



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

Facultad de Medicina



TESIS:

**TÍTULO: UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DEL PERIODO SILENTE CUTÁNEO Y
RESPUESTA SIMPÁTICA DE LA PIEL EN PACIENTES POST COVID
SINTOMÁTICOS CON ESTUDIO DE VELOCIDADES DE CONDUCCIÓN NERVIOSA NORMALES**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUB ESPECIALISTA EN:
NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA**

**PRESENTA:
ANTONIO DE LEÓN AGUIRRE**

**TUTOR DE TESIS
MTRA. SILVIA GARCIA**

**Folio RPI* De registro de Protocolo
346.2023**

Ciudad de México, 29 de junio 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA:

“A mi esposa por su amor y apoyo incondicional, a mis hijos por la paciencia y comprensión a pesar de su corta edad, a mi padre y hermano que algún día los alcanzaré hasta donde estén, además de mi madre y hermana que siempre me alientan a luchar por mi felicidad”

“A todos mis maestros y compañeros que me permitieron crecer en diversos aspectos de mi vida durante este periodo de preparación académica”

Título de Tesis:
UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DEL PERIODO SILENTE CUTÁNEO Y
RESPUESTA SIMPÁTICA DE LA PIEL EN PACIENTES POST COVID
SINTOMÁTICOS CON ESTUDIO DE VELOCIDADES DE CONDUCCIÓN NERVIOSA
NORMALES

**Folio RPI* De registro de Protocolo
346 2023**



Dra. Denisse Añorve Terán
Subdirectora de Enseñanza e Investigación



Dr. José Luis Aceves Chimal
Encargado de la Coordinación de Enseñanza

Jefe de Servicio

Dra. Josefina Hernández Cervantes
Jefe del servicio de Neurofisiología clínica

Profesor Titular del Curso

Dra. Josefina Hernández Cervantes
Neurofisiología Clínica

Asesor de Tesis

Dra. Silvia García M. Sc. en Ciencias Médicas
Neurología Adultos

1. ÍNDICE.	
	Página
DEDICATORIAS	i
DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y NO PLAGIO	ii
FIRMAS DE APROBACION DE TESIS	iii
1.ÍNDICE	1
2.ABREVIATURAS	2
3. RESUMEN	3
4. INTRODUCCIÓN	4
5. MARCO TEÓRICO	5
6.ANTECEDENTES	5
7.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
8.JUSTIFICACIÓN	7
9.OBJETIVOS	7
10. HIPÓTESIS	8
11.MATERIAL Y MÉTODOS	8
11.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	8
11.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, 11.5 EXCLUSIÓN Y 11.6 ELIMINACIÓN	8
11.9 VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	9
12. ASPECTOS ÉTICOS	12
13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	12
14. RECURSOS	13
15 RESULTADOS ESPERADOS	13
16 APORTACIONES PARA EL INSTITUTO	13
17. PERSPECTIVAS	14
18. DIFUSIÓN	14
19. PATROCINADORES	14
20. RESULTADOS	15
21. DISCUSIÓN	19
22. CONCLUSIONES	20
23. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
24. ANEXOS	23

2- ABREVIATURAS

Amp: Amplitud

Lat: Latencia

Ms: milisegundos

m/s: metros/segundo

mV: milivoltios

μ V: Microvoltios

NC: Neuroconducción

PSC: Periodo silente cutáneo

RSP: Respuesta simpática de la piel

VCN: Velocidades de conducción nerviosa,

3- RESUMEN

Las complicaciones observadas en los pacientes, posteriores a infección por SARS-CoV-2 son heterogéneas y de múltiples grados de severidad, entre ellas la neuropatía, sin embargo, su caracterización desde el punto de vista electrofisiológica aún es insuficiente. Más aún, que existe un grupo de pacientes con síntomas neuropáticos cuyos estudios de velocidad de conducción nerviosa (VCN) convencionales son normales; es probable que las pruebas neurofisiológicas para fibras nerviosas delgadas “Respuesta simpática de la Piel (RSP) y “Periodo silente cutáneo” (PSC), aporten información que abonen al diagnóstico y tratamiento de estos enfermos.

Se evaluaron 128 pacientes, comparando a un grupo de 64 sintomáticos y 64 asintomáticos, realizando velocidades de conducción nerviosa convencionales, así como respuesta simpática de la piel (RSP) y periodo silente cutáneo (PSC).

4.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus (COVID 19) es un síndrome respiratorio de severidad variada inducido por la infección de coronavirus 2 (SARS-CoV-2)¹.

Las características clínicas y los factores de riesgo son muy diversos, generando un rango amplio de gravedad clínica desde pacientes asintomáticos hasta casos fatales.

Aunque la presentación clínica predominante es la enfermedad respiratoria, las manifestaciones neurológicas han sido reconocidas de manera cada vez más frecuente. Se han identificado varios síntomas neurológicos como parte del espectro observado de pacientes con infección COVID-19, incluyendo la neuropatía de fibras gruesas a corto y mediano plazo, así como de fibras pequeñas.^{2,3}

El amplio rango de manifestaciones neurológicas asociadas a SARS-CoV-2 es atribuido a múltiples vías patogénicas incluyendo mecanismos post infecciosos, encefalopatías asociadas a sepsis, endotelitis y coagulopatías. Reportándose una prevalencia de dolor neuropático y/o disautonomías de hasta 2.5 % en pacientes con antecedente de hospitalización⁴.

Las alteraciones vasculares, trombóticas e isquémicas causadas en el nervio por el SARS-CoV-2, contribuyen a la neuropatía, cuyos mecanismos no están dilucidados completamente, sin embargo, se consideran principalmente inmunomediados^{5,6}.

5.- MARCO TEÓRICO

La neuropatía de fibras delgadas puede no ser fácilmente detectada con estudios electrofisiológicos convencionales y el paciente suele mostrar fuerza normal, reflejos normales y estudios neurofisiológicos sin alteraciones y quejarse solo de síntomas sensitivos y autonómicos sutiles. De esta manera, las evaluaciones convencionales no son lo suficientemente sensibles para detectar cambios tempranos en las fibras delgadas, dejando a esta patología sin diagnóstico. Hay pocos métodos para cuantificar la detección de fibras delgadas y se incluyen en ellos a la prueba de sensibilidad cuantitativa, variabilidad de la frecuencia cardiaca, análisis de los reflejos axonales motores y el estándar de oro la biopsia de piel, sin embargo, la disponibilidad de estas pruebas en la práctica clínica es limitada.^{7,8}

6.-ANTECEDENTES

La estimulación eléctrica a un nervio periférico puede inducir reflejos de latencia corta y larga, de los cuales, los inducidos por la estimulación de nervios cutáneos se les llama: "Reflejos Cutáneos Musculares" (RCM's). Estos RCM's consisten en dos tipos de componentes, uno excitatorio y otro inhibitorio. Una inhibición particularmente fuerte de la actividad de electromiografía puede ser causada por un estímulo eléctrico de intensidad relativamente alta en las fibras cutáneas en los dedos, el cual ha sido nombrado "periodo silente cutáneo" (PSC). Por lo tanto, un PSC es identificado como una disminución relativa o absoluta de la actividad electromiográfica voluntaria seguida de una estimulación dolorosa de un nervio cutáneo cercano. Este reflejo inhibitorio se considera que es mediado a nivel espinal, con un arco aferente proporcionado por fibras A delta y un arco eferente generado en las motoneuronas alfa.

Los parámetros utilizados para la estimulación son mediante corriente continua en miliAmperes (mA), utilizando electrodos de anillos principalmente en el 2º dedo con el cátodo proximal y el ánodo en la 2ª articulación interfalángica, con intensidades que van desde 8 hasta 12 veces el umbral sensitivo determinado en cada paciente, sugiriendo una intensidad mínima de 40 Ma; la duración del estímulo es de 0.2 ms, y el número de estímulos en la mayoría de los trabajos realizados abarca desde los 3 hasta los 12 y una frecuencia de 3 Hz. El musculo más evaluado es el abductor corto del pulgar, constatando de manera visual y auditiva su contracción en el equipo de electromiografía entre el 10-60% de su contracción máxima^{9, 10}.

