

Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“ISMAEL COSIO VILLEGAS”

**CORRELATO DE LA FUNCIÓN NASAL CON SÍNTOMAS NASOSINUSALES EN PACIENTES
RECUPERADOS DE COVID-19**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA

Dra. Mara Noemí Guzmán Martínez

TUTOR

Mtra. Angélica Margarita Portillo Vásquez

ASESORES

Dr. Armando Roberto Castorena Maldonado

Dr. Marcos Alejandro Jiménez Chobillon



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

INDICE

Antecedentes

Pregunta de investigación

Justificación

Hipótesis

Objetivos

Diseño del estudio

Material y métodos

Consideraciones éticas

Resultados

Discusión

Conclusiones

Anexo

Bibliografía

ANTECEDENTES

1.1 CONTINGENCIA SANITARIA GLOBAL

A finales del año 2019 se comenzaron a reportar casos de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) asociada a infección por coronavirus (SARS Cov2) en Wuhan, China con el primer caso reportado en el mes de diciembre, expandiéndose a nivel mundial, por lo que es declarado de manera oficial como emergencia sanitaria por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020.(1) La presentación clínica de COVID-19, por sus siglas en inglés, abarca un espectro desde ausencia de síntomas hasta SIRA que puede conllevar a la muerte del individuo si no es atendida de manera oportuna, dentro de las manifestaciones clínicas se encuentra: fiebre, tos no productiva, mialgia, artralgia, diarrea, cefalea y disnea como síntomas generales, así mismo la hiposmia/anosmia, disgeusia, obstrucción nasal y rinorrea se asocian a dicha enfermedad(2)(3), con una prevalencia de hasta el 85.6%. Convirtiéndose en una necesidad la investigación de los síntomas principales para la sospecha de la enfermedad con la finalidad de detección temprana e implementación de medidas preventivas. Dentro de los estudios epidemiológicos analizados se encontró que la disfunción olfatoria y/o gustativa, especialmente hiposmia/anosmia como síntoma cardinal de la COVID-19, como principales síntomas nasosinuales, con menor incidencia se reporta además obstrucción nasal, rinorrea, faringodinia, descarga retronasal, dolor facial, otalgia, disfagia y disfonía(2)(4)(5)(1)(6)(7).

Dentro de los factores predisponentes para presentar disfunción olfatoria secundaria a infección por SARS CoV2, se observa asociación con edad avanzada, diabetes mellitus y en algunas series se reporta predominio del género femenino.(8)(2)(9). Así mismo la disfunción olfatoria se ha observado en su mayoría en pacientes con enfermedad leve a moderada en algunos casos como primer síntoma de la infección lo que ha permitido llevar a cabo estrategias de aislamiento oportuno para evitar el contagio e incluso como factor pronóstico.(3)(5)(1)(10)(11)(12)(13)(14)

1.1.1 COVID-19 en México

Los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 en México se notificaron a fines de febrero 2020; desde entonces, el número de casos de COVID-19 ha ido aumentando de forma constante, y la mayoría de los casos mortales se han asociado a la presencia de comorbilidad, en particular, cardiometabólicas. Una alta prevalencia representa un desafío durante la epidemia de COVID-19; un número elevado de pacientes con infección por SARS-CoV-2 tiene una enfermedad preexistente, como obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica o cáncer.

Para mayo 2020 un total de 177 133 sujetos habían sido tratados inicialmente como casos sospechosos de COVID-19. Entre ellos, 51 633 fueron confirmados como positivos y 98 567 resultaron negativos para la infección por SARS-CoV-2; así mismo 26 933 casos en estudio. Entre los casos confirmados, se notificaron 5332 muertes (10,33%), 2009 muertes notificadas como casos negativos de SARS-CoV-2 (2,04%) y 656 muertes sospechosas, casos no confirmados (2,44%). En comparación con los casos negativos de SARS-CoV-2, los casos confirmados eran adultos mayores, predominio masculino (relación 1,37: 1), tenían tasas más altas de hospitalización y mostraban una mayor prevalencia de diabetes, hipertensión y obesidad.(15)

1.2 CORONAVIRUS

Los coronavirus (CoV) son una familia muy diversa de virus de ARN monocatenario de sentido positivo con envoltura. Infectan a los seres humanos, a otros mamíferos y especies de aves, incluidos el ganado y los animales de compañía. Los coronavirus humanos, como el HCoV-229E y el HCoV-OC43, circulan en la población y, junto con los más recientemente identificados HCoV-NL63 y HCoV-HKU1, causan infecciones respiratorias estacionales, generalmente leves asociadas con síntomas del 'resfriado común'. Sin embargo, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el SARS-CoV-2, que han surgido en la población humana durante los últimos 20 años, son altamente patógenos. Al infectar las células del epitelio bronquial, los neumocitos y las células del tracto respiratorio superior en humanos éstas infecciones pueden convertirse en patologías respiratorias graves, potencialmente mortales con secuelas pulmonares para las que no existe un tratamiento profiláctico o terapéutico específico hasta éste momento.(16)

El virus de SARS-CoV2 expresa en su membrana la proteína glicosilada en espiga (S), de superficie que se une a la célula huésped a través de la unión con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2); ésta proteína, compuesta por un homotrímero contiene dos subunidades 1 y 2 ubicadas en la cabeza y tallo, respectivamente (s1 y s2); La primera contiene el sitio de unión en el receptor de la célula huésped, mientras que s2 contiene el dominio transmembrana que se requiere para la fusión viral con la membrana celular previo a la se disociación de las subunidades con lo que sufre una transformación conformacional que lo permite. Un mecanismo alternativo de activación de la proteína S posterior a la unión con la ECA2 es mediante endocitosis y escisión de la cathepsina L cisteín proteasa dependiente de pH. Además del receptor de la ECA2, se requiere de proteasas en la superficie celular, específicamente la serina proteasa de la superficie celular transmembrana (TMPRSS2) por sus siglas en inglés; ambos expresados en altas concentraciones en la superficie de las células ciliadas y caliciformes del epitelio respiratorio en la cavidad nasal de manera decreciente con respecto a las células bronquiales y pulmonares. A diferencia del ECA2, el TMPRSS2 tiene poca expresión en la mucosa nasal, comparado con otras regiones del tracto respiratorio, lo que explica que no sólo la nariz sea la puerta de entrada del virus hacia los pulmones, también funge como reservorio para la diseminación viral.(17)

La liberación del genoma del coronavirus en el citoplasma de la célula huésped al ingresar marca el inicio de un programa complejo de expresión génica viral, que está altamente regulado en el espacio y el tiempo.(16)

1.3 DISFUNCIÓN OLFATORIA

Existen 2 teorías con respecto a la disfunción olfatoria en la infección por SARS CoV-2, en primera instancia la inflamación local del epitelio olfatorio con predominio en las células de soporte que son indispensables para la movilización y detección de odorantes; así como la infección directa de las neuronas olfatorias neurosensoriales en experimentos animales, que muestran el neurotropismo del virus.(18)(19)(20)(21)

1.4 INFECCIÓN POR SARS COV2 EN LA MUCOSA NASAL

Trabajos recientes sugieren que la infección y replicación viral ocurre en la región apical del epitelio olfatorio, más que de manera directa a las neuronas olfatorias, teniendo un impacto en la función de detección a los odorantes por éstas últimas de manera indirecta.(17). Un modelo animal reciente demuestra que la instilación de SARS CoV2 en hamsters resulta en una destrucción

transitoria del epitelio olfatorio, provocado por el daño tisular severo tras la infección de células de soporte, más no de las neuronas olfatorias, observándose pérdida ciliar importante lo que demuestra que a pesar de no ser las células huésped de la infección, sufren un daño severo, acompañado de infiltración de células del sistema inmunológico. Éstos resultados apoyan un mecanismo del SARS-CoV-2 induciendo anosmia por invasión inicial de las células de soporte y otras células no neuronales esenciales para la función de las neuronas olfatorias, con reclutamiento adicional de células inflamatorias que contribuyen al daño del epitelio olfatorio, con una desorganización y posterior destrucción en masa de dicho epitelio, donde a los 14 días post-infección se observa un engrosamiento del epitelio olfatorio hasta en un 50% con algunos cilios funcionales. Ésta hipótesis es consistente con la elevación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) del epitelio olfatorio de pacientes con COVID-19. Donde además no se observó presencia del virus en tejido cerebral, en especial el bulbo olfatorio, donde se proyectan las neuronas olfatorias hacia la corteza piriforme.(17)(19)

Por otra parte, en algunos estudios, el virus infecta directamente las neuronas olfatorias de manera similar a otros coronavirus. Según este modelo, se espera un daño directo al tracto sensorial olfatorio, con cambios estructurales en el bulbo olfatorio y sus vías. Estudios de investigación recientes demostraron que ECA2 se expresa también en el epitelio olfatorio, pero no en las neuronas olfatorias. Estos receptores son el objetivo del SARS-CoV2, lo que podría explicar la obstrucción de las hendiduras olfatorias, como efecto del edema de la mucosa como resultado de la interacción entre el SARS-CoV2 y la proteína ECA2, el primer mecanismo de la disfunción olfatoria, evitando que las moléculas odorantes lleguen al sitio donde serán reconocidos. En éste estudio se encontró una obstrucción completa de la hendidura olfatoria en el 95% de los pacientes con infección por SARS-CoV2. (20)

1.5 OBSTRUCCIÓN NASAL

En la respiración nasal normal, el aire pasa a través del ostium externo hacia el vestíbulo y sigue un curso corriente arriba. Después de pasar por la parte más estrecha de la nariz, la "válvula nasal", ésta corriente sigue un curso horizontal, luego golpea la cabeza del cornete inferior y se dirige hacia la coana para pasar a la nasofaringe. La velocidad del aire durante la inspiración mide aproximadamente 2 a 3 m / s en la fosa nasal, 12 a 18 m / s en la válvula y 2 a 4 m / s en la cavidad nasal. A medida que la corriente de aire sale de la válvula y entra en la cavidad nasal, el flujo de aire laminar se vuelve más turbulento debido al aumento del área de la sección transversal. La turbulencia es una condición previa para el intercambio entre el aire que fluye y la mucosa, importante para la humidificación, calentamiento, limpieza, filtrado del aire, así como para el olfato.

