



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

**INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES**  
**RESPIRATORIAS**  
**“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**Hipoxemia Nocturna en Pacientes con Alto Riesgo de Apnea Obstruktiva del Sueño, Según el Antecedente de Neumonía Grave por SARS-CoV-2 en Altitud Moderada**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
**GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA**

EN:  
**NEUMOLOGÍA**

PRESENTA:  
**JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ CARRILLO**

TUTOR: MTRA. MARTHA GUADALUPE TORRES FRAGA  
COTUTOR: DRA. SELENE GUERRERO ZUÑIGA



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

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE 2021



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.

## Agradecimientos

A mis tutores, Dra. Martha Torres y Dra. Selene Guerrero, gracias por la confianza, por la paciencia, por su apoyo, por sus enseñanzas y por la oportunidad que me dieron de trabajar con ustedes.

Gracias a la Unidad de Medicina de Sueño que me ayudó en el desarrollo de este trabajo y quienes me han hecho sentir como en casa.

Gracias a la Dra. Ivette quien me recibió desde el primer día en el Instituto, quien me ha visto crecer a lo largo de mi residencia y de mi vida personal, gracias por extenderme su mano y brindarme consejo.

Gracias a los amigos que han aparecido en mi camino, a Paula y Sergio, quienes han estado ahí en las buenas y en las malas, gracias por las historias y las risas.

A mi hermana, quien ha estado a mi lado desde el día uno de mi vida, gracias por creer en mí, gracias por corresponderme y haberme ayudado a encontrar mi camino, gracias por correr a mi lado todos los días de mi vida.

A mis padres, por su amor y por su apoyo incondicional, por estar al pie del cañón todos los días, por sus enseñanzas, por sus regaños, por el ejemplo que me han dado, por los valores y principios que me han inculcado. Gracias por la inspiración.

A Miren y Juan Pablo, gracias por ser el motor de mi vida, por la paciencia y su amor infinito, ustedes son quienes me motivan día a día, porque definitivamente nada de esto sería posible si no fuera por ustedes.

A René W., Catalina RM., Luis AB., Marta M., Jacob SV., Roberto CM. y Alfredo JO., por enseñarme más que los libros.

A Dios por la oportunidad y tantas bendiciones.

## Índice General

I.	Marco teórico y antecedentes.....	3
	Emergencia y reconocimiento del SARS-CoV-2.....	3
	Neumonía por SARS-CoV-2 e Hipoxemia.....	4
	COVID-19: Sus manifestaciones subagudas y crónicas.....	6
	Contexto de COVID-19 en México.....	8
	Hipoxemia post-COVID-19 y su importancia durante el sueño.....	8
	Hipoxemia durante el sueño.....	10
	Hipoxemia como mecanismo de daño.....	10
II.	Planteamiento del problema.....	13
III.	Justificación.....	15
IV.	Objetivos.....	16
V.	Hipótesis.....	16
VI.	Métodos.....	17
	Diseño.....	17
	Población.....	17
	Métodos.....	18
	Análisis estadístico.....	20
VII.	Resultados.....	21
	Características Generales .....	21
	Características de la Poligrafía .....	22
	Correlaciones de Spearman .....	25
VIII.	Discusión .....	28
	Fortalezas.....	30
	Limitaciones.....	30
	Líneas de discusión a futuro.....	30
IX.	Conclusiones.....	32
X.	Bibliografía.....	33

## I. MARCO TEÓRICO

### Emergencia y reconocimiento del SARS-CoV-2

A finales de diciembre de 2019 se reportaron múltiples casos de pacientes con neumonía de causa desconocida en Wuhan, una ciudad perteneciente a la provincia china de Hubei<sup>1</sup>. Al igual que los pacientes con SARS y MERS, estos pacientes cursaron con fiebre, tos, malestar de pecho y en algunos casos, disnea y falla respiratoria<sup>2</sup>. Según un estudio retrospectivo, el primer caso se remonta al 8 de diciembre de 2019. El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud de Wuhan notificó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) acerca de un brote de neumonía de causa no identificable<sup>3</sup>. El 9 de enero de 2020 China anunció la identificación de un nuevo coronavirus como agente etiológico del brote de neumonía. Este virus se propagó rápidamente, mismo que dio lugar a una epidemia en toda China, seguida de una pandemia. El 30 de enero de 2020 la OMS declaró que el brote del nuevo coronavirus (nCoV19) era una emergencia de salud pública<sup>4</sup>. El 11 de febrero de 2020 el Comité Internacional de Taxonomía de Virus (ICTV) nombró al virus como coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) y la OMS nombró a la enfermedad COVID-19<sup>5</sup>. Acorde a los registros nacionales, el 27 de febrero de 2020 se recibió el primer paciente con enfermedad COVID-19 en México en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, mas no fue hasta el 11de marzo que la OMS declaró estado de pandemia<sup>6</sup>.

## Neumonía por SARS-CoV-2 e Hipoxemia

Hoy día se sabe que el principal medio de transmisión del virus es transmisión respiratoria directa de persona a persona. Un enigma importante sin resolver es el amplio espectro de presentaciones clínicas de los pacientes con COVID-19, que van desde infecciones asintomáticas<sup>7</sup>, mismas que han dado lugar a los problemas epidemiológicos actuales, o infecciones leves sintomáticas con fiebre, dolor de cabeza o síntomas respiratorios leves (como tos o dolor de garganta) y malestar general en el 80-85% de los pacientes o hasta enfermedades similares a la gripe y neumonía viral<sup>8,9</sup>.

Dentro del fenotipo de neumonía también existe un amplio espectro clínico y fisiopatológico que se extiende desde tomografías de tórax casi normales e hipoxemia leve (80% de los pacientes) hasta pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, hipoxemia grave y rápida progresión (15% de los pacientes hospitalizados) a manifestaciones graves de la enfermedad. Una característica de los pacientes gravemente enfermos es que desarrollarán hipoxemia grave con requerimientos de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica<sup>10</sup>. Los mecanismos patológicos que determinan la hipoxia pueden actuar a nivel sistémico, orgánico y celular, por lo tanto, los efectos desencadenados por la hipoxia podrían tener efectos agregados entre sí. Serebrovska y col<sup>11</sup> han sugerido diversos mecanismos de daño relacionados a la hipoxia, especialmente los derivados del factor inducible por hipoxia 1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), no obstante, los roles de la hipoxia y HIF-1 $\alpha$  en la regulación de la expresión de citoquinas han sido controvertidos y dependen de diversas condiciones ya que la hipoxia y el HIF-1 $\alpha$  pueden estimular o inhibir la respuesta inflamatoria mediada por citocinas<sup>12</sup>. Otra característica de los pacientes gravemente enfermos es que en la tomografía

computarizada de tórax (TC) hay edema en lóbulos inferiores y múltiples lesiones con incremento de la atenuación en vidrio deslustrado producto de una reacción exagerada del sistema inmunológico conocida como "tormenta de citoquinas", misma daña tejidos previamente sanos, comprometiendo la integridad de la barrera epitelial-endotelial como parte de una respuesta inmunitaria regulada a la alza estas citosinas incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), la interleucina 6 y 1 $\beta$  (IL-6 e IL-1 $\beta$ )<sup>13</sup>. Además, este grupo de pacientes puede tener lesiones microembólicas por angio-tomografía y una ecografía pulmonar compatibles con líneas B, siendo compatible con un daño alveolar difuso o neumonía organizada con vasoconstricción hipóxica asociada con hipoxemia grave. Por último, otro grupo de pacientes puede cursar con un estadio avanzado de lesión pulmonar aguda que obligadamente requerirá ventilación mecánica, mismo que presenta defectos de coagulación con niveles elevados de dímeros D y fibrinógeno, lo que sugiere microangiopatía trombótica y vasculopatía en las redes de intercambio de gases y sistémicamente<sup>14,15</sup>. Este último fenotipo sugiere una combinación de disfunción respiratoria y vascular en los pulmones de pacientes con COVID-19 gravemente enfermos, característica que se ha confirmado en múltiples estudios de patología previos<sup>16,17</sup>. La creciente evidencia sugiere que estos fenotipos clínicos podrían explicarse por una falla inmunológica para controlar y restringir la infección pulmonar, resultado de una alta carga viral y una fuerte respuesta inflamatoria. La falla y la desviación del sistema inmunológico adaptativo, la infección promiscua de las células epiteliales (neumocitos) y endoteliales, así como las inmunes, los defectos de la coagulación y la activación neutrofílica descontrolada posiblemente son responsables del impacto del COVID-19 en la función respiratoria y los distintos fenotipos clínicos<sup>18</sup>.

