Microbiol*. 48(8):2940–7.
6. Gorse GJ, Connor TZO, Hall SL, Vitale JN, Nichol KL. Human Coronavirus and Acute Respiratory Illness in Older Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Infect Dis*. 2009;199:847–57.
7. Walsh EE, Shin JH, Falsey AR. Clinical Impact of Human Coronaviruses 229E and OC43 Infection in Diverse Adult Populations. *J Infect Dis*. 2013;208:1634–42.
8. Nickbakhsh S, Thorburn F, Wissmann BVON, Menamin JMC. Extensive multiplex PCR diagnostics reveal new insights into the epidemiology of viral respiratory infections. *Epidemiol Infect*. 17:27–34.
9. Gagneur A, Vallet S, Talbot PJ, Picard B, Payan C, Sizun J. Outbreaks of human coronavirus in a paediatric and neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr*. 2008;167:1427–34.
10. Falsey AR, Mccann RM, Hall W, Criddle MM, Formica MA, Lpn DW, et al. The “Common Cold” in Frail Older Persons: Rhinovirus and Coronavirus in a Senior Daycare Center. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45:706–11.
11. Franco-paredes C, Kuri-morales P, C M, Alvarez-lucas C, Palacios-zavala E, Nava-frías M, et al. Síndrome agudo respiratorio severo: un panorama mundial de la epidemia. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2003;45(3):211–20. Available from: <http://www.insp.mx/salud/index/html>
12. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N Structural Proteins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Are Required for Efficient Assembly, Trafficking, and Release of Virus-Like Particles. *J Virol*. 2008;82(22):13183–90.
13. Anthony SJ, Johnson CK, Greig DJ, Kramer S, Che X, Wells H, et al. Global patterns in coronavirus diversity. *Virus Evol*. 2017;3(1):1–15.
14. de Haan C, Kuo L, Masters PS, Vennema H, Rottier PJM. Coronavirus Particle Assembly: Primary Structure Requirements of the Membrane Protein. *J Virol*. 1998;72(8):6838–50.
15. Yeager CL, Ashmun R, Williams R, Cardellichio C, Shapiro L, Look T, et al. Human aminopeptidase N is a receptor for human coronavirus 229E. *Nature*. 1992;357:420–2.
16. Hofmann H, Pirc K, Hoek L Van Der, Geier M, Berkhout B, Po S. Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor. *Proc Natl Acad Sci*. 102(22):7988–93.
17. Vlasak R, Luytjest W, Spaant W, Palese P. Human and bovine coronaviruses recognize sialic acid-containing receptors similar to those of influenza C viruses. *Proc Natl Acad Sci*. 1988;85(June):4526–9.
18. Bosch BJ, Smits S, Haagmans BL. Membrane ectopeptidases targeted by human coronaviruses. *Curr Opin Virol*. Netherlands: Elsevier; 2015. p. 55–60.
19. Yonat S-ADLAS, Lieberman AK-NRS and D. Respiratory Viruses in Adults With Community-Acquired Pneumonia. *Chest* [Internet]. The American College of Chest Physicians; 2010;138(4):811–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2717>
20. Galante OLFOAF. Coronavirus NL63-induced Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. Negev, Israel: American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine; 2016;193(1):1–2.
21. Kwak HJ, Park DW, Kim JE, Park MK, Koo GW, Park TS, et al. Prevalence and Risk Factors of Respiratory Viral Infections in Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Tohoku J Exp Med*. 440:131–9.
22. Garbino J, Inoubli S, Mossdorf E, Weber R, Tamm M, Soccia P, et al. Respiratory viruses in HIV-infected patients with suspected respiratory opportunistic infection. *AIDS*. 22(6):701–5.

