



**Universidad Nacional Autónoma de México  
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”  
Ciudad de México**



**PREVALENCIA DE NEUROPATÍA AUTONÓMICA CARDIOVASCULAR EN  
PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 ATENDIDOS EN LA UNIDAD DE  
MEDICINA FÍSICA Y REHABILITACIÓN NORTE**

## **TESIS**

Que para obtener el:

**GRADO DE ESPECIALISTA**

En:

**MEDICINA DE REHABILITACIÓN**

Presenta:

**BERENICE GARCÍA SALINAS**

Tutor:

Dra. Erika Antonia Torres Carranza

Investigador responsable:

Dra. Erika Antonia Torres Carranza

Investigadores asociados:

Dra. Hermelinda Hernández Amaro

Dra. Gloria Hernández Torres

Dra. Clara Lilia Varela Tapia

Dr. Daniel Martínez Barro

Registro CLIS:

R-2021-3401-011

Lugar y fecha: Dirección de Educación e Investigación en Salud de la Unidad  
Médica de Alta Especialidad (UMAE) de Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación  
“Dr. Victorio de la Fuente Narváez”. Ciudad de México, agosto 2022  
Fecha de egreso: 28 febrero 2023



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.

## **AUTORIDADES**

DRA. FRYDA MEDINA RODRÍGUEZ  
DIRECTORA TITULAR UMAE TOR DVFN

DR. RUBÉN TORRES GONZÁLEZ  
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD UMAE TOR DVFN

DRA. HERMELINDA HERNÁNDEZ AMARO  
ENC. JEFATURA DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD UMAE TOR DVFN

DR. MARIO CUEVAS MARTINEZ  
ENC. DIRECCIÓN MÉDICA UMFRN UMAE TOR DVFN

DR. DAVID SANTIAGO GERMÁN  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD UMAE TOR DVFN

DR. MANUEL IGNACIO BARRERA GARCÍA  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICA HOVFN  
UMAE TOR DVFN

DR. RUBÉN ALONSO AMAYA ZEPEDA  
COORDINADOR CLÍNICO DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD UMAE TOR  
DVFN

DRA. ERIKA ANTONIA TORRES CARRANZA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA DE REHABILITACIÓN  
UMAE TOR DVFN

DRA. ERIKA ANTONIA TORRES CARRANZA  
TUTOR DE TESIS

## CONTENIDO

I.	TÍTULO .....	5
II.	IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES .....	5
III.	RESUMEN .....	6
IV.	MARCO TEÓRICO .....	7
1.	Generalidades SARS-CoV 2 y COVID 19.....	7
2.	Neuropatía autonómica cardiovascular.....	12
3.	Neuropatía autonómica y COVID-19 .....	22
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25
VI.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
VII.	JUSTIFICACIÓN .....	25
VIII.	OBJETIVOS .....	26
IX.	HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN .....	26
X.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	27
a.	Diseño .....	27
b.	Sitio .....	27
c.	Periodo .....	27
d.	Material.....	27
i.	Criterios de Selección .....	27
e.	Métodos.....	28
i.	Técnica de Muestreo .....	28
ii.	Cálculo del Tamaño de Muestra .....	28
iii.	Método de Recolección de Datos .....	28
iv.	Modelo Conceptual .....	30
v.	Descripción de Variables .....	31
vi.	Recursos Humanos .....	32
vii.	Recursos Materiales .....	33
XI.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	34
XII.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	34

XIII. FACTIBILIDAD .....	35
XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	35
XV. RESULTADOS.....	36
XVI. DISCUSIÓN .....	41
XVII. CONCLUSIONES.....	44
XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	45
XVI. ANEXOS .....	49
Anexo 1. Instrumento de Recolección de Datos.....	49
Anexo 2. Consentimiento Informado .....	51
Anexo 3. Ficha Técnica. ....	53
Anexo 4. Carta de No Inconveniencia por la Dirección. ....	58
Anexo 5. Carta de Aceptación del Tutor.....	59
Anexo 6. Dictamen del Comité de Ética e Investigación en Salud.....	60

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**Unidad Médica de Alta Especialidad de**  
**Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación**  
**"Dr. Victorio de la Fuente Narváez"**  
**Ciudad de México**

## **I. TÍTULO**

Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la unidad de medicina física y rehabilitación norte

## **II. IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

Investigador responsable:

Dra. Erika Antonia Torres Carranza. Médico especialista en Rehabilitación. Alta especialidad en Electromiografía y potenciales evocados en rehabilitación. Maestría en administración de hospitales y salud pública. Doctorado en alta dirección. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación, "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula. 99387587. Correo electrónico tany1701@hotmail.com

Investigadores asociados:

Dra. Hermelinda Hernández Amaro. Médico especialista en Medicina de Rehabilitación. Enc. División de Educación UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", IMSS, Ciudad de México. Matrícula. 99152364. Tel 57473500 ext. 25820. Correo electrónico hermelinda.hernandez@imss.gob.mx

Dra. Gloria Hernández Torres. Médico especialista en Rehabilitación. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación, "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula.9052755. Correo electrónico: lolaht42@yahoo.com.mx

Dra. Clara Lilia Varela Tapia. Médico especialista en Medicina de Rehabilitación. Alta especialidad en rehabilitación cardíaca. Coordinadora de programas médicos en la División de unidades y servicios de rehabilitación comisionada en el área de gestión de proyectos de salud de la Dirección de Prestaciones Médicas, Ciudad de México.

Dr. Daniel Martínez Barro. Médico especialista en Medicina de Rehabilitación. Hospital General Regional (HGR) No. 6 "Ignacio García Téllez", Tamaulipas, Ciudad Madero. Matrícula 98354899. Correo electrónico danielll.777@hotmail.com

Tesista:

Dra. Berenice García Salinas. Médico cirujano. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula 98356963. Tel. 57473500 ext. 25820. Correo electrónico berenice.garcia.sa@gmail.com

### III. RESUMEN

**TÍTULO:** Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte

**INTRODUCCIÓN:** La enfermedad COVID-19 fue declarada como emergencia de salud pública por la OMS a finales de enero del 2020. La variabilidad de la presentación clínica hace que se presenten diferentes secuelas en los pacientes. Se ha documentado el gran neurotropismo y cardiotropismo del SARS-CoV 2, así como el antecedente de disfunción autonómica en el 50% de los pacientes recuperados de SARS, por lo que se estima una prevalencia similar en pacientes recuperados de COVID 19.

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y rehabilitación Norte

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, clínico longitudinal. Se reclutaron pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y rehabilitación Norte. Se tomaron datos de la historia clínica y se aplicaron las pruebas autonómicas cardiovasculares (PACV) repitiéndose a los 3 y 6 meses a los pacientes con resultado anormal. Se realizó estadística descriptiva. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación en Salud con el número de registro R-2021-3401-011

**RESULTADOS:** Se valoró a un total de 130 pacientes predominando el sexo masculino, con una edad media de 44.72 años, presentando el 29% un cuadro leve, grave y crítico de COVID. Las PACV iniciales se realizaron con un tiempo de evolución promedio de 3.2 meses, encontrándose en el 51.5% obtuvo una prueba normal, el 33.8% con disfunción autonómica, el 8.5% neuropatía autonómica y el 6.2% neuropatía autonómica severa. A los 3 meses el 41.7% presentó disfunción autonómica, y el 2.8% neuropatía autonómica, y a los 6 meses el 36.4% disfunción autonómica, el 18.2% con neuropatía autonómica, y el 9.1% con neuropatía autonómica severa.

**CONCLUSIONES:** Existe una prevalencia de 48.5% de alteración autonómica en los pacientes recuperados de COVID-19. A los 3 y 6 meses la alteración autonómica cardiovascular persistió en 25.4% y 9.5% respectivamente. En el 9.5% de pacientes recuperados de COVID-19 que presentan un compromiso autonómico cardiovascular este puede persistir 10 meses o más.

## IV. MARCO TEÓRICO

### 1. Generalidades SARS-CoV 2 Y COVID 19

#### **a. Definición**

Los coronavirus son virus RNA con envoltura que causan enfermedades respiratorias de diversa gravedad. COVID-19 es una enfermedad respiratoria aguda causada por un betacoronavirus, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), que afecta el tracto respiratorio inferior, similar al síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS). (1–3)

#### **b. Epidemiología**

El Síndrome respiratorio agudo severo (SARS) es una enfermedad respiratoria aguda causada por el coronavirus SARS (SARS-CoV), el cual se detectó por primera vez en la provincia de Guangdong, en China, en noviembre de 2002. (2) A finales de diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia Hubei, China, se identificó un nuevo virus, provisionalmente se nombró "nuevo coronavirus 2019" (nCoV-2019). El 30 de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la infección por nCoV-2019 una emergencia internacional de salud pública. El 11 de febrero el nombre de la enfermedad cambió oficialmente a COVID-19 (coronavirus disease), y el nombre del virus, posterior al análisis genómico de las secuencias, es SARS-CoV-2. (4)

De acuerdo con Johns Hopkins University & Medicine, a junio 2022 se han reportado 546 413 481 casos confirmados y 6,334,451 muertes, mientras que la OMS reporta 543 352 927 casos confirmados y 6 331 059 muertes a nivel mundial.(5,6) En México se reportan 6 279 487 casos confirmados y 339 622 muertes, siendo el 52.34% mujeres y 47.66% hombres, y las principales comorbilidades son hipertensión (12.43%), obesidad (10.28%), diabetes (9.30%) y tabaquismo (5.81%).(7)

La mayoría de las personas con COVID-19 solo padecen enfermedad leve (40%) o moderada (40%), aproximadamente un 15% presenta enfermedad grave que requiere oxigenoterapia, y un 5% enfermedad crítica con complicaciones tales como insuficiencia respiratoria, SDRA, septicemia y choque séptico, tromboembolias o insuficiencia multiorgánica, en particular lesiones renales y cardíacas agudas.(8)

### **c. Etiología**

De acuerdo con el Comité Internacional de Taxonomía de Virus, pertenecen al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Coronavirinae*, esta última consta de cuatro géneros *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Se denominan coronavirus por la apariencia que dan bajo el microscopio electrónico parecido a una corona. Son virus envueltos, con un diámetro aproximado de 125 nm, genoma ARN de cadena simple, sentido positivo. Codifica cuatro proteínas estructurales que incluyen glicoproteína espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N) y otras 16 proteínas no estructurales que participan en la transcripción y replicación viral como es la helicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN.(4)

SARS-CoV2 es un coronavirus identificado como la causa de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). Es 96% idéntico al del genoma completo de un coronavirus de murciélago (SARSr-CoV; RaTG13). Se han identificado dos tipos principales (designados L y S).(9)

### **d. Fisiopatología**

La transmisión de persona a persona se produce a través del contacto con secreciones infectadas, principalmente a través del contacto con gotas respiratorias grandes (más de 5 micras, capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros), pero también podría ocurrir a través del contacto con una superficie contaminada.(2,10,11) El periodo de incubación varía de dos a 21 días, con mayor frecuencia entre tres y siete días. Los pacientes pueden ser infecciosos mientras duren los síntomas e incluso durante la recuperación clínica, la mayor liberación del SRAS-CoV-2 por las vías respiratorias superiores ocurre en los tres primeros días siguientes a la aparición de los síntomas.(4,8,11)

El SARS-CoV 2 utiliza el receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina (ECA2). (4) Este receptor se expresa ampliamente en tejidos cardiopulmonares, pero también en algunas células hematopoyéticas, incluidos monocitos y macrófagos. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados, y el nivel de Angiotensina II se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar.(10,12)

La infección por SARS-CoV-2 activa el sistema inmune innato generando una respuesta excesiva. Se ha descrito el circuito de activación de esta vía inmunitaria partir de la activación de linfocitos T helper (Th) CD4+ y CD8+. En pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 ingresados en UCI se observó correlación con una

mayor proporción células T CD4+ productoras de IL-6 y GM-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos) con la gravedad de los casos de COVID-19. (10,12)

Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés), asociado al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SDRA). El CRS se produce cuando se activan grandes cantidades de leucocitos (neutrófilos, macrófagos y mastocitos) y liberan grandes cantidades de citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL10, IFN, la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) y el GM-CSF). Sin embargo, resulta insuficiente para controlar la infección y conduce a una depleción linfocitaria asociada a un mayor daño tisular, las tormentas de citoquinas ocasionan daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (CID) conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que contribuyen a la situación de fallo multiorgánico (10,12)

#### **e. Cuadro clínico**

Las características clínicas de COVID-19 son variadas. Comúnmente se reporta fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, fatiga, dolor de cabeza, mialgia y dificultad para respirar. En un subconjunto de pacientes, al final de la primera semana, la enfermedad puede progresar a neumonía, insuficiencia respiratoria y muerte. También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas: (10,11)

- Neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2.8%), ataxia (0.5%), epilepsia (0.5%) y neuralgia (2.3%). También se han descritos casos de síndrome de Guillain-Barré. (10)
- Cardiológicos: la enfermedad puede presentarse con síntomas relacionados en el fallo cardíaco o el daño miocárdico agudo, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios. (10)

#### **f. Paraclínicos**

El diagnóstico específico se realiza mediante pruebas moleculares específicas en muestras respiratorias (frotis faríngeo / frotis nasofaríngeo / esputo / aspirados endotraqueales y lavado broncoalveolar). El virus también se puede detectar en las heces y, en casos graves, en la sangre.(11)

El recuento de glóbulos blancos suele ser normal o bajo. El recuento de plaquetas suele ser normal o levemente bajo. La PCR y la VSG suelen estar elevadas, pero

los niveles de procalcitonina suelen ser normales. Un nivel alto de procalcitonina puede indicar una coinfección bacteriana. La ALT / AST, el tiempo de protrombina, la creatinina, el dímero D, la CPK y la LDH pueden estar elevados y los niveles altos se asocian con una enfermedad grave.

La radiografía de tórax suele mostrar infiltrados bilaterales, pero puede ser normal al inicio de la enfermedad. La TAC es más sensible y específica, generalmente muestra infiltrados, opacidades en vidrio esmerilado y consolidación subsegmentaria.

