



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:

“HALLAZGOS EN PRUEBAS AUTONÓMICAS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES POST COVID-19 Y PORTADORES DE DIABETES MELLITUS ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN NORTE”.

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

Presenta:

Dra. Isabel Edith Juárez Andrade

Investigador responsable y Tutor:

Dra. Erika Antonia Torres Carranza

Investigadores asociados:

Dra. Clara Lilia Varela Tapia

Dra. Gloria Hernández Torres

Dra. Hermelinda Hernández Amaro

Dr. Daniel Martínez Barro

Registro CLIEIS:

R-2021-3401-013

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.

**"HALLAZGOS EN PRUEBAS AUTONÓMICAS CARDIOVASCULARES EN PACIENTES
POST COVID-19 Y PORTADORES DE DIABETES MELLITUS ATENDIDOS EN LA
UNIDAD DE MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN NORTE"**

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

PRESENTA:

DRA. ISABEL EDITH JUÁREZ ANDRADE

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. 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

INVESTIGADORES ASOCIADOS:



DRA. CLARA LILIA VARELA TAPIA

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



DRA. GLORIA HERNÁNDEZ TORRES

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



Dra. Hermelinda Hernández Amaro

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



Dr. Daniel Martínez Barro

Médico especialista en Medicina de Rehabilitación.

Médico adscrito al servicio de Rehabilitación del Hospital General Regional No. 6 "Ignacio García Téllez". IMSS, Ciudad Madero, Tamaulipas.

Responsables de la investigación.

Investigador responsable:

- Dra. Erika Antonia Torres Carranza^a

Colaboradores:

- Dra. Clara Lilia Varela Tapia^b
- Dra. Gloria Hernández Torres^c
- Dra. Hermelinda Hernandez Amaro^d
- Dr. Daniel Martínez Barro^e

Tutor:

- Dra. Erika Antonia Torres Carranza^a

Tesis alumno especialidad en Medicina de Rehabilitación:

- Dra. Isabel Edith Juárez Andrade^f

^a Médico especialista en Medicina de Rehabilitación, Médico adscrito al servicio de Electrodiagnóstico de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte, Alta especialidad en Electromiografía y potenciales evocados en Rehabilitación. Maestría en administración de hospitales y salud Pública. Doctorado en alta dirección. UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México, IMSS, México. Matrícula 99387587, Tel 57473500 25820, tany1707@gmail.com, Av. Instituto Politécnico Nacional 1603 Col. Magdalena de las Salinas Gustavo A. Madero C.P. 07760 CDMX, México.

^b Médico especialista en Medicina de Rehabilitación, Médico adscrito al servicio de Rehabilitación Cardíaca de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte, UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México, IMSS, México. Matrícula 9984259, Tel 57473500 25820, vclaralilia@yahoo.com.mx, Av. Instituto Politécnico Nacional 1603 Col. Magdalena de las Salinas Gustavo A. Madero C.P. 07760 CDMX, México.

^c Médico especialista en Medicina de Rehabilitación, Médico adscrito al servicio de Electrodiagnóstico de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte, UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México, IMSS, México. Matrícula 9052755, Tel 57473500 2582, loaht42@yahoo.com.mx, Av. Instituto Politécnico Nacional 1603 Col. Magdalena de las Salinas Gustavo A. Madero C.P. 07760 CDMX, México.

^d Médico especialista en Medicina de Rehabilitación, Profesor Adjunto del Curso Universitario de la Especialidad de Medicina de Rehabilitación, Dirección de Educación e Investigación en Salud, UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México, IMSS, México. Matrícula 99152364, Tel 57473500 25820, hermelinda.hernandez@imss.gob.mx, Av. Instituto Politécnico Nacional 1603 Col. Magdalena de las Salinas Gustavo A. Madero C.P. 07760 CDMX, México.

^e Médico especialista en Medicina de Rehabilitación. Médico adscrito al servicio de Rehabilitación del Hospital General Regional No. 6 "Ignacio García Téllez". IMSS, Ciudad Madero, Tamaulipas. Matrícula 98354899, Tel. 8332152220, daniel.martinezba@imss.gob.mx

^f Médico residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina de Rehabilitación, Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte, UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México, IMSS, México. Matrícula 98355539, Tel 57473500 25820, bela9034@gmail.com, Av. Instituto Politécnico Nacional 1603 Col. Magdalena de las Salinas Gustavo A. Madero C.P. 07760 CDMX, México.

Correspondencia:

Dra. Erika Antonia Torres Carranza. Médico especialista en Medicina de Rehabilitación, Médico adscrito al servicio de Electrodiagnóstico de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte, Alta especialidad en Electromiografía y potenciales evocados en Rehabilitación. Maestría en administración de hospitales y salud Pública. Doctorado en alta dirección. UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México, IMSS, México. Matrícula 99387587, Tel 57473500 25820, tany1707@gmail.com, Av. Instituto Politécnico Nacional 1603 Col. Magdalena de las Salinas Gustavo A. Madero C.P. 07760 CDMX, México.

I. Resumen	7
II. Antecedentes.....	8
Neuropatía autonómica cardiovascular asociada a diabetes mellitus.....	8
Definición	8
Epidemiología	8
Fisiopatología.....	8
Cuadro clínico	8
Diagnóstico.....	9
Tratamiento	11
Pronóstico.....	11
Generalidades SARS-CoV 2 y COVID-19.....	11
Definición	11
Epidemiología	11
Fisiopatología.....	11
Cuadro clínico	12
Paraclínicos.....	12
Diagnóstico.....	12
Tratamiento	12
Pronóstico.....	13
COVID-19 Y DAÑO NEUROLÓGICO.....	13
COVID-19 Y DAÑO CARDIOVASCULAR.....	13
III. Justificación y planteamiento del problema.....	14
IV. Pregunta de investigación.....	15
V. Objetivos	15
V.1 General:	15
V.2 Específicos.....	15
VI. Hipótesis.....	15
VII. Material y métodos.....	15
VII.1 Diseño.....	15
VII.2 Sitio	15
VII.3 Periodo	15
VII.4 Material	15
VII.4.1 Criterios de selección.....	16
VII.5 Métodos.....	16

VII.5.1 Técnica de muestreo.....	16
VII.5.2 Cálculo del tamaño de muestra.....	16
VII. 5.3 Metodología.....	17
VII. 5.4 Modelo conceptual	17
VII.5.5 Descripción de variables	18
VII.5.6 Recursos materiales.....	18
VIII. Análisis estadístico	19
IX. Resultados.....	19
X. Discusión	23
XI. Conclusión.....	24
XII. Comentarios.....	24
XIII. Consideraciones éticas	24
XIV. Referencias.....	26
XV. Cronograma de actividades	28
XVI. Anexos.....	29
XVI.1 Consentimiento informado.....	29
XVI. 2Hoja de recolección de datos	30
XVI.3 Carta de no inconveniente	32

I. Resumen

Título

Hallazgos en pruebas autonómicas cardiovasculares en pacientes post COVID-19 y portadores de diabetes mellitus atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte.

Introducción

El coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es el virus responsable de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19), aunque las manifestaciones clínicas de la enfermedad son principalmente respiratorias, actualmente se están reportando complicaciones importantes a nivel cardiovascular y de sistema nervioso central y periférico.

Objetivo

Identificar los hallazgos y factores de riesgo asociados a alteraciones en las pruebas autonómicas cardiovasculares en pacientes COVID-19 y portadores de diabetes mellitus atendidos en una Unidad de Rehabilitación.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, durante el periodo septiembre 2020 a abril 2021.

Se realizó en pacientes con diagnóstico de post COVID-19 confirmada con prueba de laboratorio positiva para SARS-CoV-2 y portadores de diabetes mellitus. Se les realizaron pruebas de reflejos autonómicos cardiacos.

Resultados

Se reclutaron 90 pacientes correspondientes al 80% del cálculo de tamaño de muestra (109) con diagnóstico de diabetes mellitus y que fueron positivos a prueba para SARS COV2, 29 (32%) correspondientes al sexo femenino y 61 (68%) al sexo masculino. De acuerdo a las pruebas autonómicas cardiovasculares anormales se encontró un 57% de disfunción autonómica, 26% neuropatía autonómica severa y 17% neuropatía autonómica.

El predominio de anormalidad en las pruebas autonómicas cardiovasculares fue la variación de la frecuencia cardiaca en cambio postural, seguida de hipotensión ortostática, maniobra de Valsalva y finalmente prueba de 6 respiraciones profundas.

Conclusión

Se encontró predominio en disfunción autonómica cardiovascular tanto en hombres como en mujeres, corroborándose la hipótesis de trabajo.

II. Antecedentes.

Neuropatía autonómica cardiovascular asociada a diabetes mellitus.