23. Pene F, Merlat A, Rosenberg F, Cariou A, Lebon P. Coronavirus 229E – Related Pneumonia in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* 37:929–32.
24. Ogimi C, Waghmare AA, Kuypers JM, Xie H, Yeung CC, Leisenring WM, et al. Clinical Significance of Human Coronavirus in Bronchoalveolar Lavage Samples From Hematopoietic Cell Transplant Recipients and Patients With Hematologic Malignancies. *Clin Infect Dis.* 2017;64:1532–9.
25. Szczawinska-poplonyk A, Jonczyk-potoczna K, Breborowicz A. Fatal respiratory distress syndrome due to coronavirus infection in a child with severe combined immunodeficiency. *Influenza Other Respi Viruses.* 2012;7(5):634–6.
26. Graat JM, Schouten EG, Heijnen MA, Kok FJ, Pallast EGM, Greeff SC De, et al. A prospective , community-based study on virologic assessment among elderly people with and without symptoms of acute respiratory infection. *J Clin Epidemiol.* 2003;56:1218–23.
27. Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E, Le L, Nicholson KG, et al. General practice. *BMJ.* 315:1060–4.
28. Birch CJ, Clothier HJ, Seccull A, Tran T, Catton MC, Lambert SB, et al. Human coronavirus OC43 causes influenza-like illness in residents and staff of aged-care facilities in Melbourne , Australia. *Epidemiol Infect.* 2005;133:273–7.
29. Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, Guasparini R, Booth TF, Krajdén M, et al. An outbreak of human coronavirus OC43 infection and serological cross-reactivity with SARS coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17(6):330–6.
30. Zwaans WAR, Mallia P, Winden MEC Van, Rohde GGU. The relevance of respiratory viral infections in the exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease — A systematic review. *J Clin Virol [Internet]. Elsevier B.V.;* 2014;61(2):181–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.06.025>
31. Gerna G, Campanini G, Rovida F, Percivalle E, Sarasini A, Marchi A, et al. Genetic Variability of Human Coronavirus and Their Association With Lower Respiratory Tract Infections of Hospitalized Infants and Immunocompromised Patients. *J Med Virol.* 949:938–49.
32. Sizun J, Arbour N, Talbot PJ. Comparison of immunofluorescence with monoclonal antibodies and RT-PCR for the detection of human coronaviruses 229E and OC43 in cell culture. *J Virol Methods.* 1998;72:145–52.
33. Keyaerts E, Li S, Vijgen L, Rysman E, Verbeeck J, Ranst M Van, et al. Antiviral Activity of Chloroquine against Human Coronavirus OC43 Infection in Newborn Mice □. Antimicrob Agents Chemother. 53(8):3416–21.
34. Kono M, Tatsumi K, Imai AM, Saito K, Kuriyama T, Shirasawa H. Inhibition of human coronavirus 229E infection in human epithelial lung cells (L132) by chloroquine : Involvement of p38 MAPK and ERK. *Antiviral Res.* 2008;77:150–2.
35. Keyaerts E, Vijgen L, Maes P, Neyts J, Ranst M Van. In vitro inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;323:264–8.
36. Wood A, Payne D. The action of three antiseptics / disinfectants against enveloped and non-enveloped viruses. *J Hosp Infect.* 1998;38:283–95.

12. ANEXOS

HOJA RECOLECCIÓN DE DATOS Lusvi Ludgardiz Erazo Perez/ Eduardo Becerril Vargas

Datos generales

México DF

Fecha (día/mes/año)

		/		/					
--	--	---	--	---	--	--	--	--	--

Nombres

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Apellido Paterno

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Apellido Materno

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

No. de expediente

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Datos demográficos

Sexo <input type="checkbox"/> 1). Hombre <input type="checkbox"/> 2). Mujer Edad (años cumplidos) _____ Fecha de Nacimiento (día / mes / año) <table border="1"> <tr> <td></td><td></td><td>/</td><td></td><td>/</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			/		/						Lugar de Nacimiento _____ <input type="checkbox"/> 1). Urbana <input type="checkbox"/> 2). Rural Lugar de Residencia _____ <input type="checkbox"/> 1). Urbana <input type="checkbox"/> 2). Rural	Estado civil <input type="checkbox"/> 1). Soltero <input type="checkbox"/> 2). Casado <input type="checkbox"/> 3). Viudo <input type="checkbox"/> 4). Divorciado <input type="checkbox"/> 5). Unión libre
		/		/								
Ocupación <input type="checkbox"/> 1). Campesino <input type="checkbox"/> 2). Mineros <input type="checkbox"/> 3). Espeleólogo <input type="checkbox"/> 4). Antropólogos <input type="checkbox"/> 5). Biólogos <input type="checkbox"/> 6). Recolectores de guano <input type="checkbox"/> 7). Granjeros <input type="checkbox"/> 6). Otra _____	Viajes recientes <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Visitas a grutas o cavernas <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Estado de la república que visitó _____	Hacinamiento <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Zoonosis <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No tipo: _____										

Diagnóstico de ingreso 1. _____ 2. _____ 3. _____	Diagnóstico de egreso 1. _____ 2. _____ 3. _____
----------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------

Fecha de ingreso urgencias: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Día Mes Año Días de estancia en urgencias <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días	Fecha de ingreso Pabellón: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Día Mes Año Pabellón: _____ Cama: _____ Días de estancia en pabellón <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días	Fecha de ingreso UCI: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Día Mes Año UCI: _____ Cama: _____ Días de estancia en UCI <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

COMORBILIDADES

Diabetes mellitus <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 3) No sabe Tx de DM <input type="checkbox"/> 1) Si, sin tratamiento <input type="checkbox"/> 2) Si, con tratamiento oral y sin insulina	HTA <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 3) No sabe <input type="checkbox"/> 1) HAS sin control <input type="checkbox"/> 2) HAS controlada Tiempo de evolución desde el Dx por un médico: _____	Trasplante órganos sólido Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tipo de injerto TDVR Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> TDC Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tiempo de Trasplante _____ años Tratamiento inmunosupresor: 1. _____ 2. _____ 3. _____
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Hipercolesterolemia <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 3) No sabe <input type="checkbox"/> 1) Si, sin tratamiento <input type="checkbox"/> 2) Si, con tratamiento Tiempo de evolución desde el diagnóstico por un médico _____ años	VIH Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> -Tiempo de diagnóstico _____ -Tratamiento _____ CD4+ _____ CV _____	EPOC <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 3) No sabe -Tiempo de diagnóstico _____ -Tratamiento _____ Patologías (otras): _____ Tiempo de diagnóstico _____ Tratamiento _____
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

SINTOMAS			
NUMERO DE DÍAS DE HABER INICIADO			
Disnea	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No	Artralgias	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No
Tos seca	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No	Fiebre >38.3°C	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No
Tos productiva	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No	Malestar general	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No
Expectoración	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No	Dolor torácico	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No
Hemoptisis	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No	Diaforesis	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No
Rinorrea/congestion nasal	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No	Perdida ponderal	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No
Mialgias	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No		

EXPLORACIÓN FÍSICA	
Rash cutáneo <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Respiración paradójica <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Cianosis <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Faringe hiperémica <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Desaturación por pulsoximetría <90% <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Otros: _____	Sibilancias <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Estertores <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Disminución de ruidos respiratorios <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Aumento de vibraciones <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Adenopatías <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No

VM

Fecha intubación: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Día Mes Año	Días con VM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> días	Fecha de retiro de VM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Día Mes Año	Otro: VMNI () PNAF () Duración: _____
INDICE DE OXIGENACIÓN (SIRA)	Leve PaO2/FiO2 >200 Moderada PaO2/FiO2 >100 <200 Grave PaO2/FiO2 <100	<input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No	

PCR CORONAVIRUS Fecha: _____ Folio: _____ Tipo de muestra: <input type="checkbox"/> Expectoración <input type="checkbox"/> Aspirado <input type="checkbox"/> LBA <input type="checkbox"/> Sangre <input type="checkbox"/> Exudado Nasofaríngeo <input type="checkbox"/> Otro Aislamiento	Identificación de otro microorganismo por serología <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No <input type="checkbox"/> 1) Positivo <input type="checkbox"/> 2) Negativo Fecha de muestra: _____ Títulos: _____	Identificación de otro microorganismo por histopatología/tinciones: <input type="checkbox"/> 1) Si <input type="checkbox"/> 2) No Fecha de muestra: _____ Resultado: _____
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

PATRONES RADIOLÓGICOS POR TOMOGRAFÍA	
<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> 1 Cavidad única <input type="checkbox"/> 2 Múltiples cavidades <input type="checkbox"/> 3 Lesión nodular única <input type="checkbox"/> 4 Múltiples lesiones nodulares <input type="checkbox"/> 5 Patrón micronodular "miliar" <input type="checkbox"/> 6 Consolidación con broncograma <input type="checkbox"/> 7 Atelectasia <input type="checkbox"/> 8 Infiltrado alveolar	<input type="checkbox"/> 9 Derrame pleural lateralidad: <input type="checkbox"/> 10 Incremento relación aorto-pulmonar <input type="checkbox"/> 11 Panal de abeja distribución: <input type="checkbox"/> 12 Enfisema tipo: <input type="checkbox"/> 13 Patrón intersticial NINE () FPI () otro: <input type="checkbox"/> 14 Engrosamiento pleural <input type="checkbox"/> 15 Calcificación <input type="checkbox"/> 16 Vidrio deslustrado

Datos de laboratorio

<p>INGRESO Hemoglobina [][] [.][] g/dL Hematocrito [][] [.][] % Leucocitos totales Neutrófilos Linfocitos Eosinófilos Monocitos Plaquetas Creatinina [][] [.][] mg/dL Colesterol [][] [.][] mg/dL Glucosa mg/dL SODIO [][] [] POTASIO [] CLORO [] Proteínas totales [][] [.][] mg/dL Albúmina [][] [.][] mg/dL Globulina [][] [.][] mg/dL Rel. Alb/Glob Bilirrubina total [][] [.][] mg/dL Bilirrubina directa [][] [.][] [] mg/dL Bilirrubina indirecta [][] [.][] [] mg/dL Transaminasa oxalacética (AST, TGO) [][] [.][] U/L Transaminasa piruvica (ALT, TGP) [][] [.][] U/L CPK total [][] [.][] U/L Deshidrogenasa láctica [][] [.][] U/L Procalcitonina [][] [.][]</p>	
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

TRATAMIENTO		
OSELTAMIVIR []1) Si []2) No Número de días _____ Dosis acumulada _____	ANTIBIÓTICOS []1) Si []2) No :	
PRONÓSTICO		
Egreso por mejoría []1) Si []2) No	Días de Estancia hospitalaria _____	Seguimiento en consulta externa []1) Si []2) No
		Sobrevida a los 6 meses []1) Si []2) No
Egreso por defunción: []1) Si []2) No	Fecha de defunción _ _ _ _ _	Mortalidad a los 30 días []1) Si []2) No Días _____.
Nombre, y firma de quien llena este formulario		