### **g. Diagnóstico**

La Organización Panamericana de la Salud establece como caso sospechoso:

A. Persona que cumple los siguientes criterios clínicos y epidemiológicos:(13)

- Criterios clínicos: Inicio agudo de fiebre Y tos, O Inicio agudo de cualquiera de tres o más de los siguientes signos o síntomas: fiebre, tos, debilidad general/ fatiga, cefalea, mialgia, odinofagia, coriza, disnea, anorexia / náuseas / vómitos, diarrea, alteración del estado mental. (13)

- Criterios epidemiológicos: Residir o trabajar en un área con alto riesgo de transmisión del virus dentro de los 14 días antes del inicio de los síntomas: por ejemplo, residencias de ancianos y lugares de acogida humanitaria, como campamentos y entornos similares a campamentos para personas desplazadas; Residir o viajar a un área con transmisión comunitaria en cualquier momento dentro de los 14 días anteriores al inicio de los síntomas; O Trabajar en un entorno de salud, incluso dentro de los establecimientos de salud y dentro de los hogares, en cualquier momento dentro de los 14 días anteriores al inicio de los síntomas.(13)

B. Paciente con enfermedad respiratoria aguda grave (IRAG: infección respiratoria aguda con antecedentes de fiebre o fiebre medida  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; y tos; con inicio dentro de los últimos 10 días; y que requiere hospitalización). (13)

En México la Secretaria de Salud a través del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (CONAVE) define como caso sospechoso a la persona de cualquier edad que en los últimos 7 días haya presentado al menos dos de los siguientes signos y síntomas: tos, fiebre o cefalea, Acompañados de al menos uno de los siguientes signos o síntomas: Disnea (dato de gravedad), Artralgias, Mialgias, Odinofagia / ardor faríngeo, Rinorrea, Conjuntivitis y/o Dolor Torácico. (13,14)

En ambos casos la identificación positiva del ARN del SARS-CoV-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa se considera confirmación del diagnóstico.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) puede ser clasificada en asintomática, leve, moderada, grave y crítica de acuerdo con los síntomas. Los pacientes asintomáticos no presentan síntomas clínicos, pero la prueba arroja un resultado positivo. Los pacientes con fiebre, tos seca, fatiga, mialgia, disnea y sin características radiográficas se consideran leves; los moderados presentan fiebre, síntomas respiratorios y características radiográficas; los pacientes graves son aquellos que cumplen con uno de los siguientes criterios: a) disnea, frecuencia respiratoria mayor a 30 veces por min, b) saturación de oxígeno menor de 93% en aire ambiente y c)  $PaO_2/FiO_2$  menos de 300 mmHg. Finalmente, los críticos deben cumplir con uno de los siguientes criterios: a) insuficiencia respiratoria, b) shock séptico o c) insuficiencia orgánica múltiple. (15)

#### **h. Tratamiento**

No hay medicamento ni vacuna específicos para tratar la enfermedad COVID-19. El tratamiento es principalmente sintomático y de apoyo. Algunos medicamentos que han evidenciado cierta eficacia en el tratamiento son: cloroquina, hidroxiclороquina, azitromicina, y el remdesivir. Otros medicamentos que se han usado, aunque no se ha probado su eficacia son los anticuerpos monoclonales (Tocilizumab, Sarilumab) y los esteroides. (3,16)

El aporte de oxígeno suplementario se indica cuando la saturación de oxígeno cae por debajo del 90% al 92%, o si los síntomas de dificultad respiratoria se hacen evidentes, y la ventilación mecánica en aquellos pacientes con dificultad respiratoria grave y/o shock. (3,16)

#### **i. Pronóstico**

Las complicaciones observadas incluyeron lesión pulmonar aguda, SDRA, shock y lesión renal aguda. Los resultados adversos y la muerte son más comunes en los ancianos y en aquellos con comorbilidades subyacentes (50 a 75% de los casos fatales). La tasa de mortalidad en pacientes adultos hospitalizados osciló entre el 4 y el 11%. Se estima que la tasa global de letalidad oscila entre el 2 y el 3%. (11)

## 2. Neuropatía autonómica cardiovascular

### a. Definición

La neuropatía autonómica es un daño en los nervios que controlan los órganos internos. La neuropatía autonómica puede ocasionar problemas con: el ritmo cardíaco y la presión arterial, el sistema digestivo, la vejiga, los órganos sexuales o las glándulas sudoríparas. (17)

La neuropatía autonómica cardiovascular (NACV) es una enfermedad que produce taquicardia al reposo y alteraciones en los reflejos cardiovasculares normales, esto debido al daño producido a nivel de las fibras nerviosas del sistema nervioso autonómico que inerva el corazón y los vasos sanguíneos. A pesar de incrementar la morbimortalidad cardiovascular de manera significativa no es reconocida con facilidad por ser generalmente asintomática.(18)

### b. Epidemiología

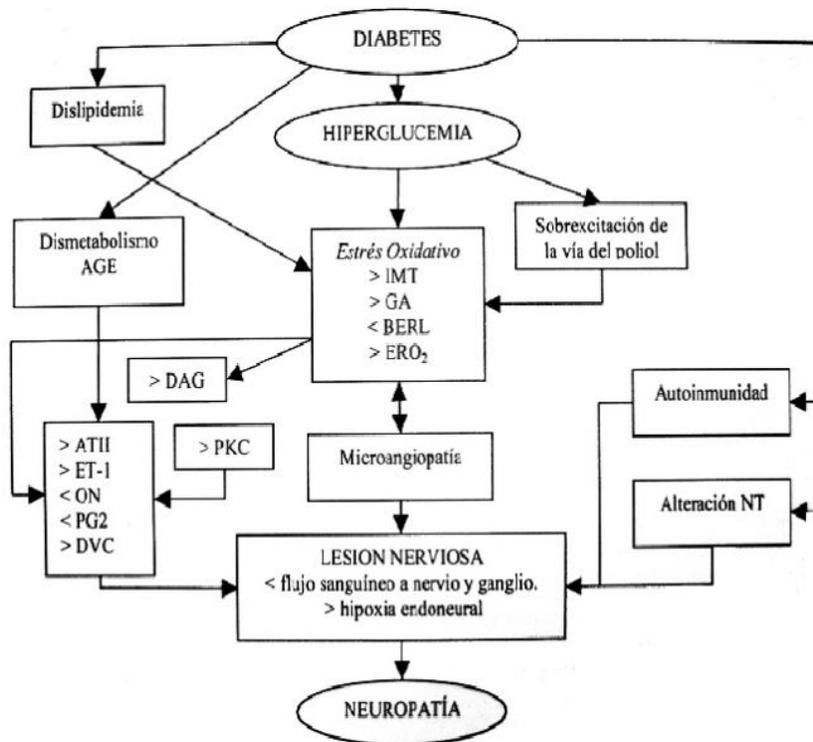
La NACV es frecuentemente una complicación microvascular de la diabetes mellitus. La prevalencia estimada de neuropatía autonómica diabética cardiovascular es de 20% en la población general de pacientes diabéticos, y aumenta hasta 65%-70% en pacientes de edad avanzada, con diabetes de larga data mal controlada y con otras comorbilidades (hipercolesterolemia, hipertensión arterial, obesidad). (19) La prevalencia varía entre 17% y 66% en pacientes con DM tipo 1 y entre 31% y 73% en sujetos con DM tipo 2. (20) El estudio Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION) informó una incidencia anual de neuropatía autonómica cardiovascular del 1.8% en personas con diabetes bien controlada. (21) La NACV se encuentra en el 7% de pacientes con diabetes al momento de su diagnóstico y se estima un riesgo anual de desarrollar NACV de 6% en pacientes con DM1 y de 2% en pacientes con DM2. (22)

Los factores de riesgo para la NACV son comunes a otras complicaciones vasculares diabéticas, e incluyen el control glucémico, la duración de la DBT y los riesgos de ECV. Los factores de riesgo cardiovasculares, como la obesidad, el tabaquismo, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia han sido asociados con la aparición de NACV. Las complicaciones microvasculares comparten mecanismos comunes y varios estudios han mostrado que su presencia (retinopatía, microalbuminuria) predice también la NACV. El sexo es un factor de riesgo controvertido. El estudio ACCORD, que incluyó más de 8000 pacientes con DBT2, encontró mayor prevalencia de NACV en las mujeres que en los hombres. Este hallazgo no ha sido confirmado por otros estudios recientes.(20)

### c. Fisiopatología

No existe un proceso único que explique las alteraciones de la hiperglucemia crónica a nivel de las fibras nerviosas del SNA. La alteración se produciría por la interacción de múltiples procesos metabólicos, isquémicos, inmunológicos y por déficit de factores neurohormonales. (23)

La hiperglucemia puede activar diferentes vías involucradas en la patogenia de la NACV. La mayoría de estas vías se relacionan con el estado metabólico y oxidativo de las neuronas, con la presencia de disfunción mitocondrial y con la formación de especies reactivas del oxígeno. El estrés oxidativo induce daño del ADN y activación de vías metabólicas (vía del poliol, de la hexosamina, etcétera) que llevan a la acumulación de productos neurotóxicos. La hiperglucemia altera, además, la regeneración neuronal. (20)



**Figura 1.** Esquema sobre los procesos fisiopatológicos en la neuropatía autonómica diabética. IMT: iones metálicos de transición; GA: glucosilación avanzada; BERL: barredores endógenos de radicales libres; AGE: ácidos grasos esenciales; ATII: angiotensina II; ET-1: endotelina 1; ON: oxido nítrico; PG2: prostaciclina; DVC: daño vascular crónico. DAG: diacilglicerol; PKC: proteincinasa C; NT: neurotrófica. Recuperada de: Niño M, Ortiz C, Gómez C. *Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético. MedUNAB. 2010;10(3):201–11.*

Se cree que la NACV puede producirse como resultado de una enfermedad autoinmunitaria de los ganglios neurovegetativos. La presencia de anticuerpos contra el receptor nicotínico acetilcolinérgico de los ganglios neurovegetativos puede llevar a manifestaciones autonómicas graves, como intolerancia ortostática, síncope, constipación, gastroparesia, retención urinaria, xerostomía, xeroftalmía, anhidrosis y alteraciones cognitivas, sin embargo, el papel de la autoinmunidad en la NACV diabética es controvertido. Varios genes también han sido asociados con la aparición y la progresión de la NACV y de la polineuropatía diabética, entre ellos TCF7L2, APOE, ACE, miR1146a y miR27a. (20)

#### **d. Cuadro clínico**

La NACV se vuelve sintomática sólo en los estadios avanzados de la enfermedad. Dado que se afectan más las fibras nerviosas largas y de distal a proximal, aparece primero el compromiso del vago por lo que los pacientes se presentan habitualmente con síntomas de predominio simpático. Posteriormente, comienza el compromiso de la inervación simpática, iniciando en el ápex cardíaco y progresando hacia la base. Las anomalías de los barorreceptores y los cambios en la variabilidad de la frecuencia cardíaca aparecen con el progreso de la enfermedad.(19,20)

Los signos y síntomas de neuropatía autonómica cardiovascular son:

a) La falta de variabilidad de la frecuencia cardíaca, es considerada el indicador más temprano y el hallazgo más frecuente de la NACV, siendo el marcador patognomónico de denervación cardíaca. Se presenta taquicardia en reposo, una FC fija que no varía con el ejercicio moderado, los cambios posturales, la respiración o la maniobra de Valsalva. Inicialmente estas alteraciones son debidas a lesiones de fibras parasimpáticas, pero en estadios avanzados se presenta una FC disminuida por compromiso de las fibras parasimpáticas y simpáticas. (23,24)

b) Taquicardia en reposo, tienen una frecuencia cardíaca (FC) fija entre 90 y 100 lat/min, sin variaciones con las fases respiratorias, se asocia con NAC grave y con denervación cardíaca completa. (20,21,24)

c) Intolerancia al ejercicio, debido al daño de los sistemas simpático y parasimpático; que origina reducción en la fracción de eyección, disfunción sistólica y disminución del llenado diastólico. La severidad de la NACV tiene una correlación inversa con el incremento de la FC en cualquier momento del ejercicio lo que contribuye a la intolerancia al ejercicio. Muchas veces esta manifestación es subvalorada, atribuyéndosela a otras patologías o simplemente a

desacondicionamiento físico. Los síntomas inician con astenia y adinamia con el ejercicio. El diagnóstico se hace con una prueba de esfuerzo donde la frecuencia cardíaca se incrementa menos del 80% de la frecuencia cardíaca esperada.(19,21,23,24)

d) Hipotensión ortostática (HO), definida como una caída en la PA sistólica  $\geq 20$ mmHg o de la diastólica  $\geq 10$  mmHg en respuesta a un cambio desde la posición decúbiteo a una posición de pie, manifestándose con fatiga, debilidad, mareo, vértigo, visión borrosa e incluso síncope. La HO tiene una prevalencia del 17-43%, pero la HO sintomática es menor del 1%. Generalmente es de inicio tardío en curso de la enfermedad. La lesión principal en el barorreflejo resultado de la degeneración de las fibras simpáticas vasomotoras eferentes del lecho vascular espláncico, muscular y de la piel, además puede aumentarse por una respuesta reducida de la renina y norepinefrina plasmática al ortostatismo.(20,21,23)

e) Prolongación del intervalo Qtc y heterogeneidad de las propiedades eléctricas del miocardio: se presenta por el desbalance autonómico en la inervación cardíaca y es un factor predictor independiente de muerte. Este desbalance de la inervación produce una dispersión en los períodos refractarios y en la velocidad de conducción.(19)

f) La frecuencia de infartos e isquemia miocárdica silente tiene una elevada incidencia en pacientes diabéticos. En el estudio de Framingham, el 39% de los pacientes con diabetes tuvieron infarto asintomático documentado por electrocardiografía, lo cual se ha atribuido a la presencia de daño simpático aferente en las fibras que inervan el miocardio. (24)

Las formas más graves de la NACV incluyen las arritmias cardíacas (síndrome del intervalo QT prolongado), la muerte súbita, la isquemia miocárdica silenciosa y la miocardiopatía.(20)

#### **e. Paraclínicos y Diagnóstico**

Debido a que el sistema nervioso autónomo está constituido, en su mayoría, por fibras postganglionares que no son mielinizadas, éstas no se pueden evaluar de manera convencional con estudios de conducción y electromiografía. Es así como se requiere la realización de pruebas de función autonómicas indirectas, las cuales cuantifican los reflejos autonómicos en respuestas a estímulos externos.(25)

De acuerdo con la evaluación de la Academia Estadounidense de Neurología (AAN, 1996) de las pruebas de función nerviosa autónoma, estas pueden ser clínicamente útil para las siguientes indicaciones:(26)

- Para diagnosticar la neuropatía autónoma progresiva y determinar la gravedad y la distribución (es decir, neuropatía diabética, neuropatía amiloide, síndrome de Sjogren, neuropatía inmunomediada, insuficiencia autónoma pura y distrofia multisistémica)
- Diferenciar el diagnóstico entre ciertas variantes complicadas de síncope de otras causas de pérdida del conocimiento.
- Evaluar la respuesta inadecuada al bloqueo beta en el síncope vasodepresor.
- Evaluar a un paciente con síntomas angustiantes donde existe sospecha de neuropatía distal de fibras pequeñas para diagnosticar la condición.
- Diferenciar la causa del síndrome de taquicardia postural.
- Evaluar el cambio en el tipo, la distribución o la gravedad de los déficits autonómicos en pacientes con insuficiencia autonómica.
- Evaluar la respuesta al tratamiento en pacientes con insuficiencia autonómica que demuestren un cambio en el examen clínico.
- Diagnosticar neuropatía axonal o sospecha de neuropatía autonómica en el paciente sintomático.
- Evaluar y diagnosticar el dolor mantenido simpáticamente, como en la distrofia simpática refleja o causalgia.
- Evaluar y tratar a pacientes con síncope inexplicable recurrente.

