

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR BERNARDO SEPULVEDA"

TÍTULO

**"HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS EN PACIENTES CON
SÍNDROME POST COVID"**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO
EN LA ESPECIALIDAD DE NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA

DR. JOSE IGNACIO MADRIGAL RAMIREZ

TUTOR PRINCIPAL

DR SERGIO DE JESUS AGUILAR CASTILLO

CO-TUTOR

DR. JULIAN ALBERTO HERNANDEZ DOMINGUEZ



CIUDAD DE MÉXICO

MARZO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DICTAMEN DE APROBACION DE COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACION

25/8/22, 7:42

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 024

Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 25 de agosto de 2022

Dr. Sergio De Jesus Aguiar Lastino

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Hallazgos electroencefalográficos en pacientes con síndrome post COVID** 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-2022-3601-202

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 en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. José Luis Martínez Ordaz

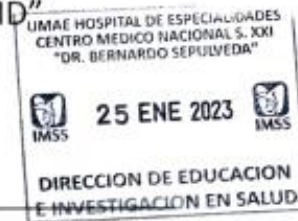
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso:

IMSS

SALUD PÚBLICA Y PROMOCIÓN

**"HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS EN
PACIENTES CON SÍNDROME POST COVID"**



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "V. Mendoza Zubieta".

DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "S. Aguilar Castillo".

DOCTOR
SERGIO DE JESUS AGUILAR CASTILLO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN NEUROFISIOLOGÍA
CLINICA Y TUTOR PRINCIPAL

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Julian Alberto Hernández Domínguez".

DOCTOR
JULIAN ALBERTO HERNANDEZ DOMINGUEZ
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA Y CO-TUTOR

INDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO	5
2. IDENTIFICACION DE INVESTIGADO	6
3. MARCO TEORICO	10
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	22
5. JUSTIFICACION	23
6. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
7. HIPÓTESIS	24
8. OBJETIVOS	24
9. MATERIAL Y METODOS	24
9.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN	26
9.2. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	27
9.3. PROCEDIMIENTOS	30
9.4. ANALISIS ESTADISTICO	30
9.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	32
10. RESULTADOS	35
11. DISCUSION	40
12. CONCLUSIONES	42
13. BIBLIOGRAFIA	43
14. ANEXOS	45

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la enfermedad viral causada por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2, ha provocado una morbilidad y mortalidad significativas en todo el mundo desde que se identificaron los primeros casos en Wuhan, China, en diciembre de 2019.

Durante la pandemia de Covid-19, las restricciones gubernamentales limitaron la atención médica a las necesidades urgentes. Los Centros de neurofisiología tuvieron que reprogramar repentinamente sus actividades, sin recomendaciones específicas sobre electroencefalografía (EEG) o su ejecución. Durante la fase 1 de la pandemia se encontró sumamente limitado el ejercicio y práctica del electroencefalograma, a pesar de mostrarse un incremento en la sintomatología de sistema nervioso central y exacerbación de la enfermedad neurológica ya existente.

La enfermedad neurológica en pacientes infectados con SARS-CoV-2 puede no sólo deberse a un ataque viral directo hacia las neuronas, glial células, o componentes de los vasos cerebrales o de la sangre-cerebro barrera sino también secundaria debido a la reacción inmune contra el virus, secundario a la afección de los pulmones, el corazón o los riñones, o debido a los efectos secundarios del tratamiento aplicado durante la infección aguda. Además, la enfermedad neurológica preexistente puede volverse clínicamente evidente o empeorar con COVID-19

El síndrome posagudo de COVID 19 es un síndrome caracterizado por la persistencia de síntomas clínicos más allá de las cuatro semanas desde el inicio de los síntomas agudos. Dichos síntomas incluyen cansancio, disnea, fatiga, confusión mental, disfunción autonómica, dolor de cabeza, pérdida persistente del olfato o del gusto, tos, depresión, febrícula, palpitaciones, mareos, dolores musculares y articulares.

Un estudio paraclínico elemental en la práctica neurológica es el electroencefalograma, el cual resulta ampliamente solicitado para la evaluación de los síntomas con sustrato neurológico en pacientes que

cursan con síndrome post COVID 19 y los cuales muestran alteraciones en la actividad electro cerebral como traducción fisiopatológica en la expresión de los síntomas.

En el servicio de neurofisiología clínica del hospital de especialidades CMNSXXI se realizaron 1051 estudios electroencefalográficos durante el periodo comprendido en el año 2022, de los cuales 45 se solicitaron con motivo de evaluación de síntomas post COVID como parte del abordaje y para descartar cambios o anomalías en la respuesta bioeléctrica cerebral. Se ha descrito en la literatura general global cambios electroencefalográficos relacionados a patología de síndrome post COVID entre los que se incluyen asociados a disfunción focal o generalizada así como actividad epileptiforme.

OBJETIVO: Describir los hallazgos electroencefalograficos en pacientes con criterios de síndrome post COVID 19 en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizará un diseño de estudio observacional, transversal retrospectivo de Marzo 2020 a Marzo 2022. Se evaluarán todos los pacientes con antecedentes de infección por COVID 19 y que hayan cursado o cursen con algunos de los síntomas de síndrome post COVID 19. Se revisarán los expedientes para recabar los datos y en caso necesario se citarán a los pacientes para completar la recolección de variables. El tiempo de inicio de seguimiento de la cohorte será el momento del diagnóstico e ingreso hospitalario. Se hará una evaluación de historia clínica, antecedente de infección, síntomas iniciales así como aquellos que persisten con relevancia a los asociados en sistema nervioso central, con su correspondiente correlato en el estudio neurofisiológico de electroencefalograma digital de 19 canales

ANALISIS ESTADISTICO:

Se obtuvieron medidas de tendencia central para las variables demográficas así como medidas de frecuencias. Respecto al análisis bivariado se realizaron con las curvas de la normalidad, las cuales

nos permiten utilizar la prueba de T de Student o la prueba de U de Mann y Whitney, así también para las variables cualitativas se utilizó Chi cuadrada. El análisis multivariado tomó en cuenta aquellos con significancia estadística $P(\leq 0.05)$.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 45 pacientes con estudio electroencefalográfico, de los cuales 17 hombres y 28 mujeres. El rango de edad evaluado fue entre 18 y 87 años con una media de edad de 47 años. La relación de comorbilidad en los pacientes evaluados corresponden a 13 para diabetes Mellitus, 16 para hipertensión arterial sistémica y 2 para enfermedad autoinmune.

Los síntomas mas frecuentemente manifestados corresponden a cefalea con 40% y alteración de la memoria 16%, clasificando los síntomas neurológicos (cefalea, mareo) correspondieron en frecuencia al 49% y síntomas neuropsiquiátricos (insomnio, alteración de la memoria, confusión y fatiga) en 51%.

En los hallazgos electroencefalográficos encontrados 29 pacientes resultaron con EEG de características normales, mientras que 16 presentaron anomalidades electroencefalográficas siendo la disfunción generalizada la mas frecuente.

CONCLUSIONES

Los hallazgos electroencefalográficos encontrados en nuestro estudio, así como los síntomas y tiempos de evolución sintomática muestran datos muy similares a los reportados por la literatura en condiciones de poblaciones similares, siendo los electroencefalogramas con hallazgos normales los mas frecuentes y, en al menos 1 /3 de los estudios mostrando anomalidad relacionada a disfunción cortical y ocasionalmente actividad epileptiforme en menor medida, lo anterior en probable relación a fisiopatología y gravedad al momento de primoinfección.

No se encontró valores estadísticamente significativos de cambios electroenceflograficos ligados al tipo de síntoma ni al tiempo de evolución sintomática aguda o crónica, pudiendo correlacionar lo anterior a factores inherentes al paciente o propias de l enfermedad en cada persona.