Los parámetros a evaluar son la latencia inicial, final y duración del periodo de ausencia de actividad electromiográfica. La alteración de esta prueba se ha demostrado en patologías que generan lesión de fibras nerviosas delgadas como en diabetes mellitus, VIH, neuropatía autonómica hereditaria o enfermedad de Fabry. En pacientes con diabetes mellitus y en portadores de VIH se demostró una prolongación de latencia inicial de la respuesta en comparación a controles. En pacientes con enfermedad de Fabry lo observado fue la disminución de la duración del PSC¹¹⁻¹².

La respuesta observada de cambios de potencial en la piel después de un estímulo fue descrita por primera vez en 1890 por Tarchanoff¹³. Existen diferentes términos para referirse a este fenómeno como son actividad electrodérmica, respuesta electrodérmica, reflejo psicogalvánico, respuesta galvánica de la piel, potencial de superficie autonómico periférico y la más comúnmente usada, respuesta simpática de la piel. La respuesta simpática de la piel representa un potencial generado en la piel por las glándulas sudoríparas; se origina por la activación del arco reflejo con diferentes tipos de estímulos en el que participan neuronas del núcleo intermediolateral de la

médula torácica y lumbar a nivel en los ganglios simpáticos paravertebrales, las fibras nerviosas postganglionares no mielinizadas (TIPO c) inervan a las glándulas sudoríparas ecrinas. Es por lo tanto utilizado en la mayoría de los casos para evaluar las fibras simpáticas sudomotoras en neuropatías de fibras delgadas. Puede ser evocado por diferentes tipos de estímulos, el más comúnmente usado es el eléctrico. Se asume que el componente aferente del reflejo es selectivo e independiente de los tractos somáticos sensitivos.¹⁴

La técnica para la valoración de la RSP no es complicada y no requiere de equipos especiales. Se utilizan electrodos de superficie, que se sugiere deban colocarse en sitios donde exista una densidad máxima de glándulas sudoríparas ecrinas (palma y planta). La respuesta se procesa por un equipo estándar de electromiografía con un tiempo de base de 500 a 1000 ms por división, sensibilidad de 50- 500 μ V/ división y un filtro de banda entre 0.1 a 2 Hz. Se sugiere un registro simultáneo de miembros pélvicos y torácicos. Se aplica un estímulo de 0.1 a 0.5 ms de duración e intensidad desde 10-30 mA, en nervio mediano y/o tibial Ipsi y contralateral al sitio de registro. La respuesta registrada tiene como parámetros a evaluar, la morfología (mono, bi o trifásica), polaridad (negativa, positiva), latencia (donde se realiza la primera deflexión después del estímulo) y amplitud (se mide desde el pico de la primera deflexión al pico de la siguiente)¹⁵. Su alteración se ha demostrado en diferentes patologías como diabetes mellitus, amiloidosis, neuropatías autonómicas, neuropatías de atrapamiento, pacientes con alcoholismo, esclerodermia, enfermedad de Sjögren y falla renal¹⁶.

El objetivo del estudio fue determinar si los parámetros de los estudios de PSC y la RSP ofrecen información que apoye en el diagnóstico de disfunción de neuropatía de fibras pequeñas, en pacientes post COVID-19 sintomáticos y con VCN normales.

7- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Dentro del amplio espectro de manifestaciones clínicas después de la infección por SARS-CoV-2, la presencia de alteraciones sensitivas como son dolor neuropático, la disminución en la discriminación de temperatura, así como disfunción autonómica son síntomas reportados por algunos pacientes, quienes son evaluados con estudios de conducción nerviosa convencional que frecuentemente son normales.¹⁷

No se ha demostrado hasta el momento algún método paraclínico consensado que establezca alteración de fibras delgadas del Sistema Nervioso Periférico en pacientes con síntomas neuropáticos, posterior a la infección por SARS-CoV-2.

Las pruebas PSC y RSP son herramientas electrofisiológicas utilizadas para valorar las fibras delgadas, probablemente alteradas en este grupo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad de PSC y RSP en pacientes post COVID-19 con síntomas neuropáticos y VCN normales?

8.- JUSTIFICACION

En México hasta el 14 de septiembre del 2022 se han reportado 7, 069, 764 casos confirmados de infección por SARS-CoV-2. Dentro de las secuelas reportadas posterior a la infección por este virus, la neuropatía y sus manifestaciones disminuyen la calidad de vida de quienes la padecen¹⁸.

Se ha demostrado la presencia de neuropatía de fibras gruesas en etapas agudas y subagudas de la infección por COVID-19, sin embargo, no se conoce el comportamiento a largo plazo del COVID-19, en ese sentido, ni el de las fibras nerviosas delgadas.

El estudio es viable considerando que se cuenta con una base de datos de pacientes atendidos durante las etapas más críticas de la pandemia, por lo que es posible contactarlos e invitarlos a participar en el estudio si cumplen con los criterios y deciden ingresar al mismo.

Los estudios que se proponen realizar son inocuos, no invasivos, y nos permitirán tener un marco de referencia para la detección oportuna de neuropatía de fibras delgadas y establecer un mejor plan terapéutico.

9.-OBJETIVOS

9.1 General

Determinar si los parámetros de los estudios de PSC y la RSP ofrecerán información que apoyen en el diagnóstico de disfunción de neuropatía de fibras pequeñas, en pacientes post COVID-19 sintomáticos y con VCN normales.

9.2 Específicos

1. Conocer las características demográficas de los pacientes.
2. Describir las características clínicas del paciente post_COVID-19 con y sin síntomas neuropáticos, incluyendo: número de infecciones, necesidad de hospitalización, presencia de diaforesis, periodo de ultima infección, presencia de síntomas neuropáticos (dolor, ardor, dificultad para discernir temperatura, cambios en el patrón de sudoración) Determinar sí las características clínicas y demográficas tienen asociación con los hallazgos neurofisiológicos encontrados en las pruebas realizadas.

10- HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La prueba simpática de la piel (latencia, amplitud y presencia) así como del periodo silente cutáneo (latencia inicial y duración), pueden detectar neuropatía de fibras delgadas en pacientes Post COVID-19 con síntomas neuropáticos y VCN normales.

11.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, transversal y analítico.

11.1 Población de estudio.

Pacientes que padecieron COVID-19 demostrado por PCR o Antígenos con síntomas de neuropatía y que cuentan con VCN Normales que acudan al servicio de Neurofisiología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo comprendido de marzo a diciembre del 2023.

11.2 Universo de trabajo

Pacientes que padecieron COVID-19 demostrado por PCR o Antígenos con y sin síntomas de neuropatía y que cuentan con VCN Normales que acudan al servicio de Neurofisiología del Centro Médico Nacional “20 de noviembre” en el periodo comprendido de marzo a diciembre del 2023.

11.3 Tiempo de Ejecución. Diez meses a partir de la aprobación del protocolo por parte del comité de Investigación, Ética y Bioseguridad del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”

11.4 Criterios de inclusión

Grupo Sintomático

- Hombres y mujeres entre 18 y 70 años de edad
- Historia de COVID-19 (con PCR positiva, o prueba de Antígenos a SARS-CoV-2 positiva.)
- Con manifestaciones neuropáticas (Dolor, ardor, dificultad para discernir entre frío y calor, cambios en el patrón de sudoración)
- VCN normales
- Firmar consentimiento escrito bajo información

Grupo Asintomático

- Hombres y mujeres entre 18 y 70 años de edad
- Historia de COVID-19 (con PCR positiva o prueba de Antígenos a SARS-CoV-2 positiva.)
- Sin manifestaciones neuropáticas
- VCN normales
- Firmar consentimiento escrito bajo información

11.5 Criterios de exclusión.

Pacientes con historia de padecimientos que puedan causar alteraciones neuropáticas o en los resultados de las velocidades de conducción nerviosa convencionales, así como en PSC y/o la RSP, como:

- Diabetes mellitus
- Radiculopatías cervical y/o lumbar
- Hipotiroidismo

Insuficiencia renal
 Toxicomanías y/o Etilismo
 Neuropatía conocida
 Portador de neoplasia y en tratamiento con quimioterapia o radioterapia
 Hiperuricemia

11.6 Criterios de eliminación.

Pacientes que decidan retirar su consentimiento informado.