## **COVID-19: Sus manifestaciones subagudas y crónicas**

A pesar de la reciente aparición de la enfermedad la evidencia científica y clínica está evolucionando sobre los efectos subagudos y a largo plazo del COVID-19. Los primeros informes sugieren efectos residuales de la infección por SARS-CoV-2, como fatiga, disnea, dolor torácico, alteraciones cognitivas, artralgia y deterioro de la calidad de vida, mismas que podrían ser explicadas por el daño celular, una sólida respuesta inmune innata con producción de citoquinas inflamatorias y un estado procoagulante inducido por la infección por SARS-CoV-2. Actualmente han surgido informes preliminares sobre las consecuencias del COVID-19, con estudios de los Estados Unidos, Europa y China que informan de los resultados de aquellos que sobrevivieron a la hospitalización por COVID-19 agudo<sup>19,20,21</sup>. Por lo mismo se ha sugerido que la evaluación de la progresión o recuperación de la enfermedad pulmonar y la función puede incluir oximetría de pulso en el hogar, caminata de 6 minutos, pruebas de función pulmonar, tomografía de alta resolución del tórax y angiografía pulmonar por tomografía computarizada, según sea clínicamente apropiado. Los posibles mecanismos que contribuyen a la fisiopatología del síndrome post-COVID-19 incluyen: (1) cambios fisiopatológicos específicos del virus; (2) aberraciones inmunológicas y daño inflamatorio en respuesta a la infección aguda; y (3) secuelas esperadas de una enfermedad postcrítica<sup>22</sup>.

Entre los supervivientes de COVID-19 se ha informado de un espectro de manifestaciones pulmonares, que van desde disnea (con o sin dependencia crónica de oxígeno) hasta un destete difícil del ventilador y daño pulmonar fibrótico. Al igual que los supervivientes del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) de otras

etiologías, la disnea es el síntoma persistente más común más allá del cuadro agudo de COVID-19, con una prevalencia del 42-66%<sup>19,20,21,23</sup>. La capacidad de difusión pulmonar alterada es otro de los hallazgos, demostrado en múltiples trabajos a través de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (TLCO)<sup>24,25,26</sup>, siendo la alteración fisiológica notificada con más frecuencia, misma que refleja la capacidad de transferencia de monóxido de carbono del medio ambiente a la sangre capilar pulmonar y representa la metodología estándar más práctica desde el punto de vista clínico para evaluar el intercambio de gases en el pulmón<sup>27</sup>, dos hipótesis se han propuesto sobre la TLCO reducida, la primera habla sobre la destrucción alveolar definitiva, sin perspectivas de recuperación y la segunda habla sobre las lesiones alveolares (anomalías pulmonares y/o de la membrana capilar) que aún se encuentren en evolución, con la perspectiva optimista de recuperación<sup>28</sup>. La disminución de los metros caminados en pacientes recuperados de COVID-19 es otro de los hallazgos reportados en un estudio chino, siendo que la mediana de la distancia de caminata de 6 minutos fue menor que los valores de referencia normales en aproximadamente una cuarta parte de los pacientes a los 6 meses, con una prevalencia similar a la de los sobrevivientes del síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS)<sup>29</sup>. En cuanto a las anormalidades de imagen descritas en el estudio previo, hasta el 50% de 349 pacientes que se sometieron a una tomografía computarizada de tórax a los 6 meses tenían al menos un patrón anormal. La mayoría fueron opacidades en vidrio esmerilado, cambios fibróticos, principalmente reticulaciones y/o bronquiectasias. Por último, la necesidad de oxígeno suplementario debido a la hipoxemia persistente, o la nueva necesidad de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) u otro

soporte respiratorio durante la noche, se informó en el 6.6% y el 6,9% de los pacientes, respectivamente, a los 60 días de seguimiento en el COVID-19<sup>23</sup>.

## **Contexto de COVID-19 en México**

La importancia de estos hallazgos en el seguimiento post-COVID-19 radica en el constante número creciente de casos en nuestro país; ya que al día 14 de agosto se habían reportado 3,091,971 casos positivos (3,298,196 estimados) de los cuales se reportaron 2,419,614 casos recuperados de Covid-19. De los casos positivos reportados, 15.27% presentaban hipertensión arterial sistémica, 12.97% obesidad y 11.75% diabetes, siendo éstas las principales comorbilidades reportadas<sup>30</sup>. Por lo tanto, debemos hacer un seguimiento de los sobrevivientes de COVID-19 para ver si pueden recuperarse de sus anomalías ya que una mayor comprensión de la disfunción respiratoria subyacente a los diferentes fenotipos clínicos de los sobrevivientes de COVID-19 impacta en el manejo de las consecuencias clínicas y fisiopatológicas de esta enfermedad.

## **Hipoxemia post-COVID-19 y su importancia durante el sueño**

Durante el sueño el control del comportamiento y el estímulo de vigilia retroceden, haciendo que el control metabólico se vuelva el principal estímulo de la ventilación. Los mecanismos de control ventilatorio responden a cambios tanto en la información química como mecánica que surgen de la demanda metabólica. Los sensores primarios para los estímulos químicos incluyen los quimiorreceptores centrales (médula ventral) y periféricos (cuerpo carotideo). Con el aumento de la hipoxemia, el cuerpo carotideo

envía impulsos aferentes al núcleo del tracto solitario a través de los nervios glosofaríngeo y vago para aumentar la ventilación, particularmente cuando la presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) cae por debajo de 60 mmHg. De manera similar, con la hipercapnia o hipocapnia, se producen cambios lineales en la ventilación en respuesta a estímulos quimiorreceptores centrales y periféricos. La información mecánica de la caja torácica y los pulmones también la recibe el núcleo del tracto solitario a través de las vías aferentes vagales que responden a los receptores de estiramiento intrapulmonar, los receptores irritantes y las fibras C amielínicas. La estimulación de estos receptores normalmente da como resultado el desarrollo de un patrón respiratorio rápido y superficial y proporciona una retroalimentación negativa para limitar la sobredistensión de los pulmones (conocido como reflejo de Herring-Breuer)<sup>31</sup>.

Aunque los despertares durante el sueño pueden parecer indeseables, representan una respuesta protectora durante períodos de ventilación comprometida u obstrucción de las vías respiratorias. Varios factores, como la hipoxia, la hipercapnia y el aumento de la resistencia de las vías respiratorias, pueden influir en las respuestas de vigilia durante el sueño, sin embargo, la hipoxia se considera un estímulo deficiente para inducir despertares. Algunos estudios han demostrado que los individuos pueden permanecer dormidos incluso con una saturación de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) tan baja como del 70% durante el sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) y no MOR<sup>32</sup>.

## **Hipoxemia durante el sueño.**

Como ya se mencionó previamente, una de las manifestaciones más importantes del síndrome PostCOVID19 es la presencia de hipoxemia, misma que se corrige con apoyo de oxígeno suplementario. Actualmente las recomendaciones generales para retiro de oxígeno suplementario son oxigenación arterial adecuada con el paciente respirando aire ambiente en vigilia relajada ( $PaO_2 > 8$  kPa,  $SaO_2 > 90\%$ )<sup>33</sup>, no obstante, esta necesidad puede llegar a persistir hasta por más de 6 meses<sup>22</sup>, igualmente, el no requerir oxígeno suplementario diurno, no descarta la posibilidad de hipoxemia nocturna, esta última toma importancia durante el sueño por los cambios fisiológicos mencionados previamente, mismos que vuelven al sujeto vulnerable a desarrollar hipoxemia, especialmente cuando los valores despiertos en vigilia están en límites de normalidad<sup>34</sup>. A esto se agrega que la población del Valle de México cuenta con una menor presión inspirada de oxígeno ( $PiO_2$  112.9mmHg) comparada con la de nivel del mar lo que genera que las presiones arteriales de oxígeno se ubiquen cerca de la “rodilla” en la curva de disociación de la hemoglobina, generando que pequeños cambios en la presión arterial de oxígeno generen cambios significativos en la saturación de oxígeno, haciendo más probable que los habitantes de estas altitudes cumplan el criterio diagnóstico de hipoxemia durante el sueño, propuesto por la Academia Americana de Medicina del Sueño (saturación de oxígeno  $\leq 88\%$  durante el sueño  $\geq 5$  minutos)<sup>35,36</sup>.