MARCO TEORICO

En diciembre de 2019, surgió un brote de neumonía de etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, provincia china de Hubei. Para el 7 de enero de 2020, una nueva cepa de β -coronavirus denominada síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue identificada como el agente etiológico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) (21). En México, el primer caso oficial se reportó el 28 de febrero de 2020, y el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 pandemia mundial. 1

Desde las descripciones clínicas iniciales de COVID-19, se ha ido acumulando evidencia sobre la posible participación neurológica del SARS-CoV-2, que se manifiesta por síntomas como anosmia, disgeusia, dolor muscular y dolor de cabeza durante el curso temprano de la enfermedad. La población susceptible tiende a correlacionarse con enfermedades crónicas y con un ligero predominio al género femenino 1-2

Aunque estos son síntomas inespecíficos, los síntomas neurológicos han dado lugar a muchas hipótesis sobre cómo el virus llega al sistema nervioso, incluida su entrada potencial a través del surco olfativo o el torrente sanguíneo. También hay casos bien documentados y series de casos que describen una afectación viral neurológica directa y algunas manifestaciones posinfecciosas. 3

En todo el mundo, ha habido una mayor conciencia de las consecuencias neurológicas a largo plazo para los pacientes que sobreviven. La descripción de las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 se limita a unas pocas series y faltan series que describan las implicaciones neurológicas de esta enfermedad en América Latina. 3

Las epidemias anteriores de SARS-CoV y MERS-CoV dejaron a las personas que se recuperaron de estas enfermedades virales con síntomas persistentes de fatiga severa, disminución de la calidad de vida, dificultad persistente para respirar y problemas de salud conductual que resultaron en una carga significativa para sistemas de salud locales donde ocurrieron las epidemias. 4

De manera similar, se ha descrito una constelación de varios síntomas clínicos denominados síndrome post COVID-19 en una proporción menor de pacientes que se recuperaron de COVID-19

inducido por SARS-CoV-2 a pesar de la evidencia bioquímica de que la replicación de SARS COV2 deja de existir después de cuatro semanas después de la infección inicial. 5

El COVID-19 posagudo o también llamado síndrome post-covid es un síndrome caracterizado por la persistencia de síntomas clínicos más allá de las cuatro semanas desde el inicio de los síntomas agudos. 5

El Centro para el Control de Enfermedades ha formulado "condiciones posteriores a la COVID-19" para describir los problemas de salud que persisten más de cuatro semanas después de haberse infectado con la COVID-19. Éstos incluyen

- "Long Covid" (que consiste en una amplia gama de síntomas que pueden durar semanas o meses) o síndrome post-Covid persistente.
- Efectos multiorgánicos del COVID-19
- Efectos del tratamiento/hospitalización por COVID-19

Los síntomas clínicos típicos en el "síndrome post-COVID" son cansancio, disnea, fatiga, confusión mental, disfunción autonómica, dolor de cabeza, pérdida persistente del olfato o del gusto, tos, depresión, febrícula, palpitaciones, mareos, dolores musculares y articulares. 6-7-8

Los "efectos a largo plazo del tratamiento o la hospitalización con COVID-19" son similares a los de otras infecciones graves. Incluyen el síndrome de cuidados post-intensivos, que resulta en debilidad extrema y trastorno de estrés postraumático. 7-8

Con base en la cronicidad de los síntomas posteriores a la infección por COVID-19, Nalbandian *et al.* Han clasificado al síndrome post COVID-19 de la siguiente manera-

- Síntomas sintomáticos subagudos o persistentes de COVID-19 (hasta 12 semanas desde el episodio agudo inicial).
- Síndrome crónico o post-Covid, síntomas presentes más allá de las 12 semanas. Sin embargo, no debe ser atribuible a un diagnóstico alternativo. 7-8

De acuerdo con los criterios propuestos por el Centro Médico de la Universidad de Cincinnati para las secuelas de COVID-19, existen cinco categorías de síndrome post COVID-19, según los síntomas iniciales, el momento de aparición, la duración de los síntomas y el período de inactividad,

1. El tipo 1 incluye pacientes con una duración variable de la recuperación que se relaciona directamente con la gravedad de la infección aguda, las complicaciones de los órganos y las condiciones médicas subyacentes;
2. El tipo 2 se caracteriza por síntomas que persisten seis semanas desde el inicio de la enfermedad;
3. El tipo 3 muestra un período de inactividad o recuperación casi total, seguido de una recurrencia de los síntomas que persisten durante al menos tres meses (Tipo 3A) o al menos seis meses (Tipo 3B);
4. El tipo 4 se refiere a pacientes que inicialmente son asintomáticos en el momento de una prueba positiva de SARS-CoV-2 pero que se vuelven sintomáticos de uno a tres meses (Tipo 4A), o al menos tres meses después (Tipo 4B); y
5. el Tipo 5 incluye pacientes que son asintomáticos o tienen pocos síntomas en el momento del diagnóstico y mueren dentro de los próximos 12 meses

.Amenta et al. de Baylor College of Medicine, Houston, clasificó las manifestaciones post-agudas de COVID-19 en tres categorías, de las cuales las dos primeras no deben considerarse mutuamente excluyentes:

- (1) síntomas residuales que persisten después de la recuperación de una infección aguda;
- (2) disfunción orgánica que persiste después de la recuperación inicial; y
- (3) Nuevos síntomas o síndromes que se desarrollan después de una infección leve o asintomática inicial.

Por último, Fernández-de-Las Peñas et al. también consideró casos no diagnosticados y propuso una clasificación basada en el tiempo de la siguiente manera:

- (1) síntomas potencialmente relacionados con la infección (hasta 4-5 semanas),

- (2) síntomas agudos posteriores a la COVID (desde la semana 5 a la semana 12),
- (3) síntomas prolongados posteriores a la COVID (desde la semana 12 a la semana 24),
- y
- (4) síntomas post-COVID persistentes (que duran más de 24 semanas). 8-9-10

La anterior información se puede apreciar en la Tabla 1 y 2.

También se consideran factores predisponentes intrínsecos y extrínsecos. Se necesita una estandarización basada en el consenso de la definición y clasificación del síndrome post-COVID para proporcionar un denominador común para los enfoques diagnósticos y terapéuticos, pero también para fines de investigación.

(Clínica COVID-19 del Centro Médico de la Universidad de Cincinnati)

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3		tipo 4		Tipo 5
Síntomas iniciales	variablea -	Templado	A	B	A	B	Ninguna
			Templado	Templado	Ninguna	Ninguna	
Duración de los síntomas	variablea -	>6 semanas	3-6 meses	>6 meses	Variable	Variable	N / A
Periodo de reposo	No	No	Sí	Si	No	No	N / A
Inicio tardío de los síntomas	No	No	No		Si ≥3 meses	Si ≥6 meses	Si

Tabla 1. Adaptado de Amenta et al.

(Departamento de Medicina, Baylor College of Medicine, Houston)

MIS: >3 semanas desde la sospecha de infección

Síntomas persistentes: >3 semanas desde el inicio de los síntomas

Disfunción orgánica: Tiempo de alta hospitalaria (si >3 semanas después del inicio de los síntomas)

Fernández-de-las-Peñas et al. [23]

(Departamento de Fisioterapia, Terapia Ocupacional, Medicina Física y Rehabilitación,

Universidad Rey Juan Carlos)

Fase de transición: síntomas potencialmente asociados con COVID-19 agudo: síntomas hasta 4-5 semanas

Fase 1: Síntomas agudos post-COVID: síntomas de la semana 5 a la semana 12

Fase 2: Síntomas post-COVID prolongados: síntomas desde la semana 12 hasta la semana 24

Fase 3: Síntomas post-COVID persistentes: síntomas que duran más de 24 semanas

Tabla 2. Adaptado de Fernandez de las Peñas et al y del “departamento de Medicina del colegio de Houston”

FISIOPATOLOGIA

Después de cualquier infección o trauma severo, el cuerpo humano reacciona con una respuesta inmune abrumadora llamada síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), seguida de una cascada antiinflamatoria compensatoria compensatoria prolongada llamada síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS) . Un delicado equilibrio entre SIRS y CARS determina el resultado clínico inmediato y, eventualmente, el pronóstico asociado con la infección. 11-12-13

COVID-19 es una infección multisistémica . El receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de la superficie celular, que abunda en las células de la mayoría de los órganos, es el objetivo principal para la unión e infección del SARS-CoV-2. Se produce una respuesta de monocitos-macrófagos, células CD4 y CD8 y una respuesta inflamatoria controlada, lo que resulta en una recuperación sin complicaciones de la mayoría de los pacientes. Se encuentra en pacientes una desregulación inmune del SARS-CoV-2, asociada con niveles elevados de citoquinas interleuquina-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-2 e IL-10 ("tormenta de citoquinas") e inflamación profunda. con enfermedades graves que amenazan la vida .12-13

La patogenia del síndrome post-COVID sigue siendo en gran parte desconocida. La evidencia sugiere que la inflamación prolongada tiene un papel clave en la patogénesis de la mayoría de las manifestaciones posteriores a la COVID. Ortelli et al. recientemente estudió a 12 pacientes (mediana de edad: 67 años), que se habían recuperado de COVID-19 con complicaciones neurológicas y que se quejaban de fatiga (mediana de tiempo desde el inicio de COVID-19: 12 semanas; rango: 9–13 semanas) [. Los 12 pacientes tuvieron una fase aguda hiperinflamatoria (proteína C reactiva PCR e IL-6 marcadamente elevadas). 12-13

Los autores utilizaron investigaciones neuropsicológicas y neurofisiológicas, en comparación con 12 sujetos sanos emparejados por edad y sexo, y encontraron evidencia de fatiga neuromuscular anormal central, control cognitivo deteriorado, cognición global reducida, apatía y disfunción ejecutiva en el período posterior a COVID, afectando su vida diaria.12-13

La alteración de la función neuronal en el contexto del aumento profundo de las citoquinas circulantes, y en particular de la IL-6, que puede penetrar la barrera hematoencefálica, puede ocurrir y contribuir a las complicaciones del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., alteración del estado mental y trastornos neurocognitivos). trastornos, entre otros). 12-13