Pacientes que sean diagnosticados con alguno de los padecimientos especificados en los criterios de exclusión en el periodo comprendido entre la medición de PSC y RSP y el análisis de resultados.

11.7 Tipo de muestreo

11.7.1- Muestreo probabilístico.

No aplica

11.7.2 Muestreo No probabilístico

Por casos consecutivos al cumplir criterios de inclusión y exclusión

11.8 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra

En el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado se atendieron en hospitalización alrededor de 2,500 enfermos de marzo 2020 a marzo 2021, considerando que en la revisión realizada por Maury y colaboradores se observó que la presencia de alteración de fibras delgadas en pacientes hospitalizados por infección por SARS-CoV-2 fue del 2.5 %, se plantea que 62 pacientes presentan tales manifestaciones y son susceptibles de ser evaluados.

11.9 Descripción Operacional de las variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medida
Latencia inicial de PSC	Tiempo entre el estímulo eléctrico y la presencia de la respuesta	Dependiente Continua	Milisegundos (ms)
Duración de PSC	Intervalo de tiempo entre latencia inicial y final del periodo silente cutáneo	Dependiente Continua	Milisegundos (ms)
Amplitud de RSP	Diferencia entre el punto vertical máximo y mínimo del potencial	Dependiente Continua	Microvoltios (mV)
Latencia inicial de RSP	Tiempo entre el estímulo eléctrico y la presencia de la respuesta	Dependiente Continua	Milisegundos (ms)
Sexo	Diferencia biológica entre hombre y mujer	Independiente /Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino

Edad	Número de años cumplidos del paciente al momento de la valoración	Independiente /categórica ordinal.	1. 18-30 años 2. 31-50 años 3. 51-70 años
Año de presentación de 1ª infección	Año calendario del primer episodio de infección por SARS-CoV-2	Independiente/ Nominal	1. 2020 2. 2021 3. 2022
Número de infecciones	Cantidad de veces que el paciente ha sido positivo a SARS-CoV-2	Independiente /agrupado por intervalos	1. 1 2. 2 o 3 3. 4 o más
Tiempo de evolución de última infección	Lapso desde de la última infección en relación con la fecha de valoración	Categórica Ordinal	1. < 6 meses 2. 6- 12 meses 3. > 1 año
Antecedente de diaforesis	Presencia de sudoración profusa durante la infección por SARS-CoV-2	Independiente / Dicotómica	1. Si No
Antecedente de Hospitalización	Durante la infección el paciente ameritó hospitalización	Independiente/ Dicotómica	1. Si No
Uso de oxígeno	Durante la infección el paciente ameritó oxigenoterapia suplementaria	Categórica Ordinal	1. Si 2. No
Síntomas Post <u>COVID-19</u>	Manifestación clínica compatible con neuropatía de fibras pequeñas	Categórica Ordinal	1. Dolor neuropático (ardoroso, eléctrico, quemante o punzante en cualquier segmento corporal) 2. Cambio en el patrón de sudoración, o cambio en temperatura y/o coloración en segmento distal de extremidades 3. Ambas

11.10 Técnicas y procedimientos a emplear

Posterior a la autorización del protocolo por parte de los comités institucionales del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, el investigador principal identificará a los pacientes que cumplan con los criterios de la investigación y los invitará a participar solicitando su autorización previa explicación y firma de consentimiento informado (Anexo 2), se realizará una valoración clínica dirigida para confirmar y

/o descartar la presencia de datos de alteración neuropática y se efectuará un breve cuestionario (Anexo1) y procederá a la ejecución de los siguientes estudios neurofisiológicos en el Equipo de Electromiografía y Potenciales Marca *Nicolet Modelo Viking Quest Vyasys Health Care* el cual se encuentra ubicado en el departamento de Neurofisiología Clínica del Edificio A en 1er piso 2ª sección del Centro Médico Nacional “20 de noviembre”.

Después posicionar en decúbito supino y exponer la piel de antebrazos y piernas de los pacientes (de ser necesario utilizando batas clínicas), y previa asepsia de esos segmentos se colocarán electrodos de superficie con pasta electro conductora y serán fijados con cinta adhesiva en las áreas correspondiente en el siguiente orden y con las especificaciones correspondientes:

1) Estudios de neuroconducción motora de Mediano, Ulnar, Tibial y Peroneo con registro en músculos *Abductor Pollicis Brevis*, *Abductor Digiti Minimi*, *Abductor Hallucis* y *Extensor Digitorum Brevis* respectivamente, con estímulos proximal (fosa antecubital y rodilla) y distal (Carpó y tobillo).

2) Estudio de neuroconducción sensitiva de Mediano, Ulnar, Peroneo superficial y Sural con registro en 2º, 5º dedo de mano, así como en territorio en dorso de tobillo y en región inferior de maléolo lateral respectivamente y estímulo 14 cm proximal al sitio de registro.

3) Período silente cutáneo de ambas manos con filtros de 1- 30 Hz, ventana de análisis de 50 ms por división, y sensibilidad de 10 μV por división, registrando con electrodos de superficie sobre *Abductor Pollicis Brevis* y estimulando a través de electrodos de anillos en 2º dedo 15x el umbral sensitivo confirmado por el paciente (Con un mínimo de 40 mA), a una duración de 0.2 ms, previa contracción voluntaria isométrica contra resistencia sostenida se realizarán 5 estímulos con frecuencia aleatoria de 0.05 a 0.1 Hz entre ellos. Los parámetros para determinar normalidad de la respuesta es la presencia de periodo silente cutáneo con una latencia inicial máxima de 81 ms (Valores de 75 ms +/- 6ms) y una duración mínima de 35 ms (43 ms +/- 8 ms).

4) Respuesta simpática de la piel con filtros de 0.1 a 2 Hz, ventana de análisis de 0.5 a 1 segundo por división, así como sensibilidad de 0.1 a 0.2 μV por división. Con técnica de registro en miembros torácicos a través de electrodos de superficie en palma para electrodo activo, dorso de la mano electrodo de referencia y apófisis estiloides de hueso ulnar como electrodo de tierra y para miembros pélvicos se colocará electrodo activo en planta del pie, electrodo de referencia en dorso del pie y electrodo de tierra en maléolo lateral; estímulo eléctrico de 0.2 ms de duración, intensidad de 25-40 mA, frecuencia de 0.05 a 0.1 Hz realizando 3 a 5 estímulos en carpo o retromaleolar en tobillo contralaterales al sitio de registro. Considerando como criterio de normalidad su presencia, así como latencia máxima de 2.3 segundos (1.5 ms +/- 0.8 s) y amplitud mínima de 130 μV (310 μV +/- 180 μV) para miembros torácicos y para miembros pélvicos la presencia de respuesta, así como latencia máxima de 2.25 segundos (2.05 s +/- 0.2 s) y amplitud mínima de 60 μV (140 μV +/- 80 μV).

11.11. Procesamiento y análisis estadístico

Se realizó análisis descriptivo de acuerdo con el tipo de variable, para las cuantitativas con distribución normal (de acuerdo con la prueba de Shapiro-Wilk) se estimaron medidas de tendencia central y de dispersión y para las variables cualitativas frecuencias.

Estadística inferencial. Se realizó para variables categóricas Chi Cuadrada, para variables

numéricas con distribución normal, T de student, en caso contrario, se utilizó U de Mann Whitney. Se consideró 0.05 como límite máximo para la significancia estadística.

12- ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apegó irrestrictamente a las normas de buenas prácticas clínicas a lo consignado en los Códigos de Helsinki y Belmont sobre investigación en seres humanos.

Para la realización de este estudio se sometió a la revisión y a la aprobación del Comité de Investigación, de Bioseguridad y de Ética en Investigación del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE.

El proceso de obtención del consentimiento informado fue realizado por un médico del equipo de trabajo que identificó al paciente.

Se le explicó ampliamente y a satisfacción del paciente la naturaleza de la investigación, sus alcances y limitaciones y de estar en disposición de participar en la investigación. Se realizó una lectura acompañada de la carta de consentimiento escrito bajo información, la cual una vez fue firmada bajo el principio ético de autonomía, el caso fue incluido.

Se mantuvo la privacidad de los datos personales para lo que se emplearon folios para identificación de estos de forma impersonal y sólo el investigador principal tenía la información completa de cada caso.

Todos los cuestionarios y resultados que se obtuvieron fueron guardados en un archivo exclusivo que sólo fue manejado por el investigador responsable.

La investigación realizada se clasificó en la categoría II de riesgo mínimo, según la Ley General de Salud en materia de Investigación.

12.1 CONFLICTO DE INTERESES

El investigador principal e investigadores asociados declararon no tener conflicto de intereses relacionados con esta investigación y expresamente con la industria farmacéutica.

13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Esta investigación se desarrolló en seres humanos y se ajustó a los principios científicos y éticos que dicta la NOM-012-SSA2-2012: Que norma la ejecución de proyectos de investigación para la salud en humanos. El protocolo se sometió a la aprobación de los comités de Investigación, Bioseguridad y Ética de la institución, fue realizado por profesionales de la salud con la capacidad de suspender la investigación en cualquier momento si se observaban el riesgo de lesiones, invalidez o muerte del sujeto en quien se realizó la investigación.

De acuerdo con el tipo de investigación esta se encuentra clasificada de Riesgo Mínimo ya que se realizaron estímulos eléctricos en región distal de miembros torácicos y pélvicos de la intensidad necesaria para lograr un registro adecuado y replicable, y en la que la literatura médica no ha demostrado la presencia de efectos adversos al realizar estos estudios.

14. RECURSOS

14.1 Humanos

Josefina Hernández Cervantes (Jefe de Servicio de Neurofisiología Clínica)
Antonio de León Aguirre (Médico Residente de 2º año de Neurofisiología Clínica)
Mario Adrián Rojas Núñez (Médico Adscrito de Neurofisiología Clínica)
Jorge Varela Blanco (Médico Adscrito de Neurofisiología Clínica)
Brian Javier López Pérez (Médico Residente de 2º año de Neurofisiología Clínica)
Edgardo J. Escalante Pasillas (Médico Residente de 2º año de Neurofisiología Clínica)
Lizbeth Olivia Romero Fierro (Médico Residente de 2º año de Neurofisiología Clínica)
Silvia García (Servicio de Investigación Clínica Centro Médico Nacional “20 de noviembre”)

14.2 Materiales

Equipo de electromiografía (Nicolet Viking Quest VYASYS – Health Care)
Equipo de cómputo con sistema básico para procesamiento de documentos, y paquete para análisis estadístico.
Cinta Transpore
Electrodos de superficie
Gel abrasivo
Pasta Electro Conductiva.
Gel conductor
Cinta Métrica

14.3 Financieros

No fue necesario financiamiento adicional para la realización del estudio, toda vez que se contaba con los materiales y el equipo en el departamento de Neurofisiología.

15. RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES

Se espera encontrar aumento de latencia y disminución de amplitud del potencial de acción de la RSP, así como prolongación de latencia y disminución de duración del PSC en el grupo de pacientes sintomáticos posterior a infección por SARS-CoV-2.

16. APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO

Posicionar al instituto como centro referencia para la determinación de neuropatía de fibras pequeñas en pacientes con alteraciones neuropáticas en pacientes Post COVID-19

17. PERSPECTIVAS

Establecer una base de referencia para el diagnóstico no invasivo de alteración de fibras delgadas y/o amielínicas en pacientes con síntomas neuropáticos posterior a infección por SARS-CoV-2.

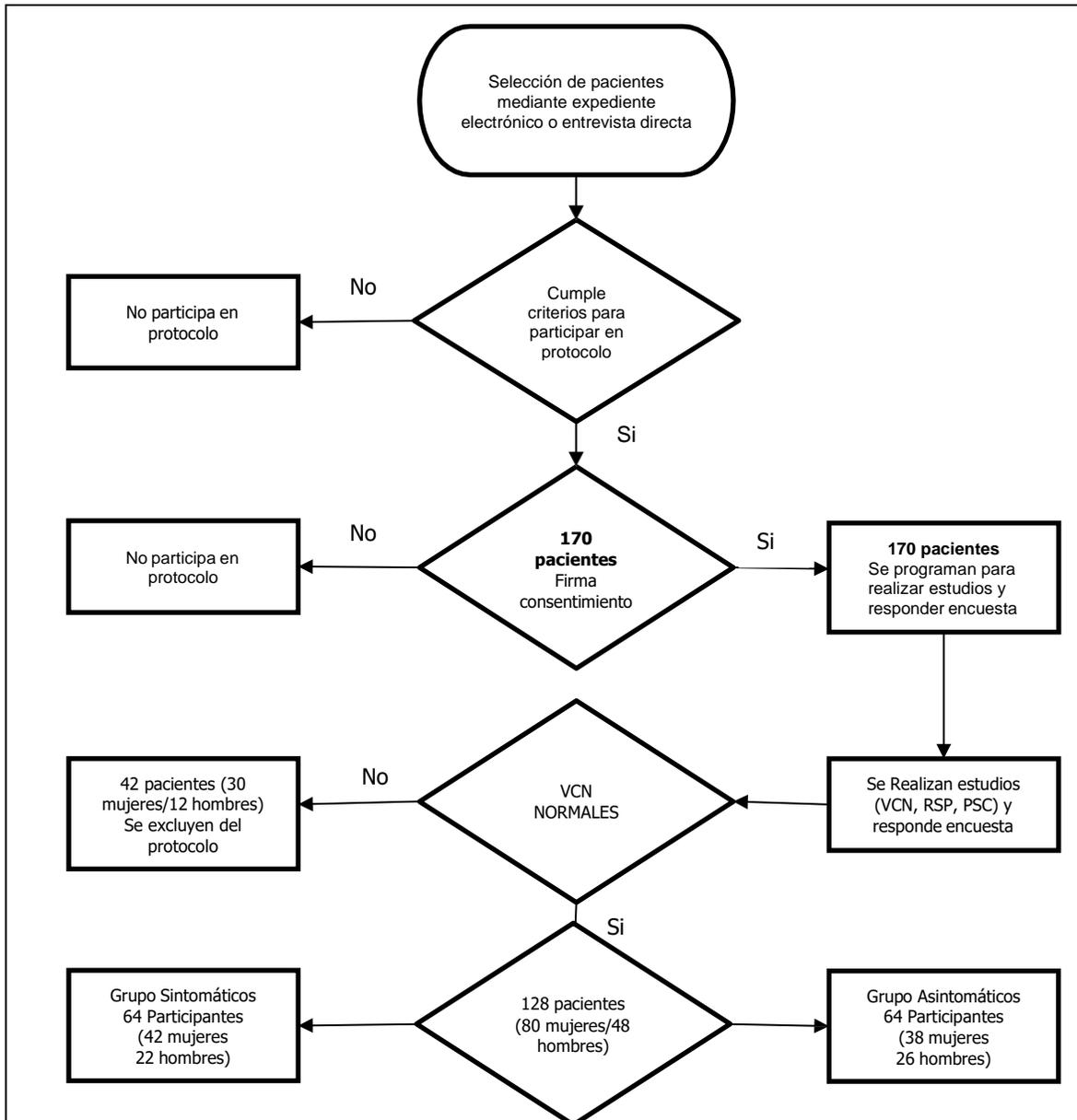
18. DIFUSIÓN

Los resultados del estudio se presentarán en la tesis de titulación para obtener el grado de subespecialidad en Neurofisiología Clínica, así como en medios de difusión científico y eventos académicos relacionados y una publicación en revista indizada.