Para la realización de las pruebas de función autonómica cardiovascular, se necesita un monitoreo continuo no invasivo latido a latido del electrocardiograma (DII) y de la presión arterial. (25)

Las pruebas de reflejos autonómicos cardíacos (PRAC) o pruebas de Ewing son un grupo de pruebas específicas que representan el método diagnóstico de referencia para la NACV. La prueba de la variabilidad de la frecuencia cardíaca con la bipedestación es la PRAC con mejor capacidad diagnóstica (sensibilidad: 96%, especificidad: 65%, valor predictivo negativo: 94%).(20)

Ewing y Clarke propusieron una batería de pruebas basadas en los arcos reflejos cardiovasculares, para evaluar el estado de funcionalidad autonómica. Esta batería incluye la medición de la variación de la FC con la respiración profunda, con la maniobra de Valsalva y con el ortostatismo, la respuesta de la presión arterial sistólica al ortostatismo (*Lying to standing test*) y la respuesta de la presión arterial diastólica al ejercicio muscular isométrico al sostener un dinamómetro de

mano (*handgrip test*). Las tres primeras evalúan la función parasimpática mientras que las dos últimas miden la función simpática.(23,24)

Método	Parámetro	Valor normal	Valor borderline	Valor anormal
<b>Pruebas para investigar la función parasimpática</b> (respuesta de la frecuencia cardíaca)				
Inspiración y espiración profunda	Variación latido a latido	≥ 15 latidos/min	11-14 latidos/min	≤ 10 latidos/min
Maniobra de Valsalva	Razón de Valsalva	≥ 1.21	1.11-1.20	≤ 1.10
Lying to standing test	Razón 30:15	≥ 1.04	1.01-1.03	≤ 1.00
<b>Pruebas para investigar la función simpática</b> (respuesta de la presión arterial)				
Lying to standing test	Reducción en la presión sistólica	≤ 10 mmHg	11-29 mmHg	≥ 30 mmHg
Handgrip test	Incremento de la presión diastólica	≥ 16 mmHg	11-15 mmHg	≤ 10 mmHg

**Tabla 1.** Batería de pruebas de Ewing. Recuperada de: Niño M, Ortiz C, Gómez C. *Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético. MedUNAB. 2010;10(3):201-11.*

**6 respiraciones.** Normalmente, la frecuencia cardíaca varía continuamente, pero esto depende de una inervación parasimpática intacta. La variación se elimina con atropina, pero no se ve influenciada por el propranolol y es más pronunciada a frecuencias cardíacas lentas, durante la respiración profunda y en pacientes más jóvenes<sup>3</sup>. Los diabéticos con neuropatía autónoma pueden tener una reducción notable y, a veces, una ausencia total de la variación de la frecuencia cardíaca. La variación de la frecuencia cardíaca se puede estudiar durante la respiración tranquila, la respiración profunda o después de una sola inspiración profunda. La respiración profunda a seis respiraciones por minuto es la técnica más conveniente y reproducible.(27)

**Maniobra de Valsalva.** Durante el período de tensión de la maniobra de Valsalva, la presión arterial desciende y la frecuencia cardíaca aumenta. Después de la liberación, la presión arterial aumenta, sobrepasando su valor de reposo y el corazón se ralentiza. Aunque estos cambios reflejos son complejos, la respuesta de la frecuencia cardíaca puede ser anulada por la atropina, pero no se ve afectada por el propranolol, lo que sugiere que está mediado por el nervio vago. En pacientes con daño autonómico, la presión arterial cae lentamente durante la tensión y lentamente vuelve a la normalidad después del lanzamiento, sin un aumento excesivo de la presión arterial y sin cambios en la frecuencia cardíaca.(27)

**Respuesta de FC con cambio postural.** En sujetos sanos, durante el cambio postural, se produce un rápido aumento característico de la frecuencia cardíaca, que es máximo alrededor del latido 15 después de estar en bipedestación, y posteriormente se produce una bradicardia relativa máxima alrededor del latido 30.

Esta respuesta está mediada por el nervio vago. Los diabéticos con neuropatía autónoma muestran solo un aumento gradual o nulo de la frecuencia cardíaca después de estar de pie. (27)

**Hipotensión ortostática.** Al estar de pie, la acumulación de sangre en las piernas provoca una caída de la presión arterial, que normalmente se corrige rápidamente mediante vasoconstricción periférica. En pacientes con daño autonómico, la presión arterial desciende al estar de pie y permanece más baja que en la posición acostada. Esta prueba simple da un resultado anormal solo con daño simpático periférico severo. (27)

**Handgrip.** Durante el agarre sostenido se produce un aumento brusco de la presión arterial, debido a un aumento del gasto cardíaco dependiente de la frecuencia cardíaca con una resistencia vascular periférica sin cambios. La presión arterial es anormalmente pequeña. (27)

Ewing clasificó la neuropatía autonómica según la severidad del daño en 5 grupos:(27)

- Normal: todas las cinco pruebas normales o una en el límite.
- Afectación inicial: una de las tres pruebas de frecuencia cardíaca anormal o dos en el límite.
- Afectación definitiva: dos o más de las pruebas de frecuencia cardíaca anormal.
- Afectación severa: dos o más de las pruebas de frecuencia anormal y una o dos de las pruebas de tensión arterial anormales o ambos en el límite.
- Patrón atípico: cualquier otra combinación de las pruebas alteradas.

El panel de consenso en Toronto, en 2010, estableció los siguientes criterios de diagnóstico y estadificación de la NACV diabética.(28)

- La presencia de una prueba cardiovagal anormal identifica posible o precoz NACV, que se debe confirmar en la evolución.
- Dos pruebas cardiovagales anormales son el mínimo requerido para confirmar el diagnóstico de NACV.
- En el caso de que el diagnóstico se establezca por la presencia de hipotensión ortostática asociada al menos a una prueba anormal de respuesta de la frecuencia cardíaca, la NACV se considera severa o avanzada.
- Si se detecta una progresiva anormalidad en las pruebas el pronóstico es peor.

Se utilizan siete parámetros para la detección temprana de la neuropatía autonómica diabética cardiovascular: las tres bandas de frecuencia de análisis espectral (muy baja frecuencia, baja frecuencia y alta frecuencia) más las pruebas de Ewing (incluida la prueba de hipotensión ortostática). De ahí que sea posible confirmar el diagnóstico de dicha entidad cuando al menos tres de las siete pruebas mencionadas resultan anormales, con una especificidad mayor del 90%; cuando sólo dos son anormales, es posible hablar de neuropatía autonómica diabética cardiovascular incipiente, cuyo diagnóstico posee una especificidad del 98%. (19)

Según las recomendaciones del panel de expertos de Toronto y de la Asociación Americana de Diabetes, el cribado de NACV debe realizarse en las siguientes circunstancias:(29)

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.

El cribado de NACV permite, además del diagnóstico de la entidad, la detección precoz, la estratificación del riesgo, y sirve de guía para la optimización del tratamiento, tanto en lo referente al control glucémico como de los factores de riesgo cardiovascular.(29)

Otros estudios para diagnóstico de NACV incluyen el análisis espectral de la frecuencia cardíaca en reposo, que evalúa la variabilidad latido a latido de la frecuencia cardíaca (un indicador de NAC subclínica), la centellografía (permite una evaluación cuantitativa de la inervación simpática cardíaca), las pruebas de sensibilidad de los barorreceptores (farmacológicas o posturales) y la microscopia confocal de la córnea (detecta lesiones de las fibras nerviosas corneales).(20)

La medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV por sus siglas en inglés, *heart rate variability*) es un método no invasivo, simple y útil en el diagnóstico, estratificación, y la detección temprana de la NACV, refleja la actividad de los componentes simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo sobre el nodo sinusal del corazón. (23,24) Es considerada como el indicador más temprano y el hallazgo más frecuentemente encontrado en

disfunción autonómica cardiovascular sintomática por lo que ha llegado a ser el estándar de oro para caracterizar la función del sistema nervioso autónomo. (24) Consiste en el análisis de las variaciones de la frecuencia cardíaca, así como de los intervalos RR (intervalos entre los complejos QRS de la despolarización sinusal normal) en tres fases: 6 respiraciones profundas, bipedestación y maniobra de Valsalva.(23,24)

Las aplicaciones clínicas tradicionales de la variación de la frecuencia cardíaca se han recomendado para:(30)

- Predicción del riesgo de muerte cardíaca o eventos arrítmicos después de un infarto de miocardio (IM)
- Detección y cuantificación de neuropatía autonómica en pacientes con diabetes mellitus

La VFC muestra un potencial de estratificación del riesgo en una variedad de condiciones clínicas como: enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, y accidente cerebrovascular en adultos mayores. Además, muchas otras afecciones están asociadas con anomalías autonómicas, como alcoholismo, enfermedad renal crónica, depresión, hipertensión severa, quimioterapia y otras quimiotoxinas, apnea del sueño, etc.(30)

Algunas consideraciones son: (27)

- La maniobra de Valsalva debe evitarse en pacientes con retinopatía proliferativa, debido al riesgo de hemorragia retiniana.
- La variación de la frecuencia cardíaca se ve afectada con atropina, pero no se ve influenciada por el propranolol y es más pronunciada a frecuencias cardíacas lentas, durante la respiración profunda y en pacientes más jóvenes.
- Las pruebas para valorar la respuesta de la frecuencia cardíaca y la presión arterial con el cambio de posición de sedestación a bipedestación requieren de la cooperación del paciente.

#### **f. Tratamiento**

El tratamiento estándar recomendado en la actualidad incluye medidas no farmacológicas y farmacológicas (modificación del estilo de vida, control intensivo de la glucemia y tratamiento de los factores de riesgo, como la hiperlipidemia y la hipertensión arterial).(19–21)

El Programa para la Prevención de la Diabetes (PPD) mostró que los cambios en el estilo de vida, especialmente la pérdida de peso y el aumento de la actividad física, mejoraron los índices de función autónoma (HRV e intervalo QT) en lugar de la metformina o el placebo. (22)

Los estudios de una revisión sistemática de Callaghan, et al, indicaron que la terapia intensiva con insulina disminuye la progresión de la neuropatía periférica y la NACV en pacientes con diabetes tipo 1. En pacientes con diabetes tipo 2, el control glucémico intensivo no ha mostrado diferencias significativas en la incidencia de NACV; Sin embargo, en este grupo de pacientes, varios agentes hipoglucemiantes como las sulfonilureas, el agonista de GLP-1 y las tiazolidinedionas, han revelado efectos beneficiosos alrededor de las complicaciones diabéticas macrovasculares, específicamente los agonistas de GLP-1 e inhibidores de DPP-4 han mostrado efectos neuroprotectores y cardioprotectores.(22)

La detección y el tratamiento dirigido a los hechos clínicos: taquicardia, hipotensión arterial ortostática, non dipper y QTc prolongado, podría mejorar el pronóstico de los pacientes. Se debe evitar la utilización de fármacos con consecuencias autonómicas adversas como pindolol, clonidina y bloqueantes- $\alpha$  1 y 2 que pueden empeorar el cuadro de disfunción autonómica, también se deben evitar, en la medida de que sea posible, los fármacos con potencial de prolongar el intervalo QTc.(28)

#### **g. Pronóstico**

La NACV es un marcador de riesgo de mortalidad CV y total, de accidente cerebrovascular, eventos coronarios, infarto de miocardio silente, insuficiencia cardíaca, arritmias, síncope, traumatismos, muerte súbita y progresión de nefropatía. La NACV diabética se asocia también a mayor incidencia de amputaciones. (20,28) La tasa de mortalidad a cinco años informada para los pacientes con DM1 y con DM2 después del diagnóstico de NACV está entre el 16% y el 50%. La muerte súbita es la causa de muerte más frecuente.(20)

En el estudio DIAD de pacientes sin antecedentes de enfermedad arterial coronaria, los factores más relacionados con incidencia de eventos primarios cardiovasculares –infarto de miocardio y muerte cardiovascular– fueron: presencia de enfermedad vascular periférica (OR 4.6) y disfunción autonómica cardíaca (OR 4.3). La disfunción autonómica cardíaca fue la que más se asoció a isquemia silente. (28)

El riesgo de mortalidad asociado a NACV es significativo. Se ha sugerido que pacientes diabéticos con NACV presentan respuestas respiratorias alteradas ante condiciones de hipoxia, pudiendo ser particularmente susceptibles a fármacos que deprimen la respiración. La incapacidad para reconocer la hipoglicemia como consecuencia de mecanismos endocrinos contrarregulatorios defectuosos, son una causa potencial de muerte. También se ha sugerido que la disfunción autonómica conduce a incremento del flujo sanguíneo renal, hiperfiltración glomerular y natriuresis, factores que aceleran la progresión de la nefropatía diabética de los estadios más iniciales, a la fase de microalbuminuria.(31)

### 3. Neuropatía autonómica y COVID-19

Se sabe que los coronavirus humanos (HCoV) tienen capacidades neurotrópicas y neuroinvasivas. A pesar de que la clínica respiratoria es la predominante en el COVID-19, ya se han reportado algunos estudios informando de las manifestaciones neurológicas secundarias a esta infección que afectan por lo menos al 36% de los pacientes, lo que justifica el potencial neurotrópico del virus.(32)

Los trastornos neuromusculares en el SARS son predominantemente secuelas de inicio tardío e incluyen polineuropatía y miopatía por enfermedades críticas. El síndrome post-SARS crónico fue descrito por Moldofsky *et al.* El síndrome se caracteriza por fatiga persistente, mialgia difusa, debilidad, depresión, sueño no reparador con apneas / hipopneas asociadas relacionadas con el REM, un patrón alterno cíclico del EEG del sueño elevado y anomalías del sueño con EEG alfa. Otros autores sugieren que la fatiga prolongada y el malestar general pueden estar relacionados con la disfunción del sistema nervioso periférico y autónomo. La fatiga crónica puede estar presente meses después de la recuperación de una enfermedad aguda.(33) Lo *et al* en su estudio reportaron la presencia de disfunción autonómica (parasimpática y simpática) en el 50% de pacientes con SARS recuperados, teniendo una mayor incidencia que la neuropatía autonómica idiopática posviral, resaltando una morbilidad significativa, en particular la fatiga crónica, meses después de la recuperación de una enfermedad aguda. (34)

En los pacientes con COVID-19 la hipogeusia y la hiposmia se notifican con frecuencia y se han convertido en un factor cardinal en el diagnóstico precoz de COVID-19, siendo probable que esto se deba a la invasión directa del bulbo olfatorio cuando el SARS-CoV-2 entra en el cráneo a través de la placa cribiforme.

La polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda puede preceder a la enfermedad respiratoria.

El SARS-CoV-2 puede causar síntomas neurológicos a través de mecanismos directos e indirectos. La invasión de virus respiratorios en el SNC puede ocurrir de dos formas: a través del torrente sanguíneo o por vía neuronal retrógrada. El flujo sanguíneo relativamente lento en la microcirculación cerebral probablemente aumenta la interacción del virus con el ACE2 en el endotelio capilar y, por lo tanto, facilita que el virus se una a ACE2 y entre en el SNC después del daño del endotelio capilar. Como segunda vía, se asume que el virus puede llegar al SNC a través del transporte axonal retrógrado a través de varios nervios craneales (como olfatorio, trigémino, glossofaríngeo y vago) o periféricos. Los síntomas neurológicos también pueden ocurrir con mecanismos indirectos como resultado de resultados adversos sistémicos (falta orgánica múltiple y/o coagulación intravascular diseminada y sepsis). (35)

En un paciente con síndrome de Guillain Barré (SGB) los síntomas neurológicos iniciales de dolor de espalda y hormigueo en los pies son rápidamente superados por debilidad muscular. Este suele comenzar en las extremidades inferiores y ascender en unos días a las extremidades superiores y la musculatura facial, bulbar y respiratoria. Las características neuropáticas autónomas incluyen presión arterial lábil, arritmias cardíacas y disfunción de la vejiga y el intestino. Algunas formas del síndrome no son predominantemente motoras, incluido el síndrome de Miller Fisher (oftalmoplejía, ataxia, arreflexia), neuropatías puramente sensoriales y autónomas puras. (36)

La mayoría de los casos de SGB relacionado con COVID-19 ocurrieron en la etapa temprana, en pacientes que presentaban solo síntomas respiratorios menores al inicio del SGB. También se ha reportado un caso donde un paciente no presentaba síntomas respiratorios, solo pérdida del olfato y del gusto antes del SGB. (33) El SGB se ha observado después de la aparición de COVID-19 en algunos pacientes que presentaban debilidad y parestesia de las extremidades inferiores, así como diplejía facial y ataxia. (37) Assini *et al* reportaron dos casos de polirradicoloneuritis relacionados con COVID-19, el primero con superposición de SGB/Miller Fisher (MF), el segundo con neuropatía axonal sensitiva motora aguda (AMSAN) con deterioro vegetativo masivo, considerándose ambos como variantes de SGB, el primero en superposición con Miller Fisher y el segundo en asociación con neuropatía autónoma grave. (38)

El neurotropismo del SARS-CoV-2 puede proporcionar una explicación para la disautonomía de COVID-19. La infección del neuroepitelio olfatorio proporciona acceso directo a varios centros reguladores del cerebro viajando primero a través de las dendritas nasales, el bulbo olfatorio (transporte axonal retrógrado) a través de la lámina cribosa y la transferencia a la amígdala, el hipotálamo, el córtex límbico y prefrontal. corteza piriforme y tronco encefálico: un centro primario para la regulación autonómica cardiovascular y pulmonar.(39)

Hay varios mecanismos fisiopatológicos post-COVID que pueden estar asociados, que no son mutuamente excluyentes. (40)El desacondicionamiento puede ser parte de un círculo vicioso que involucra bajo volumen sistólico, altas salidas de SNS, intolerancia al ejercicio y fatiga. En segundo lugar, el SARS-CoV-2 podría infectar y destruir las neuronas del SNS posganglionares extracardíacas, aumentando secundariamente el flujo de salida del SNS cardíaco de una manera análoga a los POTS neuropáticos. En tercer lugar, el SARS-CoV-2 podría invadir el tronco encefálico y alterar las funciones de los centros medulares, dando como resultado un aumento de los flujos de salida simpáticos centrales. El cuarto es la autoinmunidad, en respuesta a una infección viral, las respuestas inmunitarias dirigidas al virus se regulan de una manera compleja y dinámica, equilibrando el ataque al virus frente al ataque a las propias células del huésped. (40)

## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad COVID-19 fue declarada como emergencia de salud pública por la OMS a finales de enero del 2020. Esta pandemia está teniendo impacto en todos los sistemas de salud a nivel mundial y en México. A nivel mundial esta enfermedad se ha reportado en un poco más de 20 millones de personas. En México la cifra de pacientes confirmados se incrementa cada día. En la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte en el tercer trimestre del 2020 se han atendido 50 pacientes recuperados de COVID – 19.

La variabilidad de la presentación clínica hace que se presenten diferentes secuelas en los pacientes, las cuales disminuyen la calidad de vida y la funcionalidad posterior a padecer la enfermedad. Se han documentado diferentes afecciones neurológicas y musculoesqueléticas, entre las que podemos mencionar: polineuropatía, miopatía, arritmias, miocarditis severa, lesiones de plexo braquial, neuropatías por atrapamiento, entre otras. También se ha reportado depresión y ansiedad. Estas alteraciones se expresan en el paciente recuperado de COVID - 19 como limitaciones en la realización de las actividades de la vida diaria, restricción en su participación familiar, social, e incluso laboral.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y rehabilitación Norte?

## **VII. JUSTIFICACIÓN**

La neuropatía autonómica cardiovascular es una patología subdiagnosticada que a largo plazo puede incrementar la morbimortalidad en quienes la presentan. Al realizar las pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares se espera realizar una detección temprana, que con un adecuado manejo ayude a disminuir la morbimortalidad en estos pacientes.

Aún se siguen estudiando las secuelas que los pacientes presentan posterior a la infección. Se ha documentado el neurotropismo y cardiotropismo del SARS-CoV 2. Se conoce el antecedente de que 50% de los pacientes recuperados de SARS presentó disfunción autonómica posterior a su recuperación.

## **VIII. OBJETIVOS**

### **a. Objetivo General**

Determinar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y rehabilitación Norte

### **b. Objetivos Específicos:**

- Identificar las características demográficas de los pacientes que solicitan rehabilitación posterior a la enfermedad por COVID-19.
- Analizar la proporción de pacientes post COVID-19 con alteraciones en las pruebas autonómicas cardiovasculares
- Comparar los cambios en las pruebas autonómicas cardiovasculares anormales en un seguimiento a 3 y 6 meses

## **IX. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN**

La prevalencia de la neuropatía autonómica cardiovascular será de al menos 50% en los pacientes post COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte.

## **X. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **a. Diseño**

- Por su propósito: clínico
- Por la direccionalidad: ambilectivo
- Por el número de veces en que es medida la variable dependiente: longitudinal
- Por el control sobre la maniobra: observacional

### **b. Sitio**

Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte, Ciudad de México.

### **c. Periodo**

Agosto 2020 – Agosto 2021

### **d. Material**

#### **i. Criterios de Selección**

- Inclusión:
  - Pacientes mayores de 18 años atendidos en la Unidad de Medicina Física y rehabilitación Norte que hayan padecido COVID-19, confirmado con prueba de PCR positiva que acepten participar en el estudio.
- No inclusión:
  - Trastornos neurológicos y/o psiquiátricos que impidan el seguimiento de órdenes
  - Pacientes que cuenten con diagnóstico previo de Insuficiencia cardiaca congestiva, Síndrome coronario agudo, Esclerosis múltiple, Parkinson y/o Diabetes mellitus
  - Pacientes que presenten enfermedades cardiovasculares diagnosticadas previamente que obliguen al uso de betabloqueadores
  - Pacientes portadores de marcapasos
- Eliminación:
  - Pacientes que no se presenten a las citas programadas para la exploración física y realización de estudios o que debido a las condiciones clínicas del paciente este no pueda realizar las pruebas de reflejos autonómicos cardíacos

## **e. Métodos**

### **i. Técnica de Muestreo**

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos

### **ii. Cálculo del Tamaño de Muestra**

Se utilizó la fórmula para estimar una proporción, toman en cuenta los datos proporcionados por Lo et al, tomando en cuenta una población infinita, con un nivel de confianza de 95%, una precisión del 10%, así como un porcentaje de pérdidas del 15%, dado un total de 113 pacientes

### **iii. Método de Recolección de Datos**

Se reclutó a los pacientes mayores de 18 años atendidos en la Unidad de Medicina Física y rehabilitación Norte que padecieron COVID-19, confirmado con prueba de PCR positiva que aceptaron participar en el estudio, previa firma de consentimiento informado.

Se realizó su historia clínica y exploración física general, de la cual se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, antecedentes de enfermedades cronicodegenerativas, tiempo de evolución de COVID-19, la presencia de síntomas y signos clínicos neurológicos y/o cardiovasculares; signos vitales: Frecuencia cardiaca (FC) frecuencia respiratoria (FR), tensión arterial (TA), temperatura; y datos somatométricos: peso, talla e IMC.

Posteriormente se realizaron las pruebas de reflejos autonómicos cardíacos, para lo cual en un consultorio se solicitó al paciente retirar su ropa de la porción superior del cuerpo y colocarse una bata clínica.

Se llevó a cabo la medición del intervalo R-R, con las siguientes especificaciones técnicas:

- Filtro alto 2Khz
- Filtro bajo 10Hz
- Ganancia 100 $\mu$ V
- Barrido 500ms, excepto para la prueba de hipotensión ortostática en la cual es barrido fue de 5seg
- Intervalo de adquisición será de 5seg

Los sitios óptimos para la colocación de los electrodos son aquéllos donde el movimiento no altere los resultados por la presencia de interferencia o bien que

sean mínimos durante las maniobras autonómicas, por lo que los electrodos desechables fueron colocados de la siguiente manera:

- Electrodo Activo: Sobre la línea media axilar a nivel del 5to espacio intercostal
- Electrodo de Referencia: En la región dorsal, en la punta de la escapula sobre el Angulo inferior de la misma.
- Electrodo de Tierra: en la región dorsal supraescapular sobre la fosa del supraespinoso

Se le invitó al paciente a tomar asiento en una silla frente a la pantalla del equipo de electromiografía y se procedió a realizar la medición de la frecuencia cardiaca de reposo durante 1 minuto. Se midió el intervalo R-R al ejecutar las siguientes pruebas:

**6 respiraciones.** Estando el paciente sentado frente al monitor se le solicitó realizar 6 respiraciones profundas, guiado con un metrónomo digital con ciclos de 10 segundos, 5 para la inspiración y 5 para la espiración. Dando al termino 2 minutos de reposo. Se calculó la FCmax durante la inspiración y la FCmin durante la espiración.

$$FC_{max} - FC_{min} \leq 10 \text{ lpm} = \text{positiva}$$

$$FC_{max} - FC_{min} > 10 \text{ lpm} = \text{negativa}$$

**Maniobra de Valsalva.** encontrándose en sedestación a los sujetos se les solicitó que realicen 3 ciclos soplando de forma continua y constante a una presión de 40 mmHg por 15 segundos, mediante una boquilla desechable conectada a un baumanómetro. Se calculó el intervalo RR más largo (RRmax) después del procedimiento, y el intervalo RR más corto (RRmin) durante el procedimiento, y obteniéndose la razón.

$$\frac{RR_{max}}{RR_{min}} < 1.2 = \text{positiva}$$

$$\frac{RR_{max}}{RR_{min}} \geq 1.2 = \text{negativa}$$

**Respuesta de FC con cambio postural.** Se le solicitó ponerse en posición decúbito supino en una camilla por 5 minutos y después realizar un cambio rápido a la bipedestación, una vez en bipedestación se registró su FC durante 1 minuto. En sujetos sanos, durante el cambio postural, se produce un rápido aumento característico de la frecuencia cardíaca, que es máximo alrededor del latido 15

después de estar en bipedestación, y posteriormente se produce una bradicardia relativa máxima alrededor del latido 30. Valorándose de la siguiente manera

$$\frac{RR \text{ latido } 30}{RR \text{ latido } 15} < 1.03 = \textit{positiva}$$

$$\frac{RR \text{ latido } 30}{RR \text{ latido } 15} \geq 1.03 = \textit{negativa}$$

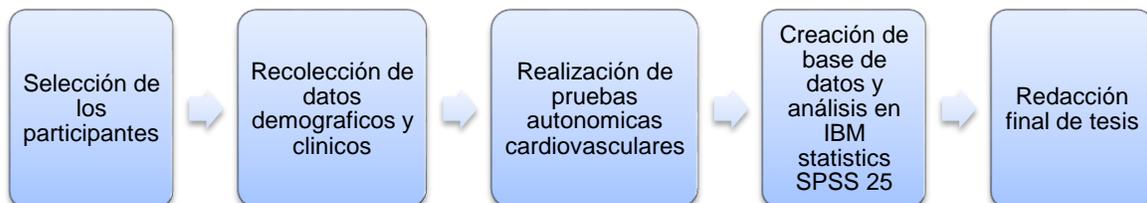
**Hipotensión ortostática.** La prueba se realizó midiendo la presión arterial del paciente con un baumanómetro digital mientras está acostado y nuevamente cuando se pone de pie al minuto 1, 3 y 5. Al estar de pie, la acumulación de sangre en las piernas provoca una caída de la presión arterial, que normalmente se corrige rápidamente mediante vasoconstricción periférica. En pacientes con daño autonómico, la presión arterial desciende al estar de pie y permanece más baja que en la posición acostada. Esta prueba simple da un resultado anormal solo con daño simpático periférico severo. La caída postural de la presión arterial se toma como la diferencia entre la presión arterial sistólica en reposo y la presión arterial sistólica en pie.

$$TAS_{\max} - TAS_{\min} \geq 10 \text{ mmHg} = \textit{positiva}$$

$$TAS_{\max} - TAS_{\min} < 10 \text{ mmHg} = \textit{negativa}$$

A los pacientes con resultado anormal en alguna de las pruebas se les repetirá a los 3 y 6 meses.