Además, la inflamación asociada con COVID-19 podría conducir a un deterioro érgico del ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que posiblemente represente la base de la fatiga neuromotora y cognitiva, y explique la apatía y los déficits ejecutivos. De hecho, los modelos animales han demostrado que un estado hiperinflamatorio inducido por IL-6 puede disminuir la densidad de los receptores GABA .13-14

En otro estudio realizado para dilucidar el mecanismo subyacente de las quejas neurológicas y la disfunción cognitiva en el síndrome post-COVID, se analizó el plasma de 24 personas (edad media: 45,3 años) que se recuperaban de COVID-19 para detectar citocinas, títulos de anticuerpos neuronales. vehículos de carga de proteína celular (nEV), en una mediana de 60 días (rango: 30-103 días) desde el inicio de los síntomas. Descubrieron que la carga de los nEV de todos los pacientes con COVID-19 en recuperación, independientemente del tiempo después de la infección, estaba alterada. Sin embargo, se desconocía si estas proteínas neurodegenerativas son transitorias a largo

plazo; si este es el caso, puede indicar una neuroinflamación continua o una señal de neurodegeneración . 14-15

Se sabe que los coronavirus son neurotrópicos y pueden invadir la barrera hematoencefálica y acceder al SNC a través de neuronas periféricas o olfativas. El hipocampo parece ser particularmente vulnerable a la infección, lo que también puede contribuir al déficit de memoria posterior a la infección. Wostyn propuso la hipótesis de que el síndrome de fatiga post-COVID puede resultar del daño a las neuronas sensoriales olfatorias, lo que provoca una salida reducida de líquido cefalorraquídeo (LCR) a través de la placa cribosa y conduce a la congestión del sistema linfático con la posterior acumulación tóxica dentro del SNC. Además, se ha propuesto la neuroinvasión directa del SARS-CoV-2 como un mecanismo que puede conducir a complicaciones neuropsiquiátricas persistentes, pero parece menos probable sobre la base del tiempo transcurrido desde la infección inicial.14-15

CUADRO CLINICO

Los pacientes con secuelas post COVID-19 desarrollan limitaciones significativas en las actividades de la vida diaria (AVD), tales como caminar, bañarse o vestirse con causas multifactoriales de este deterioro funcional. 14-15

Esta debilidad física se puede atribuir miopatía, neuropatía, alteraciones cardiorrespiratorias, deterioro cognitivo, o una combinación de estas condiciones. (15)

Los portadores de dicha entidad post COVID-19 , muestran múltiples síntomas diversos afectando diferentes partes del cuerpo, como náuseas, extrema fatiga, disnea o dificultad para respirar, tos, dolor en el pecho, obnubilación y confusión, cefalea, pérdida de memoria a corto plazo, palpitaciones, hematomas excesivos, dolor en las articulaciones, sensibilidad a la luz y al sonido, coagulación, neurológico, problemas gastrointestinales y ginecológicos, asociado y como expresión de la relevancia de la enfermedad multisistémica. (15)

Es de relevante importancia desde el punto de vista neurológico indagar sobre los síntomas referidos por el paciente, siendo los estudios de neuroimagen y neurofisiológicos como el electroencefalograma la herramienta básica y fundamental para documentar alguna alteración persistente o de novo como traducción del proceso de infección previo o secuela del mismo.

(16)

ELECTROENCEFALOGRAMA.

El electroencefalograma es una técnica de exploración funcional del sistema nervioso central (SNC), de relativa antigüedad, pero que aún hoy día sigue siendo una herramienta de gran ayuda para el clínico en el diagnóstico y seguimiento de algunas patologías, como pueden ser la epilepsia, las encefalopatías, alteraciones del estado de conciencia, infecciones del SNC, etc. Es, por otro lado, una herramienta diagnóstica con aplicaciones que están en plena expansión.¹⁷

En 1929 Hans Berger acuñó el término «electroencefalograma», en abreviatura EEG, para describir el registro de las fluctuaciones eléctricas en el cerebro captadas por unos electrodos fijados al cuero cabelludo.

El EEG estándar es una exploración indolora, no invasiva, de bajo coste, que de gran utilidad en la práctica clínica. Se realiza colocando electrodos de superficie adheridos al cuero cabelludo por un gel conductor. Se posicionan de acuerdo al sistema internacional 10-20^{1,2}. Cada derivación o canal de registro, mide la diferencia de voltaje entre dos electrodos (uno es el activo y otro el de referencia). Lo habitual es que se usen de 16 a 24 derivaciones en cada montaje.¹⁷

Durante el registro de la actividad se deben realizar maniobras de activación que también forma parte importante en los criterios de evaluación del estudio completo y que a continuación se mencionan: Realizar cierre y apertura ocular que permite evaluar la integración del ritmo de fondo, así como la integración del gradiente anteroposterior característico de un ritmo normal en vigilia con ojos cerrados; seguido de un proceso de hiperventilación durante 3 minutos, así como estimulación fótica intermitente a varias frecuencias en todos los pacientes, posteriormente lo ideal es la evaluación de las diferentes etapas de sueño y finalmente estímulo sonoro y/o nociceptivo en caso de ser necesario.

(17)

En el momento de la evaluación se recomienda el uso de la ACNS Standardized Critical Care EEG Terminology 2021, Ya que divide las anomalías en epileptiformes y no epileptiformes, incluidas ondas agudas interictales focales o generalizadas, puntas y descargas interictales de complejos-puntas y patrones ictales. Las anomalías no epileptiformes incluyen enlentecimiento (focal o generalizado), asimetría o excesiva actividad rápida. (17)

CRITERIOS DE INDICACIÓN

En el momento actual el EEG está indicado fundamentalmente en cuadros neurológicos paroxísticos, alteraciones del nivel de conciencia, deterioro de funciones superiores y en la evaluación de la maduración cerebral en recién nacidos y prematuros. Hay que resaltar que la información que aporta el EEG no está limitada al campo de la epilepsia. Es posible obtener una gran cantidad de información clínicamente relevante del EEG en patologías no epilépticas, en el coma y en la muerte cerebral, las migrañas⁶, los accidentes isquémicos cerebrales, las encefalopatías metabólicas (encefalopatía hepática, eclampsia, hipo e hipercalcemias, hiponatremia, hipertiroidismo...) , las encefalopatías mixtas, los traumatismos craneoencefálicos, las infecciones del sistema nervioso central y los tumores intracraneales. Relativamente en la mayoría de sintomatología con sospecha de origen en sistema nervioso central el estudio de EEG puede ser considerado una buena opción.¹⁷

EEG Y COVID

De acuerdo a *Ling Mal et al*, en un estudio sobre NeuroCOVID en una serie de casos de 214 pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 aguda, se observaron síntomas neurológicos en el 36,4 % de los pacientes y fueron más frecuentes en pacientes con infección grave (45,5%), que incluía eventos cerebrovasculares agudos, alteración de la conciencia y miopatías (5).

Dentro de la misma población de estudio se catalogaron los síntomas asociados a sistema nervioso central con un total de 78 pacientes de los cuales 36 cursaron con mareo, 28 con cefalea, 16 con alteración del estado de conciencia, 3 con alteraciones de la visión, 1 con ataxia y 2 con crisis convulsivas. (5)

Tomando en cuenta lo anterior y analizando los síntomas compartidos en un síndrome post covid en un estudio de cohorte prospectivo de Wuhan, China, reportado por *Ani Nalbandian*, las consecuencias a largo plazo de la COVID-19 fueron evaluados mediante una evaluación integral de 1,733 pacientes en 6 meses desde el inicio de los síntomas

La mayoría de los pacientes (76%) informaron al menos un síntoma. Al igual que en otros estudios, la fatiga/debilidad muscular fue la más común síntoma informado (63 %), seguido de dificultades para dormir (26 %) y ansiedad/depresión y cefalea (23%), alteraciones de la memoria y concentración en un variable de 15-25% acorde a los diferentes estudios realizados.