19. PATROCINADORES.

Nombre del Fondo	No aplica
Nombre del Laboratorio	No aplica
Nombre de la Institución u Organismo	No aplica

20. RESULTADOS Posterior a la revisión de criterios de selección, se incluyeron 170 participantes (110 mujeres y 60 hombres). De los cuales se eliminaron 42 pacientes (30 mujeres y 12 hombres), debido a presentar alteración en el estudio de velocidades de conducción convencionales, por lo que al final se analizó la información de 128 pacientes (los cuales se dividieron en 64 pacientes en el grupo de sintomáticos y 64 en el grupo de asintomáticos)



La edad promedio del grupo de pacientes sintomáticos fue de 42.19 ± 13.6 (D.E.) años y del grupo de pacientes asintomáticos 43.19 ± 14.4 (D.E.) años. El sexo, peso y altura de los pacientes entre ambos grupos no presento diferencia significativa, ver tabla 1.

Datos demográficos	Sintomáticos	Asintomáticos	p
Sexo (hombre/mujer)	22 (34.4%) /42 (65.5%)	26 (40.6%) / 38 (59.4%)	.58
Edad	42.19 ±13.6	43.19±14.4	.68
Peso	74.22 ±18.3)	71.49 ± 12.5	.32
Talla	163.5 ± 8.7	163.45 ± 9.3	.97

Tabla 1. Características demográficas de los participantes.

Características clínicas

La mayoría de los participantes presentaron el antecedente de sólo haber cursado con un cuadro de infección de COVID-19, 38 casos (59.4%) del grupo “sintomático” y 49 (76.6 %) de los “asintomáticos”. Más de un año desde el último cuadro de infección al momento de participación en el estudio en 37 casos (57.8%) de grupo “asintomático” y 24 (37.5%) para el grupo con síntomas. Menos del 15% de los pacientes e igual para ambos grupos ameritó el uso de oxígeno suplementario o fue necesario su tratamiento intrahospitalario. Se reportó diaforesis durante la infección por 27 pacientes (42.2%) del primer grupo y en 16 casos (25%) del grupo de asintomáticos. Ver tabla 2.

Las manifestaciones referidas por los pacientes del grupo “sintomático” fueron principalmente dolor neuropático, ya sea ardoroso, quemante y/o tipo toque eléctrico en 56 casos (81.2%), cambios de patrón de sudoración, cambios de coloración y/o dificultad para discernir temperatura, se observó en 8 pacientes (18.8%). Ver tabla 3.

Variable		Sintomáticos	Asintomáticos	p
1ª Infección	2020	16 (25%)	20 (31.3%)	0.68
	2021	26 (40.6%)	22(34.4%)	0.68
	2022	22(34.4%)	22(34.4%)	0.66
Número de cuadros por COVID-19	1	38 (59.4%)	49 (76.6%)	0.09
	2- 3	25 (39.1%)	15 (23.4%)	0.07
	4 o mas	1 (1.6%)	0 (0%)	0.03
Última Infección	< 6 meses	13 (20.3%)	5 (7.8%)	0.33
	6-12 meses	27(42.2%)	22(34.4%)	0.30
	>12 meses	24 (37.5%)	37 (57.8%)	0.01
Necesidad De Oxígeno	Si	9 (14.1%)	1 (1.6%)	0.01
	No	55(85.9%)	63 (98.4%)	0.17
Hospitalización	Si	8 (12.5%)	1 (1.6%)	0.02
	No	56 (87.5%)	63 (98.4%)	0.68
Diaforesis durante la infección	Si	27 (42.2%)	16 (25%)	0.68
	No	37(57.8%)	48 (75%)	0.66

Tabla 2. Características clínicas de los participantes

Signos y/o síntomas	n (%)
Dolor neuropático	44 (68.8%)
Cambios en patrón de sudoración, cambios de coloración y/o dificultad para discernir temperatura	12 (18.8%)
Ambas	8 (12.5%)

Tabla 3. Manifestaciones clínicas del grupo sintomático

Estudios de conducción nerviosa

Todos los pacientes del estudio tuvieron estudios de conducción nerviosa en valores normales. Los pacientes sintomáticos y los asintomáticos no presentaron diferencias estadísticas significativas según T de student

Parámetros de NC	Sintomáticos Media +/- DE	Asintomáticos Media +/- DE	p
Lat Mediano Motor Izq. (ms)	3.01 ± 0.39	3.12 ± 0.38	0.10
Amp Mediano Motor Izq. (mV)	8.56 ± 2.44	8.49 ± 2.04	0.86
VC Mediano Motor Izq. (m/s)	56.7 ± 6.67	58.11 ± 8.96	0.32
Lat Mediano Motor Der (ms)	3.12 ± 0.29	3.19 ± 0.38	0.26
Amp Mediano Motor Der (mV)	8.71 ± 2.5	8.56 ± 2.06	0.71
VC Mediano Motor Der (m/s)	55.83 ± 5.59	57.3 ± 7.54	0.21
Lat Ulnar Motor Izq. (ms)	2.54 ± 0.35	2.65 ± 0.36	0.07
Amp Ulnar Motor Izq. (mV)	8.74 ± 1.97	9.28 ± 2.53	0.18
VC Ulnar Motor Izq. (m/s)	60.03 ± 6.54	61.36 ± 8.62	0.33
Lat Ulnar Motor Der (ms)	2.49 ± 0.34	2.58 ± 0.39	0.17
Amp Ulnar Motor Der (mV)	8.95 ± 2.17	9.08 ± 2	0.72
VC Ulnar Motor Der (m/s)	59.75 ± 6.02	61.36 ± 9.08	0.24
Lat Tibial Motor Izq. (ms)	3.41 ± 0.48	3.58 ± 0.45	0.05
Amp Tibial Motor Izq. (mV)	12.23 ± 4.34	11.28 ± 3.49	0.18
VC Tibial Motor Izq. (m/s)	50.08 ± 8.69	52.45 ± 10.24	0.16
Lat Tibial Motor Der (ms)	3.46 ± 0.51	3.63 ± 0.49	0.06
Amp Tibial Motor Der (mV)	12.77 ± 4.56	12.15 ± 3.96	0.42
VC Tibial Motor Der (m/s)	49.11 ± 7.59	49.74 ± 8.69	0.66
Lat Peroneo Motor Izq. (ms)	3.59 ± 0.64	3.52 ± 0.5	0.52
Amp Peroneo Motor Izq. (mV)	7.12 ± 7.25	7.8 ± 8.53	0.63
VC Peroneo Motor Izq. (m/s)	49.53 ± 7.71	47.86 ± 7.12	0.21
Lat Peroneo Motor Der (ms)	3.5 ± 0.59	3.55 ± 0.48	0.62
Amp Peroneo Motor Der (mV)	6.37 ± 1.92	6.18 ± 1.69	0.55
VC Peroneo Motor Der (m/s)	49.45 ± 8.02	48.63 ± 8.33	0.57
Lat Mediano Sensitivo Izq. (ms)	2.68 ± 0.4	2.67 ± 0.48	0.87
Amp Mediano Sensitivo Izq. (µV)	51.97 ± 26.53	46.13 ± 21.51	0.17
VC Mediano Sensitivo Izq. (m/s)	57.88 ± 8.67	57.53 ± 10.18	0.84
Lat Mediano Sensitivo Der (ms)	2.68 ± 0.45	2.62 ± 0.46	0.40
Amp Mediano Sensitivo Der (µV)	44.52 ± 22.73	44.41 ± 16.88	0.97
VC Mediano Sensitivo Der (m/s)	56.89 ± 8.25	57.7 ± 8.91	0.59
Lat Ulnar Sensitivo Izq. (ms)	2.37 ± 0.39	2.32 ± 0.41	0.49
Amp Ulnar Sensitivo Izq. (µV)	44.58 ± 23.12	38.02 ± 18.75	0.08
VC Ulnar Sensitivo Izq. (m/s)	60.8 ± 10.14	64.36 ± 11.06	0.06