## **Hipoxemia como mecanismo de daño.**

Se han reconocido dos patrones de hipoxemia, la hipoxemia continua o de baja frecuencia y la hipoxemia intermitente<sup>37</sup>. La hipoxemia continua generalmente oscila

entre el 80% y el 85% y dura desde unos minutos hasta horas, este tipo de hipoxemia se puede observar se puede observar durante el ascenso y descenso rápido de la altitud y en la enfermedad pulmonar crónica durante el sueño. La hipoxemia intermitente o de alta frecuencia se caracteriza por un patrón cíclico de desaturación de oxígeno que dura entre 15 y 60 s seguido de reoxigenación que ocurre de 8 a 9h durante el sueño y dura de semanas a meses o más, este tipo de hipoxemia se puede observar en los pacientes con Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño, la principal diferencia entre ambos tipos de hipoxemia está dada por los ciclos de reoxigenación, estos cambios son similares a la lesión por isquemia-reperfusión y contribuyen a una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y al estrés oxidativo; generalmente este tipo de hipoxemia conduce a respuestas mal adaptativas por modulación diferencial del factor inducible por hipoxia (HIF) 1.(mismo mecanismo sugerido por Serebrovska y col<sup>11</sup> en la fisiopatología de la neumonía grave por COVID-19). Sin embargo, la hipoxemia continua también puede promover respuestas tanto adaptativas como mal adaptativas que conducen a un aumento de la eritropoyesis e hipertensión pulmonar<sup>38</sup>.

Llama la atención que las principales comorbilidades reportadas en pacientes con COVID-19 grave, se han identificado como factores de riesgo para padecer AOS<sup>39</sup> y tal ha sido la innegable relación entre los factores de riesgo para AOS y la comorbilidades reportadas, no sólo en México, sino a nivel mundial que se ha propuesto que la AOS pudiera ser un factor de riesgo para padecer neumonía grave por SARS-CoV-2 sin embargo, la estrecha relación no ha permitido discernir si la AOS es un factor de riesgo o si simplemente comparte características con la enfermedad por SARS-CoV-2<sup>40</sup>, estos

datos ha sido poco concluyentes debido al subdiagnóstico de esta enfermedad, especialmente en México<sup>41,42</sup>, por lo que una proporción considerable de los pacientes recuperados que requirieron hospitalización presentan alto riesgo para AOS y ameritan estudios para confirmar esta enfermedad capaz de generar hipoxemia intermitente, como un mecanismo de daño bien documentado que pudiera ser exacerbado por el trastorno en el intercambio gaseoso inducido por el COVID-19. La prevalencia de hipoxemia durante el sueño a mediano plazo en pacientes con alto riesgo para AOS en recuperación de COVID-19 grave pese a normalización de sus valores en vigilia no ha sido estudiado. El único estudio publicado con relación a AOS y COVID-19 es de Abhishek Goyal y col<sup>43</sup> el cuál consistió en realizar polisomnografías a las a pacientes con antecedente de COVID-19 internados en la Unidad de Cuidados Intensivos durante el periodo octubre 2020 a diciembre 2020 a las 4-6 semanas de haber egresado, sin embargo, no se estudiaron las características de la hipoxemia.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipoxemia es un fenómeno que resulta como consecuencia de una lesión, generalmente grave, que pone en peligro la función pulmonar o alguna otra estructura del sistema respiratorio.

Particularmente, la infección por SARS-CoV-2 es capaz de producir daño orgánico directo sobre los pulmones, considerándose la primera causa de insuficiencia respiratoria en estos pacientes, sin embargo, también hay evidencia que la misma hipoxemia establece vías que en determinado momento, son capaces de perpetuar la insuficiencia respiratoria y el daño a otros órganos.

Los pacientes que desarrollan neumonía por SARS-CoV-2 con frecuencia presentan insuficiencia respiratoria cuya evolución suele ser más lenta que en otros procesos neumónicos. En dichos casos, el uso de oxígeno suplementario suele retirarse cuando el paciente mantiene niveles de saturación igual o por arriba de 90% despierto y en reposo, no obstante, se desconoce cuántos pacientes con alto riesgo para Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) recuperados de neumonía por SARS-CoV2 presentan hipoxemia nocturna (relacionada al sueño), si el trastorno del intercambio gaseoso es más que lo observado por Apnea Obstructiva del Sueño (AOS) y los factores de riesgo asociados con la presencia de este trastorno concomitante. Por lo anterior consideramos importante estudiar la hipoxemia nocturna describiendo la prevalencia del trastorno definida por la AAMS y sus distintos patrones (hipoxemia intermitente reflejada por el índice de desaturación de oxígeno IDO a 3 y 4% o hipoxemia sostenida reflejada por el tiempo en minutos y como porcentaje del registro por debajo de diferentes umbrales 90%, 88% y 85%) en pacientes que se encuentran en recuperación de neumonía grave por

SARS-CoV-2 comparados con pacientes con alto riesgo para AOS atendidos en la UMS previo al inicio de la pandemia, así como analizar la correlación con pruebas de intercambio gaseoso diurno.

El presente trabajo se ha desarrollado con el fin de contestar a la siguiente pregunta de investigación: ¿Será diferente la hipoxemia nocturna en pacientes recuperados de neumonía grave por SARS-CoV-2 con alto riesgo para AOS vs. pacientes con alto riesgo para AOS?

### **III. JUSTIFICACIÓN**

La falta de información acerca de la prevalencia de hipoxemia durante el sueño, los patrones de presentación (intermitente o sostenida) y su relación con pruebas de función respiratoria en pacientes con alto riesgo para AOS recuperados de COVID-19 comparados con pacientes de alto riesgo para AOS previo al inicio de la pandemia, fue la justificación del estudio. Ya que conocer estos datos permitiría dimensionar el problema y emitir recomendaciones específicas para diagnóstico simplificado y seguimiento de este trastorno respiratorio del dormir en el número creciente de pacientes recuperados de COVID-19 de los cuales una proporción significativa habita en los grandes centros urbanos en altitud moderada en México.

## **IV. OBJETIVOS**

El objetivo general de este estudio fue comparar la proporción y características de la hipoxemia durante el sueño en pacientes recuperados de neumonía grave por SARS-CoV-2 con alto riesgo para AOS vs. pacientes con alto riesgo para AOS sin haber padecido SARS-CoV-2.

En tanto que los objetivos particulares, derivados del anterior, se realizaron de la siguiente manera: Se describieron las características clínicas de los pacientes con antecedente de neumonía grave por SARS-CoV-2 y alto riesgo para AOS. Se describieron y compararon la proporción de sujetos que cursaron con hipoxemia nocturna acorde a la AAMS (<88 % durante 5 minutos) en pacientes con alto riesgo de AOS con y sin antecedente de COVID-19 grave. Se describieron y compararon parámetros de hipoxemia sostenida e intermitente en pacientes de alto riesgo para AOS según el antecedente de COVID-19 grave: TC90%, TC88 %, TC85 %, TC80 % los 4 en minutos y porcentaje, índice de desaturación de oxígeno al 3 % y al 4% para hipoxemia intermitente. Por último, se exploraron correlaciones entre pruebas de función respiratoria diurna (intercambio gaseoso) y los parámetros de intercambio gaseoso nocturno.

## **V. HIPÓTESIS**

La hipótesis del estudio fue conocer si la hipoxemia nocturna en pacientes recuperados de neumonía grave por SARS-CoV-2 con alto riesgo para AOS sería diferente que en aquellos sin antecedente de neumonía grave por SARS-CoV-2.

## **VI. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) “Ismael Cosío Villegas”. Fue un estudio observacional, de casos y controles, mismo que se llevó a cabo en la consulta externa de seguimiento para pacientes con antecedente de neumonía grave por SARS-CoV2 y en la Unidad de Medicina del Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

### **Población de estudio**

En el grupo de casos se incluyeron pacientes mayores de 18 años que contaran con poligrafía respiratoria domiciliaria realizada en la Unidad de Medicina de Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de noviembre 2020 a junio 2021, hubiesen egresado de hospitalización con historia de neumonía grave por SARS-CoV-2; con o sin antecedente de ventilación mecánica invasiva durante su internamiento, sin requerimiento de oxígeno suplementario diurno, sin traqueostomía, que tuviesen riesgo alto para apnea obstructiva del sueño, definido por un puntaje mayor o igual a dos categorías en la Escala de Berlín, que no tuviesen algún otro trastorno del dormir y que habitasen en la zona Metropolitana. Los criterios de exclusión fueron que no hubiesen completado el estudio poligráfico o que el 50% o más de los eventos respiratorios hubiesen sido atribuibles a apneas centrales. En el grupo de controles se incluyeron pacientes mayores de 18 años que contaran con poligrafía respiratoria domiciliaria realizada en la Unidad de Medicina de Sueño del Instituto Nacional de Enfermedades

Respiratorias del año 2017 al año 2020, que hubiesen tenido riesgo alto para apnea obstructiva del sueño (Berlín  $\geq 2$  categorías) y que no tuviesen algún otro trastorno respiratorio del dormir, estos pacientes fueron seleccionados como pares por edad ( $\pm 10$  años), sexo e índice de apnea hipopnea (IAH) en ( $\pm 5$  eventos por hora) en una relación 1:1. Se excluyeron todos aquellos que no contasen con registro poligráfico completo.