Definición

La neuropatía autonómica diabética (NAD) es un trastorno del sistema nervioso autónomo en el contexto de diabetes o de trastornos metabólicos de prediabetes después de la exclusión de otras causas. La NAD puede afectar los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, urogenital y la función sudomotora. La neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) se define como el deterioro del control autonómico del sistema cardiovascular. (1) El Subcomité del Panel de Consenso de Toronto sobre Neuropatía Diabética lo define como el “deterioro del control autónomo del sistema cardiovascular en el contexto de la diabetes tras la exclusión de otras causas”. (2)

Epidemiología

La neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) es una afección gravemente debilitante pero infradiagnosticada en pacientes con diabetes. La prevalencia de NAD es variable según los estudios publicados y varía entre el 1% -90% en pacientes con DM tipo 1 (T1DM) y el 20% -73% en pacientes con DM tipo 2. (3) (4) En México la NACV secundaria a diabetes mellitus se encuentra entre las complicaciones menos diagnosticadas, por lo que la frecuencia se desconoce. (5)

Fisiopatología

En la diabetes, la hiperglucemia juega un papel clave en la activación de diversas vías bioquímicas relacionadas con el estado metabólico de la célula, que, junto con la perfusión nerviosa alterada, contribuyen al desarrollo y progresión de las neuropatías diabéticas. Los datos experimentales implican una serie de vías patogénicas que pueden afectar la función neuronal autónoma en la diabetes, que incluyen: formación de productos finales de glicación avanzada, aumento del estrés oxidativo/ nitrosativo con aumento de la producción de radicales libres, activación de las vías de poliol y proteína C quinasa, activación de la ribosilación de poliADP y activación de genes implicados en el daño neuronal. (6)

La activación de la proteína quinasa C induce vasoconstricción y reduce el flujo sanguíneo neuronal. El aumento del estrés oxidativo, con aumento de la producción de radicales libres, causa daño al endotelio vascular y reduce la biodisponibilidad del óxido nítrico. Alternativamente, la producción excesiva de óxido nítrico puede resultar en la formación de peroxinitrito y dañar el endotelio y las neuronas, un proceso conocido como estrés nitrosativo. (7)

La inervación autónoma es el principal mecanismo de control extrínseco que regula la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el rendimiento cardíaco. Se ha demostrado que la hiperglucemia crónica promueve la disfunción neural autónoma progresiva de una manera que es paralela al desarrollo de neuropatía periférica, comenzando distalmente y progresando proximalmente. El nervio vago, el nervio autónomo más largo, media alrededor del 75% de toda la actividad parasimpática. Dado que la neuropatía se observa primero en las fibras más largas, las primeras manifestaciones de neuropatía autónoma en la diabetes tienden a asociarse con denervación parasimpática, con un aumento temprano del tono simpático, lo que ocasiona taquicardia en reposo. Más tarde, la denervación simpática, comienza en el vértice de los ventrículos y progresando hacia la base. El incremento en el tono simpático, incrementa el riesgo de eventos cardíacos y muerte súbita. (4)

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la NACV dependen de la progresión de la enfermedad. Los síntomas clínicos de disfunción autonómica pueden no aparecer hasta mucho después del inicio de la diabetes. Sin embargo, la CAN subclínica, que se manifiesta como cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, puede detectarse dentro de primer año del diagnóstico en la diabetes tipo 2 y dentro de los dos años del diagnóstico en la diabetes tipo 1. (4) Dentro de las alteraciones del ritmo cardíaco destacan:

- Taquicardia en reposo: La frecuencia cardíaca en reposo de 100 lpm con incrementos ocasionales de hasta 130 lpm suele ocurrir más tarde en el curso de la enfermedad y refleja un aumento relativo en el tono simpático asociado con la alteración vagal. Una frecuencia cardíaca fija que no responde al ejercicio moderado, al estrés o al sueño indica una denervación cardíaca casi completa y es indicativa de una NACV grave. Se puede observar taquicardia en respuesta al ortostatismo. (6)

- Intolerancia al ejercicio: La disfunción autónoma puede afectar la tolerancia al ejercicio y se ha demostrado que reduce la frecuencia cardíaca, la presión arterial y las respuestas del gasto cardíaco al ejercicio.
- Regulación anormal de la presión arterial: Por la noche, los sujetos no diabéticos exhiben un predominio del tono vagal y una disminución del tono simpático, asociado con la reducción de la presión arterial nocturna. En la NACV diabética este patrón se altera, dando como resultado un predominio simpático durante el sueño y la posterior hipertensión nocturna.
- Hipotensión ortostática: La hipotensión ortostática se define como una caída de la presión arterial (es decir > 20 mmHg para la presión arterial sistólica o > 10 mmHg para la presión arterial diastólica) en respuesta a un cambio de postura, de decúbito supino a bipedestación. En la diabetes, la hipotensión ortostática se produce en gran medida como consecuencia de la denervación vasomotora simpática eferente, que produce una vasoconstricción reducida del lecho vascular esplácnico y otros lechos vasculares periféricos.
- Isquemia miocárdica silenciosa/síndrome de denervación cardíaca: La NACV se asocia con un umbral de angina subjetivo prolongado (que se define como el tiempo entre la observación de una depresión del ST de 1 mm en el electrocardiograma y el desarrollo de síntomas de angina de pecho); lo que hace que los pacientes con NACV sean susceptibles de experimentar isquemia miocárdica silenciosa y potencialmente infarto, a pesar de estar asintomáticos 4 y, por lo tanto, retrasar la terapia apropiada.
- Alteración del ritmo circadiano de la presión arterial: El comportamiento normal de la PA durante su monitorización ambulatoria muestra variaciones circadianas, con descenso durante el sueño y ascenso en el periodo de actividad.
- Taquicardia ortostática: En ocasiones se detecta una intolerancia ortostática, mediada por un aumento en la frecuencia cardíaca excesiva en ausencia de un descenso significativo de la PA, debida a alteraciones de la regulación autonómica. Para el diagnóstico se requiere la demostración de un incremento de la FC mayor de 30 latidos por minuto con respecto a la basal al adoptar la bipedestación, o la presencia de una FC en bipedestación superior a 120 latidos por minuto.
- Prolongación del intervalo QT: El QTc se considera prolongado si es mayor de 450 ms en varones y 460ms en mujeres.(8)
- Muerte súbita: La NACV también se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca por arritmias cardíacas letales. (3)

Diagnóstico

Las pruebas de diagnóstico más sensibles y específicas disponibles actualmente para evaluar la CAN en la investigación clínica son: variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV), sensibilidad barorrefleja (BRS), actividad del nervio simpático muscular (MSNA), catecolaminas plasmáticas e imagenología simpática del corazón. (9)

Las pruebas de reflejos autónomos cardiovasculares son el estándar de oro en las pruebas clínicas autonómicas. Estas pruebas tienen buena sensibilidad, especificidad y reproducibilidad, no son invasivas, son seguras, bien estandarizadas y fáciles de realizar; se basan en la frecuencia cardíaca, la presión arterial, las respuestas sudomotoras y fueron descritas por Ewing et al. en los 1970s. La función simpática se evalúa mediante la respuesta de la PA a los cambios posturales, la maniobra de Valsalva y la tensión muscular isométrica sostenida (prueba de agarre manual sostenido). La función parasimpática se evalúa mediante la respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda, los cambios de postura y la maniobra de Valsalva. No se debe realizar una maniobra de Valsalva en pacientes con retinopatía proliferativa. (1)(4)

Según las recomendaciones del panel de expertos de Toronto publicadas en el año 2016 y de la Asociación Americana de Diabetes del año 2016, el cribado de NACV debe realizarse en las siguientes circunstancias:

1. En DM tipo 2 en el momento del diagnóstico.
2. En DM tipo 1 en los primeros 5 años del diagnóstico.
3. En presencia de síntomas compatibles o complicaciones microvasculares.
4. Como parte de la evaluación preoperatoria
5. Antes de iniciar un programa intensivo de actividad física.
6. Se recomienda además realizar reevaluación anual, tanto de síntomas como mediante pruebas diagnósticas para la detección en fase subclínica.(8)

Tabla 1. Pruebas estándar de reflejos autonómicos cardiovasculares (CARTS)

PRUEBA	TÉCNICA	RESPUESTA Y VALORES NORMALES
<p>Variabilidad de la frecuencia cardíaca latido a latido.</p> <p>-Evalúa el Sistema Nervioso Parasimpático</p> <p>-Sensibilidad: 93%</p> <p>-Especificidad: 93%</p>	<p>Con el paciente en reposo y en decúbito supino, la frecuencia cardíaca se monitoriza mediante un ECG mientras el paciente inhala y exhala a 6 respiraciones/min, estimulado por un metrónomo o dispositivo similar.</p>	<p>Una diferencia en la frecuencia cardíaca > 15 lpm es normal y <10 lpm es anormal. El valor normal más bajo para la relación espiración-inspiración del intervalo RR es 1,17 en pacientes de 20 a 24 años; este valor disminuye con la edad.</p>
<p>Respuesta de frecuencia cardíaca al estar de pie.</p> <p>-Evalúa el Sistema Nervioso Parasimpático</p> <p>-Sensibilidad: 93%</p> <p>-Especificidad: 93%</p>	<p>Durante la monitorización continua del ECG, el intervalo RR se mide en los latidos 15 y 30 después de estar de pie.</p>	<p>Por lo general, una taquicardia va seguida de una bradicardia refleja. La proporción de 30:15 debe ser > 1.03.</p>
<p>Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva.</p> <p>-Evalúa el Sistema Nervioso Parasimpático y Sistema Nervioso Simpático</p> <p>-Sensibilidad: 98%</p> <p>-Especificidad: 91%</p>	<p>El sujeto exhala con fuerza en la boquilla de un manómetro a 40 mm Hg durante 15 s durante la monitorización del ECG.</p>	<p>Los sujetos sanos desarrollan taquicardia y vasoconstricción periférica durante la tensión y una bradicardia excesiva y un aumento de la presión arterial con la liberación. La relación normal de RR más largo a más corto es > 1,2.</p>
<p>Respuesta de la presión arterial sistólica al ponerse de pie.</p> <p>-Evalúa el Sistema Nervioso Simpático.</p>	<p>La presión arterial sistólica se mide en el sujeto en decúbito supino. El paciente se pone de pie y se mide la presión arterial sistólica después de 2 min.</p>	<p>La respuesta normal es una caída de <10 mm Hg; el límite es una caída de 10 a 29 mm Hg; anormal es una caída > 30 mm Hg con síntomas.</p>
<p>Respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio isométrico.</p> <p>-Evalúa el Sistema Nervioso Simpático</p>	<p>El sujeto aprieta un dinamómetro de empuñadura para establecer un máximo. A continuación, se aprieta el agarre al 30% como máximo durante 5 min.</p>	<p>Una respuesta normal para la presión arterial diastólica es un aumento > 16 mm Hg en el brazo opuesto.</p>

Fuente: (4)(5)(9)

Según las pruebas de diagnóstico, la NACV se puede clasificar en tres categorías: “afectación temprana” con una prueba de FC anormal o dos resultados dudosos; “afectación definida” con dos o más resultados anormales; y “afectación grave” cuando hay hipotensión ortostática.