Dentro del ámbito de la neurofisiología clínica los motivos más frecuentes para realización de EEG en un paciente con antecedente de infección por COVID 19 y con criterios de síndrome post COVID son la cefalea persistente, ansiedad y depresión, insomnio o trastornos de sueño asociados y síntomas de esfera cognitiva como lo son la pérdida de memoria, falta de concentración o confusión al realizar tareas específicas, muchos otros casos son los relacionados con antecedentes de estado epiléptico, crisis convulsivas o descontrol de enfermedad epiléptica durante el curso de la enfermedad. 17

Acorde al estudio publicado por *Katrina T. Roberto* et al con total de 94 registros identificados. Se analizaron un total de 177 pacientes con COVID-19 con informes de EEG descriptivos. La indicación más común para el EEG fue un estado mental alterado sin explicación. Se observaron alteraciones de la actividad de fondo, como ralentización generalizada y focal, así como anomalías epileptiformes y descargas rítmicas o periódicas No hubo hallazgos de EEG consistentes específicos de la infección por COVID-19 (18)

En un estudio reciente de Giordano Ceccheti , con un a población de 201 pacientes con síntomas asociados a Síndrome Post Covid, al inicio del estudio con duración de 3 meses, el 53 % y el 28 % de los pacientes mostraban alteraciones cognitivas y psicopatológicas, respectivamente, con disfunciones ejecutivas que se correlacionan con dificultad respiratoria de fase aguda. 19

En comparación con los controles sanos, los pacientes también mostraron mayor densidad de corriente regional y conectividad en ritmos delta, en correlación con el desempeño ejecutivo, y en

correlación con los déficits de memoria verbal. Una reducción del deterioro cognitivo y la conectividad EEG de ritmo delta fueron observado en el tiempo, mientras que los síntomas psicopatológicos persistieron.

Los pacientes con disgeusia aguda/hiposmia mostraron menor mejora en las pruebas de memoria que los que no.

Un ritmo delta de EEG más baja al inicio del estudio predijo un peor funcionamiento cognitivo en el seguimiento. (19-20)

TABLAS DE EVIDENCIA CIENTIFICA SOBRE HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS EN SUJETOS CCOVID 19 Y SINDROME POST COVID

Año	Autor	Características de la población estudiada	Objetivos del estudio	Resultados
2020	Takafumi Kubota	308 pacientes	Realizar una revisión sistemática y metaanálisis para resumir y evaluar cuantitativamente los hallazgos del electroencefalograma (EEG) en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019	La proporción de actividad de fondo anormal en pacientes con COVID-19 fue alta (96,1%). Las descargas epileptiformes estuvieron presentes en el 20,3% de los casos y la proporción varió entre las personas. que tenían antecedentes de epilepsia/convulsiones y los que no.
2020	Jacob Pellinen	111 pacientes	Evaluar la prevalencia de anomalías en EEG en pacientes con COVID 19	el hallazgo de EEG más frecuente fue un enlentecimiento generalizado moderado (57 %), pero se observaron hallazgos epileptiformes en el 30 % y convulsiones en el 7 %
2020	Katrina T. Roberto	177 Pacientes	revisar los hallazgos del EEG en pacientes diagnosticados con infección por COVID-19 a través de una revisión sistemática de artículos publicados.	Alteraciones de la actividad de fondo, como ralentización generalizada y focal también se observaron anomalías epileptiformes y descargas rítmicas o periódicas.

PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a cifras oficiales y corroboradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de un total de 531 millones de casos positivos a infección por COVID 19 desde finales de 2019 hasta Mayo 2022, 5.78 millones corresponden a población Mexicana en todo el territorio nacional. Con la misma fuente de información se estima que entre un 10 a un 20% de los pacientes llegan a cursar con síntomas prolongados como cefalea, insomnio, déficits en memoria y atención, fatiga, depresión que en la actualidad recibe el nombre de Síndrome Post Covid 19, traspolando cifras de población Mexicana corresponderían entre 500 mil y 1 millón de pacientes que pudiesen cursar con dicho síndrome, de tal manera que la población de atención en consulta neurológica se ha visto incrementada con solicitudes cada vez mayores de estudios de electroencefalograma para identificar correlaciones de gabinete a dichos síntomas y cuyos hallazgos pudiesen correlacionar con fisiopatología secundaria y ajustes en el tratamiento a futuro. Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son los hallazgos electroencefalograficos de sujetos con Síndrome post COVID?

3.- JUSTIFICACIÓN.

En épocas cuando se han cursado varias olas epidemiológicas de COVID 19, donde más de 5 millones de Mexicanos han sufrido una infección, y se ha logrado un control relativo de la pandemia, se hacen más frecuentes los motivos de consulta dirigidos a manejos de secuelas y síntomas de persistencia en relación a Síndrome post COVID 19, siendo los síntomas neurológicos presentes en dicho síndrome una causa habitual de consulta y de solicitud de estudios complementarios de electroencefalograma, se pueden identificar patrones y cambios en la actividad electrocerebral que como hallazgo pudiesen ayudar a comprender y tratar de mejor y adecuada forma el síndrome Post COVID 19.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

1. Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los hallazgos electroencefalográficos de sujetos con Síndrome post COVID?

2. Objetivo General:

- Describir los hallazgos electroencefalográficos en pacientes con criterios de síndrome post COVID 19 en el Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

7.1 Objetivos Específicos

- **Determinar la frecuencia de Síndrome post COVID en sujetos en los que se realizó electroencefalograma por tal motivo.**
- **Describir las características demográficas y clínicas en sujetos con EEG y Síndrome post COVID.**
- Describir los patrones electroencefalográficos encontrados en estos pacientes y su frecuencia.

- Determinar los hallazgos electroencefalográficos asociados a la clínica manifestada por el síndrome Post Covid

I. **HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

Al ser un estudio estrictamente descriptivo no requiere formulación de hipótesis.

MATERIAL Y MÉTODOS (PROGRAMA DE TRABAJO).

Lugar de realización del estudio:

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Diseño

Tipo de estudio

Observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Universo de trabajo.

Se incluyen a los pacientes con clínica de síndrome Post Covid , a los que se les haya realizado un estudio de electroencefalograma en el servicio de Neurofisiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo comprendido entre Marzo del 2020 y Marzo del 2022.

Lugar del estudio.

Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico o sospecha clínica por síntomas neurológicos a los que se les haya realizado un estudio de electroencefalograma en el servicio de Neurofisiología del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI durante el periodo comprendido entre Marzo del 2020 y Marzo del 2022.
2. Pacientes que cuenten con estudio de electroencefalograma y que se les halla descartado diagnóstico previo a la infección por COVID 19 de patología de sistema nervioso central.
3. Pacientes hombres o mujeres en un rango de edad entre 18-50 años.

Criterios de NO inclusión.

1. Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo (antecedentes heredofamiliares, diagnóstico de enfermedad en sistema nervioso central establecida y electroencefalograma) patológico previo a infección por COVID 19.
2. Pacientes cuyo reporte de estudio de electroencefalograma no sea concluyente.
3. Pacientes con cualquier clínica diferente a los de manifestación neurológica en el Síndrome Post COVID

Criterios de exclusión.

1. Pacientes con diagnóstico de epilepsia establecido previo a infección por COVID 19.
2. Paciente con complicación neurológica grave o severa como enfermedad vascular cerebral, encefalopatía anoxico isquémica o asociada al tratamiento durante la infección aguda de COVID 19.
3. Pacientes con diagnóstico de cualquiera otra patología (neurológica, reumatológica, oncológica, cardiovascular etc.) que pueda causar cambios en el EEG asociada de forma directa.

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Tipo de Muestreo:

El Muestreo se realizará por conglomerado.

Cálculo del Tamaño de muestra.

De acuerdo al control estadístico y a los reportes de electroencefalogramas del departamento de Neurofisiología Clínica durante el periodo comprendido de Marzo del 2020 a Marzo del 2022.

DEFINICIÓN DE VARIABLES.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, PARACLÍNICAS				
Nombre	Tipo de Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Items
Género	Cualitativa Nominal	Conjunto de seres pertenecientes a un mismo grupo:	Genero del Paciente de acuerdo a sus características fenotípicas.	1. Femenino 2. Masculino

		masculino o femenino.		
Edad	Cuantitativa Continua	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de una persona.	Número de años reportado por el paciente, corroborado por información del expediente.	Años
Síntoma post COVID para solicitar EEG	Cualitativa Nominal	Manifestación clínica neurológica como expresión de síndrome post COVID	Manifestación clínica presente y asociada síndrome post COVID, corroborada por interrogatorio y exploración física.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cefalea 2. Insomnio 3. Alteración en la memoria 4. Alteración en la concentración 5. Confusión 6. Fatiga 7. Mareo
Tiempo de evolución desde primoinfección hasta detección de síntomas asociados a síndrome post COVID	Cuantitativa Continua	Tiempo transcurrido desde la primoinfección de la enfermedad hasta la detección de persistencia de síntomas asociados a síndrome post COVID	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de síndrome post COVID hasta el momento del Estudio.	<p>Días</p> <p>Semanas</p> <p>Meses</p>
Tratamiento establecido para manejo de síndrome Post Covid	Cualitativa Nominal	Fármacos usados como terapia en la clínica neurológica	Fármacos usados como terapia en el síndrome Post COVID	<ol style="list-style-type: none"> 1. Analgésicos 2. Antidepresivos 3. Anticonvulsivos 4. Sedantes de acción SNC 5. Estimulantes de acción SNC