#### iv. Modelo Conceptual



### v. Descripción de Variables

VARIABLE DEPENDIENTE					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades de medición	de
Alteración autonómica cardiovascular	Alteración en el mecanismo de regulación o función inapropiada del sistema nervioso autónomo	Una o más de las siguientes pruebas alteradas: -Respiraciones profundas -Maniobra de Valsalva -Respuesta de FC al cambio postural -Hipotensión ortostática	Cualitativa	-Neuropatía autonómica -Disfunción autonómica -Normal	-

VARIABLE INDEPENDIENTE					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades de medición	de
COVID-19	Enfermedad respiratoria aguda causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2)	Infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo o negativo	o

COVARIABLES DEMOGRAFICAS					
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidades de medición	de
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Tiempo cronológico de vida cumplido al momento del estudio	Cuantitativa discreta	Años	
Sexo	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino	Sexo referido en la historia clínica	Cualitativa Nominal Dicotómica	Femenino Masculino	

<b>COVARIABLES CLINICAS</b>					
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidades de medición</b>	<b>de</b>
Síntomas neurológicos	Alteración neurológica del organismo	Presencia de mareo, cefalea, debilidad o parálisis	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presentes Ausentes	
Síntomas cardiovasculares	Alteración cardiovascular del organismo	Presencia de taquicardia en reposo, intolerancia al ejercicio, hipotensión ortostática, mareo, síncope	Cualitativa Nominal Dicotómica	Presentes Ausentes	

<b>VARIABLES CONFUSORAS</b>					
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Unidades de medición</b>	<b>de</b>
Tiempo de evolución de COVID-19	Tiempo que ha padecido COVID-19 una persona	Tiempo cronológico desde que se confirmó diagnóstico de COVID-19	Cuantitativa discreta	<3 meses 3-6 meses >6 meses	
Clasificación clínica de COVID-19	Nivel de gravedad de la infección por SARS Cov 2 de acuerdo a la presentación clínica	Severidad de las características clínicas de COVID 19	Cualitativa Nominal	Leve Moderado Grave Critico	

#### vi. Recursos Humanos

- Dra Erika Antonia Torres Carranza. Médico especialista en Rehabilitación. Alta especialidad en Electromiografía y potenciales evocados en rehabilitación. Maestría en administración de hospitales y salud pública. Doctorado en alta dirección. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación, "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula. 99387587. Correo electrónico tany1701@hotmail.com

- Dra. Hermelinda Hernández Amaro. Médico especialista en Rehabilitación, Coordinador Clínico en Educación e Investigación en Salud Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación, "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula. 99152364. Tel 57473500 ext. 25820. hermelinda.hernandez@imss.gob.mx
- Dra Gloria Hernández Torres. Médico especialista en Rehabilitación. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación, "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula. 9052755. Correo electrónico: lolaht42@yahoo.com.mx
- Dra. Clara Lilia Varela Tapia. Médico especialista en rehabilitación. Alta especialidad en rehabilitación cardiaca. "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula. 9984259. Correo electrónico: vclaralilia@yahoo.com.mx
- Dr. Daniel Martínez Barro. Médico Cirujano y Partero. Médico especialista en Medicina de Rehabilitación. Hospital General Regional (HGR) No. 6 "Ignacio García Téllez", Tamaulipas, Ciudad Madero. Matrícula 98354899. Tel. 57473500 ext. 25820. danielll.777@hotmail.com
- Tesista Dra. Berenice García Salinas. Médico cirujano. Residente de rehabilitación de 2º año. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula 98356963. Tel. 57473500 ext. 25820. berenice.garcia.sa@gmail.com

#### **vii. Recursos Materiales**

- Consultorio
- Electromiografo marca Natus modelo Nicolet Viking Quest (Anexo 3. Ficha técnica), Software Viking versión 2012
- Baumanometro Welch Allyn modelo 74CT o 74227
- Baumanometro CheckAteck con boquilla desechable
- Bolígrafos
- Hojas blancas
- Computadora
- Software de base de datos
- Batas
- Electrodo autoadheribles

## **XI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se vaciaron los datos en el software IBM Statistics SPSS 25 para el análisis de datos. Se realizó estadística descriptiva, las variables cualitativas se resumen en frecuencias absolutas y relativas, las variables cuantitativas se resumen en medidas de tendencia central y dispersión utilizándose media y desviación estándar.

## **XII. 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, ya se utilizarán procedimientos de exámenes comunes: realización de historia clínica, exploración física y las pruebas de reflejos autonómicos cardíacos

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

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

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

### XIII. FACTIBILIDAD

La Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Norte es centro de referencia para rehabilitación de unidades de primer, segundo y tercer nivel de delegaciones del norte del Estado de México y Ciudad de México, por lo que suma un poco más de 1.5 millones de derechohabientes, y es un centro de referencia para los pacientes recuperados de COVID-19 con secuelas.

Se cuenta con el equipo especializado necesario para atender a este tipo de paciente y realizar este protocolo de investigación, conformado por especialistas en rehabilitación con alta especialidad en rehabilitación cardiovascular, electrodiagnóstico, residentes, terapeutas y enfermería, que son personal altamente calificado.

Al realizarse en una unidad de rehabilitación con servicio de rehabilitación cardiaca, se cuentan con los recursos físicos, y materiales para poder realizar el estudio. Se cuenta con el equipo de neurofisiología para realizar las pruebas, programándose las citas para las mismas de forma que no afecte a la disponibilidad del servicio para atender a los derechohabientes de la Unidad De Medicina Física y Rehabilitación Norte. Se cuenta con computadora personal para la captura de los datos obtenidos.

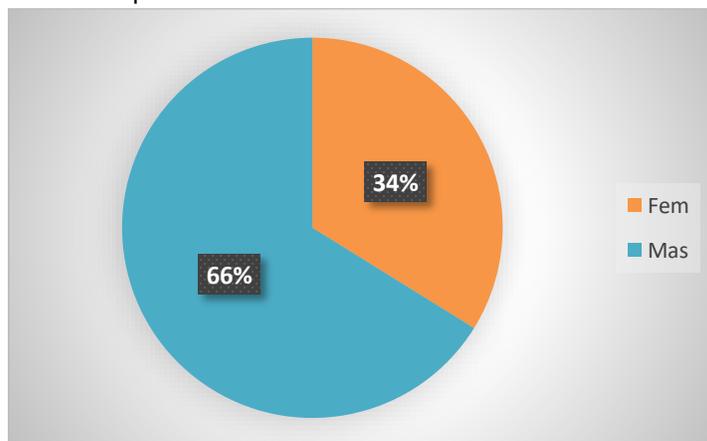
### XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	AGO 2020	SEPT 2020	OCT 2020	NOV 2020	DIC 2020	ENE 2021	FEB 2021	MAR 2021	ABR 2021	MAY 2021	JUN 2021	JUL 2022	AGO 2022	FEB 2023
Estado del arte	■													
Diseño del protocolo	■	■												
Comité local	■	■	■											
Maniobras			■	■	■	■	■	■	■	■				
Recolección de datos			■	■	■	■	■	■	■	■	■			
Análisis de resultados										■	■	■		
Redacción manuscrito										■	■	■	■	
Tramites de titulación													■	■
Fecha probable de titulación														■

## XV. RESULTADOS

Se valoraron 130 pacientes que acudieron a la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte, recuperados de COVID 19, siendo la mayoría del sexo masculino (**Grafico 1**).

**Grafico 1.** Distribución por sexo de pacientes recuperados de COVID 19 a quienes se le realizó las pruebas autonómicas cardiovasculares



Fuente: HRD-BGS-2020

La edad promedio de los pacientes valorados fue de  $44.7 \pm 9.8$  años, el resto de las características sociodemográficas y clínicas se describen en la **Tabla 2**.

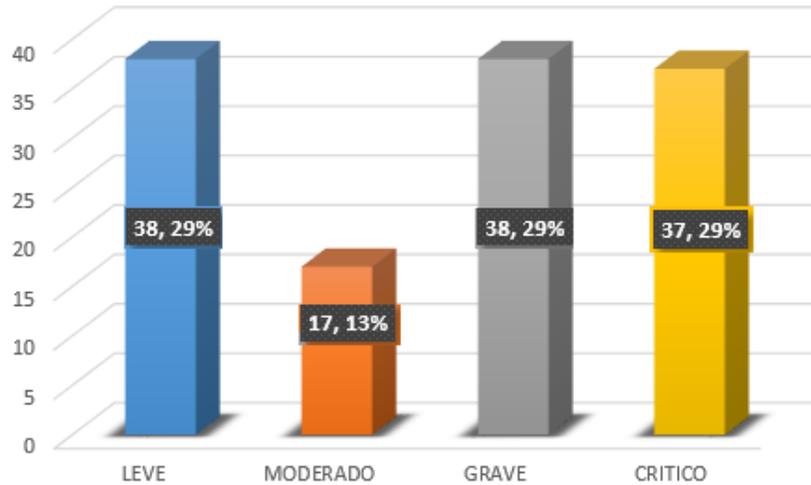
**Tabla 2.** Características sociodemográficas y clínicas de pacientes recuperados de COVID 19 a quienes se le realizó las pruebas autonómicas cardiovasculares

Variables	Pacientes recuperados de COVID (n=130)
Rango de edad, n(%)	
20-30	8 (6.2)
31-40	39 (30)
41-50	46 (35.3)
51-60	29 (22.3)
>60	8 (6.2)
Sexo, masculino, n(%)	86 (66.2)
Peso, kilogramos, $\pm$ DE	$81.8 \pm 20.9$
Talla, metros, $\pm$ DE	$1.7 \pm 0.1$
IMC, Kg/m <sup>2</sup> , $\pm$ DE	$29.5 \pm 6.3$
FC, lpm, $\pm$ DE	$82.9 \pm 13.5$
Temperatura, °C, $\pm$ DE	$36.8 \pm 0.4$
Tiempo de evolución, meses, $\pm$ DE	$3.2 \pm 1.8$

\*IMC: Índice de Masa Corporal; Kg: kilogramo; m: metro; FC: frecuencia cardiaca; lpm: latidos por minuto; DE. Desviación estándar. Fuente: HRD-BGS-2020

En el **Grafico 2** se describe la frecuencia de la presentación clínica de COVID 19 en los pacientes valorados.

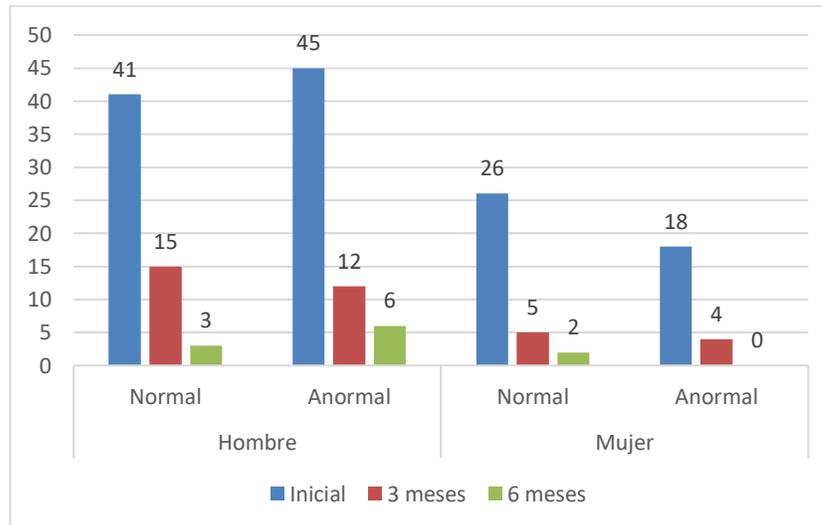
**Grafico 2.** Frecuencia de la presentación clínica de acuerdo a su gravedad.



Fuente: HRD-BGS-2020

Las PACV se realizaron de manera inicial, a los 3 y 6 meses, observándose una mayor afectación en el sexo masculino (**Grafico 3**).

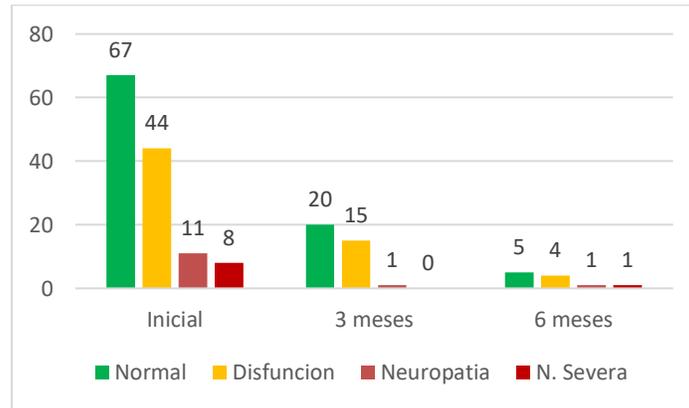
**Grafico 3.** Resultado de PACV por sexo, de manera inicial, 3 y 6 meses. \*PACV. Prueba autonómica cardiovascular



Fuente: HRD-BGS-2020

En los pacientes evaluados el 48.5% presentó una PACV inicial anormal de los cuales el 33.8% presenta disfunción autonómica, 14.6% con neuropatía autonómica. Se observa una mejoría a los 3 y 6 meses (**Grafica 4**).