Tratamiento

Existen dos enfoques terapéuticos dirigidos a la NACV: una dirigida a prevenir el desarrollo o progresión y otra dirigida al control sintomático de la NACV en la DM:

-Control glucémico: El control adecuado de la glucemia es uno de los pilares esenciales del tratamiento de la NACV especialmente en pacientes con DM tipo 1. El beneficio del control intensivo de la glucemia en la prevención y progresión de la NACV es menos evidente en la DM tipo 2.

-Ejercicio: Existe evidencia del efecto favorable de ejercicio físico sobre la función del sistema nervioso autónomo; se debe realizar de forma progresiva para permitir la adaptación cardiovascular en estos pacientes con atenuación de la respuesta fisiológica al esfuerzo.

Las intervenciones farmacológicas pueden ser necesarias si las primeras fallan. La midodrina, un agonista adrenérgico alfa-1, es el único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. para la hipotensión sintomática. (4) (9)

Pronóstico

Existe evidencia definitiva de la relevancia pronóstica de la NACV para la mortalidad. En 1990 estudios longitudinales mostraron un aumento del 50% en el riesgo de mortalidad a 5 años en pacientes con DM y neuropatía autonómica en comparación con aquellos sin la misma. (10)

Generalidades SARS-CoV 2 y COVID-19

Definición

El coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), se ha extendido por todo el mundo y ha llevado a la Organización Mundial de la Salud a declarar una pandemia el 11 de marzo del 2020. La enfermedad causada por el SARS-CoV-2, enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19), presenta síntomas similares a los de la gripe que pueden volverse graves en personas de alto riesgo. Se informa que la edad avanzada, la diabetes y otras comorbilidades son predictores significativos de morbilidad y mortalidad. (11) (12)

Epidemiología

Aunque todos los grupos de edad se han visto afectados por COVID-19, la edad media parece estar alrededor de los 47 a 59 años, y generalmente es más alta entre los casos graves y los no sobrevivientes. (12) En México, según los registros federales, la enfermedad es más predominante en hombres que en mujeres, representando un porcentaje de 54.07% y 45.93% respectivamente. Del total de enfermos, el 29.51% han requerido hospitalización y el 70.49% manejo ambulatorio. (13)

Las comorbilidades principales que se han identificado son: hipertensión 19.96%, obesidad 19.28%, diabetes 16.26% y tabaquismo 7.54%. En cuanto a mortalidad, del total de muertes 34.56% han ocurrido en mujeres y 65.44% en hombres. El 89.24% han ocurrido en pacientes hospitalizados y 10.76% en ambulatorios. (13)

Fisiopatología

Las células inmunitarias activadas secretan quimiocinas y citocinas inflamatorias en las células endoteliales de las arterias pulmonares. (14) La infección de SARS-CoV-2 en personas con diabetes posiblemente desencadena condiciones de mayor estrés, con una mayor liberación de hormonas hiperglucémicas, por ejemplo, glucocorticoides y catecolaminas, lo que conduce a niveles elevados de glucosa en sangre y variabilidad anormal de la glucosa. (12) Los mecanismos de gravedad de la enfermedad COVID 19 en la diabetes incluyen hiperglucemia, función inmunológica alterada, control glucémico subóptimo durante la hospitalización, capacidad vital forzada reducida y volumen espiratorio forzado en 1 s en las pruebas de función pulmonar, así como un estado protrombótico y proinflamatorio.(15)

La infección por COVID-19 reduce la expresión de ACE2 induciendo daño celular, hiperinflamación e insuficiencia respiratoria. Se ha demostrado que la hiperglucemia aguda regula al alza la expresión de ECA-2 en células, lo que podría facilitar la entrada de células virales. Sin embargo, se sabe que la hiperglucemia crónica regula a la baja la expresión de ECA-2 y hace que las células sean vulnerables al efecto inflamatorio y dañino del virus. (16) Un segundo mecanismo potencial que podría explicar el vínculo entre COVID-19 y la diabetes involucra la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), es una glicoproteína transmembrana de tipo II que se expresa de forma ubicua, desempeña un papel importante en el metabolismo de la glucosa y la insulina, pero también aumenta la inflamación en la diabetes tipo 2. (16)

Cuadro clínico

La mayoría de los adultos y niños presentan síntomas leves similares a los de la gripe, pero algunos pueden desarrollar rápidamente síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), insuficiencia respiratoria, arritmias, lesión cardíaca aguda, shock, insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Los síntomas notificados con mayor frecuencia son fiebre, tos seca, fatiga, dificultad para respirar, astenia, mialgias, artralgias, escalofríos, cefalea, odinofagia, disnea (en casos graves), anosmia y ageusia. Otros síntomas son diarrea, vómito, congestión nasal y hemoptisis. (12) En un cuadro severo el paciente puede presentarse con disnea, taquipnea, saturación de oxígeno $\leq 93\%$, $FiO_2 < 300\text{mmHg}$ y/o con aumento de infiltrados pulmonares $>50\%$ dentro de 24-48 horas. (17)

Las complicaciones de COVID-19 incluyen deterioro de la función cardíaca, cerebro, pulmón, hígado, riñón y sistema de coagulación. También puede provocar miocarditis, miocardiopatía, arritmias ventriculares e inestabilidad hemodinámica. Los eventos trombo embólicos arteriales y venosos ocurren en un 10% a un 25% de los pacientes hospitalizados. (18)

Paraclínicos

En los resultados de los exámenes de laboratorio, la mayoría de los pacientes tienen recuentos de glóbulos blancos normales o disminuidos. Sin embargo, en pacientes graves, el recuento de neutrófilos, los marcadores inflamatorios, el dímero D, proteína C reactiva, ferritina, factor de necrosis tumoral, la urea en sangre y los niveles de creatinina son generalmente más altos, con una disminución adicional del recuento de linfocitos (83%). (12) (18)

La tomografía computarizada (TC) de tórax muestra con mayor frecuencia opacidades en vidrio deslustrado con o sin anomalías de consolidación. (12) Los hallazgos radiográficos comunes de las personas con COVID-19 incluyen infiltrados bilaterales con predominio del lóbulo inferior en la radiografía de tórax. (18)

Diagnóstico

La fluorescencia en tiempo real (RT-PCR) ha sido el método de diagnóstico estándar actual para el diagnóstico de COVID-19, al detección en esputo, frotis de garganta y secreciones de las muestras del tracto respiratorio inferior. (12)

Tratamiento

El tratamiento actual de las personas con COVID-19 es la prevención de la infección y las medidas de salud pública para su control y, en los casos graves, el soporte de las funciones respiratorias, con oxígeno suplementario, ventilación mecánica, y cardiovasculares. (12)

Opciones terapéuticas

- Antivirales: Remdesivir, ribavirina, lopinavir, ritonavir.
- Anticuerpos: La FDA ha aprobado el uso de plasma sanguíneo de pacientes que se han recuperado de COVID-19 con un título alto de anticuerpos neutralizantes y pueden ser una valiosa fuente de donantes de plasma convaleciente. (19)
- Inmunomoduladores: Tocilizumab para el tratamiento de complicaciones graves relacionadas con el SARS-CoV-2. (20)
- Anticoagulantes: La profilaxis con heparina subcutánea de bajo peso molecular se recomienda en pacientes hospitalizados con COVID-19 y que presentan dímero D elevado. (18)

En el manejo de paciente con diabetes mellitus y COVID-19 se recomienda suspender la metformina y los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa en pacientes diabéticos con enfermedad grave por COVID-19 para reducir el riesgo de desarrollar acidosis láctica o cetoacidosis diabética, respectivamente. (15)

Pronóstico

Aunque actualmente se desconocen los resultados a largo plazo del COVID-19, es probable que los pacientes con enfermedades graves sufran secuelas importantes. La supervivencia de la sepsis se asocia con un mayor riesgo de mortalidad durante al menos 2 años, una nueva discapacidad física, un nuevo deterioro cognitivo y una mayor vulnerabilidad a infecciones recurrentes y un mayor deterioro de la salud. (18)

COVID-19 Y DAÑO NEUROLÓGICO

Las infecciones virales tienen efectos perjudiciales sobre las funciones neurológicas e incluso pueden provocar graves daños neurológicos. (20) Las afecciones del SNC por COVID-19 incluyen encefalopatía, encefalitis, encefalomiелitis diseminada aguda, meningitis, accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico, trombosis del seno venoso y endotelialitis. En el sistema nervioso periférico, COVID-19 se asocia con disfunción del olfato y gusto, lesión de músculo esquelético, síndrome de Guillain-Barré y sus variantes. (21) (22) (23)

Los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 causa daño neurológico son multifacéticos, éstos pueden resultar de una variedad de mecanismos que incluyen estados hiperinflamatorios e hipercoagulables inducidos por virus, infección viral directa a receptores específicos, lesión relacionada con citosinas, hipoxia secundaria, desplazamiento retrógrado a lo largo de fibras nerviosas y procesos inmunomediados postinfecciosos. (21) (24)

Lesión por infección directa

-Vía circulación sanguínea: existe poca evidencia de que el SARS-CoV, especialmente el SARS-CoV-2, invade el sistema nervioso a través de la vía de circulación sanguínea; un mecanismo sugerido es la diseminación hematogena, mediante la cual el virus cruza hacia el SNC desde el torrente sanguíneo al infectar células endoteliales o leucocitos. (20)(25)

-Vía neuronal: Los virus pueden migrar infectando terminaciones nerviosas sensoriales o motoras, logrando un transporte neuronal retrógrado o anterógrado a través de las proteínas motoras, dineína y quinesinas. (24)