VARIABLES ELECTROENCEFALOGRAFICAS				
Electroencefalograma (EEG) normal	Cualitativa a Nominal	Estudio que cumple criterios establecidos de normalidad.	Estudio de electroencefalograma sin alteraciones.	1. Si 2. No
EEG con disfunción focal	Cualitativa a Nominal	Estudio de electroencefalograma que muestra enlentecimiento localizado a una región o lóbulo en específico.	Estudio de electroencefalograma que muestra enlentecimiento localizado a una región o lóbulo en específico.	1. Si 2. No
EEG con disfunción generalizada	Cualitativa a Nominal	Estudio de electroencefalograma que muestra enlentecimiento en más de 2 regiones a la vez o se presenta de forma difusa.	Estudio de electroencefalograma que muestra enlentecimiento en más de 2 regiones a la vez o se presenta de forma difusa.	1. Si 2. No
EEG con características epileptiformes focales	Cualitativa a Nominal	Estudio de electroencefalograma que muestra actividad de características epileptiformes (punta, onda aguda, polipunta, punta-onda, etc.) localizado a una región o lóbulo en específico.	Estudio de electroencefalograma que muestra actividad de características epileptiformes (punta, onda aguda, polipunta, punta-onda, etc.) localizado a una región o lóbulo en específico.	1. Si 2. No
EEG con características	Cualitativa	Estudio de electroencefalograma que muestra	Estudio de electroencefalograma que muestra	1. Si 2. No

epileptiformes generalizadas	Nominal	actividad de características epileptiformes (punta, onda aguda, polipunta, punta-onda, etc.) en más de 2 regiones a la vez o se presenta de forma difusa.	actividad de características epileptiformes (punta, onda aguda, polipunta, punta-onda, etc.) en más de 2 regiones a la vez o se presenta de forma difusa.	
EEG compatible con un patrón periódico	Cualitativa a Nominal	Estudio de electroencefalograma que muestra actividad de características epileptiformes (punta, onda aguda, polipunta, punta-onda, etc.) que muestra un patrón predecible en características e intervalo de frecuencias.	Estudio de electroencefalograma que muestra actividad de características epileptiformes (punta, onda aguda, polipunta, punta-onda, etc.) que muestra un patrón predecible en características e intervalo de frecuencias.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si (Cual) 2. No
EEG con cambios asociados al tratamiento farmacológico	Cualitativa a Nominal	Estudio de electroencefalograma que muestra cambios sugestivos y asociados a efecto farmacológico	Estudio de electroencefalograma que muestra cambios sugestivos y asociados a efecto farmacológico.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cambio en frecuencia. 2. Cambio en voltaje. 3. Otros.

Procedimiento

1. Previa autorización por el comité local de investigación y de ética, se obtendrá el nombre y número de identificación de los pacientes en base al censo diario de reportes de electroencefalogramas del departamento de Neurofisiología Clínica.
2. Se revisará el expediente clínico para confirmación del diagnóstico psiquiátrico. Se captarán los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión antes mencionados obteniéndose la información referente a: Datos demográficos, patologías concomitantes, tiempo de evolución del diagnóstico psiquiátrico, tipos de medicamento que consume.
3. Revisión de los estudios electroencefalográficos realizados a solicitud del servicio de neurología o servicios del hospital que detecten pacientes con síntomas compatibles con síndrome post COVID
4. Registro de la información se realizará en hoja de documento Microsoft Excel.
5. Análisis estadístico a realizar en programa estadístico SPSS V24.

ANALISIS ESTADISTICO

Análisis estadístico descriptivo: Se obtendrán medidas de tendencia central, para las variables demográficas, y así medir frecuencias.

Análisis estadístico inferencial: Respecto al análisis bivariado se realizará de acuerdo con las curvas de normalidad, las cuales nos permitirán utilizar prueba de T de Student o la prueba de U de Mann Whitney, así también para las variables cualitativas se realizará Chi cuadrada. Análisis multivariado se tomarán en cuenta aquellas tengan significancia estadística ($P < 0.05$).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Obtención de la información

La información se obtendrá del expediente clínico electrónico de los pacientes atendidos en la unidad hospitalaria CMNSXXI y a quienes se les haya realizado un estudio de electroencefalograma en el servicio de Neurofisiología clínica del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con motivo de síndrome Post COVID-

Riesgos y beneficios: Esta investigación se considera con **Sin Riesgo** de acuerdo con la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos título segundo, capítulo I, artículo 17, publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de enero de 1987.

Beneficio para los pacientes: Contribuir al conocimiento de las alteraciones electroencefalográficas de pacientes con síndrome post COVID

Contribuciones y Beneficio a los participantes: Mejorar la comprensión de síndrome Post COVID mediante la identificación de anomalías bioeléctricas cerebrales detectadas por electroencefalograma.

Apego a normativas.

El presente estudio se ajusta a los preceptos enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones, así como a lo estipulado en la Ley General de Salud de la República Mexicana en cuanto a la investigación médica en sujetos humanos. El presente estudio estará basado en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humano adoptados por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki Finlandia de junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Mundial Venencia Italia,

octubre 1983, 41ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica Octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo Escocia, Octubre 2000 y con la Ley General de Salud de la República Mexicana, así como por la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social y que tienen consistencia con las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios aplicables. El estudio se someterá a valoración por el Comité de investigación, del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo en sujetos atendidos en el servicio de psiquiatría y a quienes se les haya realizado un estudio de electroencefalograma en el servicio de Neurofisiología clínica del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de enero del 2020 a enero del 2022; y que los datos que se analizarán son aquellos obtenidos dentro de los procedimientos estándar del Servicio de Neurofisiología clínica y que dichos procedimientos (revisión de expediente y estudio de electroencefalograma) no son de ninguna manera invasivos, y que la información actual solamente se encuentra en los expedientes, se solicita una **exención del consentimiento informado se anexa dicho documento.**

En la realización de este trabajo se respetará la moral en todo momento de los pacientes incluidos. No existirá un beneficio directo para el paciente; con este trabajo se busca la acción y efecto de hacer el bien a los pacientes futuros con el resultado de este trabajo, es decir se busca la beneficencia de futuros pacientes con diagnóstico de ansiedad y/o depresión, por lo que de manera justa se otorgará el reconocimiento que corresponde a cada paciente incluido en este trabajo, sin ser evidenciada su identidad. La información que se obtenga con el estudio podría ayudar a otras personas en el futuro como una forma de abordaje integral ante la patología psiquiátrica y el conocimiento del efecto que pueden tener algunos psicofármacos.

El propósito de los médicos que participan en el estudio respecto al uso de los datos personales de los pacientes, y de su salud no permitirán identificarlo ya que en su lugar se incluirán sus iniciales o folio, fecha de nacimiento. En ninguna circunstancia se identificará por nombre, ya sea en los informes

que se publiquen acerca del estudio, en ninguna otra publicación o presentación científica.
concluir la investigación no se recogerán datos nuevos de la salud de los pacientes que
puedan identificarlos.

Al

RESULTADOS

De 1051 estudios electroencefalográficos realizados por diversas motivos, de los cuales 45 pacientes (correspondientes al 4.3%) se incluyeron en el estudio, por diagnóstico de síndrome POST COVID, en el periodo comprendido de Marzo del 2020 a Marzo del 2021 de los cumpliendo con los criterios de inclusión.

Características demográficas de la población

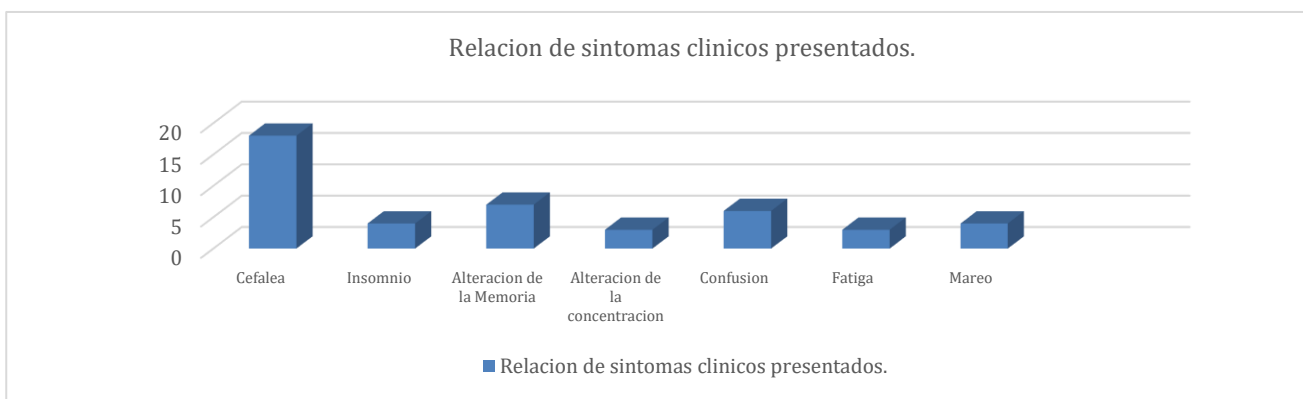
La distribución por genero fue la siguiente: 17 hombres (38%) y 28 mujeres (62%). El rango de edad establecido se encontró entre: 18 y 87 años, con una media de edad de 47 años (± 18.6). Del total de la población estudiada en relación a comorbilidades presentes al momento del estudio se encontró que 13(29%) padecían Diabetes Mellitus tipo 2, 16 (36%) hipertensión arterial sistémica y 2(4%) cursaban con enfermedad autoinmune concomitante (artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico).