Amp: Amplitud, Der: Derecho, I: Izquierdo, Lat: Latencia, ms: milisegundos, m/s: metro/segundo, mV: milivoltios, µV: microvoltios, NC: Neuroconducción, VC: Velocidad de conducción

Tabla 4: Valores de estudios de conducción nerviosa

Respuesta simpática de la piel

La respuesta no fue evocada en todos los pacientes, se utilizó la prueba de Chi cuadrada para determinar la diferencia entre ambos grupos. La ausencia de esta se observó en 4 registros (6.3%) de mano izquierda y 5 (7.8%) de la mano derecha del 1er grupo y solo en 2 registros (3.1%) de mano derecha del grupo asintomático sin evidencia de diferencia estadística significativa. Sin embargo, la ausencia del registro en pie izquierdo y derecho de 17 casos (26%) para el grupo sintomático en contraste con 7 registros de pie izquierdo y 6 del derecho para casos asintomáticos demostró diferencia estadística significativa (<0.05) entre ambos grupos, ver tabla 5.

Variable		Sintomáticos	Asintomáticos	p
RSP MANO IZQUIERDA	Presente	60 (93.8%)	64(100%)	0.42
	Ausente	4(6.3%)	0 (0%)	0.60
RSP MANO DERECHA	Presente	59 (92.2 %)	62 (96.9%)	0.24
	Ausente	5 (7.8%)	2 (3.10%)	0.44
RSP PIE IZQUERDO	Presente	47 (73.4%)	57 (89.1%)	0.02
	Ausente	17 (26.6%)	7 (10.9%)	0.04
RSP PIE DERECHO	Presente	47 (73.4%)	58 (90.6%)	0.01
	Ausente	17 (26.6%)	6 (9.4%)	0.01

RSP: Respuesta simpática de la piel

Tabla 5. Presencia o ausencia de Respuesta simpática de la piel

Los valores de latencia, así como de amplitud en cada uno de los registros de palma y planta de manera bilateral, no demostraron diferencia significativa entre grupos. Excepto para la latencia de pie derecho que fue más rápida en el grupo de asintomáticos (1.83 s vs 2.01 s) en comparación al grupo de pacientes sintomáticos, con una diferencia estadística de 0.01.

Variable	Sintomáticos Media +/- DE		Asintomáticos Media +/- DE		P
Lat RSP Mano Izq. (s)	1.45	± 0.24	1.45	± 0.25	0.93
Amp RSP Mano Izq. (µV)	572.62	± 367.19	633.16	± 448.98	0.51
Lat RSP Mano Der (s)	1.44	± 0.22	1.42	± 0.24	0.59
Amp RSP Mano Der (µV)	749.27	± 495.72	637.00	± 466.56	0.20
Lat RSP Pie Izq. (s)	1.85	± 0.34	1.82	± 0.29	0.61
Amp RSP Pie Izq. (µV)	234.53	± 167.00	310.47	± 323.96	0.15
Lat RSP Pie Der (s)	2.01	± 0.43	1.83	± 0.25	0.01
Amp RSP Pie Der (µV)	215.02	± 153.79	283.66	± 265.80	0.12

Amp: Amplitud, Der: Derecho, Izq.: Izquierdo, Lat: Latencia, RSP: Respuesta simpática de la piel, s: segundos, µV: microvoltios, VC: Velocidad de conducción

Tabla 6. Valores de Respuesta simpática de la piel

Periodo silente cutáneo

El periodo silente cutáneo no fue evocado en todos los pacientes, sin embargo, su ausencia, así como los valores promedio de latencia inicial y de duración no mostraron diferencia significativa entre los grupos. Ver tabla 7

Variable		Sintomáticos	Asintomáticos	p
PSC IZQ	Presente	61 (95.3%)	64 (100%)	0.8
	Ausente	3 (4.6%)	0 (0%)	0.122
PSC DER	Presente	59 (92.2%)	62 (96.9%)	0.244
	Ausente	5 (7.8%)	2 (3.1%)	0.22

Der: Derecho, Izq.: Izquierdo, PSC: Periodo Silente cutáneo

Tabla 7. Presencia/ Ausencia de Periodo silente cutáneo

Variable	Sintomáticos Media +/- DE	Asintomáticos Media +/- DE	p
Lat PSC Izq. (ms)	75.66 ± 9.66	72.92 ± 10.31	0.13
Dur PSC Izq. (ms)	43.27 ± 10.86	44.66 ± 8.92	0.43
Lat PSC Der (ms)	75.62 ± 10.29	74.65 ± 8.50	0.57
Dur PSC Der (ms)	42.93 ± 13.43	42.95 ± 10.87	0.99

Der: Derecho, Dur: Duración, Izq.: Izquierdo, Lat: Latencia, ms: milisegundos, PSC: Periodo Silente cutáneo

Tabla 8. Valores de Periodo silente cutáneo.

21-. DISCUSIÓN.

Esta investigación se diseñó en respuesta a un evento que constantemente observábamos en los enfermos que acusaban molestias neuropáticas meses posterior a haber padecido COVID-19 y cuyos estudios de VCN convencionales eran normales, planteando como hipótesis que las fibras más delgadas y desprovistas de mielina estaba probablemente afectadas y eran la causa de estas molestias.

La neuropatía de fibras pequeñas es difícil demostrar ya que requiere de estudios objetivos que confirmen la sospecha clínica. El cuadro clínico y la exploración neurológica continúan siendo el pilar del diagnóstico de la neuropatía de fibras pequeñas. Una limitación de los estudios de las velocidades de conducción nerviosa convencionales es que solo demuestran la función de las fibras gruesas y mielinizadas por lo que se han diseñado una variedad de métodos para documentar la disfunción de fibras pequeñas^{19,20}. Entre éstos, las modalidades con mayor evidencia para el diagnóstico destacan la prueba cuantitativa del reflejo axonal sudomotor (QSART), la biopsia de piel, la microscopía corneal confocal y la prueba de sensibilidad cuantitativa (QST). Sin embargo, el acceso a estos estudios es muy limitado y por lo tanto el diagnóstico objetivo no se cumple. Es por eso consideramos que la realización de pruebas más simples con equipos con los que se cuentan en la mayoría de los laboratorios de electrodiagnóstico son una alternativa viable para lograr esa meta.

La respuesta simpática de la piel (RSP) es una prueba simple que evalúa la función periférica colinérgica (sudomotora) ²¹ Levy y colaboradores evaluaron los parámetros de la RSP en pacientes diabéticos y la reportaron como una prueba objetiva, cuantitativa, reproducible para detectar polineuropatía de fibras pequeñas.²² En nuestro estudio, la principal alteración encontrada fue la ausencia de la respuesta en la planta del pie de manera bilateral en el grupo de pacientes sintomáticos. Es de destacar que los pacientes asintomáticos que tuvieron alterada la prueba presentaron hiperhidrosis desde antes de la infección por COVID-19 en dos casos, así como insuficiencia venosa periférica en 4 pacientes más, lo cual podría ser una explicación de la ausencia de respuesta.

En este estudio, se evaluó el PSC solo del musculo *abductor pollicis brevis* de ambas manos, en el que los parámetros evaluados (latencia y duración) no demostraron diferencias significativas entre los pacientes sintomáticos y asintomáticos. Los valores encontrados en ambos grupos coincidieron con los reportados como normales en trabajos previos ^{13,14}.