Lesión por hipoxia

Cuando un virus prolifera en las células del tejido pulmonar, provoca exudación inflamatoria alveolar e intersticial difusa, edema y formación de membranas transparentes. Esto, a su vez, conduce a trastornos del intercambio de gases alveolares que provocan hipoxia en el SNC, lo que aumenta el metabolismo anaeróbico en las mitocondrias de las células cerebrales. (20)

Lesión inmunológica

La patología de las infecciones virales graves está estrechamente relacionada con el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La unión del SARS-CoV-2 en las células epiteliales pulmonares también genera una respuesta inflamatoria sistémica global (SIRS), que produce niveles aumentados de interleucina (IL) -6, IL-12, IL-15 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF), activar las células gliales; y producir un estado masivo proinflamatorio del sistema nervioso central. (21)

COVID-19 Y DAÑO CARDIOVASCULAR

El SARS-CoV-2 se une a la proteína ACE2 transmembrana para ingresar a las células epiteliales alveolares de tipo II, macrófagos y otros tipos de células. El proceso requiere el cebado de la proteína S viral por la serina proteasa celular TMPRSS2. Por lo tanto, la infección con SARS-CoV-2 requiere la coexpresión de ACE2 y TMPRSS2 en el mismo tipo de célula, ya que la escisión proteolítica de la proteína S viral es esencial para la unión del virus a ACE2. La ACE2 se expresa particularmente en pericitos cardiovasculares y en células epiteliales alveolares de tipo II. La alta expresión de ECA2 en pericitos podría conducir al desarrollo de disfunción microvascular, lo que explica una mayor propensión a los síndromes coronarios agudos (SCA). Por otra parte, la entrada celular de los coronavirus través de ACE2 tiene implicaciones para la inestabilidad vascular e hipotensión, así como aumento de la mortalidad de los pacientes infectados con hipertensión preexistente. (26)

Lesión cardíaca aguda

Los efectos del SARS-CoV-2 en el corazón son variables, incluyen lesión aguda del miocardio, arritmias, shock cardiogénico e incluso muerte súbita. Además, las interacciones farmacológicas con las terapias COVID-19 pueden poner al paciente en riesgo de afección cardiovascular, lo que confiere un peor pronóstico, ya sea en presencia o ausencia de enfermedad cardiovascular preexistente.(27)

- COVID-19 y arritmia cardíaca

Las palpitaciones pueden ser un síntoma de presentación en más del 7% de los pacientes con COVID-19. Con mayor frecuencia, la taquicardia sinusal se observa en estos pacientes, como resultado de múltiples causas simultáneas (hipoperfusión, fiebre, hipoxia, ansiedad, etc.). (28) (29) Otras manifestaciones incluyen arritmias malignas, fibrilación auricular, bloqueo de conducción, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular. (30)

- COVID-19 y lesión miocárdica e insuficiencia cardíaca

Casi todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 muestran niveles elevados de creatina quinasa (CK) y lactato deshidrogenasa (LDH) sérica. Se ha detectado evidencia de lesión miocárdica, como un aumento en los niveles de troponina I cardíaca de alta sensibilidad (cTnI) (> 28 pg / ml) en pacientes diagnosticados con COVID-19 en Wuhan. (26) Otros mecanismos propuestos de lesión miocárdica incluyen una tormenta de citocinas desencadenada por una respuesta desequilibrada de las células auxiliares T tipo 1 y tipo 2, y disfunción respiratoria e hipoxemia causada por COVID-19, lo que da como resultado daño a las células miocárdicas. (27)

- COVID-19 y miocarditis

Clínicamente, la miocarditis por COVID-19 puede manifestarse solo como una leve molestia en el pecho y palpitaciones, que pueden ser imposibles de distinguir de otras causas en la mayoría de los pacientes. La miocarditis puede progresar a bloqueo de la conducción, taquiarritmias y deterioro de la función ventricular izquierda.(26)

- COVID-19 y cardiopatía isquémica

Se sabe poco sobre los efectos de COVID-19 en síndrome coronario agudo sin embargo, se sabe que la enfermedad viral puede potencialmente desestabilizar las placas ateroscleróticas a través de respuestas inflamatorias sistémicas, tormenta de citocinas, así como cambios específicos de la polarización de las células inmunes hacia fenotipos más inestables. Todos estos se han observado en COVID-19. (26)

- COVID-19 y evento tromboembólico venoso

La inflamación sistémica, el estado anormal de la coagulación, elevación del dímero D, la disfunción multiorgánica y la enfermedad crítica son factores potenciales que contribuyen al aumento del riesgo de tromboembolismo venoso.

III. Justificación y planteamiento del problema

Actualmente la enfermedad por Coronavirus 2019, la diabetes mellitus y sus complicaciones representan en México un importante problema de salud pública. Ha afectado a una importante proporción de mexicanos, y cada día este porcentaje se incrementa. Se ha reportado que hasta el 29.51% de los infectados requiere manejo hospitalario. El cuadro clínico presenta un espectro amplio, desde síntomas leves, hasta insuficiencia respiratoria, lesión cardíaca, insuficiencia orgánica múltiples, entre otras. En estudios previos se ha encontrado afecciones de la COVID-19 al SNC y cardiovascular, que incluyen encefalitis, neuropatías periféricas somáticas y de nervios craneales, síndrome de Guillain-Barré, arritmias cardíacas, bloqueo de la conducción, miocarditis, cardiopatía isquémica, entre otras. Por lo que actualmente, la COVID-19 impacta de gran manera a los sistemas de salud, economía mundial y funcionalidad de los pacientes con secuelas. La población mexicana presenta alta prevalencia de diabetes, en conjunto con obesidad y síndrome metabólico, además, la NACV es de las complicaciones menos diagnosticadas. Por lo que el sistema autonómico cardiovascular se puede comprometer por una interacción compleja entre diabetes mellitus y COVID-19.

En estudios previos realizados en nuestro servicio (datos no publicados) se han reportado alteraciones de estas pruebas en pacientes pos COVID-19, que incluye diabéticos y no diabéticos. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación.

IV. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los hallazgos en las pruebas autonómicas cardiovasculares en pacientes post COVID-19 y portadores de diabetes mellitus?

V. Objetivos.

V.1 General:

- Identificar los hallazgos en las pruebas autonómicas cardiovasculares en pacientes COVID-19 y portadores de diabetes mellitus atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte.

V.2 Específicos.

- Describir las características demográficas en pacientes COVID-19 y portadores de diabetes mellitus atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte a los que se les hayan realizado pruebas autonómicas cardiovasculares.
- Describir los resultados de las pruebas autonómicas cardiovasculares acorde a severidad y sexo.

VI. Hipótesis.

Los hallazgos en las pruebas autonómicas cardiovasculares en pacientes post COVID-19 y portadores de diabetes mellitus serán disfunción y neuropatía autonómica cardiovascular en 50 por ciento de los pacientes.

VII. Material y métodos.

VII.1 Diseño

-Por la intervención: Observacional

-Por la direccionalidad: ambilectivo.

-Por el número de poblaciones estudiadas: descriptivo

-Por el número de mediciones realizadas: transversal

VII.2 Sitio

La investigación se llevó a cabo en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", IMSS. Avenida Instituto Politécnico Nacional S/N, Colonia Magdalena de las Salinas, Gustavo A. Madero, Ciudad de México. C.P. 07760.

VII.3 Periodo

Septiembre 2020 a abril 2021.

VII.4 Material

La Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte cuenta con el equipo, material y personal especializado para la realización de pruebas autonómicas cardiovasculares.

VII.4.1 Criterios de selección

-Criterios de inclusión:

*Mayores de 18 años,

*Diagnóstico confirmado de Diabetes mellitus

*Prueba de laboratorio positiva para SARS-Cov-2

*Pacientes con diabetes mellitus y diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular.

-Criterios de exclusión:

Trastornos psiquiátricos que impidan el seguimiento de órdenes.

Pacientes que cuenten con diagnóstico previo de Insuficiencia cardiaca congestiva, Síndrome coronario agudo, Esclerosis múltiple, Parkinson.

Pacientes que presenten enfermedades cardiovasculares diagnosticadas previamente que obliguen al uso de betabloqueadores, dado que los medicamentos betabloqueadores alteran los resultados de las pruebas, si el paciente tiene una enfermedad coronaria de base y no utiliza estos fármacos no se excluyen del estudio. Ningún otro paciente con cardiopatía será excluido del estudio.

VII.5 Métodos

VII.5.1 Técnica de muestreo

Se realizó por conveniencia.