## Métodos

La variable desenlace fue la hipoxemia nocturna, definida de acuerdo con la Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño en su 3ª edición como saturación igual o menor a 88%, con una duración de por lo menos 5 minutos. Se describió y analizó el comportamiento de la oximetría nocturna de acuerdo con las siguientes definiciones: porcentaje del tiempo de registro que se encontró con oximetría por debajo de 88 % (TC88), por debajo de 85 % (TC85), por debajo de 80 % (TC80), saturación promedio durante el registro, índice de desaturaciones de oxígeno ( $< 3\%$  y  $< 4\%$ ) por hora de registro, saturación mínima durante el registro.

Las variables independientes analizadas fueron: antecedente de COVID-19 confirmación con PCR positivo para SARS-CoV2 durante la hospitalización, edad, índice de masa corporal, circunferencia de cuello medida en centímetros, índice de apnea hipopnea definido como el número de eventos de apnea (reducción del flujo por punta nasal  $\geq 90\%$  desde el basal con duración de al menos 10 segundos) e hipopnea (reducción en la señal de flujo  $\geq 30\%$  desde el basal, con duración de al menos 10 segundos,

asociada a desaturación de 3%) dividido entre las horas de registro. (eventos hora). Así mismo se analizó la presencia de comorbilidades: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus 2, cardiopatías, etc., en cuanto las pruebas de función respiratoria se registraron los valores de relación FEV1/FVC expresado en litros y porcentaje del predicho (%p), FVC en litros y %p, difusión de monóxido de carbono, en unidades mL/min/mmHg y %p ajustada por altitud y hemoglobina, y por último presencia de desaturación en ejercicio ( $\geq 4\%$  en la caminata de 6 minutos o prueba de desaturación) y metros recorridos en caminata de 6 minutos.

Para la recolección de datos se revisaron poligrafías respiratorias domiciliarias de pacientes con riesgo alto para AOS con historia de neumonía grave por SARS-CoV-2 y de pacientes con riesgo alto para AOS del 2017 a febrero del 2020 los cuales fueron pareados en relación 1:1 con los casos por edad, sexo e IAH (mencionado previamente). Todas las poligrafías se realizaron con un equipo Apnea Link Air® el cual presenta un sensor de flujo por transductor de cánula de presión nasal, de esfuerzo respiratorio con un transductor de presión y oxímetro con tecnología NONIN que cumple con los requerimientos de la AAMS de precisión y adquisición de la señal de oximetría y ha sido utilizado para los registros en domicilio desde el 2017 en la Unidad de Medicina del Sueño. Los datos ser fueron recolectados en hojas de trabajo que posteriormente fueron vertidos en la base de datos en Excel para su resguardo. La base de datos fue exportada y analizada en el programa STATA ver 14 para Windows.

## **Análisis Estadístico**

Se expresaron como frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y se verificó la normalidad de la distribución con la prueba de Shapiro Wilk para las variables cuantitativas, aquellas variables con distribución normal se expresaron como medias y desviación estándar, aquellas variables con distribución no normal se expresaron como medianas y percentil 25 -75 %.

Posteriormente se compararon los casos (pacientes con alto riesgo para AOS con antecedente COVID-19 grave) con los controles (Pacientes de alto riesgo para AOS previo a la pandemia). Para las variables categóricas: se utilizó la prueba de  $X^2$ . Para las variables cuantitativas de distribución normal se usó la prueba t de student y para las variables de distribución no normal: se usó la prueba de U de Mann Whitney.

Por último, se exploraron las correlaciones entre valores de pruebas de función respiratoria y los diferentes parámetros de hipoxemia durante el sueño con el coeficiente de correlación de Pearson para las variables de distribución normal y el coeficiente de correlación de Spearman para las variables de distribución asimétrica.

## VII. RESULTADOS

### Características Generales

Se incluyeron 51 pacientes con antecedente de neumonía grave por SARS-CoV2, en su mayoría hombres (60.8%), con edad promedio 51.9 años, 56.9% con antecedente de ventilación mecánica invasiva, 94.1% fueron egresados con oxígeno suplementario y 34% eran fumadores o exfumadores, las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad (88%), HAS (48%), DM2 (32%) y TEP (4%). La poligrafía respiratoria se realizó a una mediana de 5 meses desde el egreso (mínimo 2, máximo 10), 6 pacientes (11.8%) con prescripción de oxígeno al momento del estudio ninguno lo utilizó durante el registro. Se realizaron 5 poligrafías en pacientes de bajo riesgo por cuestionario de Berlín a solicitud del médico tratante, en la evaluación de probabilidad por SACS se encontraron 2 (4.3%) con baja probabilidad, 22 (46.8%) con probabilidad intermedia y 23 (48.9%) con alta probabilidad. Presentan una puntuación de Epworth 9.2 ( $\pm 5.6$ ), el 33.3% con somnolencia excesiva diurna (definida como Epworth > 12). Las características generales de los pacientes y sus controles por edad e IAH se presentan en la **Tabla 1**. Los pacientes con antecedente de COVID19 tienen puntajes significativamente menores en la escala de somnolencia de Epworth ( $p=0.004$ ) representados en la **Gráfico 1**. Únicamente 20 pacientes en el grupo control cuentan con espirometría, los casos con antecedente de COVID19 presentan relación FEV1/FVC significativamente mayor a sus controles históricos en su mayoría se encuentran dentro de límites que descartan obstrucción.

**Tabla 1. Características generales.**

Variable	COVID19 (n=51)	Controles (n=51)
Edad, años	51.9 (±9.9)	52.09 (±10.32)
Hombres	31 (60.8%)	31 (60.8%)
IMC Kg/m <sup>2</sup>	35.0 (±4.95)	34.4 (±5.3)
Cuello cm	42.9 (±3.7)	42.1 (±3.96)
Obesidad	44 (88%)	38 (74.5%)
Alto riesgo Berlín	46 (90.2%)	45 (88.2%)
Epworth	9.2 (±5.5)	<b>12.9 (±6.15) *</b>
Somnolencia excesiva	17 (33%)	20 (64%)
HADS Ansiedad	5.9 (±3.7)	7.38(±4.6)*
HADS Depresión	4.9 (±3.6)	5.9 (±3.04)*
FEV1/FVC %	81.8 (±4.2)	<b>73.9 (±9.3)#</b>
FVC %p	95.45 (±17.6)	84.5 (±32.4)#
FVC %p	97.2 (±16.7)	80.4 (±32.9)#

- (\*n=31, #n=20) En negritas valores con p<0.05.

## Características de la poligrafía

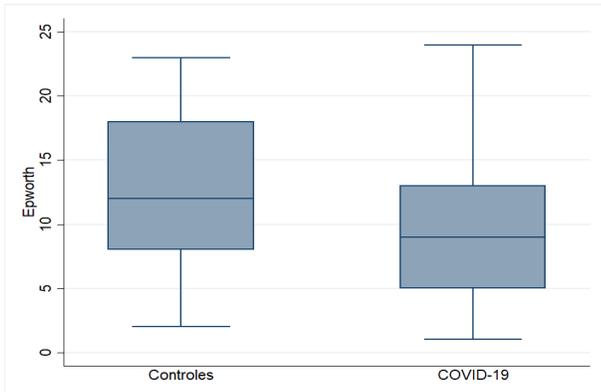
Se realizaron 51 poligrafías respiratorias encontrando lo siguiente, mediana de IAH de 35.3 eventos/hora, saturación basal con una mediana de 91% y saturación promedio con una mediana de 87%, se evidenció un Nadir SpO<sub>2</sub> % con mediana de 69% y una mediana de 36 eventos/hora para IDO3 y 24.6 eventos /hora para el IDO4, las características de la poligrafía respiratoria de los pacientes y sus controles se muestran en la **Tabla 2**. Los pacientes con antecedente de COVID-19 tuvieron una saturación basal significativamente mayor por pulsioximetría (p<0.05) representado en el **Gráfico 2**, no hubo más diferencias estadísticamente significativas. Destaca que tanto en los casos como en los controles todos los sujetos cumplen criterios de hipoxemia durante el sueño

según la ICSD-3, y en los casos todos presentan hipoxemia definida como >30% del registro con SpO2 <90%.