La obstrucción nasal es un síntoma y no un diagnóstico. La evaluación de la obstrucción nasal tiene medidas tanto objetivas como subjetivas. La permeabilidad nasal se puede cuantificar objetivamente basándose en la anatomía de la cavidad nasal o la fisiología a través del flujo aéreo nasal. La sensación subjetiva de obstrucción depende de factores adicionales como receptores de presión, receptores térmicos, receptores de dolor, secreciones y otros. Por lo tanto, la etiología de la obstrucción es multifactorial, por lo que deberá siempre considerarse la cuestión fisiológica y anatómica. (22)

1.5.1 Causas anatómicas

La válvula nasal se describe como la porción más estrecha de la vía aérea humana. Anatómicamente dividida en interna y externa, la primera con límites anatómicos medial: el dorso

nasal septal, lateral: porción interna del borde caudal del cartílago lateral superior, posterior: cabeza de cornete inferior. El ángulo formado por el septum y el cartílago lateral superior es de 10-15° en la nariz leptorrina en comparación con la platirrina que es un tanto más ancha, cuenta con una superficie transversa de 40 a 60 mm², contribuyendo a 2/3 de la resistencia, por lo tanto un colapso o estenosis en ésta área en una de las causas más frecuentes de obstrucción nasal.

Los límites de la válvula nasal externa, también conocido como vestíbulo nasal incluye el borde caudal de la crura lateral que pertenece al cartílago lateral inferior, el tejido fibroconectivo alar y el septum membranoso, siendo el primer componente del resistor nasal donde un flujo de 30L/min durante la inspiración ocurrirá un colapso de ésta área. Es de relevancia diferenciar entre la válvula nasal propiamente dicha y el área valvular que se extiende de manera posterior a la apertura piriforme ósea y de manera inferior al piso nasal. En la inspiración el flujo de aire que pasa a través de la válvula nasal a alta velocidad disminuye la presión intraluminal teniendo como efecto el colapso del cartílago lateral superior. Debido a la resiliencia de los cartílagos laterales durante la inspiración forzada se previene dicho colapso tanto en la válvula nasal interna como externa, donde también participa el musculo dilatador nasal en la inspiración, dónde la presión positiva es la fuerza que dilata el vestíbulo durante la espiración. Es por éste motivo que una deflexión en el septum nasal puede tener efectos exponenciales en el flujo nasal, y, por ende influir en la obstrucción nasal, por ende, es más probable que una desviación septal anterior provoque sintomatología, a diferencia de otra más posterior; otro factor observado es la prolongación de tiempo en el aclaramiento mucociliar, La parálisis facial afecta la función del musculo dilatador nasal, así como el envejecimiento debilita el tejido fibroalveolar de la pared lateral nasal favoreciendo el colapso de la válvula nasal durante la inspiración. (22)

La concha bulosa del cornete medio es la causa etiológica del síndrome obstructivo de meato medio caracterizado por cefalea, dificultad para respirar a través de la nariz y anosmia. La contribución de una desviación septal o concha bulosa dependerá de varios factores incluyendo el grado de compromiso anatómico y las comorbilidades inflamatorias. Los pacientes con obstrucciones anatómicas fijas pueden experimentar síntomas intermitentes debido al ciclo nasal y otros fenómenos autonómicos, debido a las fluctuaciones en el área nasal transversa. La resistencia nasal también se ve afectada por el esfuerzo físico, disminuyéndola por estimulación simpática y redistribución sanguínea cardiaca, pulmonar y musculatura periférica, en concordancia con la ley de ohm que determina que el decremento de la resistencia de la vía aérea nasal requiere menor trabajo para producir la misma cantidad de flujo, razón por la que dicho factor puede mejorar la sintomatología obstructiva.

1.5.2 Inflamación nasosinusal

La rinitis hace referencia a un grupo heterogéneo de desórdenes nasales caracterizados por sintomatología como: prurito nasal, rinorrea y congestión nasal; dividida en 2 grandes grupos, existe la rinitis alérgica; condición alérgica más común a nivel mundial y la congestión nasal es el síntoma más problemático, la respuesta temprana se caracteriza por degranulación de mastocitos y liberación de histamina y proteasas, causando vasodilatación y estimulación glandular; la respuesta tardía incluye efectos mediados por citosinas con activación de eosinófilos, y activación de células TH2.(23); por lo tanto éstos pacientes son más sensibles a los cambios en el área transversa nasal, la posición supina incrementa la resistencia nasal y disminuye al elevar la cabeza, debido a la reactividad de la mucosa secundaria a los cambios locales del flujo sanguíneo venoso por la compresión venosa cervical o cambios en la presión hidrostática; así como el incremento en la actividad del sistema autónomo central y los reflejos nasales asociados a la información sensorial autónoma. En el decúbito lateral el cornete inferior dependiente se congestiona y el superior sufre vasoconstricción. La duración y persistencia de la inflamación

crónica puede condicionar un agravamiento progresivo en el flujo aéreo nasal (22). La rinitis no alérgica engloba varias formas incluyendo la vasomotora, medicamentosa, infecciosa, hormonal, atrófica y secundaria a patologías sistémicas.

La obstrucción nasal es el síntoma cardinal de la sinusitis debido a la presencia de edema en la mucosa, secreción purulenta y/o poliposis nasal. El impacto en el flujo aéreo nasal está determinado por 3 condiciones: bloqueo anatómico del flujo normal, alteración en el transporte mucociliar y anomalías en los receptores del flujo aéreo nasal.(23)

1.5.3 Medicamentos y hormonas

El uso de aminas simpaticomiméticas como la efedrina y fenilefrina y los derivados imidazolinicos como la oximetazolina y xilometazolina son causa del desarrollo de rinitis medicamentosa con rebote de la congestión nasal que ocurre posterior a su uso por 5 a días posterior a su uso, ya que causa destrucción y pérdida de las células ciliadas epiteliales dejando como consecuencia edema intersticial como consecuencia del incremento en la permeabilidad vascular y decremento del aclaramiento mucociliar. Se han reportado además algunos medicamentos que incrementan la sensación de obstrucción nasal como los antihipertensivos, antidepresivos y antipsicóticos como causa de congestión nasal.(22)

El hipotiroidismo provoca incremento de las secreciones nasales y contribuye a la congestión nasal como efecto secundario de la dilatación vascular, causando rinitis hipotiroidea en un 40-60% de los pacientes en éste estado.(22)

La rinopatía gravídica ocurre del 5-32% de las mujeres embarazadas y es más prevalente en el primer trimestre, secundario a la combinación de factores como el incremento de volumen intersticial secundario a la presencia de estrógeno en la mucosa nasal incrementando la vascularidad y el edema en la mucosa. El estrógeno y la progesterona de manera indirecta provocan un cambio en la concentración de neurotransmisores como la sustancia P y el óxido nítrico y sus receptores. Existe además activación de la actividad parasimpática que incrementa la secreción glandular y congestión vascular que contribuyen a la sintomatología obstructiva.(22)

1.5.4 Trauma nasal

Debido a trauma por accidente o quirúrgica y sus complicaciones como perforación septal, sinequias, estenosis y síndrome de nariz vacía, éste último como consecuencia de la resección parcial o total de los cornetes inferior y medio, condicionará alteración o de bloqueo de flujo nasal, inducción inflamatoria y alteración en la sensación de flujo aéreo nasal.(22)

1.5.5 Neoplásica

La obstrucción nasal es el síntoma principal en tumoraciones de nariz y senos paranasales independientemente de la etiología, generalmente asociado con otros síntomas como epistaxis unilateral, anosmia, dolor facial o disestesias. La neoplasia maligna más frecuente es el carcinoma escamoso, mientras que la más común benigna es el osteoma. (22)

1.5.6 Enfermedades sistémicas

Enfermedades granulomatosis, infecciosas o autoinmunes como la granulomatosis con poliangítis, sarcoidosis, policondritis recidivante, tuberculosis, micobacteriosis, escleroma respiratorio y rinosporidiosis, entre otras, se pueden manifestar como lesiones nasales, friabilidad de la mucosa,

costras y obstrucción nasal, teniendo en consideración el abuso de cocaína o el linfoma extranodal de células T/NK, puesto que las manifestaciones pueden ser similares. (22)

1.5.7 Obstrucción nasal y COVID 19

La obstrucción nasal tiene una prevalencia reportada de 1.6%- 63.8% en algunas series(4)(14) observándose además, junto con la disnea como factor de riesgo para persistencia de sintomatología en pacientes recuperados de COVID-19. (9)

1.6 MEDICIÓN OBJETIVA DE OBSTRUCCIÓN NASAL

En la actualidad existen 3 formas objetivas de medir la obstrucción nasal: Pico nasal de flujo inspiratorio, rinometría acústica y rinomanometría.

El **pico nasal de flujo inspiratorio** es una prueba no invasiva, sencilla que mide la permeabilidad nasal de manera fisiológica reportada en litros por minuto durante una inspiración nasal forzada máxima, con la desventaja de susceptibilidad alta en variabilidad debido al esfuerzo, cooperación requerida para realizarse, incremento del flujo turbulento generado, afección de resultado con morbilidad concomitante de la vía aérea y falta de naturalidad con la respiración que conlleva un volumen tidal menor. A pesar de dichos pormenores la prueba ha demostrado concordancia y reproducibilidad cuando es comparado con otras mediciones objetivas de obstrucción nasal.

La **rinometría acústica** consiste en la medición no invasiva de la geometría nasal a través de un impulso acústico a lo largo de la fosa nasal, obteniéndose el área transversal de puntos determinados como la válvula nasal interna, cabeza de cornete inferior y medio, así como la cola de éste último. Los volúmenes totales de cada fosa nasal se obtienen a partir del cálculo de mediciones transversas seriadas, lo que permite obtener parámetros anatómicos y estructurales en diferentes puntos de la vía aérea que se afectan con patologías como masa ocupativa, desviación septal o cambios vasculares en la mucosa respiratoria. La señal acústica es transmitida a través de un tubo por la cavidad oral transmitiéndose de manera retrógrada por las fosas nasales, señal que es convertida en un impulso digital y graficada en un rinograma dando el área transversa de manera bidimensional en diferentes puntos de la vía aérea que son comparados con el área del ala nasal por medio de cambios en la impedancia acústica. De igual manera ésta prueba se encuentra validada y estandarizada.