VII.5.2 Cálculo del tamaño de muestra

Al no contar con las estadísticas definitivas de incidencia de alteraciones neuromusculares causadas por SARS-CoV-2, el tipo de muestreo es no probabilístico, de casos consecutivos, que lograron integrarse en el periodo de julio a diciembre del 2020.

$$n = \frac{Npq}{(N-1) + pq} \quad B = \frac{B^2}{4}$$

n = tamaño de la muestra

N = total de la población

p = proporción en la que se presenta el evento de interés

q = 1 – p

B = magnitud del límite de error (5%)

N = 160

p = 70% (0.70)

q = 1 – 0.70 = 0.30

B = (0.05)²/4 = 0.0025/4 = 0.000625

$n = ((160)(0.70)(0.30)) / ((160 - 1)(0.000625) + (0.70)(0.30))$

$n = ((160)(0.21)) / ((159)(0.000625) + (0.21))$

$n = (33.6) / (0.100625 + 0.21)$

$n = (33.6) / (0.309375)$

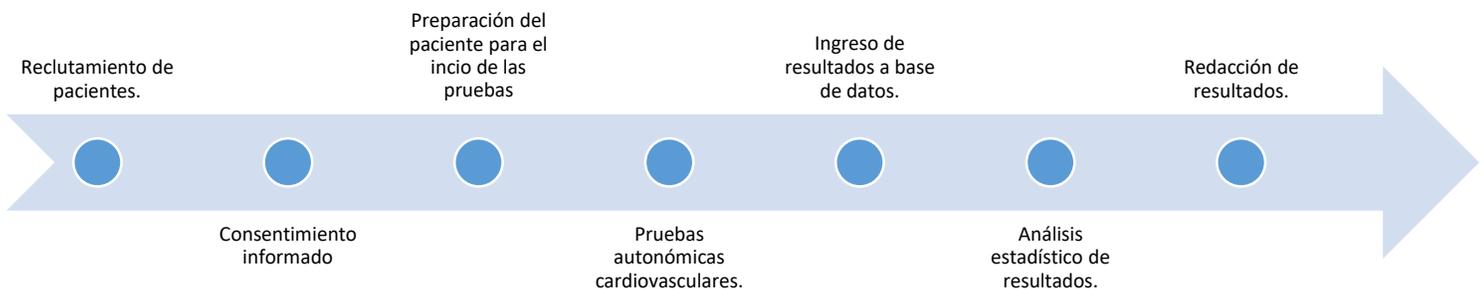
n = 108.60

Resultando en un **tamaño de la muestra de 109 pacientes.**

VII. 5.3 Metodología

1. Se reclutaron pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, con o sin prueba previa para NACV y recuperados de COVID-19 enviados a los consultorios de electrodiagnóstico del área de consulta externa.
2. Se proporcionó hoja de consentimiento informado, en la cual se explica la justificación y el objetivo del estudio, el procedimiento, los posibles riesgos y los beneficios del mismo.
3. Se pidió al paciente hacer uso de bata quirúrgica, previo a la realización de las pruebas para NACV.
4. Previa antisepsia con alcohol, se colocaron electrodos de monitoreo cardiaco en la fosa del supraespinoso, ángulo inferior de la escápula y quinto espacio intercostal, línea media axilar del lado izquierdo del paciente.
5. Se conectaron los electros a los canales del equipo de Electrodiagnóstico marca Natus, software Nicolet VikingQuest y se dió inicio a las pruebas autonómicas cardiovasculares.
6. En sedestación y en reposo, la frecuencia cardiaca se monitorizó durante 5 minutos.
7. En sedestación y en reposo, se monitorizó la frecuencia cardiaca mientras el paciente inhaló y exhaló 6 respiraciones profundas estimulado por un metrónomo.
8. Se dejó en reposo al paciente por 2 minutos.
9. En sedestación el paciente realizó 3 exhalaciones sostenidas en la boquilla de un manómetro a 40 mm/Hg durante 15 segundos. En caso de que el paciente no lograra la exhalación a 40/mmHg se realizó maniobra de Valsalva sin manómetro durante 15 segundos en 3 ocasiones.
10. En decúbito supino el paciente permaneció en reposo durante 5 minutos.
11. Se colocó brazalete y se realizó toma de presión arterial basal.
12. Se indicó al paciente ponerse de pie y se realizó tomas de presión arterial a los minutos 1,3 y 5.
13. Se retiraron los electrodos de registro y se dió por concluida la prueba.
14. Los resultados obtenidos se ingresaron a una base de datos.
15. Se realizó el análisis estadístico de los resultados obtenidos.
16. Se dió inicio a la redacción de tesis final.

VII. 5.4 Modelo conceptual



VII.5.5 Descripción de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	NIVEL DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN	ANÁLISIS ESTADÍSTICO
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Años de vida de una persona al momento del estudio.	Demográfica	Cuantitativa intervalo	Años	Media y desviación estándar
SEXO	Condición orgánica que distingue a los machos y hembras	Se clasificará como femenino y masculino.	Demográfica	Cualitativa dicotómica	Femenino Masculino	
DIABETES MELLITUS	Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce.	Se determinará el tiempo de evolución del diagnóstico.	Confusora	Cuantitativa	Meses Años	Media y desviación estándar
COVID-19	Enfermedad por coronavirus 2019.	Se determinará el tiempo de diagnóstico.	Independiente	Cuantitativa	Meses	Media y desviación estándar
ALTERACIÓN AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR	Deterioro del control autónomo del sistema cardiovascular en el contexto de la diabetes tras la exclusión de otras causas.	Se evaluará con las pruebas autonómicas cardíacas.	Dependiente	Cualitativa	Normal Disautonomía Neuropatía	Chi cuadrada

VII.5.6 Recursos materiales

- Un consultorio de electrodiagnóstico en el área de consulta externa.
- Equipo de electrodiagnóstico marca Natus, software Nicolet Viking Quest
- Electrodos de monitoreo cardíaco.
- Manómetro
- Baumanómetro digital.
- Torundas alcoholadas.

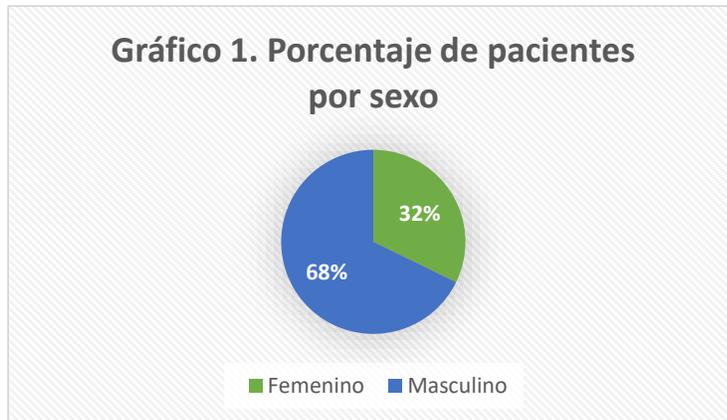
VIII. Análisis estadístico

Estadística descriptiva: las variables cualitativas se resumieron en frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se resumieron en medidas de tendencia central y de dispersión.

No se realizó estadística inferencial.

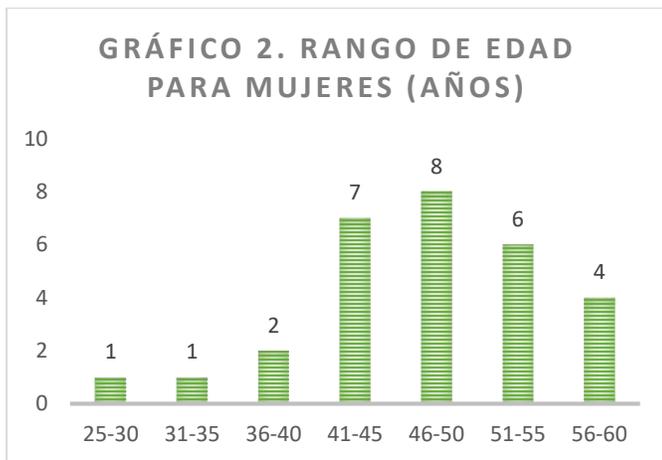
IX. Resultados

Proporción de pacientes correspondientes al sexo femenino 32% y 68% al sexo masculino (Gráfico 1).

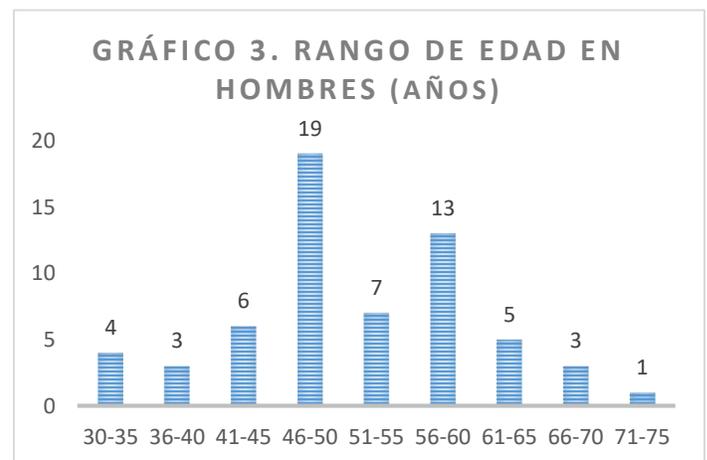


Fuente: HRD- IEJA-2021. N=90

El rango de edad en población femenina y masculina fue de 25 a 75 años. (Gráfico 2 y 3).

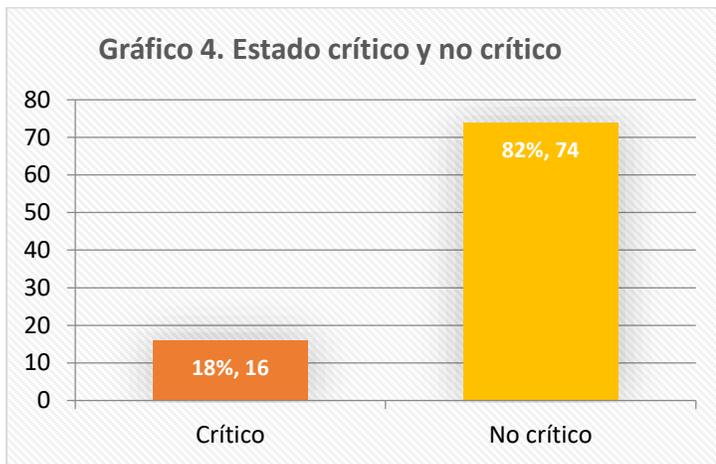


Fuente: HRD- IEJA-2021. N=29



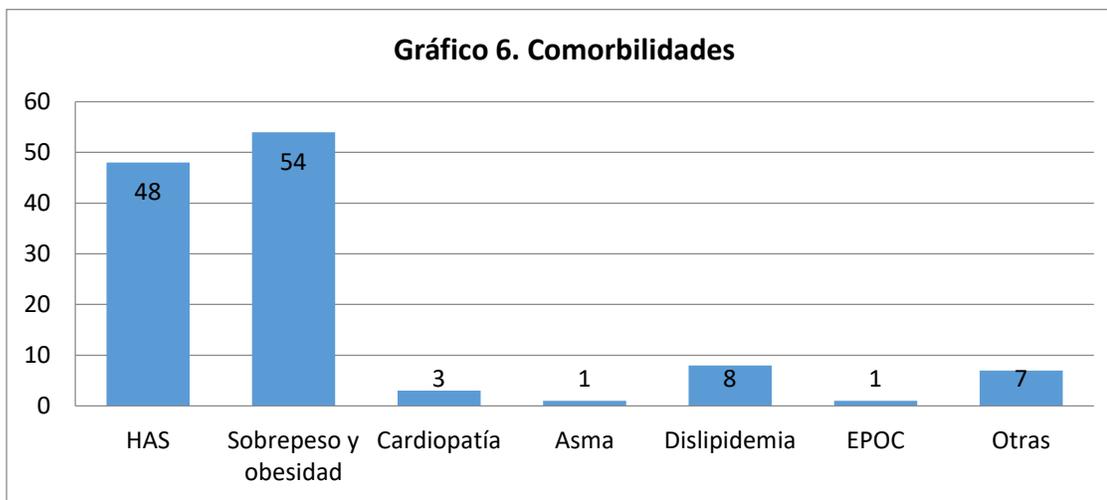
Fuente: HRD- IEJA-2021. N=61

De la población de estudio la mayoría (82%) no estuvo en estado crítico. (Gráfico 4).