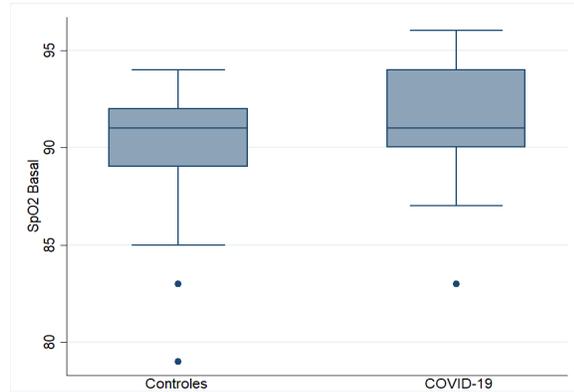
**Tabla 2. Características de la poligrafía respiratoria.**

Variable	COVID19 (n=51)	Controles (n=51)
IAH eventos/hora	35.3 (26.9 – 55.1)	35.8 (26.9–52.9)
Apneas Obstructivas	19 (5 –57)	35 (8 – 102)
Apneas Centrales	1 (0 – 6)	1 (1 – 4)
Apneas Mixtas	0 (0 – 2)	0 (0 – 5)
Hipopneas, eventos	194 (122 – 257)	166 (84 – 263)
SpO2 basal, %	91 (90 – 94)	<b>91 (89 – 92)</b>
SpO2 promedio, %	87 (85 – 89)	87 (84 – 89)
Nadir SpO2, %	69 (59 – 76)	72 (64 – 77)
IDO3, eventos/hr	36 (25.2 – 54.5)	45.2 (33.4 – 58.4)
IDO4, eventos/hr	24.6 (16.5 – 38.9)	30.2 (20.8 – 50.8)
T90, min	407 (313 – 490)	414 (362 – 485)
T90, %	91 (79 – 97)	94 (82 – 98)
T88, min	247 (158 – 381)	329 (183 – 453)
T88, %	61 (35 – 84)	71 (43 – 91)
T85, min	60 (19 – 196)	84 (27 – 332)
T85, %	14 (6 – 43)	19 (6 – 69)
T80, min	8 (1 – 36)	17 (2 – 84)
T80, %	2 (0 – 9)	4 (0 – 18)
FC promedio	70.9 (±11.05)*	67.6 (±9.15)*
FR promedio	15.2 (±4.6)*	14.1 (±4.3)*

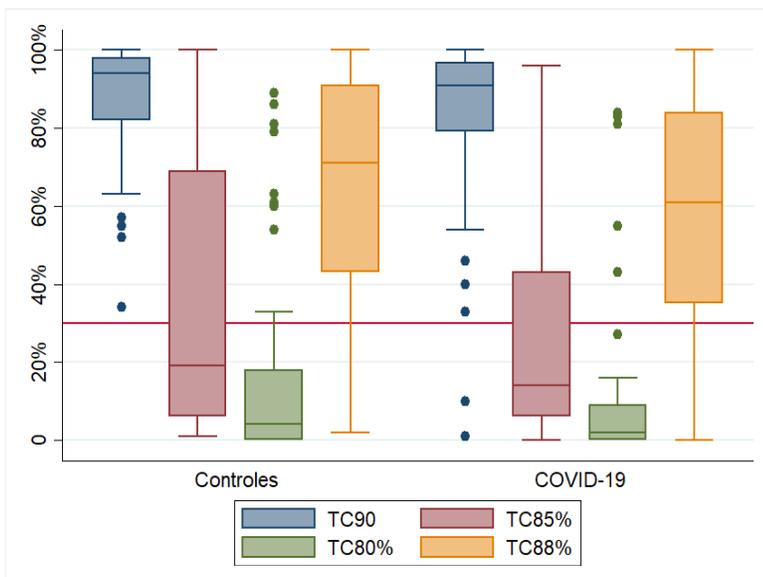
- Los valores se presentan como mediana (p25 – P75). \*Por su distribución normal se presentan en media (DE). En negritas valor con diferencia estadísticamente significativa (p<0.05). Se realizaron comparaciones por U de Man Whitney o T de Student según la distribución de las variables.



**Gráfico 1. Box Plot Epworth.** Controles: 12.9 ( $\pm 6.15$ ) vs. COVID 19: 9.2 ( $\pm 5.5$ )



**Gráfico 2. Box Plot SpO<sub>2</sub> Basal.** Controles: 91 (89 – 92) vs. COVID 19: 91 (90 – 94)



**Gráfico 3. Box Plot. Oximetría nocturna Controles vs. Pacientes.**

Controles: TC90% 94 (82 – 98), TC88% 71 (43 – 91), TC85% 19 (6 – 69), TC80% 4 (0 – 18). COVID 19: TC90% 91 (79 – 97),

Así mismo se analizó el comportamiento de la oximetría nocturna de acuerdo TC90, TC88, TC85, TC80 tanto en porcentaje como en minutos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, representado en el

**Gráfico 3.** Por lo que no hay diferencias en los índices de

intercambio gaseoso en poligrafía respiratoria comparados con controles pareados por edad, sexo e IAH.

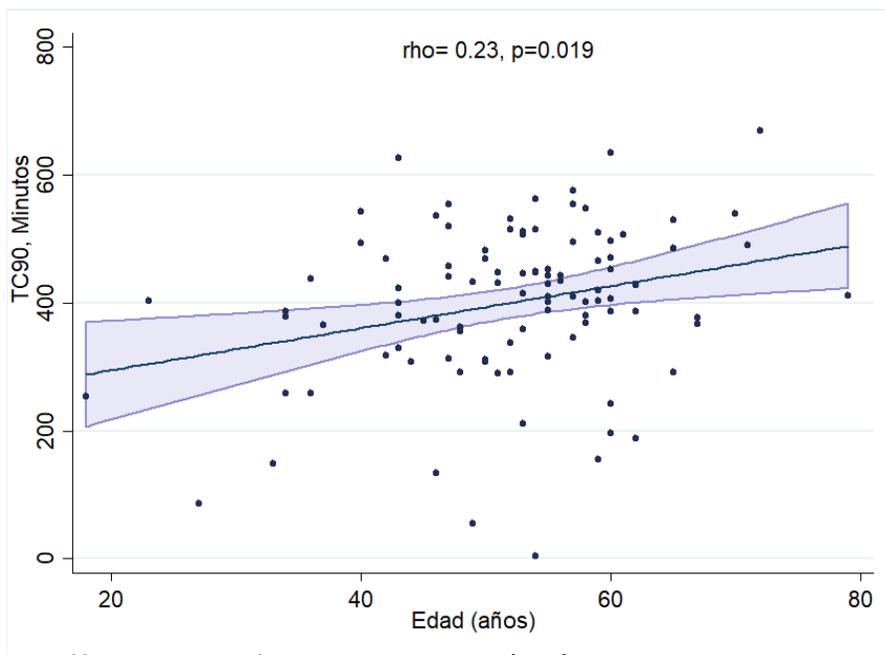
## Correlaciones de Spearman

Al no encontrar diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de hipoxemia se exploraron correlaciones entre la edad, IMC, FEV1%p, FVC%p y DLCO%p ajustado por altitud y los tiempos por debajo de umbrales de saturación en ambos grupos (casos y controles). Encontrando una correlación positiva el TC90 expresado en minutos con la edad (**Gráfico 4**). Los resultados se muestran en la **Tabla 3**.