La **rinomanometría** mide el flujo de aire y presión transnasal, obteniendo la presión promedio, volumen, trabajo y resistencia generada en cada inspiración. Ésta última puede compararse con la fosa contralateral y resistencia nasal total, indicando lateralidad de la obstrucción. El resultado gráfico muestra en el eje de las abscisas la diferencia de presión y en el eje de las ordenadas el flujo, formando una curva en S.(22)

1.61 Rinomanometría

Es una evaluación funcional del flujo que implica la medición de la presión transnasal y el flujo de aire. A partir de estas mediciones, se puede evaluar la presión media, el volumen, el trabajo y la resistencia asociados con la respiración. La resistencia de cada lado de la nariz se puede comparar entre sí y con la resistencia nasal total, lo que permite al médico identificar cómo cada fosa nasal está contribuyendo. La gráfica resultante, con el eje de las abscisas, representando la presión diferencial y el eje de las ordenadas representando el flujo, produce una curva en forma de S.

Existe la técnica pasiva y activa, tanto anterior como posterior, donde la primera usa la respiración del paciente como fuente de flujo y la segunda se aplica presión a través de una máscara facial a la cavidad nasal. Siendo la técnica anterior activa la manera más fisiológica, donde el paciente respira a través de una fosa nasal mientras que la contralateral registra la diferencia de presión desde nasofaringe al vestíbulo, generando una gráfica sinusoidal que representa la fase de aceleración y desaceleración tanto de la inspiración como espiración sin distorsión del vestíbulo nasal, dentro de sus desventajas en la falta de precisión en el área de obstrucción, el tiempo requerido de la prueba, necesidad de equipo especializado y personal capacitado, así como la limitante en patologías específicas como una perforación septal u obstrucción completa de una fosa nasal, aun así es considerada el estándar de oro en la medición objetiva de la cavidad nasal.(24)

El método más común de informar los resultados es con el flujo de aire inspiratorio. La máquina consta de un transductor de presión para medir la presión nasal posterior, un neumotacómetro para medir el flujo, una máscara para medir la presión y el flujo nasal anterior. La presión nasal posterior se mide de tres formas. La rinomanometría anterior, implica la colocación de un transductor en la fosa nasal que no se está probando. Debido a que no hay flujo en esta fosa nasal, la presión en el extremo anterior de esta fosa nasal es igual a la presión en el extremo posterior de la misma. Las diferencias de presión transnasal y el flujo de aire nasal se registran al mismo tiempo para cada lado y se evalúan los cambios dinámicos de la resistencia de las vías respiratorias. Este es el método más utilizado porque suele ser bien tolerado. Una limitación de la rinomanometría anterior incluye la incapacidad de realizar mediciones precisas con perforaciones septales. Otra desventaja es que no se puede realizar una medición directa de la resistencia nasal total porque cada fosa nasal se mide por separado. Las estimaciones de la resistencia nasal total se pueden obtener mediante cálculos; sin embargo, estos resultados no son tan precisos como la medición directa.

Otro método para medir la presión diferencial nasal es con rinomanometría posterior. Con éste método, el detector de presión se encuentra en la orofaringe mediante un tubo que pasa por la boca. Es el único método que puede evaluar con precisión la contribución de la hipertrofia adenoidea a la obstrucción de las vías respiratorias nasales; sin embargo, no es tan bien tolerado por el paciente. El tercer método para medir la presión transnasal es la rinomanometría pos-nasal. Esto implica la colocación de un tubo nasofaríngeo posterior a través de la fosa nasal; sin embargo, tampoco se usa comúnmente debido a las dificultades con la tolerancia del paciente.(25)

Durante medición, el flujo de aire se puede generar por medios activos o pasivos. La rinomanometría activa, la técnica más utilizada en la actualidad, implica utilizar los propios esfuerzos respiratorios del paciente como fuente de flujo de aire. La rinomanometría pasiva implica bombear aire a través de la nariz a un ritmo conocido. Este método no imita la fisiología nasal verdadera y se ha descubierto que aumenta de forma refleja el grosor de la mucosa, lo que podría afectar la precisión de sus mediciones. La medición del flujo de aire durante la prueba se puede realizar por medios directos o indirectos. Con los métodos directos, el flujo de aire se mide en la salida nasal mediante una boquilla o mascarilla. Las mascarillas se utilizan con mayor frecuencia en la actualidad porque la boquilla puede alterar la relación del ala nasal con el flujo de aire. Los métodos indirectos de medición del flujo de aire son un poco más complicados y utilizan pletismografía corporal para medir los cambios en el volumen intratorácico con lo que se extrapola el flujo de aire.(22)

El aumento de la resistencia al aumentar el flujo requiere el uso de un valor de referencia de presión o flujo al que se determina la resistencia. El Comité de Normas Internacionales ha designado flujo a 150 Pa o resistencia en el radio 2, que es el punto en el que la curva de presión-flujo se cruza con un círculo con un radio definido igual a 200 Pa en la abscisa y 200 cm³ / s en la ordenada para informar resultados de manera estandarizada. Todos los pacientes pueden alcanzar fácilmente 150 Pa en condiciones patológicas, pero en estudios fisiológicos no, por lo que es posible usar las presiones nasales más bajas de 75 y 100 Pa, siempre mencionado dicha situación. Este enfoque permite el cálculo directo de la vía aérea total simplemente sumando los flujos de cada lado de la nariz a la presión designada.(25)

1.9 MEDICIÓN SUBJETIVA

El cuestionario de prueba de resultado sino-nasal 22 (SNOT-22) es una modificación de SNOT-20, que se suma a los dos últimos síntomas rinológicos específicos: (a) obstrucción nasal y (b) pérdida del sentido del gusto y el olfato, validados para evaluar el impacto de la rinosinusitis sobre la calidad de vida, también permiten valorar la evolución de la enfermedad en el tiempo y su variación con intervenciones médicas o quirúrgicas; por lo tanto, es necesario utilizar herramientas validadas para estimar la capacidad de respuesta de los pacientes a los procedimientos médicos aplicados. (26)Dónde la “diferencia mínimamente importante” determina que un cambio de menos de nueve puntos no puede ser percibido como una mejora real por parte del paciente.(27). Actualmente contamos con versión validada para población mexicana, lo que permite incrementar la fiabilidad del estudio; dónde los autores proponen un punto de corte igual o mayor a 14 puntos para la detección de enfermedad nasal crónica obteniendo una sensibilidad del 90%, especificidad de 81.67%, clasificando de manera correcta al 84.4% de los pacientes con una razón de verosimilitud positiva de 4.9, valor de alto valor cuando se aplica a una prueba auto aplicada. (28).

La escala de evaluación de síntomas de obstrucción nasal (NOSE) por sus siglas en inglés, fue desarrollada y validada de manera paralela con el estudio clínico observacional multicéntrico apoyado por la Sociedad Americana de Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello en el año 2004(29).Es un cuestionario autocompletado y específico de 5 preguntas que evalúa la calidad de vida relacionada con la obstrucción nasal o su tratamiento en pacientes con desviación septal. (30) Con un puntaje que va de 0 a 100, dónde 15-25: leve; 30-50, moderada; 55-75, severa y más de 80, obstrucción grave.(31). Actualmente se cuenta con versión validada para la población mexicana, que permite el incremento de la confiabilidad del instrumento para éste estudio, dónde un puntaje de 20 o más debe ser considerado como obstrucción nasal, dónde se obtuvo una sensibilidad de 83% y especificidad de 76%. En el presente estudio las preguntas validadas para nuestra población fueron: (1)congestión o plenitud nasal, (2) Bloqueo u obstrucción nasal, (3)Dificultad para respirar a través de mi nariz, (4)Dificultad para dormir, (5) Incapacidad para obtener aire suficiente a través de mi nariz durante el ejercicio o esfuerzo físico intenso con puntajes donde 0 se consideró ningún problema, (1) problema muy leve, (2) problema moderado, (3) problema bastante malo y (4) problema muy severo; dónde la sumatoria se multiplica por 5, para la obtención del puntaje final. La pregunta que representó sintomatología severa fue “problema para dormir” e “incapacidad para obtener aire suficiente a través de mi nariz durante el ejercicio o esfuerzo físico intenso” .(Castorena-Maldonado, 2015).

1.10 PAPEL DE LA IMAGEN RADIOLÓGICA EN LA OBSTRUCCIÓN NASAL

El estándar de oro para la evaluación de la desviación septal es bajo visión directa a través de endoscopia nasal y rinoscopia anterior que confirman con una alta satisfacción después de una

septoplastía. La sintomatología obstructiva puede acompañarse de otros síntomas nasosinuales que pudiesen sugerir patología nasosinusal extensa, por lo que se vuelve imperativo solicitar estudio de imagen. La tomografía computada provee de información adicional con respecto a la evaluación del septum nasal, estatus de la mucosa nasal, lesiones o masas como causa de obstrucción nasal.(32)

Existe debate con respecto a la correlación que existe entre la sintomatología reportada por el paciente bajo diferentes escalas; NOSE, por ejemplo y la desviación septal encontrada en el estudio de imagen(33); donde algunos autores declaran que no existe tal relación y otros recomiendan realizar estudio de imagen dentro de la evaluación de una desviación septal debido a la correlación existente entre ambos.(32). Estos hallazgos debido a la falta de consenso en la clasificación de la desviación septal que permita homogeneizar los resultados derivados de las investigaciones clínicas realizadas.

La vasoconstricción previa al examen físico, mas no así para el estudio de imagen por tomografía tiende a sobreestimar una desviación septal, debido al componente mucoso y edema derivado de patologías concomitantes; por lo tanto es poco representativa del grado de obstrucción nasal.(32)

El ángulo de la válvula nasal interna es uno de los sitios más estudiados por la correlación que existe con la obstrucción nasal, al ser el sitio de mayor resistencia nasal; un cambio menor puede tener un impacto significativo en el flujo de la misma.(34)

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la obstrucción nasal subjetiva y objetiva a través de rinomanometría anterior activa y/o hallazgos tomográficos en pacientes recuperados de COVID-19?