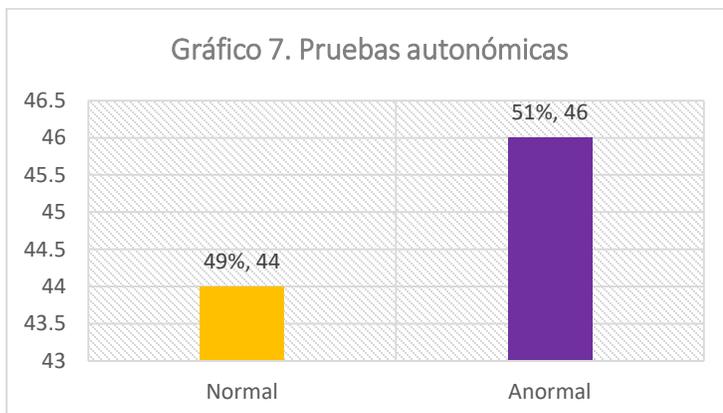
Fuente: HRD- IEJA-2021. N=90

Las comorbilidades agregadas más frecuentes fueron sobrepeso/obesidad e hipertensión arterial sistémica. (Gráfico 6).

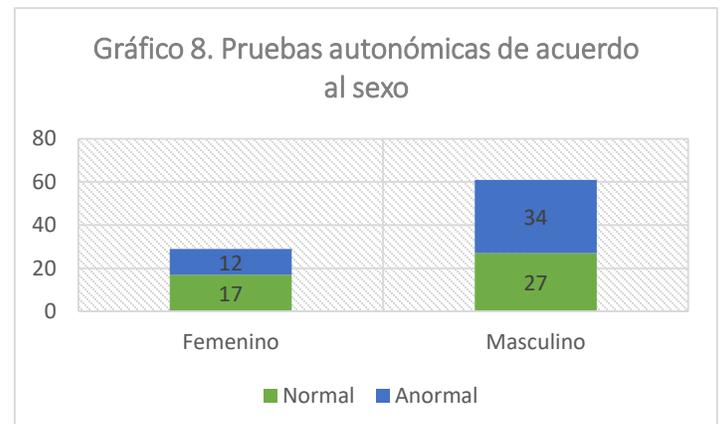


Fuente: HRD- IEJA-2021. N=90

Del total de las pruebas autonómicas cardiovasculares realizadas 51% fueron anormales y 49% normales (Gráfico 7). En correlación con el sexo predominaron las pruebas autonómicas cardiovasculares anormales en hombres (Gráfico 8).

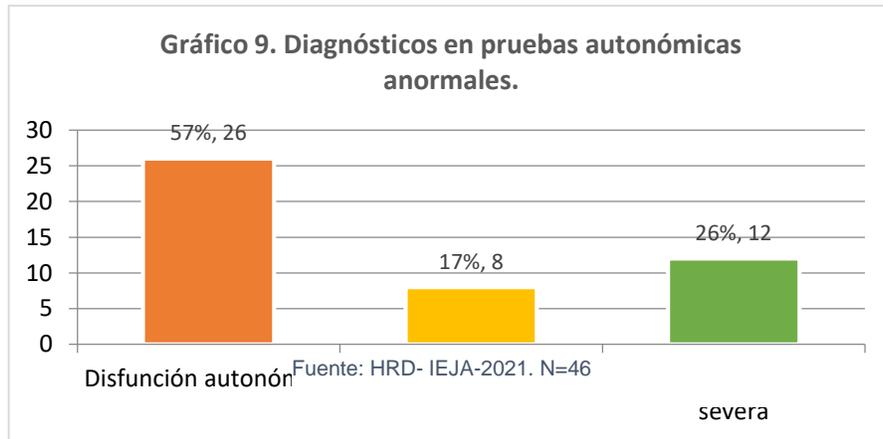


Fuente: HRD- IEJA-2021. N=90

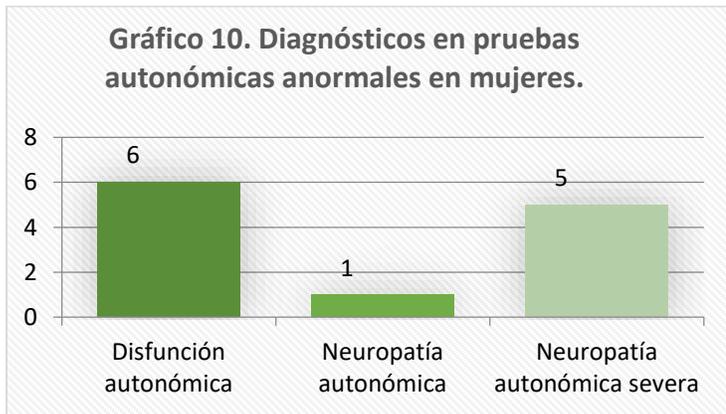


Fuente: HRD- IEJA-2021. N=90

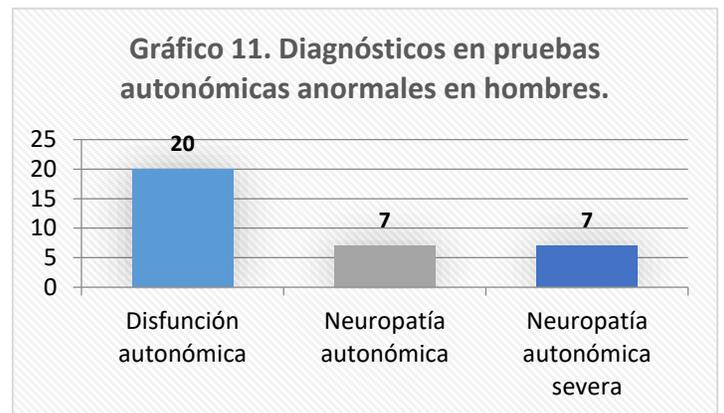
De acuerdo a las pruebas autonómicas cardiovasculares anormales se encontró un 57% de disfunción autonómica. (Gráfico 9).



Los diagnósticos de las pruebas anormales de acuerdo al sexo fueron de predominio disfunción autonómica en mujeres y hombres. (Gráfico 10 y 11).

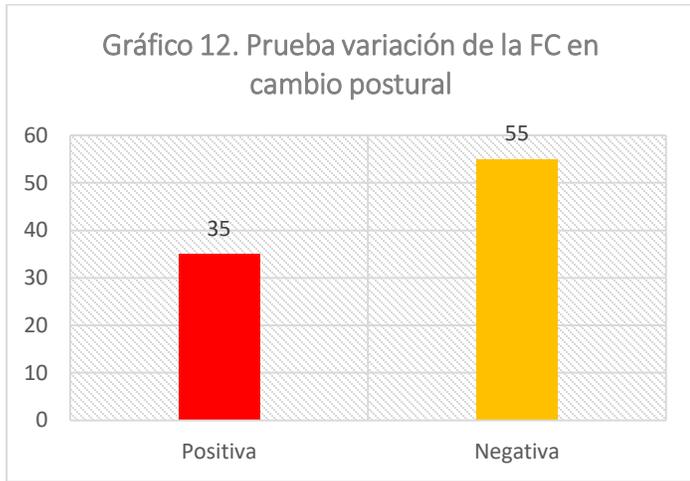


Fuente: HRD- IEJA-2021. N=12

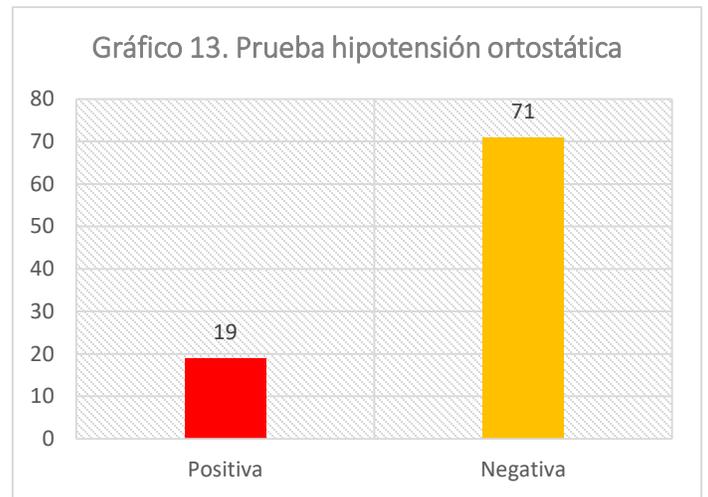


Fuente: HRD- IEJA-2021. N=34

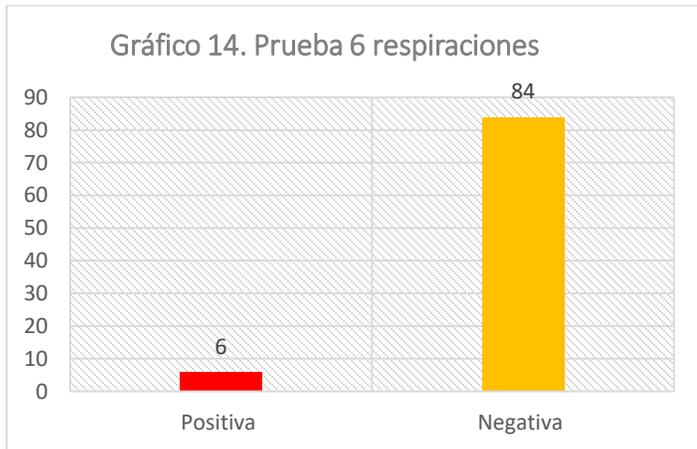
De las pruebas autonómicas cardiovasculares la que predominó como anormal fue la variación de la frecuencia cardiaca en cambio postural, seguida de hipotensión ortostática, maniobra de Valsalva y finalmente prueba de 6 respiraciones profundas (Gráfico 12,13, 14 y 15).