La aportación electrofisiológica a destacar fue demostrar la ausencia de la respuesta simpática de la piel en la planta de los pies en ambos lados de los pacientes sintomáticos, lo que da sustento a nuestra hipótesis de trabajo, demostrando que son las fibras delgadas y desprovistas de mielina las que están involucradas; así estos pacientes deben clasificarse y tratarse como una neuropatía periférica. ¹⁹

El objetivo principal de determinar si los parámetros de los estudios de PSC Y RSP aportan en el diagnóstico de neuropatía de fibras pequeñas, se cumplió parcialmente, considerando que solo la ausencia de la RSP en los pies de los pacientes sintomáticos fue el hallazgo destacable del resto de los valores que arrojan estas herramientas electrofisiológicas.

Conviene comentar que este hallazgo no fue observado en miembros superiores, lo cual es explicado porque los tractos nervios más largos suelen ser más susceptibles de daño. ²⁰ Ante la falta de acceso a pruebas de mayor sensibilidad, es sugerible incorporar estas herramientas

neurofisiológicas sencillas en el abordaje de pacientes con las características descritas en el presente estudio (Post COVID-19 con síntomas neuropáticos)

Fortalezas

El tamaño de la muestra en la evaluación de pacientes con sospecha diagnóstica de neuropatía de fibras pequeñas fue considerable (64 participantes y 64 controles) en el presente trabajo, en relación con las investigaciones realizadas por otros autores en patologías diversas que afectan a las fibras nerviosas delgadas.

Debilidades

- 1) No poder contrastar los hallazgos encontrados con alguna prueba diagnóstica de mayor evidencia (biopsia, QSART o QST) para evaluar la sensibilidad.
- 2) La realización de solo un registro para cada paciente considerando que el seguimiento clínico y la repetición del estudio, aportarían información respecto a la condición clínica y electrofisiológica en diferentes momentos posterior a la infección por COVID-19.
- 3) No realizar el periodo silente cutáneo en miembros pélvicos.
- 4) No complementar con estudios autonómicos de variabilidad de frecuencia cardíaca.
- 5) El bajo poder del estudio, debido a no haber agrupado a los pacientes de acuerdo con la localización de su sintomatología y a su condición de ser una investigación de tipo transversal.

Recomendaciones

Idealmente la realización de biopsia de piel en este grupo de participantes generaría mayor certeza en el diagnóstico de la patología de fibras delgadas. Por lo que se justificaría solicitar este examen como confirmación de la presencia de esta patología.

Aumentar el número de participantes, así como la realización adicional de la prueba del periodo silente cutáneo de miembros pélvicos generará mayor evidencia de los datos reportados por el presente trabajo.

22.-CONCLUSIONES

Solo la ausencia de la RSP en la planta de los participantes sintomáticos demostró diferencia estadística significativa (0.04 para pie izquierdo y 0.01 para pie derecho) en pacientes posterior a infección de COVID-19.

Las pruebas en este trabajo fueron útiles de forma limitada, ya que, tomando en cuenta las debilidades metodológicas comentadas, no se pueden descartar estos estudios neurofisiológicos como parte del abordaje de pacientes con neuropatías de fibras pequeñas posterior a infección por COVID-19; Por lo que hacen falta investigaciones con mayor poder metodológico para lograr definir con mayor claridad su utilidad en estos casos. Este estudio puede ser utilizado para justificar la realización de futuros trabajos al respecto.

23- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Gholami M, Safari S, Ulloa L, Motaghinejad M. Neuropathies, and neurological dysfunction induced by coronaviruses. *Journal of Neurovir* 2021
- ² Ellul MA. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol* 2020; 19:767-83
- ³ Orsucci D, Caldarazzo E, Nocita G, Napolitano A, Vista M. Neurological features of COVID-19 and their Treatment: a review. *Drugs in context* 2020; 9:1-5
- ⁴ Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja, Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-COV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol.* 2021; 177:51-64
- ⁵ Guadarrama P, Choreño JA, Sanchez CM, Pacheco FJ, Rodriguez AI, García G. Neurological Aspects of SARS- CoV-2 Infections: Mechanisms and manifestations. 2020; 11:1039
- ⁶ Paliwal VM, Garg RK, Gupta A, Tejan N. Neuromuscular presentation in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020
- ⁷ Drnda S, Suljic E. Diabetes Mellitus Type Has Impact on Cutaneous Silent Period. *Med Arch.* 2019;73 (5):326-330
- ⁸ Katyal N, Narula N, Acharya S, Govindarajan R. Neuromuscular Complications with SARS-COV-2 Infection: A review. *Front. Neurol.* 2020; 11:1052
- ⁹ Cunha NS, Grippe T, Boechat-Barros R, Fernandez RN, Brandao PR, Chen R, Cardoso F. Evaluation of the cutaneous silent period in a healthy Brazilian Population. *J. Clin Neurophysiol;* 2010:1-6
- ¹⁰ Kofler M, Leis AA, Valls- Solé J. Cutaneous Silent periods- Part 2: Update on pathophysiology and Clinical utility. *Clinical Neurophysiology* 2019; 130:604-615
- ¹¹ Byung JK, Nan HK, Sin GK, Hakjae R, Ha RP, Moon HP, Kun WP, Charles C, Yuen TS. Utility of the cutaneous silent period in patients with diabetes mellitus. 2010; 293:1-5
- ¹² Kofler M, Leis AA, Valls- Solé J. Cutaneous Silent periods- Part 1: Update on Physiology mechanisms. *Clinical Neurophysiology* 2019; 130:588-603
- ¹³ Bari DS, Yacoob AldoskyHY, Martinsen OG. Simultaneous measurement of electrodermal activity components correlated with age-related differences. *J Biol Phys.* 2020;46(2):177-188.
- ¹⁴ Kucera P, Goldenber Z, Zurca E. Sympathetic Skin Response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy.* 2004; 105 (3): 108-116
- ¹⁵ Vetrugno R, Luigori R, Cortelli P, Montagna P. Simpathetic Skin response, basic mechanism, and Clinical applications. *Clin Auton Res.* 2003; 14:256-270
- ¹⁶ Pinar KK, Baris I, Denis B, Uluc K, Tanrigad T, Onder US. Assesment of Symptomatic diabetic patients with normal nerve Conduction Studies: utility of cutaneous silent periods and autonomic

tests. *Muscle & Nerve* 2011; 43:317-323

¹⁷ Quattrini C, Jeziorska M, Malik RA. Small fiber neuropathy in diabetes: clinical consequence and assessment. *Int J Low Extrem Wounds*. 2004; 3:16–21.

¹⁸ Coronavirus Resource Center [Internet]. John Hopkins University & Medicine [citado 14 de septiembre de 2022]. Recuperado a partir de: <https://coronavirus.jhu.edu/region/mexico>

¹⁹ Devigili G, Tugnoli V, Penza P, Camozzi F. The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology. *Brain* 2008; 131:1912–1925

²⁰ Low VA, Sandroni P, Fealey R, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006; 34:57–61.

²¹ Low PA. Laboratory evaluation of autonomic failure. In: Low PA, editor. *Clinical autonomic disorders*. Rochester, MN: Little, Brown; 1993. p 183–195.

²² Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55: 902–908.