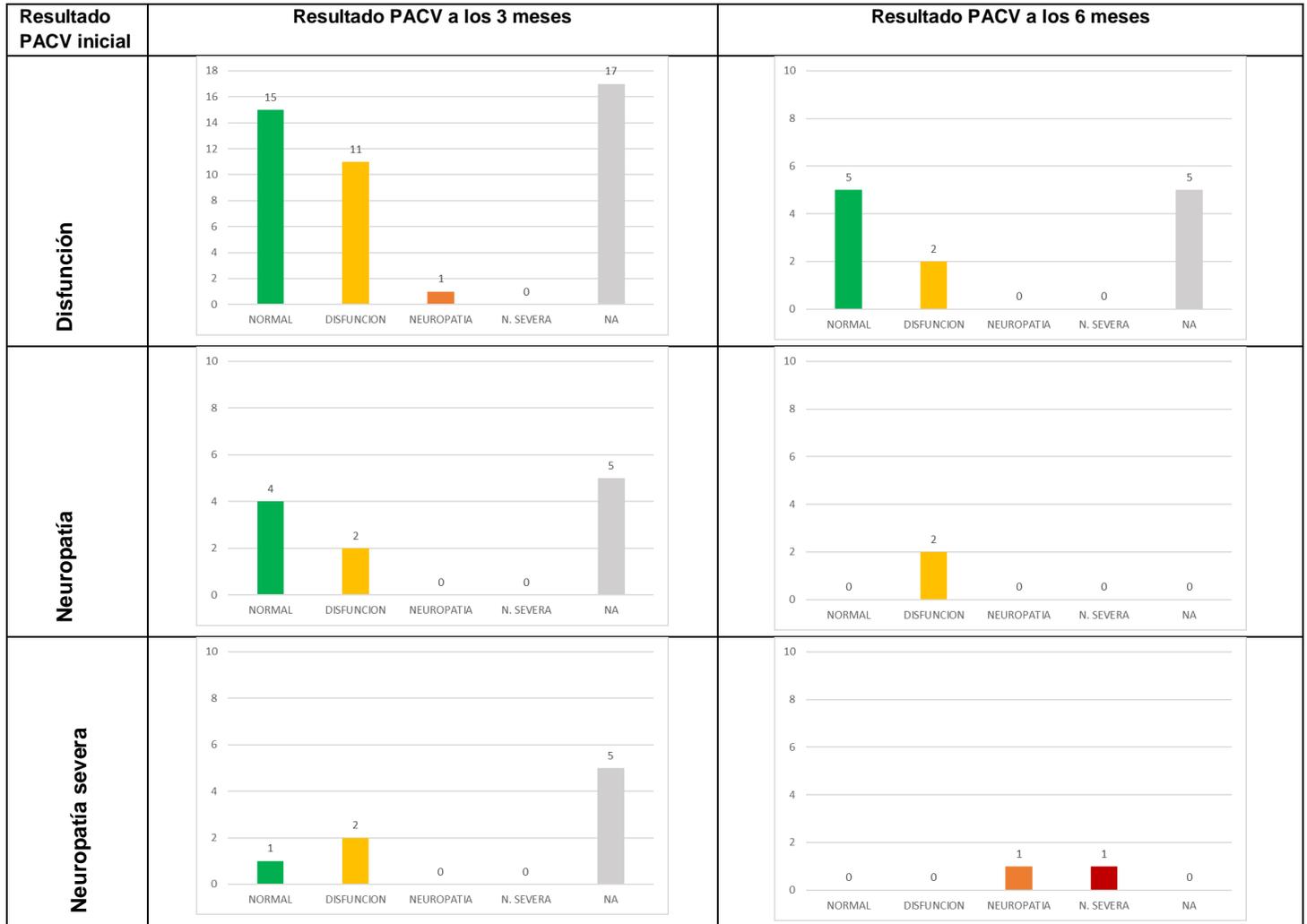
**Grafico 4.** Frecuencia de alteración autonómica de manera inicial, 3 y 6 meses



Fuente: HRD-BGS-2020

En el **Grafico 5** se describe la evolución de la alteración autonómica a los 3 y 6 meses de los pacientes con resultado de PACV inicial anormal.

**Grafico 5.** Evolución de la alteración autonómica cardiovascular a los 3 y 6 meses de acuerdo a la alteración autonómica en la prueba inicial. \*NA: no acudió a valoración.



Fuente: HRD-BGS-2020

De acuerdo al grado de alteración autonómica presentada en la evaluación inicial las pruebas que con mayor frecuencia se encontraron alteradas fueron: la prueba de respuesta de FC con cambio postural seguida de la prueba de hipotensión ortostática en disfunción autonómica; la prueba de Valsalva y la prueba de respuesta de FC con cambio postural en neuropatía autonómica; y las pruebas de hipotensión ortostática seguida de la prueba de respuesta de FC con cambio postural en aquellos con neuropatía severa (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Frecuencia de las pruebas autonómicas cardiovasculares positivas en relación a la alteración autonómica cardiovascular, de manera inicial, 3 y 6 meses.

	Disfunción			Neuropatía			Neuropatía Severa		
	Inicial n=44(%)	3 meses n=15 (%)	6 meses n=4(%)	Inicial n=24(%)	3 meses n=2(%)	6 meses n=2(%)	Inicial n=16(%)	3 meses n=0	6 meses n=2(%)
<b>Prueba de 6 Respiraciones n, (%)</b>	1(2.3)	1(6.7)	1 (25)	3(12.5)	0(0)	0(0)	1(6.3)	0	0(0)
<b>Prueba de Valsalva n, (%)</b>	6(13.6)	3(20)	1 (25)	10(41.7)	1(50)	1(50)	0(0)	0	0(0)
<b>Prueba de Respuesta de FC con cambio postural n, (%)</b>	28(63.6)	6(40)	1(25)	10(41.7)	1(50)	1(50)	7(43.7)	0	1(50)
<b>Prueba de Hipotensión ortostática n, (%)</b>	9(20.5)	5(33.3)	1(25)	1(4.1)	0(0)	0(0)	8(50)	0	1(50)

Fuente: HRD-BGS-2020

Los parámetros que evalúa cada una de las pruebas autonómicas cardiovasculares se describen en la **Tabla 4.**

**Tabla 4.** Parámetros que evalúa cada una de las pruebas autonómicas cardiovasculares

Pruebas autonómicas cardiovascular	Pacientes recuperados de COVID
Pruebas autonómicas cardiovasculares iniciales	n=130
Prueba de 6 Respiraciones, lpm ± DE	24.4 ± 14.2
Prueba de Valsalva, ms ± DE	1.5 ± 0.5
Prueba de Respuesta Postural de la FC, ms ± DE	1.1 ± 0.1
Prueba de Hipotensión ortostática, mmHg ± DE	.26 ± 10.5
Pruebas autonómicas cardiovasculares a los 3 meses	n=36
Prueba de 6 Respiraciones, lpm ± DE	24.5 ± 12.2
Prueba de Valsalva, ms ± DE	1.5 ± 0.4
Prueba de Respuesta Postural de la FC, ms ± DE	1.1 ± 0.2
Prueba de Hipotensión ortostática, mmHg ± DE	-3.9 ± 8.1
Pruebas autonómicas cardiovasculares a los 6 meses	n=11
Prueba de 6 Respiraciones, lpm ± DE	27.8 ± 14.8
Prueba de Valsalva, ms ± DE	1.4 ± 0.3
Prueba de Respuesta Postural de la FC, ms ± DE	1.1 ± 0.1
Prueba de Hipotensión ortostática, mmHg ± DE	-7.91 ± 6.4

\* lpm. latidos por minuto; ms. milisegundos; FC. frecuencia cardiaca; mmHg. Milímetros de mercurio; DE. Desviación estándar. Fuente: HRD-BGS-2020

En las PACV de acuerdo al grado de severidad de COVID se observa lo siguiente: en aquellos que cursaron con COVID leve y moderado presentaron una PACV inicial anormal en el 47.3% y 53% respectivamente, sin embargo, a los 6 meses no hubo presencia de PACV anormales. En los que cursaron con COVID grave el 44.7% presentó una PACV inicial anormal y el 40% a los 6 meses, y aquellos con COVID crítico el 51.3% presentó una PACV inicial anormal y no se observa mejoría en el lapso de 3 a 6 meses (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Frecuencia de alteración autonómica en relación a la gravedad de COVID, de manera inicial, 3 y 6 meses.

	Leve			Moderado			Grave			Crítico		
	Inicial n=38(%)	3 meses n=11(%)	6 meses n=1(%)	Inicial n=17(%)	3 meses n=5(%)	6 meses n=1(%)	Inicial n=38(%)	3 meses n=11(%)	6 meses n=5(%)	Inicial n=37(%)	3 meses n=9(%)	6 meses n=4(%)
<b>Normal</b>	20(52.6)	8(72.7)	1(100)	8(47)	3(60)	1(100)	21(55.3)	5(45.5)	3(60)	18(48.7)	4(44.4)	0
<b>Disfunción</b>	14(36.8)	2(18.2)	0	6(35.3)	2(40)	0	13(34.2)	6(54.5)	2(40)	11(29.7)	5(55.6)	2(50)
<b>Neuropatía</b>	2(5.3)	1(9.1)	0	2(11.8)	0	0	4(10.5)	0	0	3(8.1)	0	1(25)
<b>Neuropatía severa</b>	2(5.3)	0	0	1(5.9)	0	0	0	0	0	5(13.5)	0	1(25)

Fuente: HRD-BGS-2020

## XVI. DISCUSIÓN

La enfermedad COVID-19 fue declarada como emergencia de salud pública por la OMS a finales de enero del 2020. A nivel mundial esta enfermedad se ha reportado en un poco más de 20 millones de personas. Se han postulado varios mecanismos por los cuales el SARS-CoV2 provoca síntomas de origen neurológico y cardiovascular, la explicación del daño al sistema nervioso autónomo puede no deberse a una causa concreta y los mecanismos no son mutuamente excluyentes. El predominio del sistema nervioso simpático en respuesta al reposo prolongado y desacondicionamiento físico explicaría uno de ellos, así como la afectación del SARS-CoV2 a neuronas postganglionares del sistema nervioso simpático, y la invasión del virus a los centros cardiorreguladores resultando en un incremento de la expresión del sistema nervioso simpático(40). La sobreexpresión de aferencias del sistema nervioso simpático desencadenan un estado proarrítmico a nivel de los ventrículos, la respuesta cardíaca a la hipoxemia provoca un estatus de taquicardia compensatoria aunado a un reflejo vagal inflamatorio provocado por la tormenta de citosinas llevan a la disfunción del sistema nervioso autónomo en los pacientes portadores de COVID 19 (41,42) Se ha documentado el gran neurotropismo y cardiotropismo. del SARS-CoV 2, así como el antecedente de que 50% de los pacientes recuperados de SARS presentó disfunción autonómica posterior a su recuperación(34), debido a las similitudes entre ambas enfermedades el objetivo del presente estudio fue determinar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID 19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y rehabilitación Norte.

La mayoría de los pacientes valorados fueron del sexo masculino en 66.2%, con una edad promedio de  $44.7 \pm 9.8$  años, y un IMC  $29.5 \pm 6.3$  Kg/m<sup>2</sup>, se han reportado datos similares por Rass(44) habiendo estudiado a una población total de 135 pacientes observándose 61% del sexo masculino, con un IMC promedio de

26 Kg/m<sup>2</sup> y requiriendo el 31% atención en UCI; en cuanto a la presentación clínica de COVID 19 el 29% tuvieron un cuadro leve, 13% moderado, 29% grave y 29% crítico, el 20% de los pacientes valorados requirió atención en unidades de cuidados intensivos (UCI), Pan(45) reporta al 38% de su población con una presentación clínica leve y el 62% severa. En contraste, en los estudios realizados por varios autores(45–47) se ha reportado una mayor población del sexo femenino en 68-81.8% y una edad promedio mayor 46-56.2 años. De acuerdo a los resultados observados se ha encontrado que factores como el sexo femenino, la obesidad y la atención en la unidad de cuidados intensivos no son factores determinantes para la presencia de neuropatía autonómica cardiovascular, sin embargo, si son poblaciones con mayor riesgo para el desarrollo de la misma.

Se realizaron 4 pruebas de la batería de Ewing para la valoración autonómica cardiovascular, en la evaluación inicial de las PACV se detectó una alteración autonómica cardiovascular en el 48.5% presentándose en el 33.8% como disfunción autonómica, en 8.4% como neuropatía autonómica y en 6.1% como neuropatía autonómica severa, Johansson et al(48), y Goldstein et al(40), han estudiado la presencia de síndrome de taquicardia postural post COVID 19, realizando la prueba de variabilidad de FC; Townsend et al(49) realizaron la batería de Ewing estudiando la asociación entre la disfunción autonómica y la fatiga; Milovanovic et al(50) estudiaron a 75 pacientes, 40 hombres y 35 mujeres, dividiéndose en 2 grupos, de acuerdo a si cursaron con COVID grave o leve; a los cuales se les realizó 4 pruebas de la batería de Ewing, reportándose neuropatía autonómica en 61.33% de los pacientes, siendo el 51.5% y 76.7% de los que cursaron con una enfermedad grave y leve respectivamente; Lo et al (34) en su estudio reportaron la presencia de disfunción autonómica (parasimpática y simpática) en el 50% de pacientes con SARS recuperados, teniendo una mayor incidencia que la neuropatía autonómica idiopática posviral, hallazgos que son congruentes con nuestros resultados. En el presente estudio se clasificó a los pacientes en disfunción autonómica y neuropatía autonómica de acuerdo a los criterios del panel de consenso en Toronto (28), sin embargo, en la literatura revisada se ha determinado la presencia de disfunción autonómica con la variación de la frecuencia cardíaca y la hipotensión ortostática, sin hacer distinción en la gravedad de la alteración autonómica; en contraste con los resultados obtenidos por Milovanovic et al en presente estudio solo el 14.61% presentó neuropatía autonómica, sin embargo, se detectó la presencia de disfunción autonómica desde pacientes con cuadros leves hasta pacientes con COVID-19 crítico, lo cual muestra que la disfunción puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad.

Las PACV se repitieron a los 3 y 6 meses, encontrándose que el compromiso autonómico cardiovascular persistió en 25.4% y 9.5% respectivamente; Pan (45) realizó una evolución en 2 ocasiones, la inicial en una media de 8.5 días posterior al alta y con un promedio de 7 días entre ambos registros, sin embargo, no se realizó el análisis entre temporalidad y gravedad de la alteración autonómica. No se han descrito estudios en que hayan dado un seguimiento a pacientes postCOVID-19 mediante la batería de pruebas autonómicas de Ewing. Tomándose en cuenta que el tiempo de evolución promedio a partir de que se detectó COVID-19 mediante prueba PCR se observó que en el 9.5% de pacientes recuperados de COVID-19 que presentan un compromiso autonómico cardiovascular este puede persistir 10 meses o más, y en mayor frecuencia en la población masculina (6.9%) a los 6 meses, por otro lado se observa una evolución significativa hacia la mejoría posterior del diagnóstico de COVID-19 en aquellos que presentaron una alteración correspondiente a disfunción autonómica, en la cual el 34.1% mejoró al presentar una PACV normal a los 3 meses y 11.4% a los 6 meses y neuropatía autonómica no severa en la que el 36.4% mejoró al presentar una PACV normal y 18.2% evoluciono a disfunción autonómica a los 3 meses.

### **Limitantes y perspectivas**

La técnica y las pruebas usadas fueron validadas en la población mexicana por Gutierrez et al en 2012 (24), al no ser pruebas invasivas y que requieren material disponible son pruebas reproducibles, sin embargo, se requiere de personal entrenado y con experiencia para tener resultados confiables. No se han reportado estudios similares en población mexicana por lo cual este estudio aporta información en cuanto a características demográficas-clínicas en pacientes con afección autonómica post COVID 19. La función autonómica cardiovascular en pacientes post COVID 19 se debe seguir estudiando para observar y evaluar su comportamiento a largo plazo en otras poblaciones, así como su relación con la presencia de otras secuelas, y poder establecer un manejo oportuno multidisciplinario que impacte de manera positiva en la calidad de vida de estos pacientes. Por lo que se sugiere que en los protocolos de valoración de pacientes post COVID-19 se incluyan las pruebas autonómicas cardiovasculares.

