



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD (UMAE) DE
TRAUMATOLOGÍA, ORTOPEDIA Y REHABILITACIÓN
“DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVÁEZ”.
UNIDAD DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACION NORTE**

**TÍTULO:
FACTORES ASOCIADOS A LESIÓN DE NERVIOS FRÉNICOS EN
PACIENTES POST COVID-19**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DE REHABILITACIÓN**

Presenta:

Dra. Amabeli Youlyng Longoria Castro
Médico Residente de Medicina Física y Rehabilitación

Investigador responsable

Dra. Hermelinda Hernández Amaro
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Investigadores asociados

Dra. Erika Antonia Torres Carranza
Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación

Registro CLIEIS:

R-2021-3401-055

Lugar y fecha de publicación: Ciudad de México, 2022

Fecha de egreso: Febrero, 2022



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.

**“FACTORES ASOCIADOS A LESIÓN DE NERVIOS FRÉNICOS EN PACIENTES
POST COVID-19 ”**

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

PRESENTA:

Dra. Amabeli Youlyng Longoria Castro

Médico residente de la Especialidad de Medicina de Rehabilitación
Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte
UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, IMSS, Ciudad de México.

INVESTIGADOR RESPONSABLE Y TUTOR:



Dra. Hermelinda Hernández Amaro

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud
Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte.
UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”. IMSS, Ciudad de México

INVESTIGADORES ASOCIADOS



Dra. Erika Antonia Torres Carranza

Médico especialista en Medicina de Rehabilitación.
Médico adscrito al servicio de Rehabilitación de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación
Norte.
UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”. IMSS, Ciudad de México

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD (UMAE) DE TRAUMATOLOGÍA, ORTOPEDIA
Y REHABILITACIÓN
“DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVÁEZ”.

“FACTORES ASOCIADOS A LESIÓN DE NERVIOS FRÉNICOS EN PACIENTES
POST COVID-19 ”.

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

DR. MARIO CUEVAS MARTINEZ

Director Médico

Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte.

UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”. IMSS, Ciudad de México



I. M. S. S.
UNIDAD DE MEDICINA FÍSICA
Y REHABILITACION NORTE
Coord. Clin. Educ. e Invest.
en Salud

DRA. HERMELINDA HERNÁNDEZ AMARO

Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud

Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte.

UMAE “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”. IMSS, Ciudad de México

INDICE

I. RESUMEN	5
II. MARCO TEÓRICO.....	6
III. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
V. OBJETIVOS.....	16
1. Objetivo General.....	16
2. Objetivos específicos.....	16
VI. HIPÓTESIS GENERAL.....	17
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	17
a. Criterios de selección.....	17
b. Modelo conceptual.....	18
c. Descripción de variable.....	18
d. Recursos materiales.....	25
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
IX. RESULTADOS.....	25
X. DISCUSIÓN.....	29
XI. CONCLUSION.....	30
XII. COMENTARIOS Y OBSERVACIONES.....	30
XIII. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	31
XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	32
XV. BIBLIOGRAFÍA.....	32
XVI. ANEXOS.....	36

I. RESUMEN

Título: Factores asociados a lesión de nervio frénico en pacientes post COVID-19.

Introducción:

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se ha convertido en una enfermedad pandémica a nivel mundial.

La mayoría de los pacientes que padecen COVID-19 tienen síntomas respiratorios de leves a moderados. Los pulmones son el órgano más afectado. Muchos pacientes con COVID-19 también tienen manifestaciones neurológicas tanto de sistema nervioso central como periférico, entre ellas la afectación de nervios periféricos como la lesión del nervio frénico.

Objetivo: Identificar los factores asociados a la lesión de nervio frénico en pacientes post COVID-19.

Material y métodos: Estudio clínico retrolectivo, observacional, retrospectivo transversal y analítico. Se consultaron expedientes de pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte y que fueron valorados en el servicio de electrodiagnóstico como parte del protocolo de rehabilitación en pacientes post COVID-19, se consultaron datos de la historia clínica y la evolución de su estado actual, se identificaron los pacientes con lesión de nervio frénico y los factores de riesgo asociados con dicha lesión. Las variables cualitativas se resumirán en frecuencias absolutas y porcentajes, las variables cuantitativas se presentarán con medidas de tendencia central y dispersión.

Resultados: Se estudiaron 114 pacientes con diagnóstico de lesión de nervio frénico por estudio de neuro conducción. El 74.56% corresponde al sexo masculino, con una edad media de 49 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. Se encontró que la lesión de tipo desmielinizante es la más frecuente, representado el 64.03%. Los factores asociados a lesión de nervio frénico fueron la edad, obesidad, hipertensión arterial sistémica, el sexo masculino y el asma.

Conclusión: Los principales factores asociados a la lesión del nervio frénico en pacientes Post COVID-19 que se encontraron en este estudio son la edad, la obesidad, la hipertensión arterial sistémica, el sexo masculino y el asma, no corroborando nuestra hipótesis general de trabajo, dado que la diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no determinan relación con la lesión del nervio frénico.

II. MARCO TEÓRICO

Introducción:

En diciembre de 2019, se presentó en Wuhan, provincia de Hubei, de la República Popular China un brote de neumonía de causa desconocida. Por lo que derivó en una investigación por el país de tal forma que las autoridades de salud de la ciudad de Wuhan, informaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) la presencia de un conglomerado de 27 casos de Síndrome Respiratorio Agudo de etiología desconocida, estableciendo un posible vínculo con el mercado mayorista de mariscos de Huanan. (1)

Científicos chinos aislaron una nueva cepa de coronavirus y realizaron la secuenciación genética. El virus aislado pertenece a los Betacoronavirus del grupo 2B con al menos un 70% de similitud en la secuencia genética con el SARS-CoV, el cual se nombró por la OMS como 2019-nCoV.(1)

El 30 de enero del 2020 con más de 9,700 casos confirmados de 2019- nCoV en la República Popular China y 106 casos confirmados en otros 19 países, el Director General de la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII), aceptando la recomendación del Comité de Emergencia del Reglamento Sanitario Internacional (RSI). (1)

Para el 11 de febrero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) nombró oficialmente la enfermedad resultante de Infección por SARS-CoV-2 como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud anuncio oficialmente COVID-19 como una pandemia. (2)(3)

1. Definición

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una afección potencialmente grave causada por un nuevo coronavirus denominado "síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2)". COVID-19 se caracteriza clínicamente por la afectación del sistema respiratorio. La enfermedad COVID-19 se observó por primera vez en Wuhan, China, en diciembre de 2019, cuando una serie de pacientes presentaron neumonía de etiología desconocida. COVID-19 representa un espectro de manifestaciones clínicas que típicamente incluyen fiebre, tos seca y fatiga, a menudo con compromiso pulmonar. (2)(3)

Los adultos mayores tiene más probabilidades de desarrollar complicaciones graves de la enfermedad, especialmente aquellas con comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.(4)

2. Epidemiología

Al 30 de mayo de 2021, a nivel mundial se han reportado 169,597,415 casos confirmados (469,996 casos nuevos) y 3,530,582 defunciones (11,311 nuevas defunciones). La tasa de letalidad global es del 2.1%. (5)

Hasta la fecha, se han reportado casos en 222 países, territorios y áreas; Los casos se han notificado en las seis regiones de la OMS (América, Europa, Asia Sudoriental, Mediterráneo Oriental, Pacífico Occidental y África).(5)

En México hasta el día de hoy se han confirmado 2, 413,742 casos totales y 223,568 defunciones totales por COVID-19. La tasa de incidencia de casos acumulados de 1871.5 por cada 100,000 habitantes.(5)

La distribución por sexo en los casos confirmados muestra un igual predominio tanto en mujeres como en hombres (50%). La mediana de edad en general es de 42 años. (5)

Las 10 primeras entidades que acumulan el mayor número de casos son: Ciudad de México, Estado de México, Guanajuato, Nuevo León, Jalisco, Puebla, Sonora, Querétaro, Coahuila y Tabasco, que en conjunto conforman más de dos tercios (67%) de todos los casos acumulados registrados en el país.(5)

La Ciudad de México registra la mayor parte de los casos acumulados del país y representa por sí sola 27% de todos los casos registrados por entidad de residencia.(5)

Al corte de información del día de hoy, se tienen registrados 16,258 casos activos.(5)

La Ciudad de México es la entidad con mayor número de casos activos (>3,000 casos), seguida de Tabasco, Quintana Roo y Estado de México como las entidades con más de 1,000 casos activos, concentrando el 50% de los casos activos del país. A nivel nacional se calculan 17,309 casos activos estimados. (5)

Se registraron 223,568 defunciones totales de COVID-19. La distribución por sexo en las defunciones confirmadas muestra un predominio del 62% en hombres. La mediana de edad en los decesos es de 64 años. El siguiente gráfico muestra la distribución de defunciones confirmadas y sospechosas por fecha de defunción. La Ciudad de México, el Estado de México, Jalisco, Puebla, Guanajuato, Veracruz, Nuevo León, Baja California, Chihuahua y Sonora se ubican como las 10 entidades que han registrado el mayor número de defunciones y que en conjunto representan más de la mitad (64.8%) de todas las del país. La Ciudad de México por sí sola, acumula 19.2% de todas defunciones a nivel nacional.(5)

3. Factores de riesgo

Los estudios iniciales sugieren que los adultos mayores con padecimientos crónicos, tales como diabetes y enfermedades cardiovasculares, suelen verse mayormente afectados. (6)

Grupos de riesgo:

- Niños menores de 5 años; y especialmente menores de 2 años.
- Adultos \geq 65 años.
- Enfermedad pulmonar crónica (como EPOC, fibrosis quística e incluso asma).
- Enfermedad cardiovascular (excepto hipertensión arterial aislada).
- Nefropatía.
- Hepatopatía.
- Enfermedad hematológica (incluyendo anemia falciforme).
- Alteraciones metabólicas (incluyendo diabetes mellitus tipo 1, 2 y gestacional; incluso bajo control).
- Afección neurológica (incluyendo afección cerebral, espinal, nervios periféricos, parálisis, síndromes epilépticos, evento vascular cerebral y afección intelectual) o del neurodesarrollo.
- Inmunosupresión inducida por medicamentos.
- Personas que viven con VIH.
- Personas que viven en asilos u otros centros de cuidados a largo plazo.
- Mujeres embarazadas y hasta dos semanas del posparto.
- Personas que tienen obesidad, con un índice de masa corporal [IMC] \geq 40. (6)

4. Etiología

El SARS-CoV-2 es un ARN monocatenario de sentido positivo conectado a una nucleoproteína rodeada por una cápside basada en una proteína de matriz. Es un coronavirus β , pertenece a la subfamilia Orthocoronavirinae, "en forma de corona" en sus superficies. Cuenta con proteínas estructurales: pico (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). La proteína S media la unión del virus y la fusión de la membrana durante la infección. Las proteínas E y M participan en el ensamblaje del virus. La proteína E puede participar en la promoción de la virulencia. La proteína N del coronavirus es una proteína fosforilada unida a ARN que facilita el plegamiento apropiado del ARN genómico en la nucleocápside.(2)(7)(8)(9)

5. Fisiopatología

En las primeras etapas de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las células, como las células epiteliales nasales y bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína pico estructural viral (S) que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Existe una alta expresión del receptor ACE2 en las células epiteliales pulmonares (tipo II), así como en el corazón, riñón, páncreas, bazo, sistema gastrointestinal, vejiga, córnea y vasos sanguíneos. También se encuentra en los sistemas nerviosos central y periférico y en el músculo esquelético. (10)(11)

En etapas posteriores de la infección, cuando se acelera la replicación viral, se compromete la integridad de la barrera epitelial-endotelial. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, lo que acentúa la respuesta inflamatoria y desencadena una afluencia de monocitos y neutrófilos.(10)

Los estudios de autopsia han mostrado un engrosamiento difuso de la pared alveolar con células mononucleares y macrófagos que infiltran los espacios aéreos. Se desarrollan edemas infiltrados inflamatorios mononucleares intersticiales que aparecen como opacidades en vidrio esmerilado en la tomografía computarizada. A continuación, se produce un edema pulmonar que llena los espacios alveolares con la formación de membranas hialinas, compatible con el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) de fase temprana. El angioedema pulmonar dependiente de bradicinina puede contribuir a la enfermedad. En conjunto, la alteración de la barrera endotelial, la transmisión de oxígeno alveolo-capilar disfuncional y la capacidad de difusión de oxígeno alterada son rasgos característicos de COVID-19.(10)

La tormenta de citocinas se asocia con una hiperpermeabilidad vascular aumentada, coagulopatías y disfunción multisistémica. Aproximadamente, el 5% de los pacientes con COVID-19 desarrollan síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico y / o disfunción multiorgánica. La tormenta de citocinas es responsable de la patogenia de todas las complicaciones del COVID-19 grave. (3)

5.1 Transmisión de la infección por SARS-CoV-2

Los datos epidemiológicos sugieren que las gotitas expulsadas durante la exposición cara a cara al hablar, toser o estornudar es el modo de transmisión más común. La diseminación de la superficie de contacto (tocar una superficie con virus) es otro modo posible de transmisión. La transmisión también puede ocurrir a través de aerosoles (gotitas más pequeñas que permanecen suspendidas en el aire), pero no está claro si esta es una fuente significativa de infección en humanos fuera de un entorno de laboratorio. Actualmente, se cree que el COVID-19 materno está asociado con un riesgo bajo de transmisión vertical. (10)

6. Cuadro clínico

Se consideran signos y síntomas importantes de COVID-19: fiebre (98%), tos seca (76%), disnea (55%), mialgia o fatiga (44%) y linfopenia (63%).(12)

Las personas infectadas pueden estar asintomáticas o presentar signos y síntomas muy variados que oscilan desde leves a muy graves según las características de cada persona.(12)

El inicio de COVID-19 se manifiesta principalmente como fiebre, pero en ocasiones solo se presentan escalofríos y tos seca leve y disnea gradual, además de fatiga e incluso diarrea. Otros síntomas muy frecuentes según ha registrado la Organización Mundial de la Salud (OMS), son expectoración (33%), odinofagia (14%), cefalea (14%), mialgia o artralgia (15%), náuseas o vómito (5%), congestión nasal (5%). También han observado que algunos afectados pierden el sentido del olfato y del gusto durante varios días.(12)

Las principales formas clínicas reconocidas por la OMS son las siguientes:

- Enfermedad no complicada (mínimamente sintomática): se presentan signos no específicos como fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, ligera cefalea, malestar general. No hay signos de deshidratación, disnea o sepsis. Los pacientes ancianos e inmunodeprimidos pueden presentar signos atípicos. Pueden existir manifestaciones digestivas como náuseas, vómito y diarrea.(12)
- Infección no complicada de las vías respiratorias bajas (neumonía ligera): además de los síntomas anteriores los pacientes pueden presentar fiebre, puede existir tos, que puede ser productiva, polipnea, con estertores húmedos (crepitantes), o presentarse como una neumonía atípica, pero sin signos de gravedad y con una SpO₂ con aire ambiental > 90%. No existen signos de insuficiencia respiratoria.(12)
- Neumonía grave: presencia de tos productiva, con fiebre, aleteo nasal, taquipnea (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/min, limitación de la expansibilidad torácica, con estertores húmedos (crepitantes), o presentarse como una neumonía atípica pero con signos de gravedad. Puede existir tiraje intercostal o supraesternal, cianosis central, con SpO₂ con aire ambiental <90% y dolor pleurítico. Puede producir y asociarse a un síndrome de distrés respiratorio agudo.(12)

Afortunadamente, en el 80% de los casos por COVID-19 la enfermedad es leve. Sin embargo, un 15% de los pacientes muestra síntomas graves que requieren hospitalización y un 5% desarrolla síntomas muy graves que deben tratarse en unidades de cuidados intensivos.(12)

7. Lesión del nervio periférico en pacientes con COVID-19

Si bien el sistema respiratorio se ve afectada principalmente, se han informado complicaciones neurológicas que afectan tanto al sistema nervioso central como al periférico.(13)

Los mecanismos de la neuropatía relacionada con COVID-19 aún no se conocen completamente, se ha descubierto que el receptor del SARS-CoV-2 (enzima convertidora de angiotensina 2) se expresa en el sistema nervioso. Se ha postulado la posibilidad de SARS-CoV-2 como un nuevo neuropatógeno, pero aún no se ha probado. Se sabe que la neuropatía periférica infecciosa es secundaria a otros virus como la hepatitis C, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y la varicela zóster. De manera similar, se sabe que las neuropatías inmunomediadas, como el síndrome de Guillain-Barré y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), ocurren en el contexto de una infección viral. La hospitalización prolongada puede en sí misma conducir a una

patología del nervio periférico debido a una polineuropatía de enfermedad crítica (CIP) o secundaria a una posición prolongada del paciente. Durante los últimos meses, se han informado casos de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19, como el síndrome de Guillain-Barré y la neuropatía periférica relacionada con la posición prona.(13)

La lesión del nervio periférico en pacientes con COVID-19 puede ocurrir como una manifestación de infección por SARS-CoV-2 (neuropatía inflamatoria postinfecciosa), como una secuela de la hospitalización por COVID-19 (neuropatía relacionada con el posicionamiento, polineuropatía simétrica distal) o como consecuencia de una complicación del tratamiento para COVID-19 (atrapamiento nervioso secundario a hematoma en el contexto de un tratamiento anticoagulante)(13)

Lesión postinfecciosa inflamatoria del nervio periférico

Se cree que la lesión del nervio periférico inflamatorio postinfeccioso es secundaria a mecanismos inmunomediados y puede ocurrir en el contexto de múltiples virus diferentes. La lesión inflamatoria postinfecciosa del nervio periférico secundaria a la infección por SARS-CoV-2 es, por tanto, una consideración diferencial teórica y, de hecho, en la literatura clínica se han informado varios casos de pacientes con COVID-19 que presentan neuropatía periférica y síndrome de Guillain-Barre. El síndrome de Guillain-Barré es una neuropatía inmunomediada que es la causa más común de parálisis flácida aguda en todo el mundo. En los últimos meses se han notificado múltiples informes de casos de síndrome de Guillain-Barré después de la infección por COVID-19. Los pacientes con síndrome de Guillain-Barré suelen mostrar síntomas unas semanas después de la infección. La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP) es un subtipo común de Guillain-Barre en pacientes con COVID-19. Las características clínicas de AIDP incluyen entumecimiento y hormigueo en las manos y los pies seguidos de debilidad progresiva. Generalmente, AIDP tiene un buen pronóstico.(13)

Lesión del nervio periférico relacionada con el posicionamiento

La lesión del nervio periférico en pacientes y sobrevivientes de COVID-19 se ha descrito en la literatura después del uso de la posición prona para el SDRA relacionado con COVID-19. La posición en decúbito prono es una terapia basada en la evidencia para la optimización de la oxigenación en los pacientes con SDRA que se ha aplicado a hospitalizados COVID-19. (13)