ANEXO 24.1

1. ANEXOS.

ANEXO 1

CUESTIONARIO PARA MANEJO DE DATOS ESTADISTICOS

NOMBRE: _____

EDAD: _____

TELEFONOS DE CONTACTO: _____

GENERO: _____ PESO: _____ TALLA: _____

LATERALIDAD (¿Cual mano usa más?) _____

1. ¿Cuándo fue su primera infección por SARS-CoV-2

- a) 2020
- b) 2021
- c) 2022

2. ¿Cuántas veces se ha infectado por SARS-CoV-2

- a) 1
- b) 2 o 3
- c) 4 o más

3. ¿Hace cuánto fue la última infección por SARS-CoV-2

- a) < 6 meses
- b) 6 meses – 1 año
- c) > 1 año

4. ¿Ameritó el uso de oxígeno alguna de las infecciones por SARS-CoV-2a) Si

b) No

5. ¿Ameritó internamiento hospitalario alguna de esas infecciones

- a) Sí
- b) No

6. ¿Presentó algún evento de diaforesis profusa (sudoración excesiva) durante alguna de las infecciones por SAR COV 2

- a) Si
- b) No

ANEXO 24.2



GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
Dirección
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMBIOÉTICA 09-CEI-001-2021-0303

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: Utilidad de la medición del periodo silente cutáneo y respuesta simpática de la piel en pacientes Post COVID sintomáticos con Estudio de Velocidades de Conducción Nerviosa Normales

Lugar y fecha: Ciudad de México, a ____ de _____ 20__

Por favor tome todo el tiempo que sea necesario para leer este documento, pregunte al investigador sobre cualquier duda que tenga, para decidir si participa o no deberá tener el conocimiento suficiente acerca de los beneficios y riesgos del presente estudio de investigación.

Estimado(a) Señor(a) se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo es determinar si las pruebas conocidas como "Respuesta Simpática de la Piel y Periodo Silente Cutáneo" aumentan la posibilidad de demostrar alteraciones en el sistema nervioso periférico (S.N.P.) en pacientes que como usted, después de la infección por SARS COV 2 tienen o no cualquiera de los siguientes síntomas: cambios en sus brazos y/o piernas, aumento o ausencia en la sudoración de las manos y/o pies, cambios de coloración en sus brazos y/o piernas, aumento o ausencia en la sudoración de las manos y/o pies, o bien dolor ya sea que arde o quema o se siente como corriente eléctrica en sus manos y/o pies que pueden ocurrir de manera aislada, en combinación o todos juntos.

El estudio que le estamos proponiendo evalúa las fibras nerviosas pequeñas, esto es, fibras muy delgadas que se encuentran en la piel y que podríamos evaluar solo con otros estudios costosos, agresivos y/o de difícil acceso.

Si usted decide participar en esta investigación su colaboración será acudir al laboratorio (servicio) de neurofisiología en fecha y hora que se convenga, en esa cita le haremos una entrevista donde firmará el consentimiento escrito bajo información (este documento) y el médico del área le realizará diversas preguntas relacionadas a su historial médico en general y en particular al COVID-19, así como una exploración del Sistema Nervioso Periférico –SNP- (fuerza y sensibilidad). Posteriormente se le colocarán electrodos (cables) en manos y pies y se aplicarán pequeños y breves estímulos eléctricos para establecer las respuestas de sus nervios y/o músculos. Estos estímulos, aunque los percibirá no suelen provocar dolor, el estudio tiene una duración alrededor de 20-30 min.

Yo _____ autorizo participar para ser evaluado y colaborar en el proyecto de investigación titulado: **Utilidad de la medición del periodo silente cutáneo y respuesta simpática de la piel en pacientes Post COVID sintomáticos con Estudio de Velocidades de Conducción Nerviosa Normales**

Dicho estudio NO representa ningún riesgo biológico (transmisión de enfermedades, piquetes, etc.) para mi persona

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre mi participación en el estudio.

BENEFICIOS:

La información recabada en este estudio servirá para determinar si éstas pruebas aumentan la capacidad de detectar una alteración en el SNP que amerite manejo adicional.



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México
Tel.: (55) 52005003 www.gob.mx/issste



2023
Francisco
VILLA



El investigador principal ha dado todas las seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma absolutamente confidencial. Para cumplir la anterior, el investigador utilizará para la creación de la base de datos (que tendrán mi información clínica, así como las respuestas del cuestionario acerca de los datos que se me aplicará), número de folio (NO emplearé el nombre) para identificarme y de esa forma conservar el anonimato.

RIESGOS Y MOLESTIAS: Ningún Riesgo, solo la incómoda sensación de "toques eléctricos", habitualmente no dolorosos

DISPONIBILIDAD DE TRATAMIENTO MEDICO Y/O INDEMINIZACIÓN EN SU CASO: No existe riesgo de algún tipo de lesión derivado de la realización de este estudio.

PARTICIPACIÓN

La participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente si participar no, esto no afectará el derecho para recibir atención médica en el CMN "20 de Noviembre".

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (artículo 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Su nombre no será usado en ninguno de los estudios, cuestionarios, etc., no contendrán ninguna información personal y se codificarán con un número de serie para evitar cualquier posibilidad de identificación. Los códigos que identifican su estudio o información estarán solo disponibles a los investigadores titulares quienes están obligados por ley a no divulgar su identidad".

Usted podrá tener acceso a la información sobre este estudio en caso de solicitarlo.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización de ser incluido (a) en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Nombre y firma.

Domicilio.

TESTIGOS:

(1) Nombre y firma
Parentesco: _____
Domicilio: _____

(2) Nombre y firma
Parentesco: _____
Domicilio: _____



**GOBIERNO DE
MÉXICO**



ISSSTE
INSTITUTO MEXICANO DE SEGURIDAD SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

Dirección
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMBIOÉTICA 09-CEI-001-2021-0303

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: _____

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los beneficios que implica su participación en el estudio. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apego a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

Datos de la investigadora principal a los cuales se puede comunicar en caso de dudas o preguntas relacionadas con el estudio: Josefina Hernández Cervantes, Jefatura de Neurofisiología Clínica Av. Coyoacán esquina Félix Cuevas 540, esquina Av. Coyoacán, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 031100 josefollin@yahoo.com.mx. Teléfono 52005003 Ext 14214. Antonio de León Aguirre, Residente de 1er año de Subespecialidad de Neurofisiología Clínica Teléfono 5005003 Ext 14214 Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda, teléfono 5552173829 ricardo.ortega@issste.gob.mx.



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 031100 Delegación Benito Juárez, Ciudad de México
Tel. (55) 55521738 www.gob.mx/issste



ANEXO 24.3



GOBIERNO DE
MÉXICO



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
Dirección
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMBIOÉTICA 09-CEI-001-2021-0303

AVISO DE PRIVACIDAD

TÍTULO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: Utilidad de la medición del periodo silente cutáneo y respuesta simpática de la piel en pacientes Post COVID sintomáticos con Estudio de Velocidades de Conducción Nerviosa Normales

Número de registro: _____

El presente Aviso de Privacidad tiene como objeto informarles sobre el tratamiento que se les dará a sus datos personales cuando los mismos son recabados, utilizados y almacenados.

Investigador responsable de recabar sus datos personales, de su uso y protección:

Nombre: Dra. Josefina Hernández Cervantes
Domicilio: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, De. Benito Juárez, México D.F. C.P. 03100
Teléfono: 52005003 Ext. 14214
Correo-e: josefolin@yahoo.com.mx.

La información personal será utilizada con la finalidad de contactarle para proporcionar información sobre los estudios practicados e información sobre su padecimiento para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: Nombre, Edad, Peso, Talla, Domicilio, teléfono; estos datos son considerados como sensibles [de acuerdo a](#) la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted serán tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomaran para ello serán utilizar códigos, Iniciales, número de expediente, y se almacenaran en archivo electrónico a cargo del investigador principal).

Los datos que usted nos proporcione no serán compartidos con otras instancias o instituciones y únicamente serán usados por el equipo de investigadores para este proyecto.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el investigador responsable Dra. Josefina Hernández Cervantes, o con el presidente del Comité de Ética en Investigación del CMN "20 de noviembre", Dr. Ricardo Ortega Pineda. Tel. 52003544.

DECLARACION DE CONFORMIDAD: Manifiesto estar de acuerdo con el tratamiento que se dará a mis datos personales

Nombre y firma:

Fecha: _____



Presidente del Comité de Ética en Investigación: Dr. Ricardo Ortega Pineda
Av. Félix Cuevas 540 Col. Del Valle, C.P. 03100 Alcaldía Benito Juárez, Ciudad de México
Tel.: (55) 52005003 www.gob.mx/issste