(tabla 1)

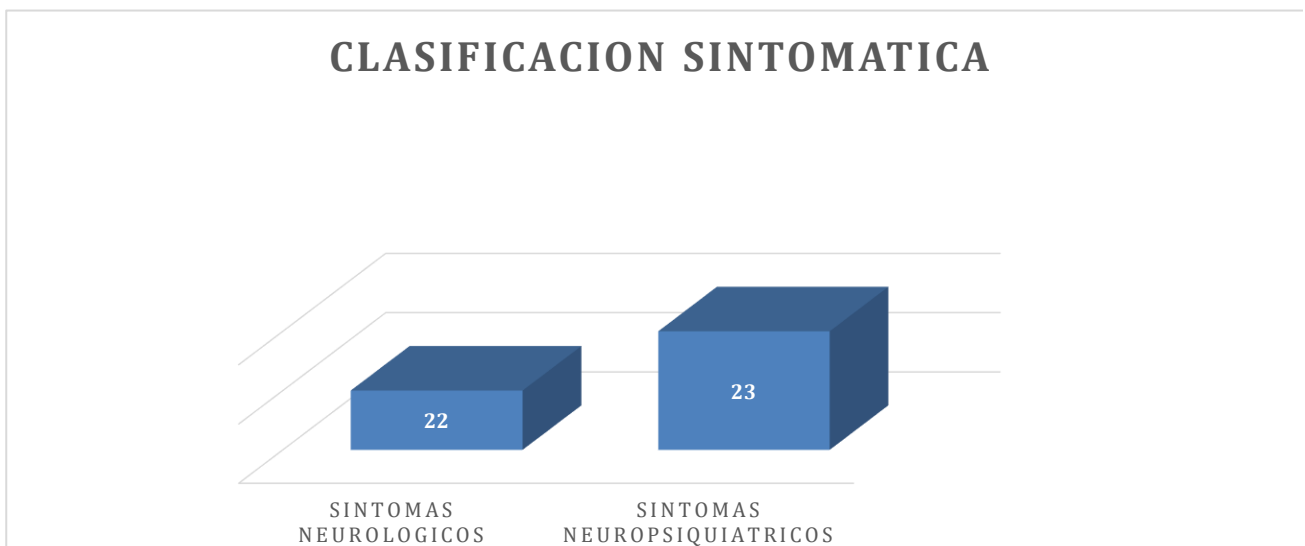
Tabla 1. Características Basales de la población N=45	
Genero, n (%) Hombres :17 (38) Mujeres: 28 (62)	Enfermedad Autoinmune 2 (4%)
Edad: 47 años* (± 18.6).	
Diabetes Mellitus tipo 2 13 (29%)	
Hipertensión Arterial 16 (36%)	
*Valores presentados como media (desviación estándar)	

Características clínicas de la población

La distribución de frecuencias de los síntomas POST COVID 19 fue la siguiente: de los 45 pacientes a los que se les realizó estudio de Electroencefalograma: 18 cursaron con síntoma principal de cefalea (40%), 7 pacientes con alteración de la memoria (16%), 6 pacientes cursaban con confusión (13%), 4 pacientes con insomnio (9%), 4 pacientes cursaban con Mareo (9%), 3 pacientes con alteración de la concentración (7%), 3 pacientes cursaban con fatiga (7%), (Grafica 1). Así mismo realizando una clasificación cualitativa entre síntomas neurológicos (Cefalea y mareo) se correspondió a 22 pacientes (49%) y síntomas neuropsiquiátricos (insomnio, cambios en memoria, confusión, fatiga) 23 pacientes (51%) (Grafica 2)

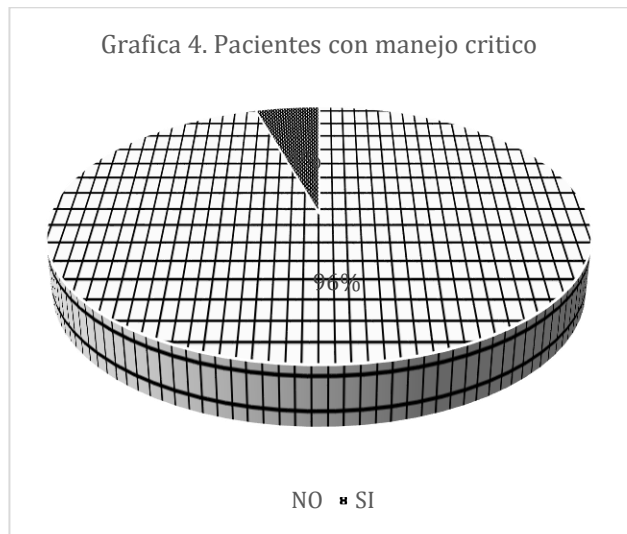
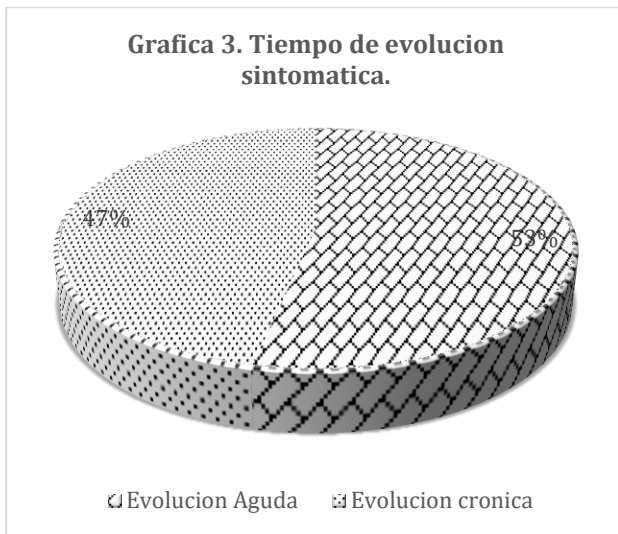


Grafica 1- Clasificación sintomática, síntomas neurológicos y neuropsiquiátricos



Frecuencias de evolución sintomática y manejo crítico.

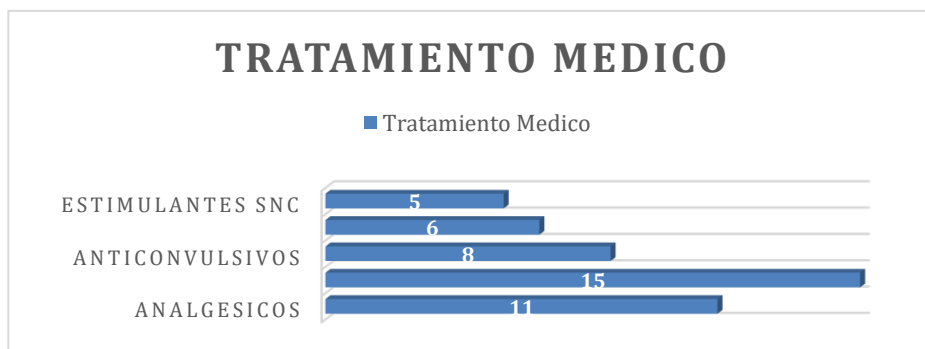
En relación al tiempo de evolución en la población estudiada, se clasificó como aguda y crónica, correspondiente a una evolución de menos de 4 semanas o mas de 4 semanas, respectivamente, encontrándose que 24 pacientes (53%) cursaron con una evolución sintomática aguda y 21 (47%) con evolución sintomática crónica, así mismo, dentro de la población de estudio solo 2 pacientes (4%) requirieron manejo crítico en UCI durante la infección aguda y 43 pacientes (96%) recibió manejo conservador. (Graficas 3 y 4)



Frecuencias obtenidas para el uso de fármacos.

Respecto al tratamiento médico farmacológico recibido se encontró que 11 pacientes (24%) recibieron manejo con analgésicos, 15 pacientes (33%) recibió manejo con fármacos antidepresivos, 8 pacientes (18%) recibieron manejo farmacológico anticonvulsivo, 6 pacientes (13%) fueron prescritos con fármacos sedantes de acción en sistema nervioso central (benzodiazepinas), 5 pacientes (11%) recibieron manejo con fármacos de efecto estimulante de sistema nerviosos central (metilfenidato). (grafica 5).