La posición en decúbito prono coloca a los pacientes en alto riesgo de lesión del plexo braquial y el nervio cubital a la altura del codo. La lesión por posicionamiento del plexo braquial puede deberse a compresión entre la clavícula y las costillas, compresión a nivel de los músculos escalenos o estiramiento a través de la cabeza humeral. La neuropatía cubital puede ocurrir por una compresión externa a nivel del túnel cubital. Los factores que pueden predisponer a los pacientes a la lesión del nervio periférico de posición incluyen pacientes delgados y obesos, neuropatía periférica preexistente (es decir, diabetes), antecedentes de tabaquismo y alcoholismo. (13)

Polineuropatía simétrica distal

La polineuropatía simétrica distal es el subtipo más común de neuropatía periférica y puede deberse a una variedad de causas que incluyen diabetes, deficiencias nutricionales, etiologías tóxicas y afecciones infecciosas / inflamatorias. Dado que muchos pacientes con COVID-19 con síntomas neuromusculares pueden tener afecciones subyacentes como diabetes, la polineuropatía simétrica distal preexistente debe tenerse en cuenta al evaluar la lesión del nervio periférico.(13)

La polineuropatía de enfermedad crítica es una polineuropatía simétrica distal asociada con un curso hospitalario prolongado, típicamente dentro de la unidad de cuidados intensivos.(13)

Polineuropatía y miopatía por enfermedad crítica

Se ha descubierto que muchos pacientes críticamente enfermos desarrollan nuevos trastornos neuromusculares secundarios a su enfermedad crítica luego de su ingreso en la UCI. Estos trastornos adquiridos, se denominan anomalías neuromusculares de enfermedad crítica (CINMA), entre ellos se encuentran la miopatía por enfermedad crítica (CIM), la polineuropatía por enfermedad crítica (CIP) o una combinación de las dos, la polineuromiopatía por enfermedad crítica (CIPNM).

La debilidad que se desarrolla mientras un paciente está en la UCI complica la recuperación y prolonga la duración de la ventilación mecánica (hasta 13 días para los pacientes que presentan CIPNM versus 3 días para los que no la presentan) y la duración de la estancia hospitalaria. Estas afecciones a menudo no son diagnosticadas o solo se consideran cuando los pacientes no se desconectan del soporte ventilatorio, a pesar de la evidencia de que hasta el 62% de los pacientes que experimentan falta de desconexión de los ventiladores tienen alguna forma subyacente de debilidad neuromuscular.(14)(15)

La CIM se ha informado en pacientes con COVID-19 que requieren atención en la UCI y que también se ha asociado con uso de corticosteroides. La presentación clínica de la miopatía por enfermedad crítica incluye debilidad simétrica y generalizada o cuadriplejía flácida aguda. (11)

La disfunción del músculo del diafragma puede ocurrir en pacientes con COVID-19 secundaria a miopatía por enfermedad crítica, disfunción del diafragma inducida por el ventilador o lesión del nervio frénico, posiblemente por la colocación de dispositivos de soporte torácico. La participación neuromuscular directa del virus SARS-CoV-2 puede contribuir a la disfunción del diafragma. Un estudio de autopsia reciente encontró expresión de ACE2 en el diafragma humano y ARN viral del SARS-CoV-2 en un subconjunto de pacientes con COVID-19, con aumento de la fibrosis del músculo del diafragma y un fenotipo miopático único en comparación con los pacientes de la UCI de control. La disfunción del diafragma puede provocar un deterioro del estado respiratorio y / o dificultad para dejar la ventilación mecánica. Tiene mejor pronóstico que la polineuropatía por enfermedad crítica. (11)(16)

La CIP es una polineuropatía axonal sensorial-motora simétrica distal asociada con un curso hospitalario prolongado, típicamente dentro de la unidad de cuidados intensivos. Los síntomas clínicos de debilidad muscular son más pronunciados en las extremidades, particularmente CIP se desarrolla dentro de los 10 días del episodio inicial del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o sepsis.(11) (13)(16)

Un metanálisis de 2018 también indicó una asociación estadísticamente significativa entre el uso de corticosteroides y la debilidad adquirida en la UCI. El estudio sugiere que, cuando sea posible, los corticosteroides deben limitarse o el tiempo de administración acortado para reducir el riesgo de debilidad adquirida en la UCI. (14)

Las causas de la degeneración axonal de los axones sensoriales y motores en la polineuropatía en enfermedad crítica y la atrofia y necrosis de las miofibras en la miopatía en enfermedad crítica son complejas y no se comprenden completamente; posiblemente involucran anomalías microcirculatorias, alteraciones metabólicas, canalopatía reversible y disfunción bioenergética.(16)

Alteraciones microvasculares que incluyen aumento de la expresión de E-selectina, vasodilatación, aumento de la permeabilidad de los capilares, extravasación, edema endoneural e hipoxemia; alteraciones metabólicas que incluyen producción de citocinas y otros factores tóxicos, hiperglucemia, desequilibrio hormonal, hipoalbuminemia, deficiencia de aminoácidos y activación de rutas proteolíticas; alteraciones eléctricas que incluyen disfunción del canal iónico, despolarización celular, inexcitabilidad, alteración de la homeostasis de Ca^{2+} y cambios en el acoplamiento excitación-contracción; y la insuficiencia bioenergética, incluido el agotamiento de antioxidantes, el aumento de especies reactivas de oxígeno, la disfunción mitocondrial y la apoptosis, todos contribuyen de manera independiente, simultánea o sinérgica a una combinación de hipoxia

isquémica y citopática y agotamiento de energía, que eventualmente conduce a una enfermedad crítica de polineuropatía y miopatía.(16)

Debilidad del diafragma asociada a enfermedades graves

La debilidad del diafragma probablemente afecte a más del 80% de los pacientes de la UCI después de una semana de ventilación mecánica.(17)

Dentro de las 24 h posteriores a la intubación, la debilidad del diafragma está presente hasta en el 64% de los pacientes. En el momento del destete, la debilidad del diafragma está presente entre el 63% y el 80% de los pacientes. La ventilación mecánica se ha identificado claramente como un factor que contribuye a la debilidad del diafragma. Puede estar asociado con efectos adversos sobre los músculos respiratorios.(18)

Unas pocas horas de ventilación mecánica totalmente controlada provocan una atrofia de inicio rápido y una disminución de la fuerza contráctil. Por el contrario, la ventilación mecánica parcialmente asistida mitiga la atrofia y la debilidad del diafragma.(18)

Durante el período de la dependencia del respirador, el diafragma se vuelve atrófico, perdiendo su capacidad de generación de fuerza. El cambio inicial está relacionado con una disminución de la eficiencia contráctil y más tarde con la atrofia muscular. El diafragma se ve más afectado por la inmovilidad que otros músculos. La debilidad del diafragma puede derivar de la lesión del nervio frénico asociada con CIP, del complejo síndrome de insuficiencia multiorgánica / respuesta respiratoria sistémica y de la disfunción diafragmática inducida por el ventilador. Es probable que los tres factores sean relevantes para esta complicación común de la UCI.(17)

8. Síndrome post COVID-19

Hasta la fecha, no existe un término establecido para acuñar la condición lenta y persistente en individuos con secuelas duraderas de COVID-19. Diferentes autores han utilizado los términos "COVID-19 prolongado", "Transportadores de larga duración", "COVID-19 a largo plazo", " Síntomas persistentes de COVID-19 ", "Manifestaciones Post COVID-19", " Efectos COVID-19 a largo plazo", "Síndrome post COVID-19 ", entre otros. (19)

Los síntomas, signos o parámetros clínicos anormales que persisten dos o más semanas después de la aparición de COVID-19 y que no regresan a un valor inicial saludable pueden potencialmente considerarse efectos a largo plazo de la enfermedad. Estas alteraciones se informan principalmente en sobrevivientes de enfermedades graves y críticas, sin embargo también ocurren en personas con una infección leve que no requirieron hospitalización.(19)

Aún no se ha establecido si el sexo, el género, la edad, la etnia, las condiciones de salud subyacentes, la dosis viral o la progresión del COVID-19 afectan significativamente el riesgo de desarrollar efectos a largo plazo del COVID-19.(19)

Las 5 manifestaciones más frecuentes fueron fatiga (58%), dolor de cabeza (44%), trastorno de atención (27%), caída del cabello (25%), disnea (24%). Hay otros síntomas reportados, incluyendo niebla mental y neuropatía. (19)

GENERALIDADES DE LESIÓN DE NERVIOS FRÉNICOS

1. Definición

El nervio frénico (NP) se origina a partir de las raíces nerviosas cervicales C3-C5, contiene fibras motoras, sensitivas, simpáticas. Está compuesto de haces de fibras rodeadas por una vaina de mielina, la cual tiene un diámetro de aproximadamente 1 µm, que consiste en una membrana lipídica rica en glicofosfolípidos y colesterol que cubre los axones, facilitando la transmisión de los impulsos

nerviosos. Inerva el diafragma, principal músculo respiratorio. Por ello, la principal consecuencia tras su lesión es la parálisis diafragmática. (20)(21)(22)

El término disfunción diafragmática incluye eventración, debilidad y parálisis diafragmática.(21)

La eventración es una elevación permanente de todo o parte del hemidiafragma causado por el adelgazamiento.(21)

La debilidad diafragmática es la pérdida parcial de fuerza muscular para generar la presión necesaria para una ventilación adecuada.(21)

La parálisis significa la ausencia total de la capacidad de ventilación.(21)

Este trastorno, según la causa, puede ser unilateral o bilateral, temporal o permanente. (21)

2. Etiología

Las enfermedades que interfieren con la inervación diafragmática, las propiedades de los músculos contráctiles o el acoplamiento mecánico a la pared torácica pueden causar disfunción diafragmática. El nivel de gravedad de esta complicación está determinado por el nivel de afectación anatómica o por unilateralidad o bilateralidad. (21)

Cuadro 1. Causas que pueden provocar disfunción diafragmática.