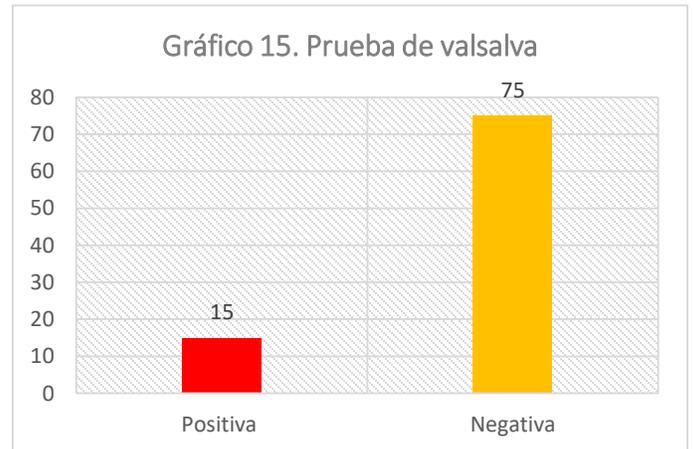
Fuente: HRD- IEJA-2021. N=90



Fuente: HRD- IEJA-2021. N=90



Fuente: HRD- IEJA-2021. N=90



Fuente: HRD- IEJA-2021. N=90

X. Discusión

Actualmente se ha visto que la enfermedad causada por el SARS-CoV-2, enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19), involucra diversos órganos además de los pulmones. En pacientes recuperados, las secuelas postagudas de COVID-19 pueden incluir alteraciones en el Sistema Nervioso Autónomo que repercuten negativamente a la salud.

En el presente estudio se captaron 90 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y que fueron positivos a prueba para SARS CoV-2, a los cuales se les realizaron pruebas autonómicas cardiovasculares con la finalidad de identificar la posible repercusión en el SNA. Del total de la población fueron 61 (68%) del sexo masculino y 29 (32%) del sexo femenino, el rango de edad predominante tanto para hombres como para mujeres fue de 46 a 50 años. Lo anterior concordante con la literatura la cual menciona que los riesgos de COVID - 19 grave y la mortalidad relacionada aumentan con la edad y el sexo masculino, al igual que la activación simpática. De hecho, se ha informado que la actividad del nervio simpático muscular aumenta con la edad en hombres y mujeres normotensos no obesos, mostrando estos últimos valores más bajos para la edad <50 años. (31)

De la población de estudio el 18% estuvieron en estado crítico de los cuales 7% fueron mujeres y 11% hombres, y 82% en estado no crítico, 25% mujeres y 57% hombres, reflejando un aumento del estado crítico en pacientes del sexo masculino.

Gao YD y col. realizaron un estudio de revisión en el que reportaron los principales factores de riesgo del curso clínico severo en los pacientes con COVID-19 y se identificaron la edad avanzada, sexo masculino, origen étnico (negros y sudasiáticos), fiebre, disnea, síntomas gastrointestinales, hipertensión preexistente, diabetes, obesidad, EPOC, inmunodeficiencias, embarazo, tromboembolismo, trastornos de la coagulación, leucocitosis, linfopenia, eosinopenia, niveles séricos elevados de dímero D, LDH, AST y ALT, BUN y creatina, cTnI, CRP, PCT, IL-6, IL-1 β , KL-6, ferritina, mayor número de lóbulos pulmonares afectados y tabaquismo. (32)

Dentro de los parámetros a estudiar encontramos otras comorbilidades asociadas principalmente sobrepeso, obesidad e hipertensión arterial sistémica, concordante con lo descrito por Huang et al. (2020) en donde reportó en un primer estudio, un 48% del total de pacientes hospitalizados comorbilidades significativas, como hipertensión (30%), diabetes (19%) y enfermedades cardíacas (8%). Posteriormente en un estudio con 1.099 pacientes con Covid-19 informó que los resultados más graves se observaron en pacientes con hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad coronaria y enfermedad cerebrovascular. Finalmente, un estudio de Yang et al. (2020) encontraron en una cohorte de pacientes que sucumbieron a Covid-19, las comorbilidades más prevalentes diabetes y enfermedad cardiovascular. (33)

Esto debido a que existen relaciones bien establecidas entre la activación del sistema renina-angiotensina y la disfunción autonómica en enfermedades cardio-metabólicas como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la diabetes, ya que la fisiopatología de estas enfermedades abarcan un aumento de los flujos de salida simpáticos, que pueden predisponer a un aumento adicional de la actividad simpática durante la infección por Covid-19. (33)

Del Río R. plantea la hipótesis en la cual un incremento en la actividad simpática en reposo (que ocurre normalmente en la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardíacas) combinada con la hipoxemia agregaría un estrés significativo a los corazones que ya están potencialmente acosados por disfunción y posiblemente miocarditis viral. El aumento de la carga de trabajo cardíaca y la disminución del contenido de oxígeno arterial conducirían a un desajuste entre el suministro y la demanda de oxígeno en el tejido cardíaco y amplificarían los sustratos proarrítmicos existentes. La disminución en la actividad parasimpática que ocurren en conjunto con la excitación simpática pueden mitigar la respuesta refleja antiinflamatoria neurovagal durante la infección por SARS-CoV-2, contribuyendo potencialmente a la liberación masiva de citocinas (es decir, tormenta de citocinas). (33)

De igual manera M. Leitzke y col. plantean la hipótesis en la que las personas con condiciones de SNA intactas responden a la infección por SARS-CoV-2 con una respuesta inmune bien equilibrada, innata y adaptativa que causa síntomas leves de COVID-19. (34)

En este estudio se realizaron 4 pruebas autonómicas cardiovasculares que incluyeron la prueba de variación de la frecuencia cardíaca en cambio postural, prueba de 6 respiraciones, Valsalva, y prueba de hipotensión ortostática. La prueba que mayormente se vió afectada fue la prueba de variación de la frecuencia cardíaca en cambio postural, prueba que valora al sistema nervioso parasimpático y la prueba de hipotensión ortostática, que valora al sistema nervioso simpático, seguidas de Valsalva y prueba de 6 respiraciones.

Deepalakshmi Kaliyaperumal y col. realizaron un estudio de casos (63 pacientes) y controles (43 pacientes) en el que evaluaron la función autónoma cardíaca con la variabilidad de la frecuencia cardíaca, reportando un aumento de la actividad

parasimpática en pacientes con COVID-19 independientemente de factores de confusión importantes como la edad, el sexo y las comorbilidades, incluida la diabetes mellitus, y proponen mecanismos de disfunción autonómica inducida por infección viral al Sistema Nervioso Central y la implicación viral directa, mediada por toxinas o inmunomediada del Sistema Nervioso Periférico y Autónomo; estos resultados concordantes con los obtenidos en el presente estudio al encontrar un aumento en la actividad parasimpática. (35)

De acuerdo con Vinik A. los criterios importantes para evaluar las pruebas clínicas de función autónoma incluyen confiabilidad, reproducibilidad, correlación general entre sí y con pruebas de función nerviosa somática periférica, valores normales bien establecidos y valor pronóstico demostrado. Tres pruebas de la función del nervio autonómico cardiovascular que cumplen estos criterios son 1) la relación E: I (obtenida de las variaciones de RR), 2) la relación de Valsalva y 3) la relación de 30:15 en bipedestación. Estas pruebas utilizan la respiración profunda, la maniobra de Valsalva y la bipedestación en decúbito supino, respectivamente, como estímulos provocadores. Se deben realizar al menos dos de estas tres pruebas para proporcionar información de diagnóstico adecuada. Todas estas pruebas mencionadas se realizaron en este estudio para la evaluación del sistema nervioso autónomo. (7)

XI. Conclusión

Se corrobora hipótesis de trabajo, ya que de acuerdo a los hallazgos en las cuatro pruebas autonómicas cardiovasculares realizadas en 90 pacientes post COVID-19 y portadores de diabetes mellitus, se encontró predominio en disfunción autonómica cardiovascular tanto en hombres como en mujeres.

XII. Comentarios

En comparación con la literatura revisada, existe una variación metodológica en la evaluación de función autónoma y las variaciones en el diseño de estudio, ya que contamos con un mayor número de pruebas autonómicas realizadas, sin embargo, los resultados son compatibles con la bibliografía revisada.

Además, la principal causa de disfunción autonómica intrínseca es la diabetes mellitus y también está clara la afección del sistema nervioso autónomo en pacientes con COVID-19, sin embargo la limitación del estudio es no poder diferenciar si los trastornos autonómicos cardiovasculares en pacientes COVID-19 y diabetes mellitus se deben a la infección por el SARS-CoV2 o a la diabetes mellitus.