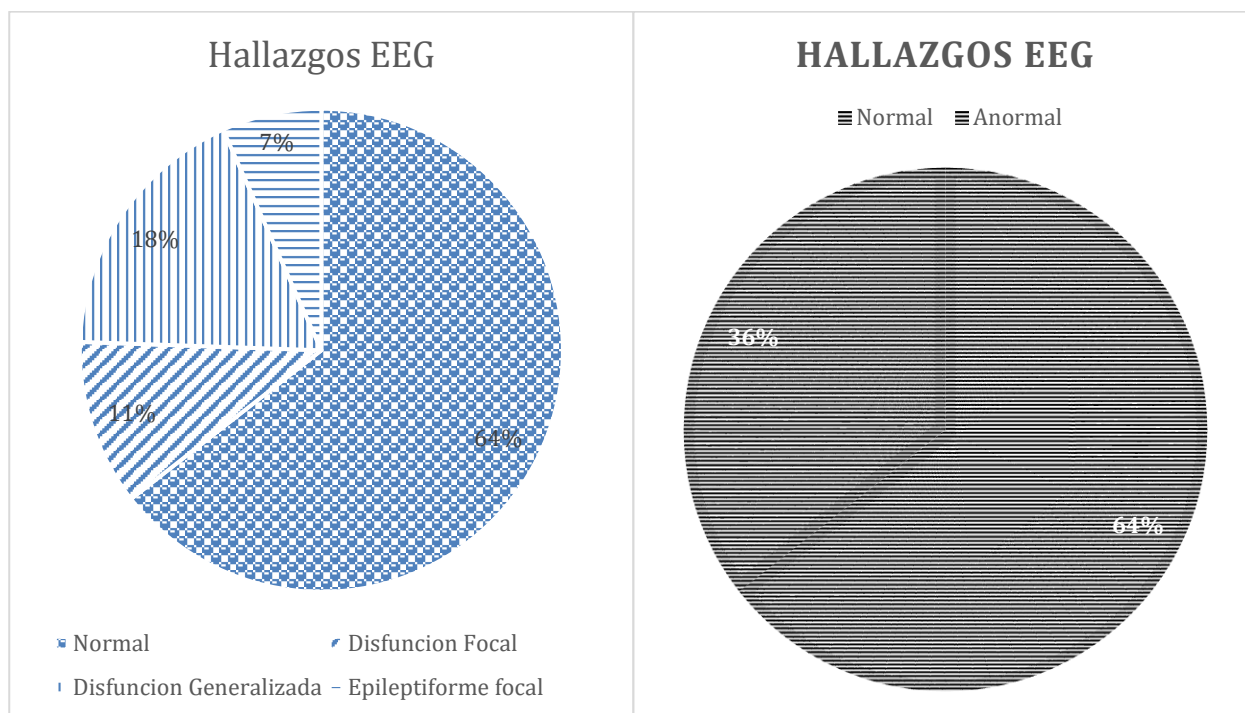
Grafica 5. Tratamiento médico establecido.



Hallazgos generales en el electroencefalograma (EEG)

Se obtuvieron 29 (64%) EEG con características normales (Ritmo de fondo normal, ausencia de disfunción o actividad epileptiforme). Mientras que en el resto 16 (36%) se observaron las siguientes alteraciones: 8 (18%) disfunción generalizada, 5 (11%) presentaron disfunción focal, 3 (7%) actividad epileptiforme focal. Correspondiendo a un 64% de electroencefalogramas normales y 36% de características anormales (Disfunción focal, disfunción generalizada y actividad epileptiforme focal (Gráfica 6).

Grafica 6. Hallazgos electroencefalográficos



Diferencias entre los hallazgos electroencefalográficos de acuerdo a los síntomas POST COVID

De acuerdo a los hallazgos del EEG con los síntomas POST COVID, evidenciamos que 34 pacientes (75%), presentaron síntomas neuropsiquiátricos, y 33 sujetos de estos el EEG fue de

características normales (73% de la población) y solo 1 mostro EEG anormal. Respecto a los pacientes con síntomas neurológicos, 9 (21% de la población) cursaron con hallazgos electroencefalográficos normales y 2 pacientes (4.0%) anormales. Con lo anterior, la diferencia de tener un electroencefalograma anormal de acuerdo a los síntomas neurológicos contra los neuropsiquiátricos tiene una $P=0.143$ (chi cuadrada Pearson) (**Tabla 2**).

	Síntomas Neuropsiquiátricos n(%)	Síntomas neurológicos n(%)	P*
EEG Normal	33(73)	9(21)	0.143
EEG Anormal	1(2)	2(4)	

*Chi cuadrada; EEG (electroencefalograma)

Tabla 2: Diferencias electroencefalográficas de acuerdo a los síntomas pos COVID.

Diferencias entre los hallazgos electroencefalográficos y tiempo de evolución.

De acuerdo a los hallazgos del EEG y el tiempo de evolución, 26 pacientes (53%) fueron de evolución sintomática aguda, mostraron hallazgos de normalidad en el estudio de electroencefalograma 25, y solo 1 (2% de la población) mostro anomalidades en el estudio de electroencefalograma. Respecto a los pacientes con evolución sintomática crónica, estos fueron 21 casos (46% de la población), y 19 (42%) mostraron hallazgos normales en su estudio de electroencefalograma mientras que solo 2 (4%) mostraron anomalidades ($P= 0.59$, chi cuadrada).

Tabla 3.

	Evolución aguda n(%)	evolución crónica n(%)	P*
EEG Normal	25(51)	19(42)	0.59
EEG Anormal	1(2)	2(4)	

*Chi cuadrada; EEG (electroencefalograma)

Tabla 3: Diferencias electroencefalográficas de acuerdo a evolución sintomática

Hallazgos de electroencefalográficos de acuerdo con la presencia de enfermedades crónicas

20 sujetos (44%) de la población no presentaron enfermedad crónica, de los cuales 1 presentó electroencefalograma anormal, comparado con 2 casos con enfermedades crónicas y electroencefalograma anormal (P= 0.58, Chi² fisher) Tabla 4.

	Sin enfermedad Crónica n(%)	Con enfermedad Crónica n(%)	P*
EEG Normal	19(42.2)	23(42)	0.59
EEG Anormal	1(2)	2(4)	

*Chi cuadrada; EEG (electroencefalograma)

Tabla 4: Diferencias electroencefalográficas de acuerdo a presencia de enfermedad crónica

DISCUSIÓN

En nuestra población total de 45 pacientes, siendo el género femenino más frecuente en presentar síntomas post covid , lo cual ha sido descrito por *Takafumi y Pellinen et al*, si bien es muy variable en relación al grupo de estudio, etnia y población analizada (1,2).

Respecto a las características demográficas de la población, las comorbilidades crónicas juegan un papel importante en la persistencia y aparición del síndrome post COVID ya que suponen un factor de riesgo adicional, acorde a lo previamente comentado existe correlato con los hallazgos de nuestro estudio ya que al menos 50% de los pacientes mostraron cursar con una enfermedad crónica al momento del análisis del síndrome post- COVID. Sin embargo, a pesar de mostrar prevalencia con la aparición sintomática el hecho de portar alguna enfermedad crónica, los cambios electroencefalográficos no variaron estadísticamente en comparación con población sin enfermedades crónicas, lo anterior se corrobora acorde a lo descrito por *Grippio y Oriano* los cuales

describen incremento en la prevalencia de síndrome post COVID sin evidencia orgánica de lesión nerviosa.(5-7). Así mismo en nuestra muestra no se evidencia relevancias estadística respecto a cambios electroencefálicos siendo portadores de enfermedades crónicas P: 0.143)

Tras el análisis de los síntomas descritos con frecuencia se encabezan la cefalea y la fatiga, asociados a cambios en el ciclo de sueño con insomnio, los síntomas de alteraciones de la memoria, concentración, mareo y confusión fueron descritos con menor frecuencia, con nuestra muestra pudimos comprobar una prevalencia de la cefalea como síntoma con mayor prevalencia en síndrome post COVID y para motivo para solicitar estudio de electroencefalograma. El síntoma predominante varía de serie a serie sin embargo se correlaciona con lo comentado con los autores *Katrina T; Karim M y Luleyman*, los cuales describen a la cefalea como síntomas más frecuente en la presentación del síndrome(4,8,12)

Respecto a la evolución sintomática en relación a la temporalidad, existen diversas fuentes con mayor incidencia de patológico post COVID en las primeras 4 semanas, y otras con predominio mayor a las cuatro semanas en relación a una evolución crónica. Nuestra muestra resultados con poca variabilidad, mostrando un 53% en la presentación sintomática en la evolución aguda de las 4 semanas iniciales y un 47% en la crónica(mayor a 4 semanas) difiriendo en algunas series como en la descrita por *William O. et al*, que mostraron discreto mayor predominio en la evolución mayor a 4 semanas. No existe diferencia respecto al manejo crítico previo, ya que generalmente los pacientes que requirieron manejo neuro crítico sufrieron de complicaciones directas en SNC que excluyeron criterios de síndrome post COVID como lo apreciamos en nuestra muestra. (13-15)

Por otro lado, el análisis de los patrones electroencefalográficos anormales (disfunción focal o generalizada, actividad epileptiforme), de acuerdo con la presencia de síntomas neurológicos vs neuropsiquiátricos no se encontraron diferencias significativas en el análisis estadístico, lo cual se

confirma en los estudios descritos por *Abdulhafeez Khair*. el cual describe que por lo general, existe normalidad en los estudios de electroencefalograma, sin embargo en caso de presentarse cambios anormales estos corresponden a zonas de disfunción focal o generalizada, siendo la actividad epileptiforme poco frecuente.