Localización de la lesión	Enfermedad	Comentario
Corteza cerebral	Accidente vascular	Las motoneuronas respiratorias del tracto piramidal (corticoespinal) se encuentran dispersas por una amplia zona de la corteza, por lo que rara vez afectan al diafragma.
Capsula interna	Accidente vascular Enfermedad de Arnold-Chiari	Los accidentes vasculares localizados en el tronco encefálico pueden producir hipoventilación por afectación del tracto bulboespinal, afectando el control automático de la respiración.
Sistema nervioso central	Esclerosis múltiple	Causa infrecuente de afectación diafragmática. La principal implicación se produce en la musculatura espiratoria. Suele aparecer en pacientes en estadios muy avanzados con severa alteración de la movilidad.
Médula espinal	Traumático degenerativo (espondilosis grave)	Si la lesión está al nivel de C3-C5, además de la afectación diafragmática, otros músculos importantes de la inspiración pueden verse afectados. Cuando la lesión afecta al nivel C2 o superior, la necesidad de soporte ventilatorio es casi inevitable.
Neuronas motoras	Síndrome pospoliomielítico Esclerosis lateral amiotrófica Siringomielia Neuropatía paraneoplásica asociada a anticuerpos-HU Radiación Atrofia muscular espinal	El síndrome pospoliomielítico puede manifestarse años después de su recuperación y afectar los mismos grupos musculares que los nuevos. La esclerosis lateral amiotrófica produce atrofia y debilidad secundaria de los músculos respiratorios.
Plexo braquial	Iatrogénico traumático (bloqueos anestésicos, procedimientos obstétricos, manipulaciones)	Todos estos pueden causar parálisis diafragmática.

	quiropáticas del cuello, radioterapia) Idiopático	
Frénico	Trauma Compresión / infiltración (neoplasias mediastínicas) Guillain-Barré Infección (virus Herpes-Zoster, neumonías, Enfermedad de Lyme, Infección por VIH) Neuralgia amiotrófica, Cirugías torácicas Otros(desnutrición, diabetes, hipotiroidismo, hipertrofia tiroidea benigna, porfiria, vasculitis, enfermedad de Charcot-Marie-Toot) Idiopática	La enfermedad de Guillain-Barré es la causa más frecuente de parálisis aguda de los músculos respiratorios. Más del 25% de los pacientes necesitarán ventilación no invasiva. La infección por el virus Herpes-Zoster produce parálisis diafragmática si afecta el territorio cervical y suele ser ipsilateral y habitualmente permanente. La neuralgia amiotrófica presenta dolor y parálisis flácida de los músculos del hombro. Se asocia con afectación diafragmática uni y bilateral. En causas idiopáticas, la parálisis puede ser unilateral o bilateral.
Pulmón	Asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica	La hiperinflación pulmonar existente puede deteriorar la función diafragmática ya que el diafragma no tiene una longitud óptima para su funcionamiento normal.
Unión neuromuscular	Miastenia gravis, botulismo, Síndrome de Lambert-Eaton	Durante una crisis miasténica aguda puede haber insuficiencia respiratoria aguda que requiera ventilación invasiva.
Muscular	Distrofias musculares, miopatía esteroidea, Enfermedad de Pompe, miositis, ventilación mecánica.	En presencia de una parálisis diafragmática, se deben determinar los niveles de la enzima alfa-glucosidasa ácida para descartar la prevalencia de la enfermedad de Pompe de inicio tardío (16,7%). La ventilación mecánica, tanto invasiva como no invasiva, puede producir atrofia del diafragma por desuso.

(21)

La parálisis frénica debe considerarse en la infección pulmonar por COVID-19 cuando hay ortopnea y respiración abdominal paradójica sin anomalías vasculares o parenquimatosas en la tomografía computarizada torácica.(23)

3. Cuadro clínico

La disfunción diafragmática se asocia a la presencia de síntomas respiratorios, especialmente disnea , intolerancia al ejercicio , alteraciones del sueño, hipersomnía y, en los casos más graves, un impacto negativo en la supervivencia.(21)

Los síntomas suelen ser más graves en pacientes obesos o en pacientes con patología cardíaca o pulmonar asociada.(21)

La neuropatía frénica unilateral con parálisis diafragmática aislada a menudo es asintomática, presumiblemente idiopática y se detecta de manera incidental como elevación del diafragma en la radiografía de tórax. Suelen presentar trastornos respiratorios del sueño (fatiga, somnolencia diurna , ronquidos y apnea). Estos eventos suelen coincidir con episodios repetidos de desaturación que pueden observarse mediante pulsioximetría y están relacionados con debilidad diafragmática y respiración paradójica. La desaturación es más frecuente y grave cuando el paciente está en decúbito lateral del lado afectado. La Neuropatía frénica bilateral puede presentarse como disnea y taquipnea en un paciente en reposo, con síntomas que aumentan cuando el paciente está

acostado(ortopnea). La respiración paradójica es el signo clínico principal que debe alertar al médico sobre la posibilidad de neuropatía frénica bilateral.(21) (24)

La exploración física es inespecífica: disminución de los ruidos respiratorios en la base del hemitórax afectado y posible embotamiento a la percusión. Ocasionalmente se producen movimientos toracoabdominales paradójicos durante el sueño. Algunos estudios han revelado que estos pacientes tienden a dormir con el hemidiafragma sano en la parte inferior.(21)

4. Diagnostico

Radiografía

La radiografía permite ver la estructura, morfología y elevación del diafragma. Su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para el diagnóstico de parálisis diafragmática unilateral es del 90%, 44%, 33% y 93%, respectivamente.(21)

Fluoroscopia

Es una prueba que nos permite visualizar el diafragma de forma continua durante todo el ciclo respiratorio normal y durante la ejecución de maniobras inspiratorias forzadas. Ha sido el estándar de oro para el diagnóstico de parálisis diafragmática.(21)

Ultrasonido

La ecografía diafragmática es una prueba no invasiva, portátil, rápida de realizar, sencilla y bien tolerada con una relación lineal entre el movimiento diafragmático y el volumen inspirado, que permite la evaluación cuantitativa y cualitativa del movimiento diafragmático. Ha demostrado ser útil para la detección de la disfunción diafragmática, con una alta sensibilidad (93%) y especificidad (100%) para la enfermedad neuromuscular diafragmática(21).

Pruebas de función pulmonar.

En general, la debilidad de la musculatura inspiratoria suele conducir a un patrón restrictivo, con disminución de las capacidades residuales pulmonares, vitales y funcionales totales, manteniendo preservada la difusión de CO y el volumen residual. Una disminución más severa del 15-30% al pasar de la posición sentada a la de decúbito, dependiendo de si la parálisis es unilateral o bilateral, sugiere algún grado de debilidad diafragmática y requiere un examen más detenido.(21)

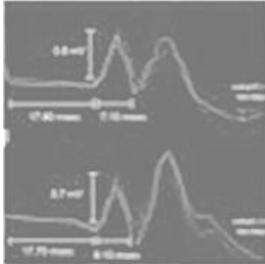
Estimulación del nervio frénico

Los estudios de conducción del nervio frénico (NP) y EMG pueden indicar si la afectación es predominantemente desmielinizante o axonal.(24)

El método estándar de oro para la cuantificación de la función mecánica del diafragma es midiendo la presión negativa generada por su contracción en respuesta a la estimulación del NP. Este método ofrece la posibilidad de activar y estudiar el diafragma por separado sin la activación y acción concomitante de otros grupos musculares. Esta técnica provoca malestar en el paciente y es técnicamente más difícil en pacientes obesos o en pacientes con alteraciones anatómicas. (21)

El NP se estimula a nivel del cuello de forma unilateral o bilateral posterior al músculo esternocleidomastoideo, aproximadamente 3 cm por encima de la clavícula. La actividad electromiográfica del diafragma se registra para medir las latencias de NP y las amplitudes de los potenciales de acción muscular compuesto. Los electrodos se colocan en el séptimo espacio intercostal aproximadamente en la línea axilar anterior con los electrodos de referencia colocados cranealmente a la apófisis xifoides.(21)(25)(26)

En algunos trastornos neuromusculares (es decir, polineuropatías desmielinizantes), las latencias se retrasan debido a la conducción lenta del NP (6 a 8 ms en adultos sanos). En otros entornos (trauma NP), la amplitud de los potenciales de acción muscular puede disminuir (los valores de amplitud normales promedian 500-800 mV). La falta de potencial de acción muscular después de la estimulación frénica sugiere parálisis diafragmática con una lesión cerca o en la unión neuromuscular.(21)



La electromiografía se realiza mediante la inserción de un electrodo de aguja . Esta prueba puede mostrar una actividad espontánea anormal del diafragma y también puede mostrar diferentes características del potencial de la unidad motora , como amplitud, forma o reclutamiento. La electromiografía es un método muy útil para determinar el diagnóstico, la evolución y el pronóstico de los trastornos del NP. Aunque la electromiografía se asocia con posibles complicaciones, se ha demostrado que es segura.(21)

Imagen 1. Estudio de conducción nerviosa frénica. (25)

III. JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En nuestro país se han confirmado más de 2, 000, 000 de casos COVID-19. En la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte del Instituto Mexicano del Seguro Social se ha atendido desde Junio del 2020 a más de 200 pacientes que han cursado con síndrome post COVID-19, donde como parte del protocolo de estudio se han llevado a cabo estudios electrofisiológicos, obteniendo resultados donde se evidencia un alto porcentaje de daño a nervios periféricos, siendo uno de los más afectados el nervio frénico. Identificar los factores asociados a la lesión de dicho nervio es de suma importancia, no solo para comprender cuales son los factores de mayor riesgo para presentar este tipo de lesión, la correcta identificación permitirá emitir recomendaciones para evitar aquellos factores que sean modificables y proponer un plan de tratamiento oportuno para mejorar el tiempo de evolución y el pronóstico de la disfunción diafragmática provocada por la lesión del nervio frénico.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los factores asociados a lesión de nervio frénico en pacientes post COVID-19?

V. OBJETIVOS

1. General: Identificar los factores asociados a lesión de nervio frénico en pacientes post COVID-19. Uso de corticoesteroides, ventilación mecánica, accidente vascular cerebral, síndrome de Guillain-Barre, Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, afectación de nervios periféricos post COVID-19, Obesidad, hipotiroidismo, asma, EPOC, posición prona durante el manejo hospitalario de COVID-19, edad, sexo y peso.

2. Específicos:

-Determinar que sexo se ve más afectado en pacientes post COVID-19 con lesión del nervio frénico

-Qué sector de la población es más afectada en pacientes post COVID-19 con lesión del nervio frénico.

-Elaborar un algoritmo diagnóstico de factores modificables y no modificables en pacientes post COVID-19 con lesión del nervio frénico.

VI. HIPOTESIS GENERAL

La obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 y el EPOC serán estadísticamente significativos como factor de riesgo para lesión de nervio frénico en pacientes con diagnóstico de síndrome post COVID-19

El sexo no es factor de riesgo para lesión de nervio frénico en pacientes con diagnóstico de síndrome post COVID-19.

VII. MATERIAL Y METODOS

Estudio clínico observacional, transversal y retrospectivo. Realizado en la Ciudad de México en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte del Instituto Mexicano, durante el periodo de enero a julio de 2021.

a) Criterios de selección

-Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años con prueba PCR positiva para SARs-COV2.
- Que los pacientes cuenten con estudio electrofisiológico de neuro conducción de nervio frénico.
- Que los pacientes den su consentimiento informado por escrito para participación en el estudio de neuro conducción de nervio frénico.

-Criterios de exclusión:

- Pacientes que no tengan PCR positiva para SARs-COV2.
- Pacientes con historia previa de lesión de nervio frénico.
- Pacientes con antecedente de cirugía cardiotorácica.
- Pacientes que no tengan el estudio de neuro conducción de nervio frénico.

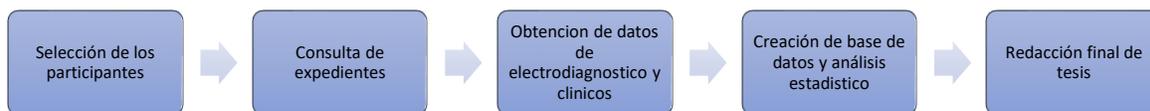
-Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cuenten con el expediente completo.

Se realizó muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Búsqueda de fuente secundaria con la revisión de los expedientes clínicos de pacientes que hayan padecido COVID-19, atendidos en la Unidad De Medicina Física Y Rehabilitación Norte.

Se seleccionaron 114 pacientes sanos y 114 pacientes con diagnóstico de lesión de nervio frénico por estudio de neuroconducción y se identifican en la historia clínica los factores de riesgo que presentan los pacientes.

b) Modelo conceptual



c) Descripción de las variables

Variable.	Definición Conceptual.	Definición Operacional.	Tipo de Variable.	Unidad de Medida.
Dependiente				
Lesión de nervio frénico	Patología que interfiere con la función del nervio frénico por lo tanto afecta la inervación diafragmática, ocasionando parálisis diafragmática unilateral o bilateral(21).	Patología que interfiere con la función del nervio frénico e interfieren con la inervación diafragmática, ocasionando parálisis diafragmática unilateral o bilateral demostrado por estudio de EMG. Latencias prolongadas (6 a8 ms) Amplitudes disminuidas (500-800 mV)	Cualitativa nominal dicotómica	Presente o ausente

Independiente				
Corticoesteroides	Potentes antiinflamatorios e inmunomoduladores.(27)	Paciente con tratamiento con corticoesteroides al momento de la enfermedad.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Ventilación mecánica	La ventilación mecánica es un tratamiento de soporte vital, en el que utilizando una máquina que suministra un soporte ventilatorio y oxigenatorio, se facilita el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio de los pacientes con insuficiencia respiratoria.(28)	Tiempo de ventilación mecánica en pacientes graves de COVID-19.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Accidente vascular cerebral	Se refiere a todo trastorno en el cual un área del encéfalo se afecta de forma transitoria o permanente por una isquemia o hemorragia, estando uno o más vasos sanguíneos cerebrales afectados por un	Antecedente de accidente vascular cerebral a nivel del tronco encefálico.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No

	proceso patológico.(29)			
Síndrome de Guillain-Barré	Es una polirradiculoneuropatía aguda autoinmune que afecta nervios periféricos y raíces nerviosas de la médula espinal por mimetismo molecular entre antígenos microbianos y antígenos de los nervios; los factores genéticos y ambientales que afectan la susceptibilidad a desarrollar la enfermedad son aún desconocidos.(30)	Diagnóstico de Guillain Barre, asociado a COVID-19	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Diabetes Mellitus tipo 2	La diabetes es una grave enfermedad crónica que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina, o cuando el organismo no puede utilizar con eficacia la insulina que produce.(31)	Antecedente de Diabetes Mellitus tipo 2	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No

<p>Hipertensión arterial sistémica</p>	<p>La hipertensión arterial sistémica se define tradicionalmente como una tensión arterial sistólica (PAS) 140 mm Hg o tensión arterial diastólica (PAD) 90 mm Hg, como promedio de 3 mediciones tomadas adecuadamente en 2 o más en visitas médicas.(32)</p>	<p>Antecedente de hipertensión arterial sistémica</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Si/No</p>
<p>Afectación de nervios periféricos post Covid-19</p>	<p>La lesión del nervio periférico puede ocurrir en pacientes con COVID-19 secundaria a neuropatía inflamatoria posinfecciosa, lesión por estiramiento / compresión relacionada con la posición prona, neuropatía sistémica o atrapamiento nervioso por hematoma.(13)</p>	<p>Evidencia Electrofisiológica de lesión de nervio periférico.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Si/No</p>

<p>Obesidad</p>	<p>La obesidad se define como una enfermedad crónica, multifactorial y neuroconductual, en donde un incremento en la grasa corporal provoca la disfunción del tejido adiposo y una alteración en las fuerzas físicas de la grasa corporal que da como resultado alteraciones metabólicas, biomecánicas y psicosociales adversas para la salud.</p> <p>IMC: Igual o superior a 30.(33)(34)</p>	<p>Antecedente de Obesidad</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Si/No</p>
<p>Hipotiroidismo</p>	<p>El hipotiroidismo es una enfermedad endocrina común, causada por una inadecuada acción de las hormonas tiroideas, principalmente por disminución en la síntesis y secreción de estas y</p>	<p>Antecedente de Hipotiroidismo.</p>	<p>Cualitativa nominal dicotómica</p>	<p>Si/No</p>

	ocasionalmente por resistencia periférica a las hormonas tiroideas.(35)			
Asma	El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias. Se caracteriza por una respuesta exagerada a estímulos exógenos y endógenos con hiperreactividad de la vía aérea (HRVA) y obstrucción del flujo aéreo, total o parcialmente reversible, que puede ocasionar uno o más síntomas respiratorios recurrentes (tos, sibilancias, disnea y aumento del trabajo respiratorio), principalmente de predominio nocturno. (36)	Antecedente de Asma Bronquial.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
EPOC	La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad	Antecedente de EPOC.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No

	crónico-degenerativa frecuente, prevenible y tratable, caracterizada por persistentes síntomas respiratorios y limitación del flujo aéreo. (37)			
Posición prona durante el manejo hospitalario de COVID-19	Posición en decúbito prono es una terapia basada en la evidencia para la optimización de la oxigenación en los pacientes con SDRA que se ha aplicado a hospitalizados COVID-19 pacientes en todo el mundo.(13)	Antecedente de posición prona.	Cualitativa nominal dicotómica	Si/No
Demográficas				
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.(38)	Años cumplidos al momento del estudio.	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Condición orgánica masculina o femenina. (39)	Paciente con características masculinas o femeninas.	Cualitativa nominal dicotómica	Hombre o mujer
Peso	Masa o cantidad de peso de un individuo. Se	Peso en kilogramos al	Cuantitativa continua	Kg

	expresa en unidades de libras o kilogramos.(40)	momento del estudio.		
--	---	----------------------	--	--

d) Recursos materiales

- Expedientes de los pacientes
- Reporte electrofisiológico de los pacientes que fueron atendidos en el servicio de electrodiagnóstico por síndrome post COVID-19
- Hojas blancas
- Lapt top
- Bolígrafos
- Softwer Excel para manejo de datos estadísticos

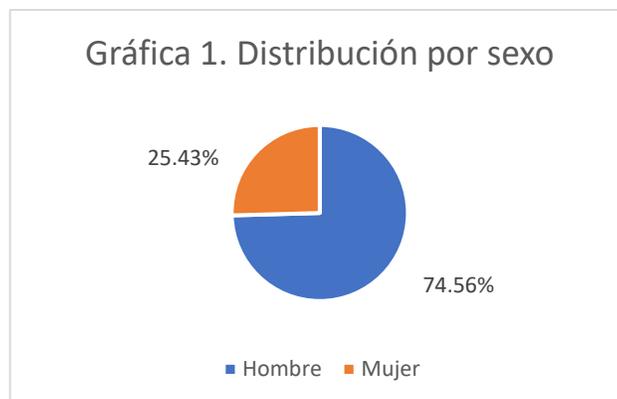
VIII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó una regresión logística binaria donde la variable dependiente fue la lesión del nervio frénico representada en la base de datos con el número 1 y 0 con la ausencia de esta, las variables independientes fueron las observaciones previamente descritas en el cuadro de variables donde 1 se refiere a la presencia del posible factor de riesgo y 0 a la ausencia. Se escogió un $\alpha < 0.05$ por lo que las variables que tuvieron un $p < 0.05$ se agregaron al principio de la tabla (XXXX), dicha tabla también describe los Odds Ratio, Intervalos de confianza al 95%, Beta y χ^2 wald del modelo estadístico, por último, se obtuvo la prueba de hipótesis de Hosmer y Lemeshow con un valor de 0.4. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete estadístico R con su IDE R studio versión 4.2.

IX. RESULTADOS

Se recolectó una muestra de 114 pacientes de acuerdo al cálculo de muestra, con diagnóstico de lesión de nervio frénico por estudio de neuro conducción.

De los 114 pacientes del estudio, la mayoría corresponde al sexo masculino (74.56%) (Gráfica 1). Con una edad media de 49 años y con un rango de edad de 27 a 71 años.

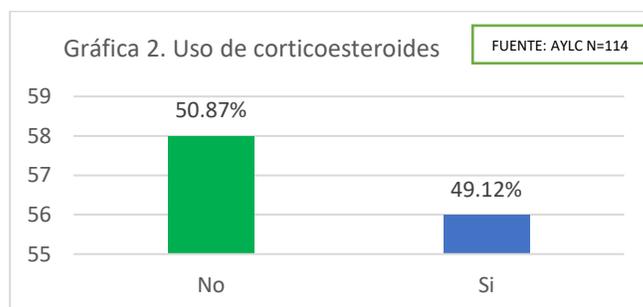


Fuente: HRD. AYLC-2021. N=114

Entre las comorbilidades que se presentaron con más frecuencia en los pacientes con lesión de nervio frénico se encontraron obesidad, diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica. (Tabla 1)

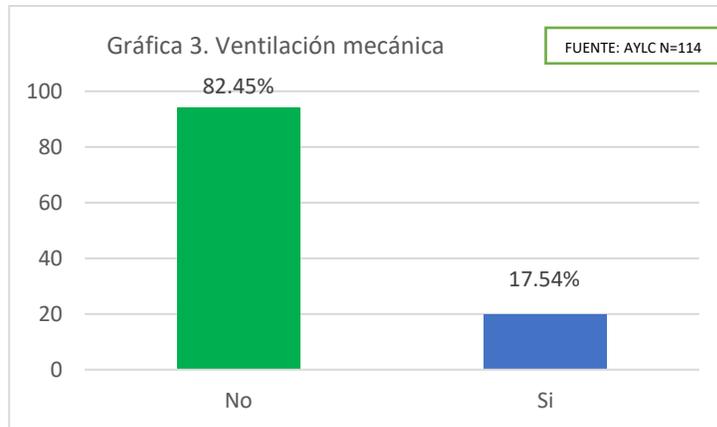
Tabla 1. Comorbilidades y porcentaje de presentación	
Fuente: HRD. AYLC. N=114	
Comorbilidad	Porcentaje
Obesidad	37.71%
Diabetes Mellitus tipo 2	32.45%
Hipertensión arterial sistémica	28.94%
Accidente vascular cerebral	4.38%
Asma	5.26%
Hipotiroidismo	5.26%
Síndrome de Guillain Barré	1.75%
EPOC	0.78%

De los pacientes que se estudiaron con lesión de nervio frénico solo 56 pacientes (49.12%) utilizaron corticoesteroides como parte del tratamiento. (Gráfica 2)



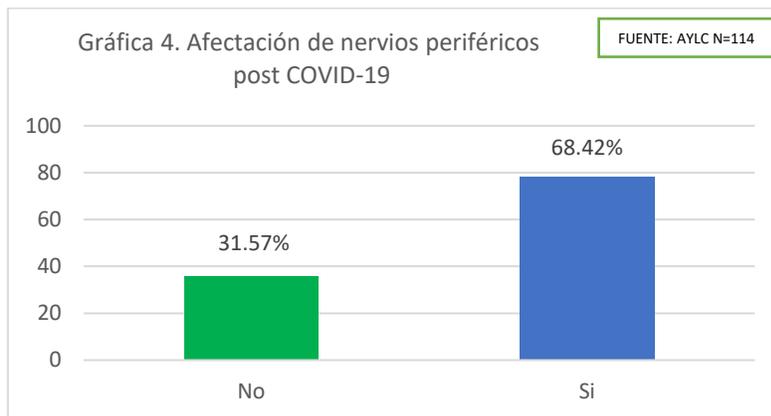
Fuente: HRD. AYLC-2021. N=114

Solo 20 pacientes que presentaron lesión de nervio frénico (17.54%) necesitaron ventilación mecánica como soporte vital durante internamiento. (Gráfica 3)



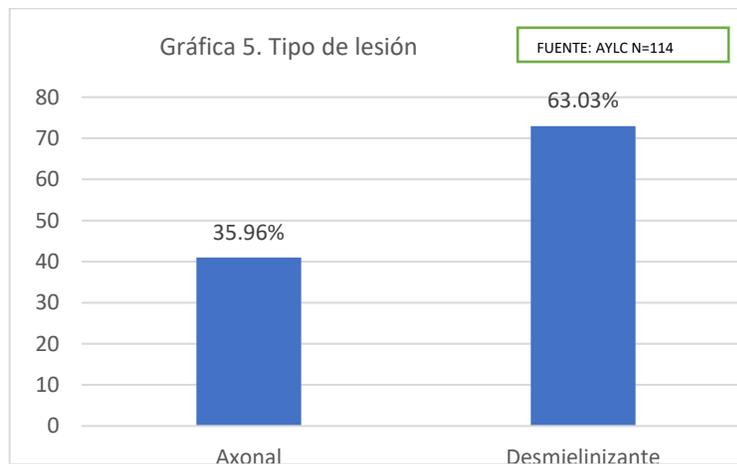
Fuente: HRD. AYLC-2021. N=114

Además de presentar lesión de nervio frénico, se encontró que 78 pacientes (68.42%) cursaron con afectación de otros nervios periféricos. (Gráfica 4)



Fuente: HRD. AYLC-2021. N=114

Con respecto al tipo de lesión de nervio frénico, se encontró que la lesión de tipo desmielinizante es la más frecuente, representando el 64.03%. (Gráfica 5)



Fuente: HRD. AYLC-2021. N=114

Tabla 2.- Factores de riesgo para lesión del nervio frénico.

Factor de Riesgo	C/L Nervio Frénico	S/L Nervio Frénico	B	χ^2	p-value	OR	IC95%	
Edad	$\bar{X} = 49$ H (85) M	$\bar{X} = 44$	0.07	14.66	<0.001	1.07	1.03	1.1
Sexo	(29)	H (63) M(51)	1.08	2.46	0.01	2.2	1.19	4.4
Asma	6	2	2.07	2.195	0.02	7.93	1.39	65.12
Obesidad	43	7	2.33	16.28	<0.001	10.36	4.49	27.34
DM2	37	19	1.15	4.24	0.05	-	-	-
Afectación NP	78	50	-0.83	2.2	0.14	-	-	-
EVC	5	5	-1.54	1.31	0.25	-	-	-
HAS	33	18	-0.08	0.02	0.88	-	-	-
SGB	2	0	20.41	0	1	-	-	-
AMV	20	0	30.08	0	1	-	-	-
Prono	5	0	16.49	0	1	-	-	-
EPOC	1	0	-9.35	0	1	-	-	-
Hipotiroidismo	6	1	-12.26	0	1	-	-	-
Corticoesteroides	56	0	29.85	0	1	-	-	-

C/L = Con lesión del nervio frénico, S/L = Sin lesión del nervio frénico, OR = Odds ratio, IC = Intervalos de confianza, χ^2 = Chi Cuadrada, B= Beta, Afectación NP = Afectación de Nervios Periféricos, EVC = Evento Vasculo Cerebral, HAS = Hipertensión Arterial Sistémica, SGB = Síndrome de Guillain Barré, DM2 = Diabetes Mellitus 2, AMV = Asistencia Mecánica Ventilatoria, Prono = Posición prono.

Interpretación: La edad, el sexo masculino, el asma y la obesidad son factores de riesgo para presentar lesión del nervio frénico, Diabetes mellitus tipo 2 se acerca pero la probabilidad de cometer error tipo I toca 0.05 por lo que hipótesis nula no puede ser rechazada, el test de Hosmer Lemeshow acepta la hipótesis nula p valua > 0.05 por lo que indica que el modelo es capaz de predecir los datos.

X. DISCUSIÓN

En el presente estudio uno de los principales factores de riesgo asociados a la lesión del nervio frénico en los pacientes que cursaron con Sars-CoV2 fue la edad, conforme se incrementa la edad del paciente, este cursa con mayor riesgo de presentar complicaciones neurológicas, datos compatibles con lo reportado por Wu y colaboradores. El término inmunosenescencia acuñado por Petrobon y colaboradores se caracteriza por deficiencia inmunitaria innata y adaptativa, factor que se desencadena en personas de edad avanzada, permitiendo la sobreproducción de citocinas proinflamatorias, factor desencadenante de la lesión al nervio periférico y que ya ha sido reportado en pacientes que cursaron con Sars-Cov2. (41). Nuestro promedio de edad encontrado fue de 49 años, muy parecido a lo reportado por la Subsecretaría de prevención y promoción de la salud en México reportando 40 años como edad promedio.(42) El sexo predominante fue el sexo masculino, Gao, Ya-dong y colaboradores mencionan que el sexo masculino está asociado con una enfermedad más grave de COVID-19.(43).

Respecto a las comorbilidades asociadas a lesión de nervio frénico en pacientes con COVID-19, la obesidad, la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus fueron las principales, se han descrito múltiples relaciones causales entre la presencia de comorbilidades y el desarrollo de secuelas posterior a presentar infección por Sars-CoV2; Nalbadian y colaboradores describieron una serie de manifestaciones clínicas asociadas al síndrome post Covid-19, dentro de las complicaciones y manifestaciones cardiopulmonares destaca la persistencia de la disnea y los datos de intolerancia al ejercicio, en muchos pacientes, estos síntomas no se han podido explicar con los datos obtenidos en los parámetros de espirometría o en el examen clínico, incluso durante la realización de pruebas de esfuerzo, sin embargo, la evaluación de la función del nervio frénico no se ha evaluado en forma sistemática en estos pacientes, evaluación que si fue realizada a los pacientes que se incluyeron en este estudio y que demostró que pacientes con presencia de múltiples comorbilidades está relacionada con la lesión del nervio frénico, factor que debe considerarse para el tratamiento y pronóstico del paciente con síndrome Post Covid-19. El asma es un factor de riesgo para lesión del nervio frénico sin embargo existen hallazgos controvertidos sobre la asociación entre el asma y la gravedad del COVID-19, Gao, Ya-dong et al.(11) (43)

Nuestra mayor comorbilidad fue la obesidad, los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de hospitalización y gravedad, de igual forma tienen mayor riesgo de ingreso a la UCI, presentando aún más complicaciones si cuentan con el antecedente de ser hombre, antecedente de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial, Gao, Ya-dong et al. Estas comorbilidades se han encontrado en nuestros pacientes estudiados.(43)

La disfunción del músculo del diafragma puede ocurrir en pacientes con COVID-19 secundaria disfunción del diafragma inducida por el ventilador o lesión del nervio frénico, posiblemente por la colocación de dispositivos de soporte torácico, descrito por SL, Ramani y colaboradores, un bajo porcentaje de los pacientes necesitó ventilación mecánica como soporte vital durante el internamiento. La participación neuromuscular directa del virus SARS-CoV-2 puede contribuir a la disfunción del diafragma. Un estudio de autopsia reciente encontró expresión de ACE2 en el diafragma humano y ARN viral del SARS-CoV-2 en un subconjunto de pacientes con COVID-19(11)

El uso de corticoesteroides está relacionada con la debilidad en la Unidad de cuidados intensivos en pacientes con COVID-19 reportado por McClafferty, Brendan y colaboradores, un bajo porcentaje de los pacientes tuvo tratamiento a base de corticoesteroides. (14)

SL, Ramani y colaboradores mencionan que la polineuropatía de enfermedad crítica es una polineuropatía axonal sensorial-motora simétrica que ocurre en pacientes con hospitalización prolongada y se ha informado en asociación con la estancia en la UCI por COVID-19; en nuestros pacientes la afectación más frecuente del nervio frénico fue de tipo desmielinizante.(11)

La evaluación electrofisiológica del nervio frénico depende de la integridad del musculo diafragma para ser realizada correctamente, la presencia de daño muscular involucra una alteración en la amplitud y latencia de la respuesta obtenida, incluso la ausencia de la misma puede ser evidencia del compromiso muscular preexistente, aun cuando el nervio realice un neuroconducción eficiente.

XI. CONCLUSIÓN

No se corrobora la hipótesis de trabajo ya que los principales factores asociados a la lesión del nervio frénico en pacientes Post COVID-19 que se encontraron en este estudio son la edad, la obesidad, la hipertensión arterial sistémica, el sexo masculino y el asma; la diabetes mellitus y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no determinan relación con la lesión del nervio frénico.

XII. COMENTARIOS Y OBSERVACIONES

Nuestros resultados pueden ser explicados por la fisiopatología del síndrome post COVID-19, se ha descrito la respuesta inflamatoria desordenada con desarrollo de tormenta de citosinas, las alteraciones multisistémicas en pacientes en estado crítico, miotoxicidad y neurotoxicidad directa del Sars-CoV2, miotoxicidad asociada a medicamentos como la dexametasona, inadecuado aporte nutricional y generación de radicales libres del oxígeno, cada uno de estos factores se encuentra presente en los pacientes que presentan comorbilidad y lesión del nervio frénico asociado a Covid-19. La alta expresión de receptores ACE2 en las fibras musculares las hace un blanco fácil para presentar alta concentración viral y lleva a las mismas a presentar daño directo, alterando los estudios electrofisiológicos, estos cambios no solo se han observado en musculo diafragma, también se han descrito alteraciones de nervios motores en las extremidades y sarcopenia asociada. (44)

El síndrome Post-COVID 19 se caracteriza a largo plazo por la presencia de tres síntomas base, la debilidad, la fatiga y las mialgias; la persistencia de estos síntomas se ha documentado incluso semanas posterior a haber presentado Covid-19. El estado proinflamatorio incrementa las concentraciones circulantes de angiotensina II, lo cual estimula el sustrato 1 del receptor de la fosfoinsulina Ser-307, lo cual interfiere en la vía de señalización de la proteína quinasa B (Atk), la cual funciona como molécula diana de la rapamicina y disminuye los niveles del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1), interfiriendo con la síntesis de proteínas. Si se asocia a esto a la malnutrición proteica con que cursan los pacientes con Sars-CoV2 y a la obesidad sarcopenia, determinaría daño muscular directo provocado por el virus. (45)(46)

La evaluación electrofisiológica del nervio frénico depende de la integridad del musculo diafragma para ser realizada correctamente, la presencia de daño muscular involucra una alteración en la amplitud y latencia de la respuesta obtenida, incluso la ausencia de la misma puede ser evidencia del compromiso muscular preexistente, aun cuando el nervio realice una neuroconducción eficiente.

Sería de gran ayuda e importancia realizar estudios de electrofisiología como protocolo en pacientes Post-COVID 19, la fisiopatología asociada a SARS-CoV-2 es muy amplia por lo que aún hay áreas de oportunidad que justifican una mayor investigación para determinar si la lesión del nervio frénico se presenta por daño directo al músculo diafragma.

XIII. CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se ha diseñado respetando la normatividad vigente institucional, nacional e internacional que rigen la investigación en salud y la investigación en seres humanos. Dentro de la normatividad respetada se incluyen: la Norma que establece las disposiciones para la investigación en Salud en el Instituto Mexicano del Seguro Social 2000-001-009 31, la ley General de Salud y la Declaración de Helsinki.

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud, título segundo “Aspectos Éticos de la Investigación en seres Humanos”, capítulo I, este protocolo de investigación se considera como investigación con riesgo mínimo, ya se utilizarán procedimientos de exámenes comunes: realización de historia clínica, exploración física y las pruebas de neuroconducción del nervio frénico bilateral.

Se respetan los principios de bioética. Se considera equitativo, ya que los resultados obtenidos en el presente estudio permitirán determinar la prevalencia de neuropatía del nervio frénico en pacientes recuperados de COVID-19 y establecer sus características demográficas. Existe justicia, ya que existirá un adecuado equilibrio entre la inversión realizada y el conocimiento obtenido. No se pone en riesgo la integridad del sujeto, por lo que se respeta el principio de no maleficencia. Se pretende obtener resultados que ayuden a la detección de neuropatía del nervio frénico en este tipo de pacientes (beneficencia).

Se mantendrán de forma confidencial la información obtenida durante el estudio, a través de codificaciones, para no identificar el nombre y otros datos personales de los pacientes que puedan comprometer su integridad.