## **XVII. CONCLUSIONES**

No se corrobora hipótesis por encontrarse una prevalencia de 48.5% de alteración autonómica en los pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte durante el periodo agosto 2020-2021, presentándose 33.8% como disfunción autonómica y 14.7% como neuropatía autonómica. A los 3 y 6 meses la alteración autonómica cardiovascular persistió en 25.4% y 9.5% respectivamente. En el 9.5% de pacientes recuperados de COVID-19 que presentan un compromiso autonómico cardiovascular este puede persistir 10 meses o más. De la batería de pruebas de Ewing, las pruebas alteradas con mayor frecuencia fueron la prueba de respuesta de FC con cambio postural, la prueba de hipotensión ortostática y la prueba de Valsalva.

## XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, *et al.* World Health Organization declares Global Emergency: A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71–6.
2. Tesini B. Coronavirus y síndromes respiratorios agudos (COVID-19, MERS y SARS) [Internet]. *Manuales MSD, Merck.* 2020. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/virus-respiratorios/coronavirus-y-sindromes-respiratorios-agudos-COVID-19,-mers-y-sars>
3. Coronavirus: Novel Coronavirus (COVID-19) infection [Internet]. Elsevier Clinical. 2020. Disponible en: <https://COVID-19.elsevier.health/es/clinical-key/COVID-19>
4. Aragón-Nogales R, Vargas-Almanza I, Miranda-Novales MG. COVID-19 por SARS-CoV-2: la nueva emergencia de salud. *Rev Mex Pediatr* [Internet]. 2019;86(6):213–8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediatr/sp-2019/sp196a.pdf>
5. COVID-19 Map [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2020. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2020. Disponible en: <https://COVID19.who.int/>
7. CONACYT. COVID-19 Tablero México [Internet]. Gobierno de México. 2020. Disponible en: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
8. World Health Organization. Manejo clínico de la COVID-19. 2020.
9. Tang X, Wu C, Li X, Song Y, Yao X, Wu X, *et al.* On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *Natl Sci Rev.* 2020;(March):1–12.
10. Ministerio de Sanidad. Enfermedad por coronavirus. [Internet]. 2020. p. 1–72. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/ITCoronavirus.pdf>
11. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281–6.
12. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* (80- ). mayo de 2020;368(6490):473–4.
13. Organización Panamericana de la Salud. Definiciones de casos para la vigilancia COVID-19 - 7 de agosto de 2020 - OPS/OMS [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/coronavirus/brote-enfermedad-por-coronavirus-COVID-19/definiciones-casos-para-vigilancia>
14. Secretaria de salud. Guía básica para los sistemas prehospitalarios para COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: [https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/05/Guia\\_basica\\_sistemas\\_prehospitalarios\\_COVID19\\_2.pdf](https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2020/05/Guia_basica_sistemas_prehospitalarios_COVID19_2.pdf)
15. Vergara JP, Tolosa C. COVID 19: manifestaciones neurológicas. *Acta Neurológica Colomb* [Internet]. 2020;36:7–10. Disponible en: <https://doi.org/10.22379/24224022288>

16. 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;(March):1–15.
17. Neuropatía autonómica | NIDDK [Internet]. NIH. 18d. C. Disponible en: <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/prevenir-problemas/neuropatias-diabeticas/autonomica>
18. Ticse Aguirre R, Villena Chavez J, Pimentel Valdivia R. Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de un hospital general. *Rev Med Hered* [Internet]. julio de 2007;18(3):129–35. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2007000300003](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2007000300003)
19. Duque M, Díaz JC, Molina DI, Gómez E, Márquez G, López P, et al. Neuropatía autonómica diabética cardiovascular. *Rev Colomb Cardiol.* 2013;20(2):80–7.
20. Fisher V T. Neuropatía autonómica cardíaca en la Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017;10:419–34.
21. Diabetic autonomic neuropathy [Internet]. UpToDate. 2020. Disponible en: <https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/diabetic-autonomic-neuropathy>
22. Cano Nigenda V, Cano-Nigenda V, Nader-Kawachi JA, De La M, Andrade-Magdaleno L, González-De La Cruz G, et al. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. Vol. 23, *Rev Invest Med Sur Mex.* 2016.
23. Niño M, Ortiz C, Gómez C. Neuropatía autonómica cardiovascular en el paciente diabético. *MedUNAB.* 2010;10(3):201–11.
24. Frías ÁJG, Castillo M de la LM, Orozco JHJ. 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 cardíaca. *Rev Mex Med Fis Rehab* [Internet]. 2012;24(2):45–55. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/fisica/mf-2012/mf122e.pdf>
25. Uribe W, Baranchuk A, Botero F. Syncope: electrocardiogram and autonomic function tests. *Medwave.* 2016;16(Suppl4):e6816.
26. Cigna. Autonomic Nerve Function Testing [Internet]. 2020. Disponible en: [https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm\\_0506\\_coveragepositioncriteria\\_autonomic\\_nerve\\_function\\_testing.pdf](https://static.cigna.com/assets/chcp/pdf/coveragePolicies/medical/mm_0506_coveragepositioncriteria_autonomic_nerve_function_testing.pdf)
27. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy [Internet]. Vol. 285, *British Medical Journal.* BMJ Publishing Group; 1982. p. 916–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1500018/>
28. Aníbal J, Carabetti M. Neuropatía autonómica cardiovascular en diabetes. *Rev Urug Cardiol.* 2016;31(3):515–21.
29. Lozano T, Ena J. Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus. *Rev Clin Esp.* 2017;217(1):46–54.
30. Goldberger A, Stein P. Evaluation of heart rate variability [Internet].

- UpToDate. 2020. Disponible en: <https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/evaluation-of-heart-rate-variability>
31. Chacín Alvarez L. Neuropatía autonómica. *Diabetes Int.* 2009;1(1):23–32.
  32. Esteban Molina A, Mata Martínez M, Sánchez Chueca P, Carrillo López A, Sancho Val I, Sanjuan-Villarreal TA. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 infection. *Med Intensiva [Internet]*. 2020; Disponible en: <http://www.medintensiva.org/es-sindrome-guillain-barre-asociado-infeccion-por-avance-S0210569120301546>
  33. Verstrepen K, Baisier L, Cauwer H De. Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg [Internet]*. 2020;10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303437/>
  34. Lo YL, Leong HN, Hsu LY, Tan TT, Kurup A, Fook-Chong S, et al. Autonomic Dysfunction in Recovered Severe Acute Respiratory Syndrome Patients. *Can J Neurol Sci [Internet]*. 2005;32(2):264. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0317167100004108>
  35. Özdağ Acarli AN, Samanci B, Ekizoğlu E, Çakar A, Şirin NG, Gündüz T, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) from the point of view of neurologists: Observation of neurological findings and symptoms during the combat against a pandemic. *Noropsikiyatri Ars [Internet]*. 2020;57(2):154–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285636/>
  36. Ginsberg L. Acute and chronic neuropathies. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2020;1–7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.06.009>
  37. Gulati A, Pomeranz C, Qamar Z, Thomas S, Frisch D, George G, et al. A Comprehensive Review of Manifestations of Novel Coronaviruses in the Context of Deadly COVID-19 Global Pandemic. *Am J Med Sci [Internet]*. el 1 de julio de 2020;360(1):5–34. Disponible en: [/pmc/articles/PMC7212949/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7212949/)
  38. Assini A, Benedetti L, Silvia DM, Erika S, Sette M Del. Two different clinical manifestation of COVID-19 related Guillain-Barrè Syndrome highly responsive to intravenous immunoglobulins: two Italian cases. *Neurol Sci [Internet]*. 2020;8(1). Disponible en: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-30354/v1>
  39. Becker RC. Autonomic dysfunction in SARS-COV-2 infection acute and long-term implications COVID-19 editor's page series. *J Thromb Thrombolysis [Internet]*. 2021; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11239-021-02549-6>
  40. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. 2021;(January).
  41. Dani M, Dirksen AA, Taraborrelli BP, Torocastro BM, Panagopoulos D, E DRS, et al. Autonomic dysfunction in ' long COVID ': rationale , physiology and management strategies. 2021;21(1).
  42. Rio R Del, Marcus NJ, Inestrosa NC. Potential Role of Autonomic Dysfunction in COVID-19 Morbidity and Mortality. 2020;11(October):1–4.
  43. Leitzke M, Stefanovic D, Meyer J, Schimpf S, Schönknecht P. Autonomic balance determines the severity of COVID-19 courses. 2020;
  44. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mahlknecht P, et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3348–59.

45. Pan Y, Yu Z, Yuan Y, Han J, Wang Z, Chen H, et al. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Physiol.* 2021;12(May):1–10.
46. Desai AD, Boursiquot BC, Moore CJ, Gopinathannair R, Waase MP, Rubin GA, et al. Autonomic dysfunction post–acute COVID-19 infection. *Hear Case Reports* [Internet]. 2022;8(3):143–6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hrcr.2021.11.019>
47. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res* [Internet]. 2021;69(2):205–11. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>
48. Johansson M, Ståhlber M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B, et al. Long-Haul Post – COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. 2021;3(4):573–80.
49. Townsend L, Moloney D, Finucane C, Mccarthy K, Bergin C, Bannan C, et al. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. 2021;1–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247280>
50. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, Djokovic A, Krajnovic T, Jovanovic S, et al. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci.* 2021;15(June):1–14.

## XVI. ANEXOS

### Anexo 1. Instrumento de Recolección de Datos.

Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID 2019 atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte

**Datos personales**

Nombre completo: \_\_\_\_\_  
 NSS: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
 Teléfono: \_\_\_\_\_

**Antecedentes personales**

Diabetes mellitus tipo 2	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Observaciones:				
Hipertensión arterial	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Observaciones:				
Otro:	_____			

**Medidas antropométricas y signos vitales**

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_  
 TA : \_\_\_\_\_ FC: \_\_\_\_\_ FR: \_\_\_\_\_ Temp: \_\_\_\_\_

**COVID-19**

	Resultado	Fecha de realización
Prueba PCR	_____	_____
	_____	_____

**Síntomas neurológicos**

	Presente/ausente	Observaciones
Mareo	_____	_____
Cefalea	_____	_____
Debilidad o parálisis	_____	_____

**Síntomas cardiovasculares**

	Presente/ausente	Observaciones
Taquicardia/ palpitaciones	_____	_____
Intolerancia al ejercicio	_____	_____
Hipotensión ortostática	_____	_____
Mareo	_____	_____
Cefalea	_____	_____

**Pruebas de reflejos autonómicos cardíacos (PRAC) o pruebas de Ewing**

Prueba	Inicial		6 meses	
	Resultado	Interpretación	Resultado	Interpretación
<b>Función parasimpática</b> (respuesta de la frecuencia cardíaca)				
Inspiración y espiración profunda				
Maniobra de Valsalva				
Lying to standing test				
<b>Función simpática</b> (respuesta de la presión arterial)				
Lying to standing test				

*Normal*

*SI*

*NO*

*Disfunción autonómica cardiovascular*

*SI*

*NO*

*Neuropatía autonómica cardiovascular*

*SI*

*NO*

Clasificación

No severa

Severa

## Anexo 2. Consentimiento Informado

 <p><b>IMSS</b></p>	<p><b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL                  UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN                  Y POLITICAS DE SALUD                  COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b></p> <p><b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)</b></p>
<b>Nombre del estudio</b>	Se me comentó que el título del protocolo de investigación es "Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte"
<b>Lugar y fecha de realización del protocolo de investigación</b>	Se me informó que dicho protocolo se realizará en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", en el periodo de septiembre de 2020 – mayo 2021
<b>Patrocinador externo</b>	Se me comentó que no aplica, por no haber un patrocinador externo
<b>Lugar y fecha</b>	/ / 2020
<b>Número de registro institucional</b>	
<b>Justificación y objetivo del estudio</b>	Se me comentó que el objetivo es obtener datos para determinar la prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y rehabilitación Norte
<b>Procedimientos</b>	Se me informó que se me colocarán unos parches con los cuales registrarán la actividad de mi corazón, se me pedirá que realice unas respiraciones profundas y sople en una boquilla, y que realice unos cambios de posición.
<b>Posibles riesgos y molestias</b>	Se me informó que durante las pruebas de reflejos autonómicos cardiovasculares puedo presentar mareo, dolor de cabeza o palpitaciones que serán tolerables y transitorias
<b>Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio</b>	Se me explicó que con el estudio se obtendrá información acerca de la presencia o ausencia de neuropatía autonómica cardiovascular, lo cual permitirá su posterior manejo correspondiente
<b>Información sobre resultados y alternativas de tratamiento</b>	Se me comentó que se me darán a conocer los resultados del estudio
<b>Participación o retiro</b>	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
<b>Privacidad y confidencialidad</b>	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.
<b>Declaración de consentimiento</b>	Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio: No acepto participar en el estudio <input type="checkbox"/> Acepto participar y que se usen mis datos solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Acepto participar y que se usen mis datos para este estudio y estudios futuros. <input type="checkbox"/>
<b>En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:</b>	Dra Erika Torres Carranza. Médico especialista en Rehabilitación. Alta especialidad en Electromiografía y potenciales evocados en rehabilitación. Maestría en administración de hospitales y salud pública. Doctorado en alta dirección. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación, "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula. 99387587. Correo electrónico <a href="mailto:tanv1701@hotmail.com">tanv1701@hotmail.com</a>

Investigadores asociados	<p>- Dra. Hermelinda Hernández Amaro. Médico especialista en Rehabilitación, Coordinador Clínico en Educación e Investigación en Salud Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación, "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula. 99152364. Tel 57473500 ext. 25820. <a href="mailto:hermelinda.hernandez@imss.gob.mx">hermelinda.hernandez@imss.gob.mx</a></p> <hr/> <p>- Dra. Gloria Hernández Torres. Médico especialista en Rehabilitación. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación, "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula. 9052755. Correo electrónico: <a href="mailto:lolaht42@yahoo.com.mx">lolaht42@yahoo.com.mx</a></p> <hr/> <p>- Dra. Clara Lilia Varela Tapia. Médico especialista en rehabilitación. Alta especialidad en rehabilitación cardiaca. "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", UMAE "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Distrito Federal. IMSS, México, Ciudad de México. Matrícula. 9984259. Correo electrónico: <a href="mailto:vclaralilia@yahoo.com.mx">vclaralilia@yahoo.com.mx</a></p> <hr/> <p>- Dr. Daniel Martínez Barro. Médico Cirujano y Partero. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula 98354899. Tel. 57473500 ext. 25820. <a href="mailto:danielll.777@hotmail.com">danielll.777@hotmail.com</a></p> <hr/> <p>- Tesista Dra. Berenice García Salinas. Médico cirujano. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula 98356963. Tel. 57473500 ext. 25820. <a href="mailto:berenice.garcia.sa@gmail.com">berenice.garcia.sa@gmail.com</a></p>
<p>En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité 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: <a href="mailto:comite.eticainv@imss.gob.mx">comite.eticainv@imss.gob.mx</a></p>	
<p>_____                  Nombre y firma de paciente</p>	<p style="font-size: small;">Berenice.García Salinas.                  Médico cirujano. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte de la UMAE Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Ciudad de México. Matrícula 98356963. Tel. 57473500 ext. 25820. Correo electrónico <a href="mailto:berenice.garcia.sa@gmail.com">berenice.garcia.sa@gmail.com</a></p> <p>_____                  Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p>
<p>Testigo 1</p>	<p>Testigo 2</p>
<p>_____                  Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____                  Nombre, dirección, relación y firma</p>
<p>Clave: 2810-009-013</p>	

## Anexo 3. Ficha Técnica.

### System Overview

Nicolet VikingQuest Systems with EMG & EP Software are intended for the acquisition, display, analysis, reporting, and management of electrophysiological information from the human nervous and muscular system during routine clinical electromyography (EMG) and evoked potential (EP) testing. System can be combined and upgraded for ULTRASOUND EMG System.