**Tabla 3. Correlación entre Oximetría nocturna e IMC, FEV1%p, FVC%p y DLCO%p ajustado por altitud.**

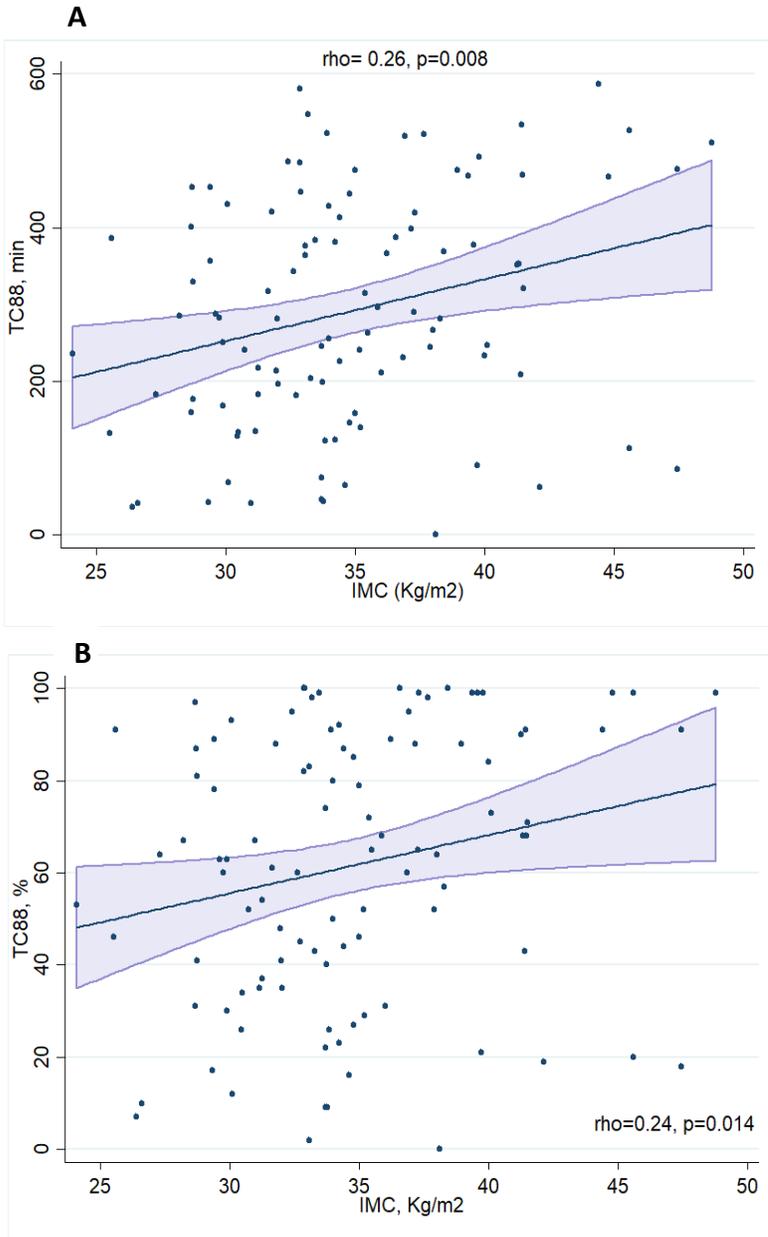
Rho Spearman	Edad, años	IMC, Kg/m <sup>2</sup>	FVC, %p <sup>#</sup>	FEV <sub>1</sub> , %p <sup>#</sup>	DLCO, %p <sup>\$</sup>
TC90, min	<b>0.23*</b>	0.14	0.05	0.04	-0.093
TC90, %	0.14	0.16	<b>-0.32*</b>	<b>-0.30*</b>	-0.009
TC88, min	0.15	<b>0.26*</b>	-0.15	-0.15	-0.04
TC88, %	0.14	<b>0.24*</b>	-0.22	-0.21	-0.04
TC85, min	0.09	<b>0.32*</b>	-0.12	-0.08	-0.001
TC85, %	0.05	<b>0.29*</b>	-0.15	-0.10	-0.009
TC80, min	-0.0009	<b>0.28*</b>	-0.13	-0.08	0.14
TC80, %	-0.0096	<b>0.24*</b>	-0.18	-0.21	0.15

#n=66. \$n=49. Los valores en negritas son estadísticamente significativos por rho de Spearman con p<0.05.



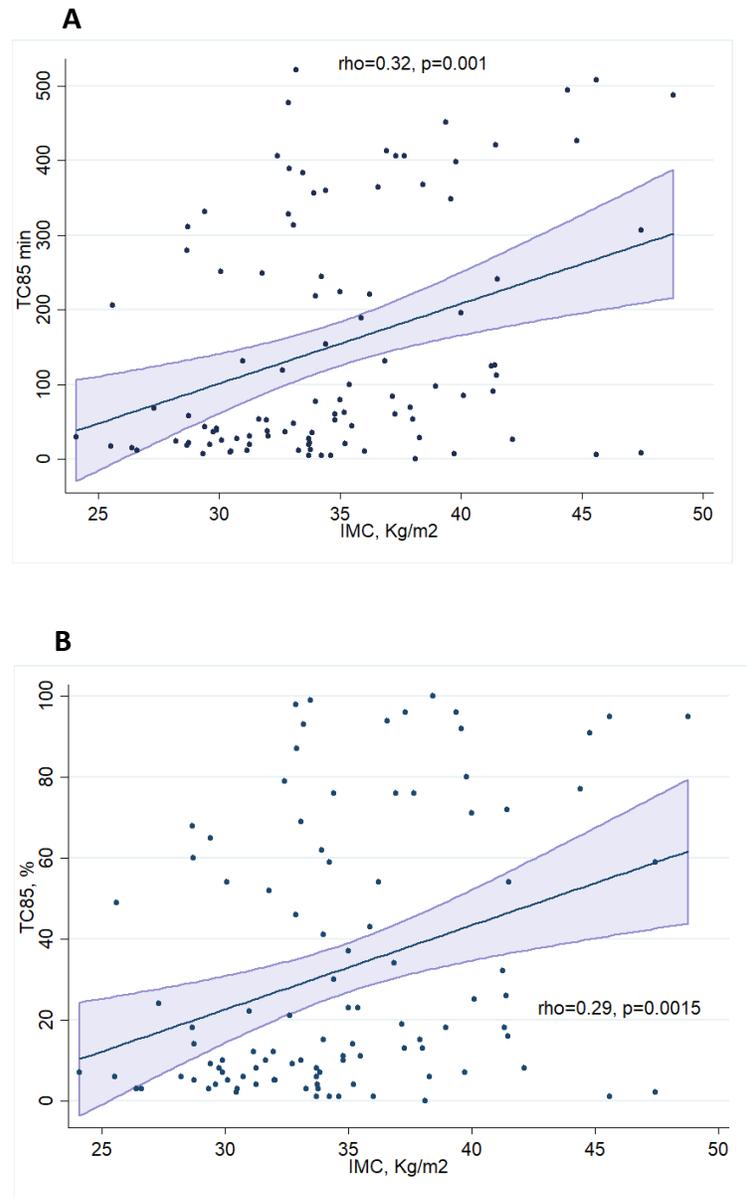
**Gráfico 4 Correlación de Spearman TC90 (min) con edad. Rho 0.23**

Así mismo se encontró una correlación positiva entre el índice de masa corporal con el TC 88, TC 85, y TC 80 tanto en minutos como porcentajes, representados en el **Gráfico 5, 6 y 7**.



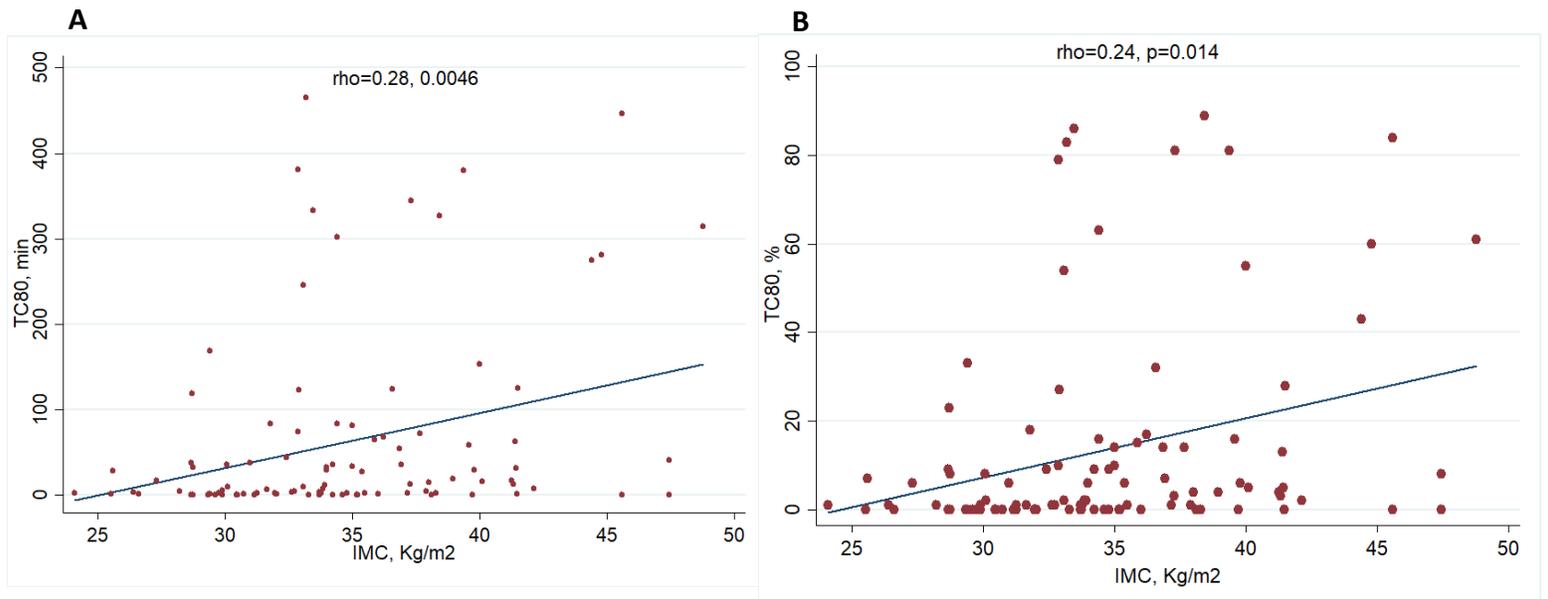
**Gráfico 5. Correlaciones de Spearman.**

**A. TC88 (min) con IMC.** Rho 0.26 ( $p < 0.05$ ). **B. TC88 (%) con IMC.** Rho 0.26 ( $p < 0.05$ )



**Gráfico 6. Correlaciones de Spearman.**

**A. TC85 (min) con IMC.** Rho 0.32 ( $p < 0.05$ ). **B. TC85 (%) con IMC.** Rho 0.29 ( $p < 0.05$ )



**Gráfico 7. Correlaciones de Spearman. A. TC80 (min) con IMC. Rho 0.28 ( $p < 0.05$ ). B. TC80 (%) con IMC. Rho 0.24 ( $p < 0.05$ )**

## VIII. DISCUSIÓN

Este estudio muestra una alta prevalencia de AOS moderada a grave en pacientes con antecedente neumonía grave por COVID-19 con riesgo alto. Estos hallazgos son compatibles con los hallazgos de Abhishek Goyal <sup>43</sup> quienes reportaron una alta prevalencia de AOS en pacientes con antecedente de COVID-19, con antecedente de estancia en la unidad de cuidados intensivos, sin embargo, llama la atención que la prevalencia es mayor a la reportada a la de la población general reportada previamente<sup>42</sup>. Estudios previos han intentado encontrar una relación entre AOS y el riesgo de COVID-19<sup>39,40</sup> el cual hoy en día no ha podido ser demostrado, principalmente porque COVID-19 comparte múltiples factores de riesgo que han sido identificados como factor de riesgo para padecer AOS<sup>39</sup>, lo que dificulta establecer la relación causa - efecto.

Llama la atención que no se encontraron diferencias en los índices de intercambio gaseoso en la poligrafía respiratoria comparados con controles pareados por edad, sexo e IAH, estos hallazgos son información que no se había descrito previamente, esto sugiere que una vez corregido el intercambio gaseoso diurno no hay secuela de intercambio gaseoso atribuible al daño por COVID-19, este es un resultado alentador tanto para los pacientes y la sociedad, ya que presumiblemente la mayoría de los pacientes recuperará por completo. Nuestros resultados son antagónicos a los publicados por Wei Qin<sup>26</sup>, ya que ellos reportan DLCO baja hasta en el 54% recuperados de COVID-19 en pacientes que hayan estado graves o muy graves a los 3 meses de haber sido egresados, estos hallazgos sugieren alteraciones en el intercambio gaseoso despierto en reposo, el autor no comenta persistencia de requerimiento de oxígeno

suplementario o saturación de oxígeno, por lo que los estudios parecieran ser complementarios y no se encuentran correlacionados.

Además, se encontró una correlación positiva del TC90 expresado en minutos con la edad, lo que sugiere que la edad podría jugar un papel importante en la velocidad de recuperación y eficiencia del intercambio gaseoso, de tal manera que a mayor edad y a etapas más tempranas en el periodo de recuperación de COVID-19 podríamos encontrar pacientes más propensos a la hipoxemia durante la noche, estos resultados son afines a los encontrados en los primeros reportes epidemiológicos acerca de COVID-19<sup>1</sup>, donde se identifica la edad como una característica de la enfermedad y que posteriormente se identificó como un marcador de mal pronóstico<sup>8</sup>.

Por último, se identificó una correlación positiva significativa entre el índice de masa corporal con el TC88, TC85 y TC80 expresado como minutos y porcentaje, estos hallazgos son esperados ya que es bien sabida la relación que existe entre la obesidad y la apnea obstructiva del sueño<sup>44,45</sup>, ya que la colapsabilidad puede incrementarse por la obesidad, a través de efectos mecánicos sobre los tejidos blandos de la faringe y el volumen pulmonar, y a través de proteínas de señalización que actúan en el sistema nervioso central (adipocinas) que pueden afectar el control neuromuscular de las vías respiratorias, además la deposición de grasa alrededor del abdomen conduce a una reducción importante en la capacidad residual funcional<sup>46</sup>, haciendo a los pacientes más propensos a la desaturación durante el sueño.

## **Fortalezas**

Este estudio tiene varias fortalezas. Hasta dónde sabemos este es el primer estudio que analiza la hipoxemia nocturna en pacientes recuperados de COVID-19 con una medición objetiva mediante poligrafía respiratoria con que cuenta con oxímetro validado. Los resultados se compararon con un grupo control por IAH para evitar atribución errónea a la neumonía por SARS-CoV-2.

## **Limitaciones**

Sin embargo, algunas limitaciones son notables. Es difícil estimar si la AOS pudiera estar sobre representada debido a que el estudio estaba limitado únicamente para pacientes con alto riesgo para AOS, o infrarrepresentada dado que no se incluyeron pacientes que fallecieron durante su hospitalización, ni aquellos que a pesar de contar con requerimientos de oxígeno (criterio de gravedad acorde a la OMS) no estuvieron hospitalizados, creando así un sesgo de selección. No se estandarizó el tiempo al cuál se realizó la poligrafía respiratoria, por lo que se incluyen sujetos en diferentes etapas de la recuperación de COVID-19, la cual pudiera ser intrínsecamente variable.

## **Líneas de discusión a futuro**

Valdría la pena ampliar la población de estudio, incluyendo sujetos de bajo, nulo riesgo para AOS, según escalas de predicción clínica de uso común lo que permita validarlas en esta población y permitir su referencia oportuna; así como pacientes que hayan cursado con una enfermedad asintomática o mínimamente sintomática con la finalidad de ampliar la visión de la hipoxemia durante el sueño en estos sujetos dada la condición

de riesgo a hipoxia hiperbárica. Realizar polisomnografías como estándar de oro en el diagnóstico de los trastornos del sueño en post-COVID-19 aportaría información valiosa más allá de la hipoxemia o el riesgo para AOS.

## **IX. CONCLUSIONES**

La hipoxemia nocturna observada en pacientes con alto riesgo de AOS recuperados de COVID-19 Grave, es semejante a la observada en pacientes sin antecedentes de neumonía por COVID-19 con IAH equivalente en altitud moderada. La hipoxemia observada en ellos podría ser más bien, atribuible a la apnea obstructiva del sueño e incrementa con la edad y a mayor IMC. Por otra parte, la alta prevalencia de apnea obstructiva de sueño observada en pacientes recuperados de COVID-19 resalta la importancia incluir escalas de predicción clínica en la consulta de seguimiento para detección de los trastornos respiratorios del dormir y en caso de confirmarse el diagnóstico disminuir sus efectos deletéreos en la salud de nuestros pacientes recuperados de neumonía moderada a grave.

## X. BIBLIOGRAFÍA

1. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395(10223), 497–506.
2. Gralinski, L. E., & Menachery, V. D. (2020). Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*, 12(2).
3. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242.
4. Eurosurveillance team, E. editorial. (2020). Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. In *Eurosurveillance* 25(5), 200131e.
5. Gorbalenya, A. E., Baker, S. C., Baric, R. S., de Groot, R. J., Drosten, C., Gulyaeva, A. A., Haagmans, B. L., Lauber, C., Leontovich, A. M., Neuman, B. W., Penzar, D., Perlman, S., Poon, L. L. M., Samborskiy, D. V., Sidorov, I. A., Sola, I., Ziebuhr, J., & Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536–544.
6. Suárez, V., Suarez Quezada, M., Oros Ruiz, S., & Ronquillo De Jesús, E. (2020). Epidemiología de COVID-19 en México: del 27 de febrero al 30 de abril de 2020

[Epidemiology of COVID-19 in Mexico: from the 27th of February to the 30th of April 2020]. *Revista Clinica Espanola*, 220(8), 463–471.

7. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles*, 25(10), 2000180.
8. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(5), 475–481.
9. Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(24), 759–765.
10. Rello, J., Storti, E., Belliato, M., & Serrano, R. (2020). Clinical phenotypes of SARS-CoV-2: implications for clinicians and researchers. *The European Respiratory Journal*, 55(5), 2001028.
11. Serebrovska, Z. O., Chong, E. Y., Serebrovska, T. V., Tumanovska, L. V., & Xi, L. (2020). Hypoxia, HIF-1 $\alpha$ , and COVID-19: from pathogenic factors to potential therapeutic targets. *Acta Pharmacologica Sinica*, 41(12), 1539–1546.
12. Peyssonnaud, C., Cejudo-Martin, P., Doedens, A., Zinkernagel, A. S., Johnson, R. S., & Nizet, V. (2007). Cutting edge: Essential role of hypoxia inducible factor-1alpha

in development of lipopolysaccharide-induced sepsis. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 178(12), 7516–7519.

13. Xu, Z., Shi, L., Wang, Y., Zhang, J., Huang, L., Zhang, C., Liu, S., Zhao, P., Liu, H., Zhu, L., Tai, Y., Bai, C., Gao, T., Song, J., Xia, P., Dong, J., Zhao, J., & Wang, F. S. (2020). Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 8(4), 420–422.
14. Huertas, A., Montani, D., Savale, L., Pichon, J., Tu, L., Parent, F., Guignabert, C., & Humbert, M. (2020). Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)?. *The European Respiratory Journal*, 56(1).
15. Vinayagam, S., & Sattu, K. (2020). SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. *Life Sciences*, 260, 118431.
16. Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(2), 120–128.
17. Potus, F., Mai, V., Lebreton, M., Malenfant, S., Breton-Gagnon, E., Lajoie, A. C., Boucherat, O., Bonnet, S., & Provencher, S. (2020). Novel insights on the pulmonary vascular consequences of COVID-19. *American journal of physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 319(2), L277–L288.
18. Casadevall, A., & Pirofski, L. A. (2020). In fatal COVID-19, the immune response can control the virus but kill the patient. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(48), 30009–30011.

19. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605.
20. Halpin, S. J., McIvor, C., Whyatt, G., Adams, A., Harvey, O., McLean, L., Walshaw, C., Kemp, S., Corrado, J., Singh, R., Collins, T., O'Connor, R. J., & Sivan, M. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*, 93(2), 1013–1022.
21. Garrigues, E., Janvier, P., Kherabi, Y., Le Bot, A., Hamon, A., Gouze, H., Doucet, L., Berkani, S., Olios, E., Mallart, E., Corre, F., Zarrouk, V., Moyer, J. D., Galy, A., Honsel, V., Fantin, B., & Nguyen, Y. (2020). Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *The Journal of Infection*, 81(6), e4–e6.
22. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehwat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., Seres, D. S., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615.
23. Chopra, V., Flanders, S. A., O'Malley, M., Malani, A. N., & Prescott, H. C. (2021). Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Annals of Internal Medicine*, 174(4), 576–578.

24. Nusair S. (2020). Abnormal carbon monoxide diffusion capacity in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *The European Respiratory Journal*, 56(1), 2001832.
25. Mo, X., Jian, W., Su, Z., Chen, M., Peng, H., Peng, P., Lei, C., Chen, R., Zhong, N., & Li, S. (2020). Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *The European Respiratory Journal*, 55(6), 2001217.
26. Qin, W., Chen, S., Zhang, Y., Dong, F., Zhang, Z., Hu, B., Zhu, Z., Li, F., Wang, X., Wang, Y., Zhen, K., Wang, J., Wan, Y., Li, H., Elalamy, I., Li, C., Zhai, Z., & Wang, C. (2021). Diffusion capacity abnormalities for carbon monoxide in patients with COVID-19 at 3-month follow-up. *The European Respiratory Journal*, 58(1), 2003677.
27. Hughes, J. M., & Pride, N. B. (2012). Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 186(2), 132–139.
28. Laveneziana, P., Sesé, L., & Gille, T. (2021). Pathophysiology of pulmonary function anomalies in COVID-19 survivors. *Breathe*, 17(3), 210065.
29. Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X., Kang, L., Guo, L., Liu, M., Zhou, X., Luo, J., Huang, Z., Tu, S., Zhao, Y., Chen, L., Xu, D., Li, Y., Li, C., Peng, L., Li, Y., ... Cao, B. (2021). 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, 397(10270), 220–232.
30. INEGI. (2020, January 27). *Características de las defunciones registradas en México durante Enero a Agosto de 2020*. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/202>

31. Douglas, N. J. (2016). Respiratory physiology: Understanding the control of ventilation. In Kryger, M. H., Roth, T., Dement & W. C. *Principles and practice of sleep medicine* (6th ed., pp. 250-258). Elsevier.
32. Berthon-Jones, M., & Sullivan, C. E. (1982). Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *The American Review of Respiratory Disease*, 125(6), 632–639.
33. Bateman, N. T., & Leach, R. M. (1998). ABC of oxygen. Acute oxygen therapy. *BMJ. Clinical Research*, 317(7161), 798–801.
34. Sowho, M., Amatoury, J., Kirkness, J. P., & Patil, S. P. (2014). Sleep and respiratory physiology in adults. *Clinics in Chest Medicine*, 35(3), 469–481.
35. Vázquez GJC, Pérez PR. (2020). Valores gasométricos estimados para las principales poblaciones y sitios a mayor altitud en México. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. 13(1):6-13.
36. Sateia, M. J. (2014). International classification of sleep disorders-third edition. *Chest*, 146(5), 1387-1394.
37. Prabhakar N. R. (2001). Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 90(5), 1986–1994.
38. Prabhakar, N. R., & Semenza, G. L. (2012). Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. *Physiological Reviews*, 92(3), 967–1003.

39. Maas, M. B., Kim, M., Malkani, R. G., Abbott, S. M., & Zee, P. C. (2021). Obstructive Sleep Apnea and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization and Respiratory Failure. *Sleep & Breathing (Schlaf & Atmung)*, 25(2), 1155–1157.
40. Tufik, S., Gozal, D., Ishikura, I. A., Pires, G. N., & Andersen, M. L. (2020). Does obstructive sleep apnea lead to increased risk of COVID-19 infection and severity?. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 16(8), 1425–1426.
41. Guerrero-Zúñiga, Selene, Gaona-Pineda, Elsa Berenice, Cuevas-Nasu, Lucía, Torre-Bouscoulet, Luis, Reyes-Zúñiga, Margarita, Shamah-Levy, Teresa, & Pérez-Padilla, Rogelio. (2018). Prevalencia de síntomas de sueño y riesgo de apnea obstructiva del sueño en México. *Salud Pública de México*, 60(3), 347-355
42. Guerrero-Zúñiga S, Torre-Bouscoulet L. (2018). Los trastornos del sueño en México. A propósito de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. *NCT Neumología y Cirugía de Tórax*;77(3):183-185.
43. A. Goyal, K. Saxena, A. Kar, (2021). Obstructive sleep apnea is highly prevalent in COVID19 related moderate to severe ARDS survivors: findings of level I polysomnography in a tertiary care hospital, *Sleep Medicine*, S1389-9457(21)00350-6
44. Schwartz, A. R., Patil, S. P., Laffan, A. M., Polotsky, V., Schneider, H., & Smith, P. L. (2008). Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), 185–192.

45. Romero-Corral, A., Caples, S. M., Lopez-Jimenez, F., & Somers, V. K. (2010). Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*, 137(3), 711–719.
46. Schwartz, A. R., Gold, A. R., Schubert, N., Stryzak, A., Wise, R. A., Permutt, S., & Smith, P. L. (1991). Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *The American review of respiratory disease*, 144(3 Pt 1)