El presente proyecto de investigación será sometido a la consideración del comité local de Investigación y ética de la investigación en salud No. 3401, encargado de evaluar y verificar que se cumplan con los criterios necesarios para poder realizarlo, y en su caso autorizar

XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021	Mayo 2021	Junio 2021	Julio 2021	Agosto 2021
Investigación documental								
Diseño de protocolo de investigación								
Evaluación por comité de investigación								
Recopilación de datos								
Análisis de resultados								
Discusión								
Conclusiones								
Fecha de titulación/ Graduación estimada								

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. LINEAMIENTO ESTANDARIZADO PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y POR LABORATORIO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA VIRAL. Ciudad de México ; 2020.
2. Shi Y, Wang G, Cai X peng, Deng J wen, Zheng L, Zhu H hong, et al. An overview of COVID-19 [Internet]. Vol. 21, Journal of Zhejiang University: Science B. Zhejiang University Press; 2020 [cited 2021 Feb 2]. p. 343–60. Available from: </pmc/articles/PMC7205601/?report=abstract>
3. Garg R. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review [Internet]. Vol. 68, Neurology India. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2020 [cited 2021 Feb 8]. p. 560–72. Available from: <https://www.neurologyindia.com/article.asp?issn=0028-3886;year=2020;volume=68;issue=3;spage=560;epage=572;aulast=Garg>
4. Gklinos P. Neurological manifestations of COVID-19: a review of what we know so far [Internet]. Vol. 267, Journal of Neurology. Springer; 2020 [cited 2021 Feb 8]. p. 2485–9. Available from: </pmc/articles/PMC7250266/>
5. SECRETARIA DE SALUD. Informe Técnico Diario COVID-19 MÉXICO [Internet]. [cited 2021 Jun 2]. Available from: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/642930/Comunicado_Tecnico_Diario_COVID-19_2021.05.31.pdf

6. Lineamiento para la atención de pacientes por COVID-19.
7. Das SK. The Pathophysiology, Diagnosis and Treatment of Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Vol. 35, Indian Journal of Clinical Biochemistry. Springer; 2020 [cited 2021 Feb 2]. p. 385–96. Available from: [/pmc/articles/PMC7424135/?report=abstract](#)
8. Kang Y, Xu S. Comprehensive overview of COVID-19 based on current evidence [Internet]. Vol. 33, Dermatologic Therapy. Blackwell Publishing Inc.; 2020 [cited 2021 Feb 2]. Available from: [/pmc/articles/PMC7267400/?report=abstract](#)
9. Wu YC, Chen CS, Chan YJ. The outbreak of COVID-19: An overview [Internet]. Vol. 83, Journal of the Chinese Medical Association. Wolters Kluwer Health; 2020 [cited 2021 Feb 2]. p. 217–20. Available from: [/pmc/articles/PMC7153464/?report=abstract](#)
10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review [Internet]. Vol. 324, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Feb 9]. p. 782–93. Available from: <https://jamanetwork.com/>
11. Ramani SL, Samet J, Franz CK, Hsieh C, Nguyen C V., Horbinski C, et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging [Internet]. Skeletal Radiology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021 [cited 2021 Jun 2]. p. 1. Available from: [/pmc/articles/PMC7889306/](#)
12. Calvo C, García López-Hortelano M, de Carlos Vicente JC, Vázquez Martínez JL, Ramos JT, Baquero-Artigao F, et al. Recommendations on the clinical management of the COVID-19 infection by the «new coronavirus» SARS-CoV2. Spanish Paediatric Association working group. *An Pediatr.* 2020 Apr 1;92(4):241.e1-241.e11.
13. Fernandez CE, Franz CK, Ko JH, Walter JM, Korálnik IJ, Ahlawat S, et al. Imaging Review of Peripheral Nerve Injuries in Patients with COVID-19. *Radiology* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Mar 14];203116. Available from: [/pmc/articles/PMC7709352/](#)
14. McClafferty B, Umer I, Fye G, Kepko D, Kalayanamitra R, Shahid Z, et al. Approach to critical illness myopathy and polyneuropathy in the older SARS-CoV-2 patients [Internet]. Vol. 79, Journal of Clinical Neuroscience. Churchill Livingstone; 2020 [cited 2021 Feb 7]. p. 241–5. Available from: [/pmc/articles/PMC7380205/?report=abstract](#)
15. Lorin S, Nierman DM. Critical illness neuromuscular abnormalities. Vol. 18, *Critical Care Clinics*. Elsevier; 2002. p. 553–68.
16. Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: A systematic review. *Neural Regen Res* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 7];9(1):101–10. Available from: [/pmc/articles/PMC4146320/?report=abstract](#)
17. Swash M, de Carvalho M. Respiratory Neurophysiology in Intensive Care Unit. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Mar 12];37(3):208–10. Available from: <http://journals.lww.com/10.1097/WNP.0000000000000663>
18. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness [Internet]. Vol. 43, *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag; 2017 [cited 2021 Mar 12]. p. 1441–52. Available from: <https://link-springer-com.pbidi.unam.mx:2443/article/10.1007/s00134-017-4928-4>
19. López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J* [Internet]. 2021 Feb 6 [cited 2021 Feb 23]; Available from: [/pmc/articles/PMC7852236/](#)

20. Martínez Piñeiro A, Almendrote Muñoz M, Mesalles Sanjuan E. Phrenic neuropathy in patients with cervical central vein catheterizations. A prospective study in patients admitted in an Intensive Care Unit [Internet]. Vol. 149, *Medicina Clinica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2017 [cited 2021 Mar 12]. p. 180–1. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025775317302865>
21. Ricoy J, Rodríguez-Núñez N, Álvarez-Dobaño JM, Toubes ME, Riveiro V, Valdés L. Diaphragmatic dysfunction. Vol. 25, *Pulmonology*. Elsevier Espana S.L.U; 2019. p. 223–35.
22. Santos-Santana FM, Martins-Lucena B, Lyra de Oliveira T, Cartaxo de Souza TN, Ivania-Zambrano L, de Carvalho-Araujo AR, et al. Estudio histopatológico comparativo del nervio frénico proveniente de cadáveres con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sin esta condición. *Rev la Fac Med Humana* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2021 Feb 6];20(2):37–43. Available from: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>
23. Maurier F, Godbert B, Perrin J. Respiratory Distress in SARS-CoV-2 without Lung Damage: Phrenic Paralysis Should Be Considered in COVID-19 Infection. *Eur J case reports Intern Med* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 7];7(6):001728. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32523929>
24. Kumar N, Folger WN, Bolton CF. Dyspnea as the predominant manifestation of bilateral phrenic neuropathy. *Mayo Clin Proc*. 2004 Dec 1;79(12):1563–5.
25. Spiesshoefer J, Henke C, Kabitz HJ, Akova-Oeztuerk E, Draeger B, Herkenrath S, et al. Phrenic nerve involvement and respiratory muscle weakness in patients with Charcot-Marie-Tooth disease 1A. *J Peripher Nerv Syst* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Feb 9];24(3):283–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31393643/>
26. Preston DC. Técnicas de conducción del nervio frénico, facial y de las extremidades superiores de rutina - ClinicalKey [Internet]. [cited 2021 Feb 24]. Available from: <https://www.clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#!/content/book/3-s2.0-B9780323661805000109>
27. Botargues M, Enz P, Musso C. Nota farmacológica: Tratamiento con corticoides Steroids therapy [Internet]. [cited 2021 Mar 12]. Available from: www.evidencia.org
28. Gutiérrez Muñoz F. Artículo de revisión Ventilación mecánica Mechanical Ventilation [Internet]. Vol. 28, *Acta Med Per*. [cited 2021 Mar 13]. Available from: <http://tratado.uninet.edu/c120102.html>
29. Secretaría de Salud C de M. Diagnóstico y tratamiento temprano de la enfermedad vascular cerebral isquémica en el segundo y tercer nivel de atención. [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 12]. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
30. Ciudad de México: Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Guillain Barré en el Segundo y Tercer nivel de atención [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 11]. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>
31. Guía de Práctica Clínica. México IM del SS. Diagnóstico y Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en el Primer Nivel de Atención. Guía de Evidencias y Recomendaciones [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 11]. Available from: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
32. Guía de Práctica Clínica. México I. Diagnóstico y tratamiento de hipertensión arterial en el adulto mayor. Guía de Evidencias y Recomendaciones [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 13]. Available from: <http://www.imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
33. Guía de Práctica Clínica. México C. Diagnóstico y tratamiento del sobrepeso y obesidad exógena. Guía de Evidencias y Recomendaciones [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 13].

Available from: <http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>

34. Obesidad y sobrepeso [Internet]. [cited 2021 Mar 13]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
35. México: Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo primario y subclínico en el adulto [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 11]. Available from: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>
36. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México C. Tratamiento del asma en edad pediátrica [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 11]. Available from: <https://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-SS-009-20/ER.pdf>
37. Luna MM, Rojas Granados A, Isidro R, Pacheco L, Enrique J, Alvarado M, et al. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Bases para el médico general. 2020 [cited 2021 Mar 11]; Available from: <http://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.63.3.06>
38. Edad | Definición | Diccionario de la lengua española | RAE - ASALE [Internet]. [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://dle.rae.es/edad>
39. sexo | Definición | Diccionario de la lengua española | RAE - ASALE [Internet]. [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://dle.rae.es/sexo>
40. peso corporal | Asociación Española de Enfermería en Cardiología (AEEC) [Internet]. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://www.enfermeriaencardiologia.com/descriptores/peso-corporal/>
41. A. Pietrobon, et al. Immunosenescence and Inflammaging: Risk Factors of Severe COVID-19 in Older People. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Oct 27 [cited 2021 Aug 7];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193377/>
42. Coronavirus COVID19 Comunicado Técnico Diario | Secretaría de Salud | Gobierno | gob.mx [Internet]. [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicado-tecnico-diario-238449>
43. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Azkur AK, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Aug 7];76(2):428–55. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.14657>
44. NP Disser, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am* [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2021 Aug 10];102(14):1197–204. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/32675661/>
45. S Haroon, et al. Renin-angiotensin system inhibitors and susceptibility to COVID-19 in patients with hypertension: a propensity score-matched cohort study in primary care. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Aug 10];21(1). Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/33722197/>
46. G Bahat. Covid-19 and the Renin Angiotensin System: Implications for the Older Adults. *J Nutr Health Aging* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2021 Aug 10];24(7):699–704. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.pbidi.unam.mx:2443/32744564/>

XVI. ANEXOS

El presente estudio se trata de una evaluación retrospectiva, que no modifica la evolución del paciente, su diagnóstico, su tratamiento y pronóstico. Por lo cual no requiere de consentimiento informado por qué no se realizaran maniobras en el paciente.