Debido a que COVID-19 es una infección relativamente nueva, los estudios de disfunción cardiovascular autonómica después de la infección son limitados, sin embargo se demuestra la asociación entre la hiperglucemia preexistente, la disfunción del Sistema Nervioso Autónomo, y la falta de control homeostático reflejado en la sobre excitación del sistema simpático y disminución del sistema parasimpático provocada por la infección por SARS CoV-2, con repercusión en funciones vitales, por lo tanto es importante continuar con estudios que determinen un diagnóstico de disfunción autonómica oportuno en pacientes con Diabetes Mellitus y COVID-19 , determinar el impacto de Covid-19 y prevenir complicaciones, sugiriéndose que se realicen de manera metodológica evaluaciones con pruebas autonómicas cardiovasculares.

XIII. Consideraciones éticas

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, se utilizaron procedimientos de exámenes comunes: realización de historia clínica, exploración física y las pruebas de reflejos autonómicos cardíacos.

Se respetaron los principios de beneficencia al realizar un diagnóstico oportuno de neuropatía autonómica cardiovascular, así como la determinación de tratamiento a seguir, no maleficencia al no producir daño o agravamiento de la enfermedad con la realización de las pruebas de reflejos autonómicos cardíacos, autonomía al otorgar el consentimiento informado donde se explica el procedimiento, los beneficios y riesgos para la realización de las pruebas y justicia con la evaluación correspondiente por el comité local de investigación y ética.

Se mantuvo 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 se sometió 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 autorizarlo.

XIV. Referencias

1. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*. 2010;33(10):2285–93.
2. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;639–53.
3. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens M. Cardiovascular autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;1(5):17–39.
4. Agashe S, Petak S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 2018;14(4):251–6.
5. Gutierrez A, Montes M de la L, Jiménez JH. Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y estandarización en población mexicana por medio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. *Rev Mex Med Fis Rehab [Internet]*. 2012;24(2):45–55. Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/fisica/mf-2012/mf122e.pdf>
6. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434–41.
7. Vinik A, Maser R, Mitchell B. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1553–79.
8. Lozano T, Ena J. Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. *Rev Clin Esp [Internet]*. 2017;217(1):46–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.07.004>
9. Bernardi L, Spallone V, Stevens M, Hilsted J, Frontoni S, Pop-Busui R. Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies. *Diabetes Metab Res Rev [Internet]*. 2011;27:654–664. Available from: <http://libweb.anglia.ac.uk/>
10. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J*. 2019;43(1):3–30.
11. Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288(2):192–206.
12. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract [Internet]*. 2020;162:108142. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
13. Coronavirus – gob.mx [Internet]. [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://coronavirus.gob.mx/>
14. Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage – A review. *Life Sci [Internet]*. 2020;255(April):117839. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117839>
15. Flaherty GT, Hession P, Liew CH, Lim BCW, Leong TK, Lim V, et al. COVID-19 in adult patients with pre-existing chronic cardiac, respiratory and metabolic disease: a critical literature review with clinical recommendations. *Trop Dis Travel Med Vaccines*. 2020;6(1):1–13.
16. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol [Internet]*. 2020;8(6):546–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
17. Mojica-Crespo R, Morales-Crespo MM. Pandemic COVID-19, the new health emergency of international concern: A review. *Semergen [Internet]*. 2020;46:72–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2020.05.010>
18. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(8):782–93.
19. Abd El-Aziz TM, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol [Internet]*. 2020;83(April):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104327>
20. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun [Internet]*. 2020;87(March):18–22. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
21. Koralnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System. *Ann Neurol*. 2020;88(1):1–11.
22. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–90.
23. Helms J, Kremer S, Merdji H. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020;382(23):2268–70.
24. Bridwell R, Long B, Gottlieb M. Neurologic complications of COVID-19. *Am J Emerg Med [Internet]*. 2020;38(7):1549.e3-1549.e7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.024>
25. Ng Kee Kwong KC, Mehta PR, Shukla G, Mehta AR. COVID-19, SARS and MERS: A neurological perspective. *J Clin Neurosci [Internet]*. 2020;77:13–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.124>
26. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: Implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–87.
27. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol [Internet]*. 2020;17(5):259–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>

28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061–9.
29. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med [Internet].* 2020;38(7):1504–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>
30. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811–8.
31. Porzionato A, Emmi A, Barbon S, Boscolo-Berto R, Stecco C, Stocco E, et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J.* 2020;287(17):3681–8.
32. Gao Y dong, Ding M, Dong X, Zhang J jin, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2021;76(2):428–55.
33. Del Rio R, Marcus NJ, Inestrosa NC. Potential Role of Autonomic Dysfunction in Covid-19 Morbidity and Mortality. *Front Physiol.* 2020;11(October):1–4.
34. Leitzke M, Stefanovic D, Meyer J-J, Schimpf S, Schönknecht P. Autonomic balance determines the severity of COVID-19 courses. *Bioelectron Med.* 2020;6(1).
35. Kaliyaperumal D, Rk K, Alagesan M, Ramalingam S. Characterization of cardiac autonomic function in COVID-19 using heart rate variability: A hospital based preliminary observational study. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021;32(3):247–53.

XV. Cronograma de actividades

	SEPTIEMBRE 2020	OCTUBRE 2020	NOVIEMBRE 2020	DICIEMBRE 2020	ENERO 2020	MARZO 2021	ABRIL 2021	Julio- Agost o 2021
Estado del arte								
Diseño del protocolo								
Comité local								
Maniobras								
Recolección de datos								
Análisis de resultados								
Redacción de manuscritos								
Divulgación								
Envío de manuscritos								
Tramites examen de grado								

XVI. Anexos

XVI.1 Consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN

Y POLITICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	Hallazgos en pruebas autonómicas cardiovasculares en pacientes post covid 19 y diabetes mellitus atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	Abierto
Número de registro institucional:	En tramite
Justificación y objetivo del estudio:	Se me comento que el objetivo es identificar hallazgos en las pruebas autonómicas cardiovasculares en pacientes post COVID-19 y portadores de diabetes mellitus atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte.
Procedimientos:	Se me informó que se me colocarán electrodos en el pecho los cuales registrarán mi actividad cardiaca, realizaré respiraciones profundas y cambios de posición de acostado a parado.
Posibles riesgos y molestias:	Se me dijo que el estudio no tiene ningún efecto adverso permanente. Durante la pruebas podría presentar mareo, palpitaciones, tos o dolor de cabeza, las cuales serán transitorias.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Se me comento que con este estudio se valorará la presencia o ausencia de neuropatía autonómica cardiovascular y con ello se determinará el tratamiento a seguir.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se me comentó que se me darán a conocer los resultados del estudio.
Participación o retiro:	Se me informó que soy libre de decidir participar o no en este estudio y me podré retirar del mismo en el momento que lo desee sin que esto afecte la atención que recibo del Instituto.
Privacidad y confidencialidad:	Se me dijo que mis datos personales serán codificados y protegidos de tal manera que solo pueden ser identificados por los Investigadores de este estudio o, en su caso, de estudios futuros.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:	Dra. Erika Torres Carranza. Matrícula 99387587, Tel 57473500 25820, tany1707@gmail.com, Av. Instituto Politécnico Nacional 1603 Col. Magdalena de las Salinas Gustavo A. Madero C.P. 07760 CDMX, México.
Colaboradores:	Dra. Clara Lilia Varela Tapia. Matrícula 9984259, Tel 57473500 25820, vclarallia@yahoo.com.mx, Av. Instituto Politécnico Nacional 1603 Col. Magdalena de las Salinas Gustavo A. Madero C.P. 07760 CDMX, México.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

Valsalva		
Cambio postural (ms): Latido 15 Latido 30		
Hipotensión ortostática (mmHg): 1' 3' 5'		
Conclusión:		
Comentarios:		
<hr/>		

Carta de Visto Bueno y apoyo del jefe de departamento

Nombre del Servicio / Departamento:

CONSULTA EXTERNA

Nombre del jefe de servicio / Departamento:

DRA. EVANGELINA PÉREZ CHÁVEZ

Por medio de la presente con referencia al “procedimiento para la evaluación, registro, Seguimiento y modificación de protocolos de investigación en salud, presentados ante el comité local de investigación y ética en investigación y salud” Clave 2810 – 003 -002; Así como en apego a la normativa vigente en Materia de Investigación y Salud, Declaro que estoy de acuerdo en participar como Tutor, del trabajo de tesis de/la Alumno/a **ISABEL EDITH JUÁREZ ANDRADE** del curso de Especialidad Medicina en Rehabilitación. Avalado por Universidad Nacional Autónoma de México, Vinculado al Proyecto de Investigación llamado:

Hallazgos en pruebas autonómicas cardiovasculares en pacientes post covid-19 y portadores de diabetes mellitus atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte.

En el cual se encuentra como investigador/a responsable:

DRA. ERIKA ANTONIA TORRES CARRANZA

Siendo este/a el/la responsable de solicitar la evaluación del proyecto, así como una vez autorizado y asignado el número de registro, informar al comité local de investigación y ética, en investigación en salud (CLIEIS) correspondientemente, respecto al grado de avance, Modificación y eventualidades que se presenten, durante el desarrollo del mismo en tiempo y forma.

Nombre y firma autógrafa del/ la tutor/a

Vo. Bo. Del/la Jefe/a del servicio / Departamento

Nombre y firma autógrafa:

Vo. Bo. Del/la Jefe/a de División/Subdirector/Director

Nombre y Firma autógrafa:

Para el investigador responsable: Favor de Imprimir, firmar, escanear el documento; posteriormente desde su bandeja como investigador responsable en SIRELCIS, se cargará en anexos. Hacer llegar la original al secretario del CLIEIS correspondiente.