JUSTIFICACIÓN

La medición objetiva de la obstrucción nasal en pacientes recuperados de la infección por SARS CoV2 podría dilucidar los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la sintomatología nasosinusal previamente reportada, durante y posterior al evento agudo dando la posibilidad de intervención oportuna durante la consulta de seguimiento en los pacientes atendidos en este Instituto.

HIPÓTESIS

Habrá una correlaci3n positiva mayor a 0.6 entre la resistencia nasal total medida por rinomanometría anterior activa y el resultado de escala NOSE

Habrá una correlaci3n positiva mayor a 0.6 entre lo reportado por el paciente a través de cuestionarios auto aplicados (NOSE Y SNOT 22) con el estudio funcional medido por rinomanometría anterior activa.

Existe relaci3n positiva entre la obstrucci3n nasal subjetiva medida por cuestionario NOSE y SNOT-22 con la medici3n objetiva a través de rinomanometría anterior activa con el gráfico sinusoidal emitido determinado por la resistencia nasal y el flujo nasal

OBJETIVO GENERAL

Los pacientes con puntaje en cuestionario NOSE >20 tendrán 10% de resistencia nasal total más en comparación con los pacientes con puntajes igual o < 20.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Conocer la resistencia nasal total y flujo nasal medidos por rinomanometría anterior activa en pacientes recuperados de COVID-19 moderada a grave.

Reportar síntomas nasosinuales en pacientes recuperados de COVID-19 moderada a grave a través de escala NOSE y SNOT22.

Averiguar la relación entre eventos o hallazgos durante estancia intrahospitalaria y obstrucción nasal.

Relacionar los síntomas, resistencia y flujo nasal con hallazgos radiológicos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Propósito general

Descriptivo

Forma de asignación de los agentes

Observacional

Secuencia temporal

Transversal

Inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos

Retrospectivo

Serie consecutiva de casos

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Lugar del estudio

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

2. Descripción de la población

Se recluto a los pacientes recuperados de COVID-19 que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias del periodo de junio 2020 - octubre 2020 durante su cita de seguimiento para estudios funcionales, bajo consentimiento informado que desearan participar. Bajo aprobación del Comité de Bioética con protocolo C16-20 (Función pulmonar en pacientes recuperados de COVID-19).

Criterios de inclusión

- Mayor de 18 años de edad sin importar género, con neumonía secundaria en infección por SARS CoV2 documentada por PCR en tiempo real realizada en INER
- Paciente hospitalizado para manejo de COVID-19 en nuestro instituto
- Haberse sometido a cuestionarios y prueba funcional de rinomanometría en el área de fisiología respiratoria del INER

Criterios de exclusión

- Menores de 18 años
- Paciente sin al menos una prueba positiva para SARS-CoV2 por PCR realizada en el INER
- Paciente hospitalizado para manejo de COVID-19 en otra institución
- Cuestionario SNOT22 y/o NOSE incompletos
- Falta/falla en la realización de rinomanometría
- Ausencia a cita de seguimiento posCOVID-19 en este Instituto.

Criterios de eliminación

- Manifestar de manera verbal y/o por escrito el deseo de abandonar el estudio
- Realización de cuestionario SNOT22/NOSE no validado para población mexicana
- Rinomanometría realizada en otra institución
- Rinomanometría realizada con técnica distinta a la activa anterior

Tamaño de muestra

Debido a la falta de evidencia descrita en pacientes recuperados de COVID-19 en éste campo, consideramos el estudio como piloto, de carácter descriptivo, por lo que no se consideró necesario el cálculo de tamaño de muestra.

3. Variables de desenlace y descripción de las otras variables de estudio

3.1 Características generales

- Género (cualitativa dicotómica)
- Edad (cuantitativa discreta)
- Índice de masa corporal (cuantitativa continua)
- Tabaquismo (cualitativa dicotómica)
- Tabaquismo pasivo (cualitativa dicotómica)
- Consumo de alcohol (cualitativa dicotómica)
- Consumo de drogas ilícitas (cualitativa dicotómica)
- Usuario de vaper electrónico (cualitativa dicotómica)
- Antecedente de vacuna para virus de la influenza estacional (cualitativa dicotómica)
- Días de estancia intrahospitalaria (cuantitativa discreta)
- Intubación prolongada (cuantitativa discreta)

3.2 Comorbilidades

- Hipertensión arterial sistémica (cualitativa dicotómica)
- Cardiopatía isquémica (cualitativa dicotómica)
- Enfermedad pulmonar (cualitativa dicotómica)
- Diabetes mellitus 2 (cualitativa dicotómica)
- Enfermedad tiroidea (cualitativa dicotómica)
- Cáncer (cualitativa dicotómica)
- Enfermedad ácido-péptica (cualitativa dicotómica)
- Infección por virus de inmunodeficiencia humana (cualitativa dicotómica)
- Enfermedad neurológica (cualitativa dicotómica)
- Asma (cualitativa dicotómica)
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (cualitativa dicotómica)
- Bronquitis (cualitativa dicotómica)
- Hipertensión arterial pulmonar (cualitativa dicotómica)

3.3 Síntomas laríngeos

- Disfonía matutina (cualitativa dicotómica)
- Tos nocturna (cualitativa dicotómica)
- Globus faríngeo (cualitativa dicotómica)

3. 4 Síntomas otorrinolaringológicos

- Pérdida auditiva (cualitativa dicotómica)
- Vértigo (cualitativa dicotómica)
- Epistaxis (cualitativa dicotómica)
- Disfonía (cualitativa dicotómica)
- Reflujo (cualitativa dicotómica)
- Estornudos (cualitativa dicotómica)

3.5 Escalas estandarizadas

- Índice de discapacidad vocal (cuantitativa discreta)
- Índice de síntomas de reflujo (ISR) (cuantitativa discreta)
- Cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (rubro mental) [SFm] (cuantitativa discreta)
- Cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (rubro físico) [SFf] (cuantitativa discreta)
- SNOT 22 (cuantitativa discreta)
- NOSE (cuantitativa discreta)

3.6 Rinomanometría anterior activa

- Flujo inspiratorio derecho a 150 Pa y 300 Pa (cuantitativa continua)
- Flujo inspiratorio izquierdo a 150 Pa y 300 Pa (cuantitativa continua)
- Flujo espiratorio derecho a 150 Pa y 300 Pa (cuantitativa continua)
- Flujo espiratorio izquierdo a 150 Pa y 300 Pa (cuantitativa continua)
- Resistencia inspiratoria derecha a 150 Pa y 300 Pa (cuantitativa continua)
- Resistencia inspiratoria izquierda a 150 Pa y 300 Pa (cuantitativa continua)
- Resistencia espiratoria derecha a 150 Pa y 300 Pa (cuantitativa continua)
- Resistencia espiratoria izquierda a 150 Pa y 300 Pa (cuantitativa continua)

3.7 Hallazgos tomográficos

- Desviación septal: ausente, cartílago cuadrangular, lámina perpendicular del etmoides, vómer y mixta (cualitativa politómica)
- Ángulo de válvula nasal interna: derecha e izquierda (cuantitativa continua)

Punto de corte en escala NOSE mayor o igual a 20 puntos, tendrán la resistencia nasal incrementada en la medición por rinomanometría anterior activa.

Punto de corte en escala SNOT 22 mayor o igual a 14 puntos, tendrán la resistencia nasal incrementada en la medición por rinomanometría anterior activa.

4. Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos de control de calidad de los datos.

Se realizó cuestionario SNOT-22, NOSE, SF12, ISR y VHI, por sus siglas en inglés (primeras 2 escalas con validación para población mexicana) en cita programada para realización de pruebas funcionales en formato digital a través de tabletas electrónicas marca Apple, en sistema RedCap,

desarrollado para dicho fin, no sin antes contar con el consentimiento informado y resguardo de datos personales.

La rinomanometría anterior activa se realizó en el área de laboratorio de fisiología respiratoria, perteneciente al INER, con en equipo Jaeger/Care modelo APS PRO con número de serie 204361 bajo condiciones medio-ambientales y de temperatura ~17 A 40°C, conectando el neumotacógrafo a la mascarilla oro-nasal y el transductor de presión al equipo; colocación de detergente suave en piel de alas nasales y columna para eliminación de grasa cutánea, colocación de cinta adhesiva microfoam con previa conexión al sensor de flujo, sin deformar el ala nasal verificando adecuado sello de la fosa nasal contralateral a la medición; posterior colocación de mascarilla se pidió a paciente realizar una respiración tranquila y lenta hasta completar 5 respiraciones por fosa nasal; para obtención del promedio se tomaron 3 maniobras que cumplieran criterios de aceptabilidad y repetibilidad, conforme a las recomendaciones de La Sociedad Internacional de Rinología y el Comité Internacional de Medición Objetiva de la vía aérea Superior llevada a cabo en 2018.(35).Fig 1

La tomografía se realizó como parte del protocolo “Función pulmonar en pacientes recuperados de COVID-19” número C16-20 incluyó cabeza y cuello en equipo marca SIEMENS (SOMATOM Definition AS)+ 100,00 Kv: 643,00 mAs) en cortes axiales de 1 mm de grosor, se revisó y analizó a través de sistema Resolution MD en reconstrucción coronal, selección de ventana ósea para cabeza, seleccionando el área de interés (válvula nasal interna) de acuerdo a las especificaciones de Yazici (34) para ambas fosas nasales con la herramienta de medición de ángulo integrada a dicho programa. Fig 2.

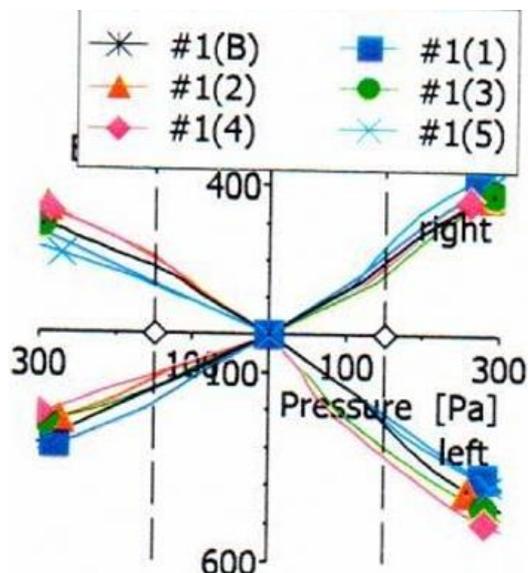


Fig 1. Curva de rinomanometría



Fig 2. Corte coronal de tomografía computada en ventana ósea que muestra el ángulo de la válvula nasal interna de manera bilateral.

5. Plan de análisis de resultados

Métodos de análisis estadístico según el tipo de variables. Se describieron las variables de acuerdo a su tipo y distribución: para las cualitativas por medio de número y porcentaje, cuantitativas por medio de mediana y rango intercuartilar o media y desviación estándar según correspondiera.

Se evaluó la relación entre variables continuas por medio de r de Pearson, entre variable continuas y discretas por medio de Rho de Spearman y entre variables continuas y dicotómicas con U de Mann Whitney, se consideró significativa la $p < 0.05$. Para el

análisis estadístico se utilizó el Software Stata/ MP, versión 16.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio fue desarrollado de acuerdo con la declaración de Helsinki, se omitió de la base de datos y eventual publicación cualquier dato que pueda identificar directamente a los sujetos.

Se realizó la aplicación de cuestionarios, teniendo la opción de participar, sin sentido obligatorio, los pacientes no recibieron compensación o beneficio adicional por su participación en dicho estudio.

Para la realización del estudio funcional se dio explicación explícita antes del procedimiento, deteniéndose la prueba si el paciente en cuestión así lo deseaba, sin verse afectada la atención recibida en el instituto. Contando con la aprobación del comité de ciencia, bioética e investigación del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias, bajo el protocolo C16-20 "Función pulmonar en pacientes recuperados de COVID-19".

RESULTADOS

Se recolecto la información de 49 pacientes, de los cuáles 32 fueron masculinos y 17 femeninos, con una mediana de edad de 51 años (20), mediana de índice de masa corporal 28.30 (4.36), consumo de tabaco, consumo de alcohol, tabaquismo pasivo, antecedente de vacuna para influenza estacional y exposición a humo de tabaco. **Tab 1.**

Se registraron comorbilidades crónicas incluida la hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar, diabetes mellitus 2, enfermedad tiroidea, oncológicos, enfermedad gástrica, infección por virus de inmunodeficiencia humana, enfermedad neurológica, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquitis e hipertensión arterial pulmonar. **Tab 1.**

Dentro de los síntomas laríngeos reportados se encontró disfonía matutina en un 6.38%, tos nocturna en 4.26% y globus faríngeo 14.89%.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS Y SÍNTOMAS GENERALES		%	(N)
COMORBILIDADES			
GÉNERO			49
H		65.31	(32)
M		34.69	(17)
Tabaquismo		10.64	(5)
Alcohol		63.83	(30)
HAS		14.89	(7)
Cardiopatía isquémica		4.26	(2)
Enfermedad pulmonar		10.64	(5)
Diabetes mellitus 2		14.89	(7)
Enfermedad tiroidea		4.26	(2)
Cáncer		2.13	(1)
Enfermedad gástrica		17.2	(8)
VIH		2.13	(1)
Enfermedad neurológica		2.13	(1)
Asma		2.13	(1)
EPOC		2.13	(1)
Bronquitis		2.13	(1)
HAP		2.13	(1)
Vacuna influenza		38.3	(18)
Tabaquismo pasivo		19.15	(9)
Disfonía matutina		6.38	(3)
Tos nocturna		4.26	(2)
Globus faríngeo		14.89	(7)
		Mediana (RIQ)	
EDAD		51	(20)
IMC		28.30	(4.35)

Para los síntomas otorrinolaringológicos encontramos predominio de los laríngeos con una incidencia mayor para la disfonía y reflujo, a nivel otológico se encontró el acufeno y vértigo como principales síntomas. **Tab 2.**

TABLA 2. SÍNTOMAS OTORRINOLARINGOLÓGICOS

SÍNTOMA	%	(N)
Acufeno	26.09	(13)
Audición (-)	15.22	(7)
Vértigo	36.96	(17)
Epistaxis	15.22	(7)
Disfonía	52.17	(24)
Reflujo	39.13	(18)
Estornudos	8.70	(9)

Dentro de los cuestionarios aplicados estandarizados hallamos una mediana de puntaje para índice de discapacidad vocal de 5, ISR de 4, SFm de 52.78, SFf de 98.59, SNOT22 de 13.5 y NOSE de 8. Tomando en consideración los puntos de corte de éstos 2 últimos, se reportó que el 30.61% de la población estudiada obtuvo puntaje igual o mayor a 14 puntos y 53.06% igual o mayor a 20

puntos, respectivamente. **Tab 3.**

TABLA 3. MEDICIONES SUBJETIVAS

Cuestionario	Mediana	(RIQ)
Índice de discapacidad vocal	5	(9)
ISR	4	(9)
SF12 mental	52.78	(15.89)
SF12 físico	98.59	(15.89)
SNOT 22	13.5	(24)
NOSE	8	(16)

En lo que respecta a la rinomanometría anterior activa se encontró la mediana de flujo inspiratorio derecho de 328.19 y 538 cm³/s a 150 Pa/300 Pa, respectivamente; mediana de flujo inspiratorio izquierdo de 297.97 y 481 cm³/s a 150 Pa/300 Pa, mediana de flujo espiratorio derecho de 271 y 475 cm³/s a 150 Pa/300 Pa, flujo espiratorio izquierdo de 249.87 y 438 cm³/s a 150 Pa/300 Pa.

Se encontró una mediana para la resistencia inspiratoria derecha de 0.46 y 0.56 Pa/cm³/s a 150 Pa/300 Pa, respectivamente; resistencia inspiratoria izquierda de 0.49 y 0.62 Pa/cm³/s a 150 Pa/300 Pa, respectivamente; resistencia espiratoria derecha de 0.55 y 0.62 Pa/cm³/s a 150 Pa/300 Pa, respectivamente, y resistencia espiratoria izquierda de 0.60 y 0.69 Pa/cm³/s a 150 Pa/300 Pa, respectivamente. **Tab 4/Fig 3.**

TABLA 4 Flujo y resistencia nasal

PARÁMETRO	FI	FE	RI	RE
MEDIANA/ (RIQ)				
DERECHO				
150 PA	328.19 (193.99)	271 (199.88)	0.46 (0.33)	0.55 (0.48)
300 PA	538 (296)	475 (265)	0.56 (0.39)	0.62 (0.42)
IZQUIERDO				
150 PA	297.97 (171.95)	249.87 (145.79)	0.49 (0.25)	0.60 (0.30)
300 PA	481 (211)	438 (198)	0.62 (0.28)	0.69 (0.34)

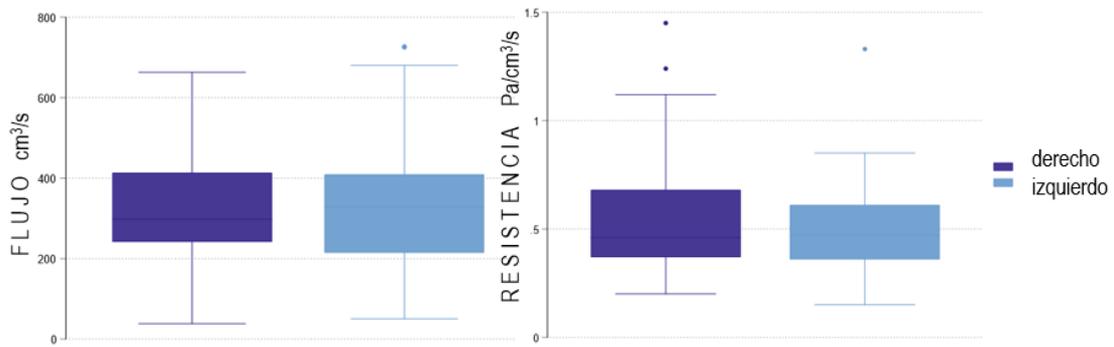


Figura 3. Rinomanometría anterior activa a 150 Pa.

Se identificó desviación septal por tomografía computada en 33 pacientes (67.34%), de los cuáles 20 fueron a la derecha (60.61%) y 13 (39.39%) a la izquierda con una mediana en el ángulo de la válvula nasal interna de 12 para lateralidad derecha y 13 para la izquierda. **Tab 5.**

TABLA 5. HALLAZGOS RADIOLÓGICOS				
Desviación septal	%	(N)	Ángulo de válvula nasal interna	
			Mediana	(RIQ)
Derecha	60.61	(20)	Derecha	12 (4.5)
Izquierda	39.39	(13)	Izquierda	13 (5.5)

Para la clasificación de la desviación septal como hallazgos radiológicos se consideró ausencia en un 25%, de cartílago cuadrangular 20.49%, lámina perpendicular del etmoides 2.27%, vómer 13.24 y mixta 3.64%. **Fig 4.**

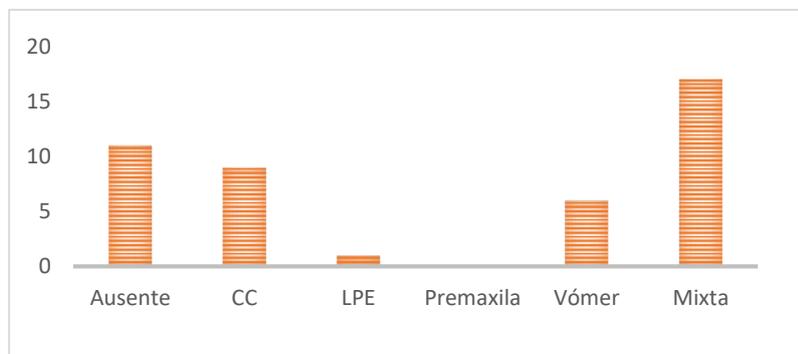


Figura 4. Subsitio anatómico de la desviación septal CC cartílago cuadrangular, LPE, lámina perpendicular del etmoides.

La sintomatología nasosinusal medida por escala NOSE y SNOT 22 se agrupó como variable dicotómica (presencia/ausencia) de acuerdo a lo establecido como puntos de corte (≥ 20 / ≥ 14 puntos, respectivamente), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa. **Fig 5.**

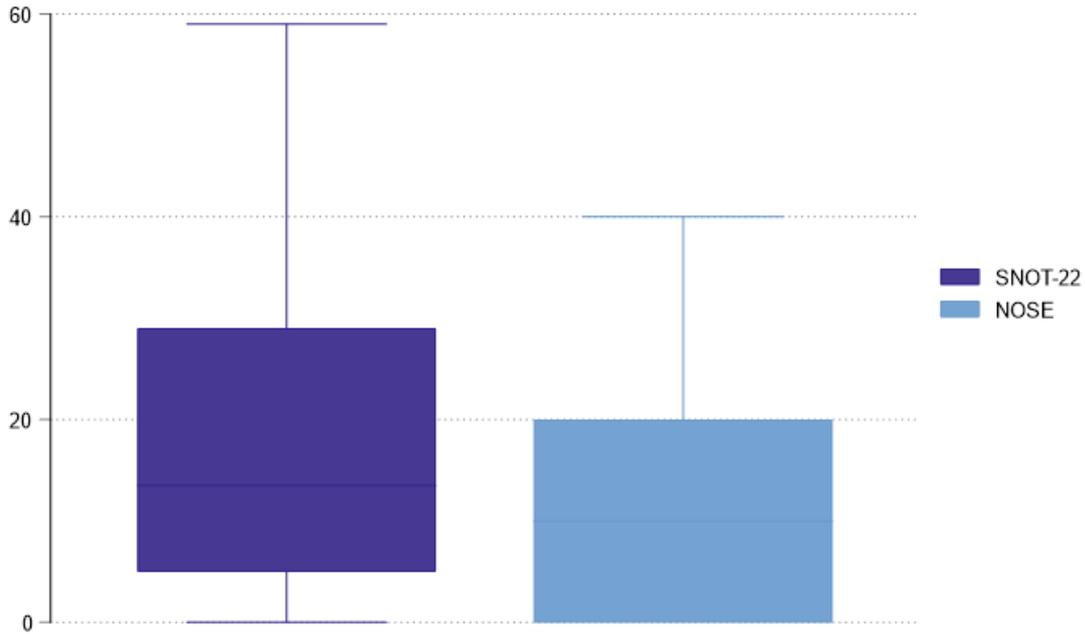


Figura 5. Sintomatología nasosinusal

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre sintomatología nasosinusal y rinomanometría anterior medida a 150 Pa. **Tab 6.**

TABLA 6. CORRELACIÓN DE SINTOMATOLOGÍA NASOSINUSAL Y RINOMANOMETRÍA ANTERIOR

Escala/RAA	NOSE < 20 puntos sin síntomas	NOSE < 20 puntos con síntomas	p < 0.05
FID 150	330.68 (271.96)	323.85 (140.54)	0.36
FII 150	300.53 (199.45)	267.18 (169.23)	0.4
RID 150	0.45 (0.40)	0.46 (0.28)	0.36
RII 150	0.48 (0.25)	0.56 (0.33)	0.35
Escala/RAA	SNOT 22 <14 puntos sin síntomas	SNOT 22 <14 puntos con síntomas	
FID 150	338.03 (304.41)	328.19 (321.33)	0.35
FII 150	321.33 (144.82)	321.33 (144.82)	0.73
RID 150	0.46 (0.33)	0.46 (0.33)	0.31
RII 150	0.45 (0.19)	0.45 (0.19)	0.52

No se encontró correlación estadísticamente significativa de obstrucción nasal con los flujos inspiratorios medidos por rinomanometría anterior en fosa nasal derecha e izquierda medida a 150 Pa. **Fig 6.**

La disfunción olfatoria y/o gustativa se agrupo (incluyendo una o ambas)

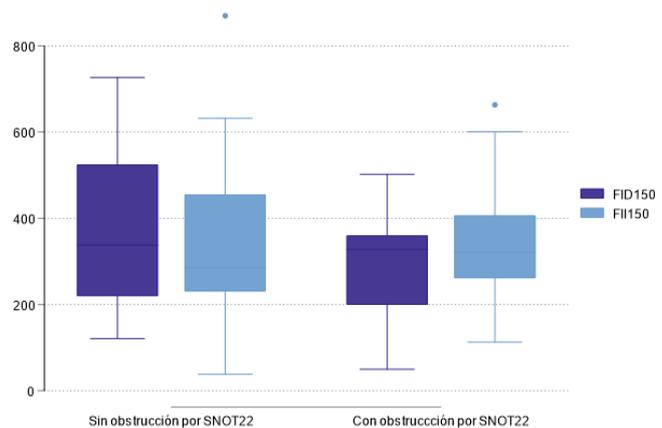


Figura 6. Correlación de obstrucción nasal y flujos inspiratorios de fosa derecha (FID) e izquierda (FII) a 150 Pa.

como variable dicotómica (presencia/ausencia) midiéndose en dos momentos: ingreso a urgencias y en consulta de seguimiento posCOVID-19, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa. **Fig 7.**

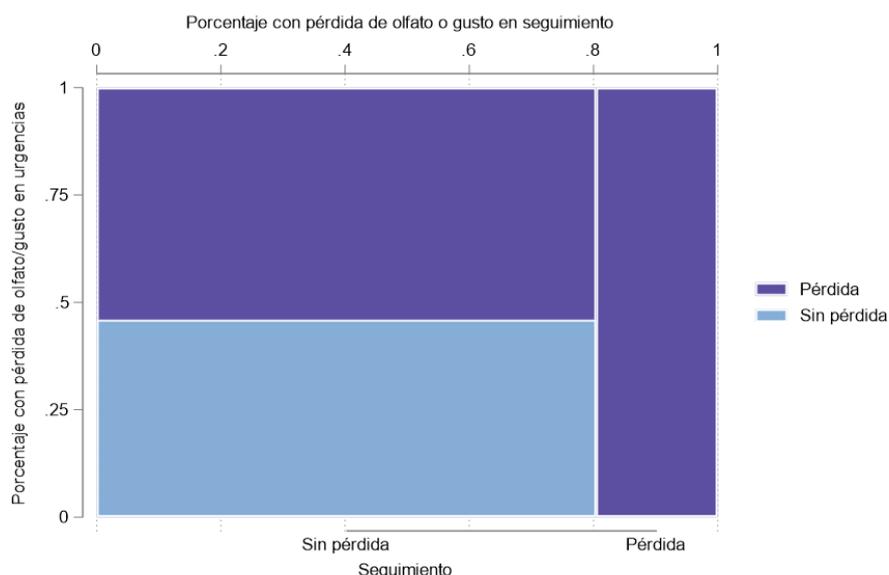


Figura 7. Correlación de disfunción olfatoria/gustativa al ingreso hospitalario y durante consulta de seguimiento.

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la disfunción olfatoria/gustativa y la rinomanometría anterior **Tab 7/Tab 8/ Fig 8**

TABLA 7. CORRELACIÓN DE DISFUNCIÓN OLFATORIA Y/O GUSTATIVA CON RINOMANOMETRIA ANTERIOR ACTIVA (INGRESO A URGENCIAS)

RAA/variable	sin disfunción olfatoria/gustativa	con disfunción olfatoria/gustativa	p < 0.05
FID 150	386.92 (248.2)	320.22 (181.73)	0.25
FII 150	326.19 (248.2)	248.38 (186.83)	0.25
RID 150	0.39 (0.36)	0.47 (0.32)	0.23
RII 150	0.46 (0.25)	0.52 (0.32)	0.56

TABLA 8. CORRELACIÓN DE DISFUNCIÓN OLFATORIA Y/O GUSTATIVA CON RINOMANOMETRIA ANTERIOR ACTIVA (CONSULTA DE SEGUIMIENTO)

RAA/variable	sin disfunción olfatoria/gustativa	con disfunción olfatoria/gustativa	p < 0.05
FID 150	328.33 (211.48)	296.56 (141.6)	0.744
FII 150	286.53 (184.18)	401.16 (248.37)	0.3
RID 150	0.46 (0.39)	0.51 (0.21)	0.7
RII 150	0.51 (0.26)	0.37 (0.25)	0.31

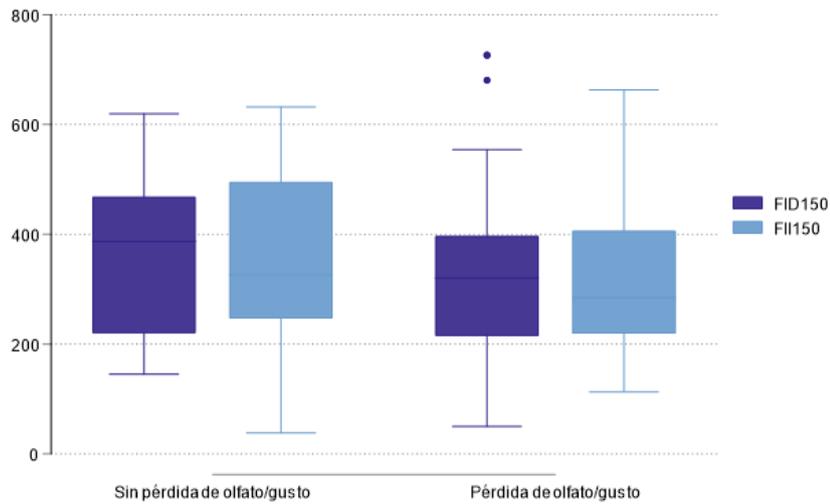


Figura 8. Correlación de disfunción olfatoria/gustativa y flujos inspiratorios de fosa nasal derecha (FID) e izquierda (FII) a 150 Pa.

No se encontró correlación estadísticamente significativa de sintomatología nasosinusal con los flujos inspiratorios de fosa nasal derecha e izquierda a 150 Pa o 300 Pa. **Fig 9.**

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre los flujos inspiratorios de fosa nasal derecha e izquierda y los días de estancia intrahospitalaria. **Fig 10.**

No se encontró correlación estadísticamente significativa de función nasal con calidad de vida o intubación prolongada.

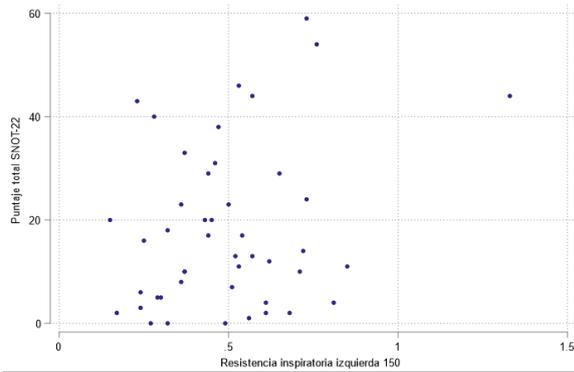


Figura 9. Correlación de obstrucción nasal (SNOT22) y flujo inspiratorio de fosa nasal izquierda (150 Pa).

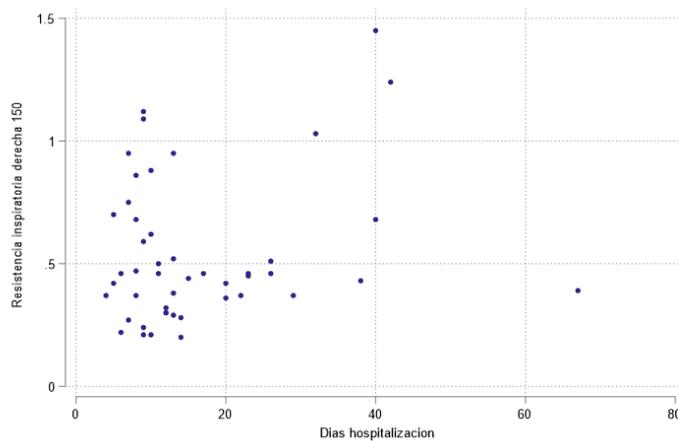


Figura 10. Correlación de flujo inspiratorio de fosa nasal derecha y días de estancia intrahospitalaria.

DISCUSIÓN

El COVID 19 se ha presentado con síntomas nasales en una proporción importante de pacientes, de los mayormente reportados disfunción olfatoria y/o gustativa, además de obstrucción nasal, rinorrea, descarga retranasal, dolor centro facial y estornudos. La obstrucción nasal se determina de manera subjetiva a través de escalas estandarizadas como el SNOT22 y NOSE; así como de manera objetiva, por una parte, de manera fisiológica a través de la rinomanometría anterior y de manera anatómica por medio de estudios de imagen como la tomografía computada.

En este estudio se evaluó de manera subjetiva a través de cuestionario SNOT22 y NOSE, de manera objetiva se realizó estudio funcional con rinomanometría anterior activa y evaluación anatómica por medio de estudio radiológico de nariz y senos paranasales, realizados durante consulta de seguimiento con un promedio de 3 meses posterior a egreso.

La población en estudio tuvo predominio masculino con mediana de edad de 50 años, con una mediana de IMC de 28.30, además de consumo de alcohol, antecedente de vacunación para influenza estacional, exposición pasiva a humo de tabaco y consumo activo fueron las características demográficas más relevantes, en concordancia con reportes previos en la literatura; *Rosales* reporta predominio de población masculina con un 55.9%, media de 60 años e índice de masa corporal de 29.7 Kg/m² en población española, similar a lo reportado en nuestra población.

A diferencia de nuestra población, *Sakally, et.al* reportó en población turca predominio de género femenino con una mediana de edad de 37.8, dentro de las comorbilidades asociadas se encontró rinitis alérgica severa, hipertensión arterial sistémica, depresión asma, diabetes mellitus, enfermedad tiroidea, patología cardíaca o autoinmune, en orden decreciente.

Lechien, et.al, reportan hallazgos en población europea reportando prevalencia en género femenino con una mediana de edad de 44.4 años, con comorbilidades como hipertensión (16%), diabetes mellitus (5.9%), desordenes gastroesofágicos (5%) y enfermedad cardíaca (4.9%); pese al hecho de diferir en las características generales de la población, cuando se observan las comorbilidades encontramos similitud con la población mexicana.

Dentro de las comorbilidades asociadas en nuestra población encontramos la enfermedad gástrica (17.2%), hipertensión arterial sistémica (14.89%), diabetes mellitus (14.89%) y enfermedad pulmonar (10.64%) con la mayor prevalencia. Estas similitudes inter-poblacionales muestran la homogeneidad del grupo etario en riesgo de adquirir la infección por SARS Cov2 y padecer la enfermedad de manera más severa en relación con las patologías de mayor prevalencia asociadas.

Con respecto a los síntomas otorrinolaringológicos reportados con mayor prevalencia se encuentran: disfunción olfatoria, disfunción gustativa, congestión nasal, faringodinia (11) otros síntomas menos reportados son rinorrea hialina y congestión nasal (7), contrario a lo reportado por otros autores dónde la obstrucción nasal se presentó en (53.7%), rinorrea (49.5%), faringodinia (41.9%), descarga retranasal (39.4%), dolor centro-facial (35.3%), otalgia (21.4%), disfonía (27.8%) y disfagia (17%)(2). Mientras que en nuestra población estudiada se observa disfonía en un 52.17%, la razón probable es que nuestra muestra es pequeña (49) en comparación con *Lechien et.al* (2166). Cabría destacar que los datos se recabaron al momento de diagnóstico de COVID-19, mientras que nuestras mediciones se realizaron una vez resuelta la infección.

Se documentó la persistencia de sintomatología una vez resuelta la infección viral, en la consulta de seguimiento con un promedio de 60.3 días, dentro de las características demográficas de la población descrita el promedio de edad fue de 56.5 años, días de estancia hospitalaria de 13.5, y seguimiento de 60.3 días, el 87.4% de la población estudiada presentaba persistencia de al menos 1 síntoma, de los cuales los más prevalentes fueron fatiga (53.1%), disnea (43.4%) y dolor torácico (21.7%); mientras que dentro de la persistencia de sintomatología otorrinolaringológica se encontraron tos, anosmia, rinitis, disgeusia, cefalea, producción de moco, faringodinia y vértigo. (36). Mientras que en otro trabajo se manifiestan resultados similares en población española, reportando persistencia clínica en un 62.5% tras un periodo de tiempo medio de 50 días posterior a egreso hospitalario, destacando la disnea y astenia.(37).

No obtuvimos que los síntomas nasosinusales fueran un problema en la población recuperada de COVID-19; así mismo no observamos que existiera una correlación con el estudio funcional nasal medido por rinomanometría anterior, en concordancia con lo previamente descrito en la literatura en algunas poblaciones sanas o con diagnóstico de patología nasosinusal, en nuestro caso pudiese deberse a la limitante de nuestro tamaño de muestra o por el hecho de haberse realizado en la fase de resolución; donde, por ejemplo, la obstrucción nasal que llegan a presentar los pacientes en la fase aguda de la enfermedad se atribuye a la inflamación nasal localizada que se presenta como consecuencia de edema de la mucosa y alteración de las células de soporte en el epitelio olfatorio.

Otra limitante de nuestro estudio es desconocer el estatus nasal previo a la infección por SARS Cov2, ya que los pacientes con patología nasosinusal previa pudieron estar sintomáticos al momento de la evaluación por ésta causa y no como consecuencia del proceso infeccioso antecesor. A pesar de encontrar en la literatura que los síntomas nasosinusales se encuentran presentes durante la fase aguda de la enfermedad y, en algunos casos persistentes; no encontramos que tuviera un impacto significativo en la calidad vital del paciente.

La finalidad de analizar el estudio radiológico a través de la tomografía computada era determinar si la alteración anatómica encontrada, particularmente la presencia de desviación septal contribuía a la alteración del estudio funcional, sorpresivamente hallamos que a pesar de estar presente la alteración, la resistencia y flujo nasal tanto en su fase inspiratoria como espiratoria no fue significativa, una causa probable de éste hallazgo es que se conoce que la ubicación del defecto septal contribuye a la percepción de obstrucción, ya que de encontrarse de la porción anterior (cartilago cuadrangular) reduce el ángulo de la válvula nasal interna trayendo como consecuencia una mayor resistencia al flujo, mientras que el defecto septal posterior no.

Con respecto a la disfunción quimio sensorial (olfatoria y/o gustativa) podemos observar que si bien en al menos la mitad de la población se encontró presente a su ingreso, una vez resuelto el cuadro agudo no encontramos cambios significativos, probablemente al hecho de haberse resuelto la disfunción dentro de los primeros 3 meses del egreso hospitalario ya que sabemos que el epitelio olfatorio, por ejemplo tiene la capacidad de regeneración dentro del primer mes del insulto inicial. En referencia a éste último aspecto se tiene la limitación de no haberse realizado prueba funcional de tal disfunción.

Tampoco encontramos que el tiempo o la necesidad de ventilación mecánica invasiva tuviera un papel significativo en la persistencia sintomatológica o funcional. Por lo que podríamos concluir que los síntomas nasosinusales presentes o no al momento de adquirir la infección por el nuevo coronavirus.

Hasta donde es de nuestro conocimiento no existe reporte en la literatura de la relación de sintomatología nasosinusal y su medición objetiva en pacientes recuperados de COVID-19. Así mismo se carece de información respecto a la descripción anatómica y su relación con obstrucción nasal objetiva en ésta población; por lo que consideramos de valor el aporte que nos ofrece éste estudio.

Demostrando que independientemente de la afección por la COVID-19, no está clara la asociación de sintomatología que reporta el paciente con los recursos disponibles para la medición, al menos de obstrucción nasal, de manera similar ocurre entre las pruebas nasales funcionales y su relación con la desviación septal como causa de obstrucción nasal, por lo que se deberá tener extrema precaución cuando se encuentren hallazgos incidentales por estudio funcional o de imagen con la referencia y autopercepción del paciente. Existe evidencia reciente de que la rinomanometría de 4 fases tiene mejor correlación entre la obstrucción nasal y los síntomas reportados por el paciente, se requiere de más estudios en ésta área para la determinación entre salud/enfermedad nasal y la toma de decisiones terapéuticas que ofrezcan solución al problema que lo aqueja.

CONCLUSIONES

Los pacientes recuperados de COVID-19 moderada a grave atendidos en el INER presentan sintomatología nasosinusal de un 30.61% a 50.06%, sin embargo, no hay correlación con el estudio funcional.

Más de la mitad de los pacientes recuperados de COVID-19 moderada a grave atendidos en el INER presentan desviación septal, sin embargo, no hay correlación de tal hallazgo con el estudio funcional.

ANEXOS

1. Cuestionario SNOT-22 validado para población mexicana

A: Considerando la gravedad del problema cuando se presenta, y la frecuencia con que ocurre, indica que tanto te afectan estos síntomas. Encierra el número que corresponde a cómo te sientes usando esta escala →

	No es un problema	Sólo una molestia menor	Problema entre menor y ligero	Problema moderado	Problema severo o grave	El problema ha llegado al máximo de gravedad	
Necesidad de sonar con frecuencia la nariz	0	1	2	3	4	5	
Estornudos	0	1	2	3	4	5	
Moco/escurrimiento nasal	0	1	2	3	4	5	
Tos	0	1	2	3	4	5	
Escurrimiento pos-nasal (moco que cae a la garganta)	0	1	2	3	4	5	
Escurrimiento nasal espeso	0	1	2	3	4	5	
Sensación de oídos tapados	0	1	2	3	4	5	
Mareo	0	1	2	3	4	5	
Dolor de oído	0	1	2	3	4	5	
Dolor/presión facial	0	1	2	3	4	5	
Dificultad para conciliar el sueño	0	1	2	3	4	5	
Me despierto en la noche	0	1	2	3	4	5	
Dormir mal en la noche	0	1	2	3	4	5	
Me despierto cansado	0	1	2	3	4	5	
Siento fatiga	0	1	2	3	4	5	
Productividad reducida	0	1	2	3	4	5	
Concentración reducida	0	1	2	3	4	5	
Me siento frustrado, inquieto o irritado	0	1	2	3	4	5	
Tristeza	0	1	2	3	4	5	
Pena o vergüenza	0	1	2	3	4	5	
Pérdida del sentido de sabor y olfato	0	1	2	3	4	5	
Congestión nasal	0	1	2	3	4	5	

TOTAL:

TOTAL GLOBAL:-----

2. Cuestionario NOSE validado para población mexicana

Escala de Evaluación de Sintomatología de Obstructiva Nasal

Nose Obstruction Symptom Evaluation Scale

Durante el último mes que tan problemáticos fueron los siguientes síntomas para usted:

Over the past 1 month how much of a problem were the following conditions for you?

Favor de rodear con un círculo la respuesta correcta:

Please circle the most correct response.

	Ningún problema <i>Not a problem</i>	Problema muy leve <i>Very mild problem</i>	Problema moderado <i>Moderate problem</i>	Problema bastante malo <i>Fairly bad problem</i>	Problema muy severo <i>Severe problem</i>
1. Congestión o plenitud nasal <i>Nasal congestion or stuffiness</i>	0	1	2	3	4
2. Bloqueo u obstrucción nasal <i>Nasal blockage or obstruction</i>	0	1	2	3	4
3. Dificultad para respirar a través de mi nariz. <i>Trouble breathing through my nose</i>	0	1	2	3	4
4. Dificultad para dormir <i>Trouble sleeping</i>	0	1	2	3	4
5. Incapacidad para obtener aire suficiente a través de mi nariz durante el ejercicio o esfuerzo físico intenso. <i>Unable to get enough air through my nose during exercise or exertion.</i>	0	1	2	3	4

BIBLIOGRAFIA

1. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2020;163(1):114–20.
2. Lechien JR, Estomba CMC, Varia LA, Riu G De, Cammaroto G. Epidemiological , otolaryngological , olfactory and gustatory outcomes according to the severity of COVID - 19 : a study of 2579 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet]*. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06548-w>
3. Jia X, Shao S, Ren H, Xu Y, Zhao J, Zhao Y, et al. Sinonasal manifestations and dynamic profile of RT-PCR results for SARS-CoV-2 in COVID-19 patients. 2021;2019.
4. İşlek A, Balcı MK. Evaluation of effects of chronic nasal steroid use on rhinological symptoms of COVID-19 with SNOT-22 questionnaire. *Pharmacol Reports*. 2021;(0123456789).
5. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID -19: A systematic review of the current evidence . *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020;5(3):354–9.
6. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: Bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020;136(4):489–500.
7. El-anwar MW, Elzayat S, Ahmed Y. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
8. Carsuzaa F, Trijolet J, Capitaine A, Roncato-saberan M, Fouet K, Cazenave-roblot F. Prevalence and Recovery From Olfactory and Gustatory Dysfunctions in Covid-19 Infection : A Prospective Multicenter Study. 2020;
9. Riestra-Ayora J, Yanes-Diaz J, Esteban-Sanchez J, Vaduva C, Molina-Quiros C, Larran-Jimenez A, et al. Long-term follow-up of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19: 6 months case–control study of health workers. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet]*. 2021;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06764-y>
10. Printza A, Katotomichelakis M, Valsamidis K, Metallidis S. Smell and Taste Loss Recovery Time in COVID-19 Patients and Disease Severity. 2021;
11. Sakalli E, Temirbekov D, Bayri E, Ergun E, Cem S. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
12. Lehrich BM, Goshtasbi K, Raad RA, Ganti A, Papagiannopoulos P, Tajudeen BA, et al. Aggregate Prevalence of Chemosensory and Sinonasal Dysfunction in SARS-CoV-2 and Related Coronaviruses. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1177/0194599820929278>
13. Klinger VT, Tenório A, Carnaúba L, Wanderley K, Cristina K, Andrade L De, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in

English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this with acknowledgement of the origin. 2020;(January).

14. Lechien JR, Ducarme M, Place S, Chiesa-Estomba CM, Khalife M, De Riu G, et al. Objective olfactory findings in hospitalized severe COVID-19 patients. *Pathogens*. 2020;9(8):1–6.
15. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2: A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2752–61.
16. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155–70.
17. Glezer I, Bruni-Cardoso A, Schechtman D, Malnic B. Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. *J Neurochem*. 2021;157(4):930–43.
18. Glezer I, Bruni-cardoso A, Schechtman D, Malnic B. Viral infection and smell loss: the case of covid-19. :0–3.
19. Bryche B, St Albin A, Murri S, Lacôte S, Pulido C, Ar Gouilh M, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun*. 2020;89(January):579–86.
20. Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, Herman P, Housset J, Jourdain C, et al. Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology*. 2020;95(23):e3145–52.
21. Gengler I, Wang JC, Sedaghat AR, Speth MM. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19 : A systematic review of the current evidence. 2020;(April):354–9.
22. Chandra RK, Patadia MO, Raviv J. Diagnosis of Nasal Airway Obstruction. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2009;42(2):207–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2009.01.004>
23. Hsu DW, Suh JD, Osborn JL, Sacks R. Anatomy and Physiology of Nasal Obstruction. *Am J Rhinol Allergy* [Internet]. 2013;51(SUPPL.1):7–8. Available from: <https://doi.org/10.2500/ajra.2013.27.3889>
24. Spataro E, Most SP. Measuring Nasal Obstruction Outcomes. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2018;51(5):883–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.05.013>
25. Demirbas D, Cingi C, Çakli H, Kaya E. Use of rhinomanometry in common rhinologic disorders. *Expert Rev Med Devices*. 2011;8(6):769–77.
26. de los Santos G, Reyes P, del Castillo R, Fragola C, Royuela A. Cross-cultural adaptation and validation of the sino-nasal outcome test (SNOT-22) for Spanish-speaking patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2015;272(11):3335–40.
27. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):447–54.
28. Estrada-Guzmán R, Jiménez-Chobillón MA. Validez Del Cuestionario De Salud Nasosinusal Y Snot-22 En Pacientes Con Enfermedad Nasosinusal Crónica. 2015. p. 32.

29. Castorena-maldonado AR. Archives of Medical Research Validation of the Nasal Obstruction Symptom Evaluation Scale in Mexican Adults . 2015;
30. Larrosa F, Roura J, Dura MJ, Guirao M, Alberti A, Alobid I. Adaptation and validation of the spanish version of the nasal obstruction symptom evaluation (Nose) scale. *Rhinology*. 2015;53(2):176–80.
31. Corredor-Rojas G, García-Chabur MA, Castellanos J, Moreno S, Pinzón M, Peñaranda A. Nasal Obstruction and Quality of Life Assessment After Septoplasty With Turbinoplasty: Correlation Between Subjective Scales. *Am J Rhinol Allergy*. 2020;
32. Janovic N, Janovic A, Milicic B, Djuric M. Is Computed Tomography Imaging of Deviated Nasal Septum Justified for Obstruction Confirmation? *Ear, Nose Throat J* [Internet]. 2021;100(2):NP131–6. Available from: <https://doi.org/10.1177/0145561319871533>
33. Ardeshirpour F, McCarn KE, McKinney AM, Odland RM, Yueh B, Hilger PA. Computed tomography scan does not correlate with patient experience of nasal obstruction. *Laryngoscope*. 2016;126(4):820–5.
34. Yazici A, Er H. The correlation of computed tomography in the evaluation of septoplasty patients. *Niger J Clin Pract* [Internet]. 2019;22(9):1196. Available from: <http://www.njcponline.com/text.asp?2019/22/9/1196/266170>
35. Vogt K, Bachmann-harildstad G, Lintermann A, Peters F, Wernecke K. The new agreement of the international RIGA consensus conference on nasal airway function tests *. 2018;d:133–43.
36. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 11;324(6):603. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m1985>
37. Rosales-Castillo A, García de los Ríos C, Mediavilla García JD. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: importance of follow-up. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021;156(1):35–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.08.001>