En nuestra muestra pudimos apreciar un correlato con lo expresado en la literatura y acorde a los autores que indagan en hallazgos electroencefalograficos como lo son *Grippio et all*, *Oriano M*, *Karim Mithania* y *Azenza et all*(15-16-17).

Se realizó un análisis dicotómico en la evaluación de tiempo de evolución de los síntomas post COVID con respecto a los hallazgos electroencefalográficos, en los que no se aprecia un valor significativo de P. Lo cual se confirma por *William O y Tatum et all* en donde se describe no relevancia con tiempo de evolución sintomática crónica en relación a los cambios electroencefalográficos.

CONCLUSION

Los hallazgos electroencefalográficos encontrados en nuestro estudio, así como los síntomas y tiempos de evolución sintomática muestran datos muy similares a los reportados por la literatura en condiciones de poblaciones similares, siendo los electroencefalogramas con hallazgos normales los más frecuentes y, en al menos 1 /3 de los estudios mostrando anormalidad relacionada a disfunción cortical y ocasionalmente actividad epileptiforme en menor medida, lo anterior en probable relación a fisiopatología y gravedad al momento de primoinfección.

No se encontró valores estadísticamente significativos de cambios electroencefalograficos ligados al tipo de síntoma ni al tiempo de evolución sintomática aguda o crónica, ni a la presencia o no de enfermedades cornicodegenerativos.

Bibliografía

1. Takafumi Kubota. Meta-analysis of EEG findings in patients with COVID-19. 2020. *Epilepsy & Behavior*. Department of Neurology, University Hospitals of Cleveland Medical Center/Case Western Reserve University, 11100 Euclid Ave, Cleveland, OH 44106, USA.
2. Pellinen, Jacob; Carroll, Elizabeth; Friedman, Daniel; Boffa, Michael; Dugan, Patricia; Friedman, David E.; Gazzola, Deana; Jongeling, Amy; Rodríguez, Alcibiades J.; Holmes, Manisha (2020). *Continuous EEG findings in patients with COVID-19 infection admitted to a New York academic hospital system*. *Epilepsia*, (), epi.16667–. doi:10.1111/epi.16667
3. Chen, Wendy; Toprani, Sheela; Werbaneth, Katherine; Falco-Walter, Jessica (2020). *Status epilepticus and other EEG findings in patients with COVID-19: A case series*. *Seizure*, 81(), 198–200. doi:10.1016/j.seizure.2020.08.022
4. Katrina T. Roberto. Electroencephalographic findings in COVID-19 patients: A systematic review. *Seizure: European Journal of Epilepsy* Department of Neurosciences, College of Medicine and Philippine General Hospital, University of the Philippines Manila, Taft Avenue, Manila, 1000, Philippines. Department of Clinical Epidemiology, College of Medicine, University of the Philippines Manila, Taft Avenue, Manila, 1000, Philippines
5. Grippo, Antonello; Assenza, Giovanni; Scarpino, Maenia; Broglio, Lidia; Cilea, Rosalia; Galimberti, Carlo Andrea; Lanzo, Giovanni; Michelucci, Roberto; Tassi, Laura; Vergari, Maurizio; Di Lazzaro, Vincenzo; Mecarelli, Oriano (2020). *Electroencephalography during SARS-CoV-2 outbreak: practical recommendations from the task force of the Italian Society of Neurophysiology (SINC), the Italian League Against Epilepsy (LICE), and the Italian Association of Neurophysiology Technologists (AITN)*. *Neurological Sciences*, (), –. doi:10.1007/s10072-020-04585-1
6. Oriano Mecarelli. *Clinical Electroencephalography*. Springer Nature Switzerland AG 2019.
7. ACNS Standardized Critical Care EEG Terminology 2021 EEG and Legends.
8. Karim Mithania, Ying Menga, Agessandro Abrahaoa, Mirriam Mikhail. *Electroencephalography in Psychiatric Surgery: Past Use and Future Directions*. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2018
9. Assenza, Giovanni; Lanzone, Jacopo; Ricci, Lorenzo; Boscarino, Marilisa; Tombini, Mario; Galimberti, Carlo Andrea; Alvisi, Lara; Tassi, Laura; Broglio, Lidia; Di Lazzaro, Vincenzo; Mecarelli, Oriano (2020). *Electroencephalography at the time of Covid-19 pandemic in Italy*. *Neurological Sciences*, (), –. doi:10.1007/s10072-020-04546-8
10. William O. Tatum. *Ambulatory EEG: Crossing the divide during a pandemic*. *Epilepsy & Behavior Reports*. 2021. Department of Neurology, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA. Department of Neurology, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA
11. Abdulhafeez Khair. *Intermittent Frontal Rhythmic Discharges as an Electroencephalogram Biomarker of Acute SARS-CoV-2 Infection-Associated Encephalopathy in Children*. 2021. 1. *Neurology*, Nemours Children's Health, Thomas Jefferson University, Wilmington, USA.
12. Suleyman, Geehan; Fadel, Raef A.; Malette, Kelly M.; Hammond, Charles; Abdulla, Hafsa; Entz, Abigail; Demertzis, Zachary; Hanna, Zachary; Failla, Andrew; Dagher, Carina; Chaudhry, Zohra; Vahia, Amit; Abreu Lanfranco, Odaliz; Ramesh, Mayur; Zervos, Marcus J.; Alangaden, George; Miller, Joseph; Brar, Indira (2020). *Clinical Characteristics and Morbidity Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Series of Patients in Metropolitan Detroit*. *JAMA Network Open*, 3(6), e2012270–. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.12270
13. Ani Nalbandian^{1,2,4}, Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 April ; 27(4): 601–615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
14. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R and Tleyjeh IM (2021) Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front. Immunol.* 12:686029. doi: .3389/fimmu.2021.686029
15. Josef Finsterer. *Clinical and Pathophysiologic Spectrum of Neuro-COVID*. Received: 16 March 2021 /Accepted: 5 April 2021. The Author(s), under exclusive licence to Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2021.
16. Flores-Silva FD, Garcí'a-Grimshaw M, Valdes-Ferrer SI, Viguera-Hernandez AP, Dominguez-Moreno R, Tristan-Samaniego DP, et al. (2021) Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS ONE* 16(4): e0247433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247433>.
17. Parasher A (2021) COVID-19: current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J* 97:312–320
18. Maltezou, H.C.; Pavli, A.; Tsakris, A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines* 2021, 9, 497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>

19. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* **324**, 603–605 (2020).
20. Datta, S. D., Talwar, A. & Lee, J. T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *J. Am. Med. Assoc.* **324**, 2251–2252 (2020).

ANEXOS

I. ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
 UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”
“HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS EN PACIENTES CON SINDROME POST COVID 19”

Nombre del Paciente:

Clave de Paciente:

NSS:



Edad: Sexo: Fem / Masc

Fecha del estudio EEG:

SINTOMAS ASOCIADOS A SX POST COVID		Tiempo desde diagnostico de infección por COVID 19
Depresión		
Ansiedad		
Cefalea		
Insomnio		
Mareo		
T. Memoria		
otro		

CLASIFICACIÓN DE LOS HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS		
Características	Denominación	
Actividad electroencefalográfica de fondo	Sí	No
Normal		
Electroencefalograma con disfunción (Actividad lenta y/o bajo voltaje)		
Focal		
Generalizada		
Electroencefalograma con características epileptiformes (punta, onda aguda, polipunta, punta-onda, etc.)		
Focal		
Generalizada		
Electroencefalograma compatible con un patrón periódico		
Tipo		
Electroencefalograma con cambios asociados al tratamiento farmacológico		
Tratamiento	Cambios en frecuencia	Cambios en voltaje

I. ANEXO 2

 **GOBIERNO DE MÉXICO** |  **IMSS**

Fecha: 02 junio 22

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de UMAE Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **“HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME POST COVID”** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

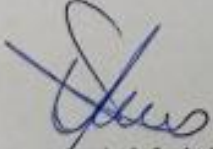
- Nombre del paciente, afiliación, edad, genero, diagnóstico psiquiátrico (ansiedad y/o depresión), tiempo de evolución de la enfermedad, tratamiento establecido, comorbilidades asociadas y hallazgos de electroencefalograma.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **“HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS EN PACIENTES CON SÍNDROME POST COVID”** cuyo propósito es producto comprometido (tesis y artículo).

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente



Nombre: Sergio de Jesús Aguilar Castillo.
Categoría contractual: Medico especialista.
Investigador(a) Responsable