### General Specifications

Power Supply..... 100/120 V, 230 V± 10%, 50 Hz or 60 Hz  
Power Consumption Approximately 115 W, depending on model of printer and monitor  
Dimensions..... Approximately 45" H x 21" W x 32" D (114 x 53 x 81 cm)  
Weight.....Approximately 150 lbs (68 kg) with 19" monitor,  
cart, isolation box and HP InkJet printer  
Environmental Limits  
Operating (in use)  
Temperature.....60 to 90° F (15.6 to 32.2° C)  
Relative Humidity.....20-80%, non-condensing  
Altitude..... 0-10,000 ft, (0-3 km)  
Non-operating (in storage)  
Temperature.....0 to 132° F (17.7 to 55° C)  
Relative Humidity.....10-90%, non-condensing  
Altitude..... 0-40,000 ft (0-12 km)  
Features..... System includes custom cart with isolation transformer/power supply

### The Nicolet VikingQuest Base Unit

#### Integrated Stimulator

The electrical stimulator is integrated in the base unit.

#### Audio Speakers

Built-in stereo audio speakers available for output of live signals as well as playback of recorded data.

#### Computer Interface

The base unit is connected through a single USB (connection to the computer).

#### Trigger Input/Output

The base unit has one trigger input and one trigger output for connection to external devices.

### Additional Devices

The base unit also has connections for a patient response unit, footswitch (single or triple footswitch), LED goggles, audio transducers (headphones, bone conductors, ear inserts, etc.), and reflex hammer.

### Digital Signal Processing

A powerfully built-in Digital Signal Processor (DSP) provides advanced signal processing functionality such as signal filtering, sound optimization, analog output, etc. The base unit firmware and DSP software can easily be field upgraded to incorporate most recent enhancements and updated functionality.

Obtenido de la Guía del usuario de Nicolet™ VikingQuest.

### Computer

Intel i3 gen3 or greater running Microsoft Windows 7 Original  
Recommended PC Specifications:  
Intel i3 gen3 or greater, RAM-4Gb min, HardDisk 1Tb or better Display LED 18,5" min or better Keyboard & mouse  
UPS uninterruptable power supply system  
Deskjet color printer  
Local Trolley

### Averager Capabilities

Number of Channels.....4 Channels  
Display Modes..... Normal, odd and even, normal and plus/minus, and plus/minus  
Mode.....Normalized dual buffer averaging with choice of display modes  
Artifact Reject.....fixed or variable threshold with adjustable delay of reject start time, or off, depending on test  
Averager Display Sensitivities  
0.001  $\mu$ V/division to 10 mV/division in 22 steps depending on test

### Waveform Acquisition, Display and Storage

Timebase Range.....0.2 ms/division to 5 sec./division in 23 steps depending on test  
Timebase Type..... Single, dual and individual, independently-selectable in specific tests  
Waveform Trigger..... Computer and manual control, selectable for positive and negative slope and input channel  
Waveform Delay.....0 to 10 divisions in 1 division steps depending on test  
Waveform Storage  
Number of waveforms that can be stored permanently varies depending on the specific test  
Free Run Storage  
Store multiple records of free run EMG data and sound for up to 120 seconds each  
40 recordings/muscle  
Resolution..... 16-bit A/D converter with 1  $\mu$ s effective time resolution  
Features..... Roll and zoom capability in specific tests

### External Stimulus Control

External Stimulus Output.....Standard TTL logic levels  
External Stimulus Input.....Standard TTL logic levels  
Input for Reflex Hammer

### Temperature Meter

Built-in temperature meter with optional temperature probes

### Amplifiers

Number of Channels.....4  
Sensitivity.....1  $\mu$ V/division to 10 mV/division in 13 steps, 2V peak-peak max., full scale output  
Input Impedance..... >100 M $\Omega$   
Common Mode Rejection Ratio.....110 dB, typical; >105 dB at 50 to 60 Hz, typical  
Low Filter Settings.....1 or 2 pole type with 6 or 12 db/Octave roll-off,

Obtenido de la Guía del usuario de Nicolet™ VikingQuest.

software selectable settings of 1, 2, 5, 10, 20, 30, 150, 500, 1K, 2K, 5K (Hz)  
High Filter Settings.....2 pole type with 12 db/Octave roll-off;  
settings of 15, 30, 100, 250, 1.5K, 2K, 3K, 10K (Hz)  
Notch Filter.....50 Hz, 60 Hz, On or Off, in all tests  
Noise..... <1  $\mu$ V RMS from 1 Hz - 10 kHz with input shorted  
Safety Isolation Fully optically isolated European isolation of type.....BF

#### Isolated Electrical Stimulator

Independent Outputs.....1 or 2 channel  
Stimulus Intensity..... 0 to 100 mA or 0 to 400 V continuously adjustable intensity  
within user selectable maximum range into a 4 kW load  
Stimulus Duration..... 0.01 - 1 ms  
Stimulus Modes..... Single, train, recurrent and non-recurrent operation  
Stimulus Rate..... 0.1 - 100 per second, depending on test  
Isolation Features..... Fully isolated outputs

#### Level Control

Console/Remote mode for adjusting stimulus intensity either from console or remotely  
from electrical stimulator probe

#### Stimulus Type

Choice of stimulus type: selectable constant current or constant voltage

#### Stimulator Probe (Handpiece)

- Electrical stimulator probe with reversible polarity and optional stimulus intensity control
- Level Readouts
- Separate current (or voltage) readout on screen for each waveform
- Features "Impedance limit" indicator in constant-current mode when stimulus electrode impedance is too high to allow delivery of requested current.  
Removable isolated electrical stimulus unit for placement close to patient

#### Auditory Stimulator

Signal Types..... Click, tone pip or tone burst  
Stimulus Rates..... 0.1 - 91.1 per second in 20 steps, 0.2  
Stimulus Intensity.....0 to 139 dB pSPL or -31 to 109 dB nHL,  
depending on stimulus type and frequency and transducer type  
Stimulus Attenuators... Keyboard controlled, separate units for right and left signal  
channels,  
each with 140 dB dynamic range selectable in programmable step size  
Click Polarity..... Condensation, rarefaction and alternating  
Click Duration.....100  $\mu$ sec  
Tone Frequencies.....250, 500, 750, 1K, 1.5K, 2K, 3K, 4K, 6K, 8K (Hz)  
Tone Pip Ramp .....2 cycles  
Tone Pip Plateau.....0 cycles  
Tone Pip Envelope.....Blackman  
Tone Burst Ramp..... 10 ms  
Tone Burst Plateau..... 200 ms  
Tone Burst Envelope.....Linear  
Noise Masking.....Broadband, 0 to -40 dB in 8 steps, Differential  
Transducers (300 $\Omega$ )..... Headphones; Bone Vibrator

Obtenido de la Guía del usuario de Nicolet™ VikingQuest.

#### LED Goggles Visual Stimulator

LED Stimulus..... High efficiency red LEDs (635 nm) in 3 x 5 array in each eyepiece  
LED Flash Rate.....0.1 to 100 per second  
LED Flash Duration.....01 to 1 msec in .05 steps under software control  
System Interface.....Single 15' cable

#### Software

Software options and functionality may vary between different test types.

#### Operating System

The Nicolet VikingQuest ships with either Microsoft® Windows® 7

#### Reporting

Utilizes Microsoft® Word

#### Clinical Tests

The Nicolet VikingQuest utilizes EMG software v21.0 or higher, and is available in English, German, French, Spanish, Italian, Japanese, Korean, Chinese (Simplified), Russian, Portuguese and Thai.

Choice of EMG software options include (but are not limited to):

- NCS Software – includes Motor Nerve Conduction (MNC),
- Sensory Nerve Conduction (SNC),
- Combined MNC/SNC,
- F-Wave, H-Wave,
- Blink Reflex,
- Repetitive Stimulation,
- Inching Studies,
- Anomalous Innervation,
- Heart rate variation (R-R interval),
- Galvanic & Sympathetic Skin Response (GSR/SSR),
- MUNE/ MUNIX and Carpal Tunnel Syndrome
- EMG Software – includes Free Run EMG, Triggered, Rastered, Spontaneous Activity, Single Motor Unit Potential Analysis, Maximum Volitional Activity, monitor trace,
- Enhanced roll back/roll forward for multi-channel recordings,
- Offline averaging,
- Signal enhancer,
- EMG QUALITY METER
- Replicate and average, smooth, post-acquisition filtering,
- Automatic stimulation at time intervals.
- Live Play Software for Instant Playback of EMG Signals,
- Long Trace Display for Extended Review and Analysis,
- Comprehensive On Line Report Generation Software via Microsoft Office (including Report Auto Summary), Quick One- Button Report PDF export to
- EMR Interface.
- Evoked Potentials (EP) - including Somatosensory EP, Auditory EP, and VISUALEP
- P300 / CNV
- Ganzfeld Support

Obtenido de la Guía del usuario de Nicolet™ VikingQuest.

#### Networking & Patient Administration

The Nicolet VikingQuest has an integrated database with user defined patient demographics and visit information, which can be set up as a stand-alone/local system, or networked.

#### Quality Standards

Manufactured, designed, developed and marketed under ISO 13485 certified quality system

#### Compliance/Regulatory Standards

Designed, tested, manufactured and certified to meet the following domestic (USA), Canadian,

European and International Standards:

UL 60601-1 Medical Electrical Safety Standard (USA)

CAN/CSA-C22.2 no. 601.1-M90 Medical Electrical Safety Standard (Canada)

EN/IEC 60601-1 Medical Electrical Safety of Medical Equipment (International and Europe)

IEC 60601-2-26 Particular Safety of electroencephalographs equipment

IEC 60601-2-40 Particular Safety of electromyography and evoked response equipment

EN 60601-1-2 Collateral safety standard for EMC

European Community (CE Mark)

Medical Device Directive (MDD) product certified to comply to EC Directive 93/42/EEC



Obtenido de la Guía del usuario de Nicolet™ VikingQuest.

## Anexo 4. Carta de No Inconveniencia por la Dirección.

 MÉXICO GOBIERNO DE LA REPÚBLICA		<p>DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD UMAE DE TRAUMATOLOGÍA, ORTOPEDIA Y REHABILITACIÓN "DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ" D.F.</p>	
---	---	---	---

Ciudad de México a 03 de septiembre de 2020

**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 **GARCIA SALINAS BERENICE** del curso de Especialidad Medicina en Rehabilitación. Avalado por Universidad Nacional Autónoma de México, Vinculado al Proyecto de Investigación llamado:

**Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte**

En el cual se encuentra como investigador/a responsable:  
**DRA. ERIKA 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  
**DRA. ERIKA TORRES CARRANZA**

---

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.

**Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte**  
"Dr. Victorio de la Fuente Narváez" Ciudad de México  
AV. INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL 1603. COL. MAGDALENA DE LAS SALINAS, DEL. GUSTAVO A. MADERO, C. P. 07760  
Tels. (55) 57 47 35 00 Ext. 25820.

## Anexo 5. Carta de Aceptación del Tutor.



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
UMAE DE TRAUMATOLOGÍA, ORTOPEDIA Y REHABILITACIÓN  
"DR. VICTORIO DE LA FUENTE NARVAEZ" D.F.



Ciudad de México a 09 de septiembre de 2020

### Carta de aceptación de Tutor y/o Investigador responsable del proyecto

Nombre del servicio/ Departamento:

**COORDINACIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

Nombre del/La Jefe de Servicio/ Departamento:

**DRA. HERMELINDA HERNÁNDEZ AMARO**

Por medio de la presente con referencia al "Procedimiento para la Evaluación, Registro, Seguimiento y Modificación e protocolos de investigación en Salud Presentados ante el comité local de investigación y ética en investigación en salud" Clave 2810 003 – 002; Así como en apego en la normativa vigente en materia de investigación en Salud, Declaro que estoy de acuerdo en Participar como tutor de trabajo de tesis del/a Alumno/a **GARCIA SALINAS BERENICE** del curso de Especialidad Medicina en Rehabilitación. Avalado por Universidad Nacional Autónoma de México, Vinculado al Proyecto de Investigación llamado:

### Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte

En el cual se encuentra como investigador/a responsable el/la:

**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

**DRA. ERIKA ANTONIA TORRES CARRANZA**

Nombre y firma del/la Investigador/a responsable:

**DRA. ERIKA ANTONIA TORRES CARRANZA**

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.

### Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte

"Dr. Victorio de la Fuente Narváez" Ciudad de México  
AV. INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL 1603. COL. MAGDALENA DE LAS SALINAS, DEL. GUSTAVO A. MADERO, C. P. 07760  
Tels. (55) 57 47 35 00 Ext 25820.

## Anexo 6. Dictamen del Comité de Ética e Investigación en Salud.

18/5/2021

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



### Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3401**.  
Unidad Médica de Alta Especialidad De Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación Dr. Victorio de la Fuente Narváez

Registro COFEPRIS **17 CI 09 005 092**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CET 001 2018012**

FECHA **Martes, 18 de mayo de 2021**

**Dra. ERIKA ANTONIA TORRES CARRANZA**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia de neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19 atendidos en la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3401-011

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética e Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dra. Fryda Medina Rodríguez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3401

Impresión

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL