



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA  
DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO ESPECIALIZADO EN  
MEDICINA INTERNA

**SÍNDROME POST-COVID-19 ASOCIADO A VASORREACTIVIDAD  
CEREBRAL.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO PRESENTADO POR  
Dr. CUAUHTÉMOC SOTELO NAVA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. DAVID DÁVILA SOSA

ESPECIALIDAD DE 4 AÑOS

CD. MX. 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.



## FORMATO DE REGISTRO DE PROTOCOLOS DE MÉDICOS RESIDENTES DE LA SECRETARÍA DE SALUD CON RIESGO MINIMO Y MENOR QUE EL MÍNIMO

**Instructivo:**

Este formato se fundamenta en la normatividad vigente en materia de investigación para la salud. Para ingresar la información posicione el cursor en la celda o espacio inferior izquierdo década apartado, se solicita el mismo tipo de letra, con espaciado sencillo y usar mayúsculas y minúsculas.

**I. Ficha de identificación**

### Síndrome Post-COVID-19 asociado a vasorreactividad cerebral.

INVESTIGADORES PARTICIPANTES	INSTITUCIÓN/ESPECIALIDAD	FIRMA
Nombre del Investigador principal Dr. Sotelo Nava Cuauhtémoc	Médico residente de 3er años de Medicina Interna en Hospital General Xoco	
Nombre del investigador asociado Dr. Juan Antonio Suarez	Médico adscrito al servicio de Medicina Interna Hospital General Xoco	
Nombre del investigador asociado Dr. David Dávila Sosa	Médico adscrito al servicio de Medicina Interna y Neurología del Hospital General Tiáhuac	
Nombre del investigador asociado Dr. Victor Hugo García López.	Médico adscrito al servicio de Medicina Interna Hospital General Tiáhuac	
Nombre del profesor titular de la Especialidad Dr. Alberto Melchor López	Médico adscrito al servicio de Medicina Interna Hospital General Xoco	

Domicilio y teléfono del investigador principal: Buenavista 39, col. Santa Úrsula, Coyoacán, Ciudad de México. Teléfono: 7771791320

Correo electrónico del investigador principal: [compeing@gmail.com](mailto:compeing@gmail.com)

Unidad(es) operativa(s) dónde se realizará el estudio: Hospital General Tiáhuac y Xoco de la Secretaría de Salud de la Ciudad de México

**II. Servicio dónde se realizará el estudio**

a) Medicina <input checked="" type="checkbox"/>	b) Odontología	c) Nutrición	d) Administración
e) Enfermería	f) Psicología	g) Trabajo Social	h) Otra(especifique)

**III. Área de especialidad donde se realizará el estudio**

1. Anestesiología	2. Medicina Interna <input checked="" type="checkbox"/>	3. Medicina de Urgencias	4. Dermatopatología
5. Cirugía General	6. Medicina Familiar	7. Cirugía Pediátrica	8. Medicina Crítica
9. Ginecología y Obstetricia	10. Ortopedia	11. Cirugía Plástica y Reconstructiva	12. Medicina Legal
13. Pediatría	14. Dermatología	15. Otra(especifique)	

IV. Periodo de estudio DEL	0	1	0	2	2	0	AL	0	1	0	2	2	4
	Día		Mes		Año			Día		Mes		Año	

V. Datos de validación	Nombre	Firma
Jefe de Enseñanza e Investigación	DR. LUIS ENRIQUE MORENO SALAZAR	
Director de la Unidad Operativa	DR. VÍCTOR FERNANDO GONZÁLEZ MORENO.	
Director de Tesis	DR. DAVID DÁVILA SOSA.	

**ESPCIO PARA SER LLENADO POR EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN, INVESTIGACIÓN Y ÉTICA**

Aprobación y registro	1	5	1	1	2	2	2	9	1	1	2	2		
Fecha de recepción	Día		Mes		Año		Fecha de aprobación		Día		Mes		Año	

Presentes en sesión de trabajo, los miembros del Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética perteneciente a la Secretaría de Salud de la Ciudad de México aprueban por consenso la evaluación del protocolo que se indica.

Nombre del presidente  
DRA. VIOLETA DENISSE VALENCIA SANTOYO

Firma

**Comité de Enseñanza, Capacitación, Investigación y Ética**

Dictamen	<input checked="" type="checkbox"/> Aprobado
	<input type="checkbox"/> Hacer correcciones y presentar nuevamente
	<input type="checkbox"/> No aprobado

Fecha de registro	3	0	1	1	2	2	Código de registro	0	2	1	2	1	1	0	0	4	2	2
	Día		Mes		Año		Unidad		8791		Número		Año					



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Dirección General de Prestación de Servicios Médicos y Urgencias

Hospital General Tláhuac

Comité de Ética en Investigación

Ciudad de México, 30 de Noviembre de 2022

**ASUNTO:** Dictamen

Dr. Cuauhtémoc Sotelo Nava

Investigador

**Presente**

Me permito informar a Ustedes que ha sido revisado el día 29 de Noviembre de 2022 por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en sesión extraordinaria con número de registro ante la CONBIOÉTICA-09-CEI-001-20160404 el protocolo de investigación titulado:

**"Síndrome Post-Covid-19 asociado a Vasorreactividad cerebral"**

El Comité consideró que el estudio presentado reúne las características metodológicas necesarias para su realización y emite lo siguiente:

**DICTAMEN: - ACEPTADO SIN MODIFICACIONES.**

Número de Registro Institucional: **212-110-04-22**

Sin otro particular, reciba un cordial salud

**Atentamente**

Dr. Luis Enrique Moreno Salazar

Secretario del Comité de Ética en Investigación



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA  
DE SALUD





GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA  
DE SALUD



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO  
DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MEDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO ESPECIALIZADO EN  
MEDICINA INTERNA

**SÍNDROME POST-COVID-19 ASOCIADO A VASORREACTIVIDAD  
CEREBRAL.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO PRESENTADO POR  
Dr. CUAUHTÉMOC SOTELO NAVA

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN  
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. DAVID DÁVILA SOSA

ESPECIALIDAD DE 4 AÑOS



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA  
DE SALUD



## SÍNDROME POST-COVID-19 ASOCIADO A VASORREACTIVIDAD CEREBRAL.

Autor: Cuauhtémoc Sotelo Nava

Vo.Bo.

**Dr. Alberto Melchor López**

Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Interna  
Del Hospital General Xoco

Vo.Bo.

**Dra. Lilia Elena Monroy Ramírez de Arellano**

Directora de Formación, Actualización Médica e Investigación  
Secretaría de Salud de La Ciudad de México



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA  
DE SALUD



**Dr. David Dávila Sosa**  
**HOSPITAL GENERAL TLÁHUAC**



## Indice

Resumen.....	3
I. Introducción .....	4
II. Antecedentes y marco teórico.....	4
III. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	13
IV. Justificación:.....	14
V. Hipótesis:.....	14
VI. Objetivo General: .....	15
VII. Objetivos Específicos:.....	15
VIII. Metodología:.....	15
8.1 Tipo y diseño del estudio. ....	15
I.2 Definición de la población.....	16
I.3 Definición de la muestra: .....	16
8.4 Tipo de muestreo: .....	16
8.5 Criterios de inclusión:.....	16
8.6 Criterios de exclusión .....	17
8.7 Criterios de eliminación .....	17
8.8 Variables a medir: .....	18
8.9 Mediciones e Instrumentos de recolección de datos: .....	19
IX. Implicaciones éticas. ....	20
X. Resultados y análisis: .....	20
XI. Discusión .....	21
XII. Conclusiones .....	23
XIII. Bibliografía .....	24
Tablas .....	26
<b>Tabla 1</b> .....	26
<b>Tabla 2</b> .....	26
<b>Tabla 3</b> .....	27



GOBIERNO DE LA CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA DE SALUD



**Tabla 4** .....27

**Tabla 5**..... 28

Anexos..... 30

    Anexo 1. Carta de consentimiento informado..... 30

    Anexo 2. Abreviaturas..... 31

    Anexo 3. Manifiesto de confidencialidad de datos..... 33



## Síndrome Post-COVID-19 asociado a vasorreactividad cerebral.

### Resumen

Se sospecha que las diversas complicaciones de COVID-19, como es la tormenta de citocinas, hipoxia, entre otras, tienen repercusiones sobre el sistema nervioso central. Se observaron alteraciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19 y cuya evolución de la enfermedad terminó en defunción, tales como mialgias, cefalea, disminución del gusto.

El síndrome Post-COVID-19 se define como la persistencia de signos y síntomas que aparecen durante y después de la infección por SARS-CoV2 y que permanecen más allá de 12 semanas que no tienen alguna otra patología subyacente que la explique. El síndrome post-COVID-19 se ha reportado tanto en pacientes con el antecedente de COVID-19 leve como en grave; pero la proporción de pacientes que presentan este síndrome aumenta en aquellos que fueron hospitalizados e incrementando aún más en pacientes ingresados en la terapia de cuidados intensivos. La etiopatogenia del Síndrome Post-COVID-19 es multifactorial debido a los diversos sistemas afectados como el pulmonar, nervioso central, cardíaco, renal, hematológico; a los procesos inflamatorios residuales manifestados como vasculitis, también al agravamiento de patologías previas a la infección, secuelas propias del internamiento en Unidad de cuidados intensivos, además de afecciones psiquiátricas como estrés postraumático por lo vivido en las áreas COVID-19.

El flujo sanguíneo cerebral cuenta con dos mecanismos de para su correcta regulación: La autorregulación cerebral y el acoplamiento neurovascular (NVC). La autorregulación se encarga de mantener un flujo relativamente constante dentro de un rango de tensión arterial sistémica a través de la respuesta miogénica. El acoplamiento neurovascular es el mecanismo encargado de la irrigación de las distintas regiones cerebrales según aumente su demanda metabólica y de flujo sanguíneo. Ha sido validado en la medición de la vasorreactividad. Esta técnica es barata, inocua. El TCD se puede utilizar para medir la velocidad del flujo en las arterias basales del cerebro y así evaluar cambios relativos en el flujo, diagnosticar estenosis vascular focal o detectar señales embólicas dentro de estas arterias.

Resultados: Se observó una menor velocidad sistólica y diastólica en el grupo con Sx. post-COVID-19, tanto en fase basal como en fase post-apnea (Cuadro 2). Además, se cuantificó el porcentaje de cambio de vasorreactividad (Cuadro 3), donde también se evidenció la menor vasorreactividad sistólica y diastólica en los pacientes con Sx. post-COVID-19. Dichos cambios fueron corroborados mediante la diferencia Índice de contención de la respiración.



## I. Introducción

El día 11 de marzo la infección por SARS-CoV2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2, por sus siglas en inglés), fue declarado pandemia por la organización mundial de la salud. Hasta el mes de marzo del 2022 se tienen registrados 480 millones de casos confirmados, 6. 12 millones de muertes a nivel mundial, en México en ese mismo periodo de tiempo se contabilizaron 5,65 millones de casos y 323 mil muertes, específicamente en la Ciudad de México 1,38 millones de casos confirmados y 42,581 muertes, según datos de la Organización Mundial de la Salud. (4)

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome post-COVID-19 que se han identificado son la mayor gravedad de la infección, el antecedente de apoyo mecánico ventilatorio, mayor de 50 años de edad, predominio en el sexo femenino, crónicos degenerativos como diabetes mellitus, hipertensión, cáncer, inmunosupresión, y patologías pulmonares previas. Se realizó un estudio con Doppler color transcraneal en paciente con el antecedente de COVID-19 leve, después de 60 días de la infección. encontrando disminución, tanto en la vasorreactividad cerebral en reposo, como tras la prueba de apnea voluntaria del paciente con antecedente de COVID-19. (20)

## II. Antecedentes y marco teórico

### Vasorreactividad cerebral

El flujo sanguíneo cerebral cuenta con dos mecanismos de para su correcta regulación: La autorregulación cerebral y el acoplamiento neurovascular (NVC). La autorregulación se encarga de mantener un flujo relativamente constante dentro de un rango de tensión arterial sistémica a través de la respuesta miogénica. El acoplamiento neurovascular es el mecanismo encargado de la irrigación de las distintas regiones cerebrales según aumente su demanda metabólica y de flujo sanguíneo. “En un adulto promedio, el FSC es típicamente de 750 ml / min, lo que equivale a una perfusión promedio de ~ 50 ml / 100 g / min de tejido cerebral y representa ~ 15% del gasto cardíaco”. (1)

La autorregulación es efectiva en un rango fisiológico de tensión arterial media ~60-100mmHg, cuando baja de este umbral se corre el riesgo de isquemia cerebral, en caso contrario, si se sobrepasa este rango de TAM y se administra un sobreflujo, se corre el riesgo de ruptura de la barrera hemoatoencefalica, así como eventos cerebrovasculares



de tipo hemorrágicos. Se ha puesto de manifiesto que la autorregulación es más efectiva contra la elevación aguda de la presión arterial sistémica, que contra la hipotensión. La respuesta miogénica es esencial para una adecuada regulación del flujo sanguíneo cerebral, es una característica propia de las células del músculo liso vascular (CMLV). Se inicia con el estiramiento de las CMLV provocado por un aumento en la presión, lleva a la despolarización de membrana y a un flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$

dependientes de voltaje. Además, el estiramiento induce la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  por parte del retículo sarcoplásmico, con incremento de la susceptibilidad al  $\text{Ca}^{2+}$  por parte de los miofilamentos. El mecanismo de primera línea en el aumento de la presión arterial es la respuesta miogénica de las grandes arterias del cuello y el cerebro, para que las arterias piales y corticales estén expuestas a un menor cambio de presión y tengan una respuesta más enfocada a las demandas metabólicas locales. (1)

Las arteriolas cerebrales están invadidas con terminales nerviosas que van del parénquima cerebral hasta unirse a los astrocitos, a su vez los pies terminales del astrocito encierran a las arteriolas, esta distribución se denomina "Unidad neurovascular" y es el principio morfológico para el ensamble entre los cambios en la neurofisiología y la hemodinámica, mejor conocida como acoplamiento neuromuscular. (1)

En la microcirculación cerebral, entre las células endoteliales y los astrocitos, encontramos a los pericitos, los cuales tienen la facultad de regular el flujo sanguíneo capilar ante el estímulo de las moléculas liberadas por los astrocitos y terminaciones nerviosas. "Los pericitos responden a vasoconstrictores como ATP, dopamina, angiotensina II, norepinefrina y ácido 20-hidroxicicosatetraenoico (20-HETE) y a vasodilatadores como óxido nítrico (NO), prostaglandina E2 (PGE2) y adenosina". Lo que implica que los pericitos tienen la facultad de ser iniciadores del acoplamiento neurovascular. (1)

### *Hipoxia*

Los niveles reducidos de oxígeno influyen en la circulación sanguínea cerebral, provocando un aumento en el flujo cuando la presión de oxígeno cae por debajo de 50mmHg. Se ha registrado que por cada disminución porcentual de  $\text{O}_2$  arterial, el flujo sanguíneo cerebral aumenta en un 0.5 a 2.5%. Los mecanismos por lo que se da vasodilatación en condiciones de hipoxia pueden ser:

- Estimulación de la unidad neurovascular por hipoxia tisular local.
- Metabolitos estimuladores de vasodilatación tales como adenosina e  $\text{H}^+$  que son liberados durante el metabolismo anaerobio.
- Vasodilatación por estímulo directo de los canales de K activados por ATP, influjo suprimido de canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , alteración de la actividad de la ATPasa de  $\text{Ca}^{2+}$  Del retículo sarcoplásmico, incremento en la actividad de GMPc de las arterias cerebrales.



### *PCO<sub>2</sub>*

Es un importante regulador del flujo sanguíneo cerebral. la vasodilatación se presenta en condiciones hipercapnicas y vasoconstricción en hipocapnicas. Valores elevados de pCO<sub>2</sub> provoca en las arterias cerebrales de gran calibre un aumento de flujo de ~3 a 6% en el flujo por cada mmHg de CO<sub>2</sub>, una disminución del 1-3% con disminución de los valores de CO<sub>2</sub>. Se cree que los efectos de sobre la vasculatura cerebral es debido a los cambios en el pH extracelular y no solo de la pCO<sub>2</sub>. “La vasodilatación ácida inducida por el pH se atenúa en ~ 60% por los bloqueadores de los canales de K<sup>+</sup> activados por calcio (BKCa) de gran conductividad y los receptores de rianodina (RyR) de manera no aditiva”. Estos parecen indicar que la dilatación de las arteriolas cerebrales puede ser desencadenada por disminución en el pH extracelular a través de la estimulación de los canales BKCa, probable producto del aumento en el chispazo de Ca<sup>2+</sup> como consecuencia del incremento en la concentración del Ca<sup>2+</sup> en el interior del retículo sarcoplásmico, que resulta posterior al bloqueo del canal de rianodina dependiente de H<sup>+</sup>. (1)

### *Adenosina*

Potente vasodilatador del musculo liso cerebral, con una relación directamente proporcional entre la mayor liberación de adenosina y mayor vasodilatación como se observa en la activación neural y la hipoxia. Mientras que el NO endotelial actúa mediante la activación de la guanidil ciclasa soluble del musculo liso, la adenosina ejerce su acción directamente sobre las células del musculo liso por la vía de señalización del AMPc. (1)

### *Enfermedades cronicodegenerativas*

#### Diabetes mellitus:

Entre los diferentes factores hormonales, enzimáticos, sistema nervioso autónomo y ambientales que participan y alteran a la vasorreactividad cerebral, también encontramos diferentes patologías que tienen afectación directa al endotelio vascular que se va dando durante su evolución crónica. Un ejemplo claro es la diabetes mellitus. En un estudio que se realizó a paciente con Diabetes mellitus tipo 2, en donde se midió la Vasorreactividad con ecografía Doppler transcraneal y resonancia magnética después de un seguimiento de dos años, se encontró una disminución en la vasorregulación cerebral que además se relacionó con la presencia de alteraciones cognitivas. (2)

#### Hipertensión arterial sistémica

Otra de las enfermedades crónico-degenerativas que durante su evolución tienen un efecto deletéreo sobre el endotelio y musculo liso vascular es la hipertensión arterial. un



estudio realizado en pacientes con HTA en donde se midió la vasorreactividad cerebral con ecografía Doppler transcraneal, encontró que en el grupo de la enfermedad crónica había alteraciones en la vasorregulación y que se asociaba con algunas alteraciones cognitivas, no así de memoria o de concentración. (3)

## COVID-19

El día 11 de marzo la infección por SARS-CoV2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2, por sus siglas en inglés), fue declarado pandemia por la organización mundial de la salud. Hasta el mes de marzo del 2022 se tienen registrados 480 millones de casos confirmados, 6. 12 millones de muertes a nivel mundial, en México en ese mismo periodo de tiempo se contabilizaron 5,65 millones de casos y 323 mil muertes, específicamente en la Ciudad de México 1,38 millones de casos confirmados y 42,581 muertes, según datos de la Organización Mundial de la Salud. (4)

El coronavirus pertenece a una familia de virus de ARN de una sola cadena, que son capaces de causar infecciones respiratorias, gastrointestinales y neurológicas. Previamente ya se han presentado dos pandemias por coronavirus, en 2002-2003 por SARS-CoV en China y el segundo en 2012 por MERS (síndrome respiratorio de Medio Oriente) en la península arábiga.

SARS-CoV2 cuenta con un diámetro de 60nm a 140nm y salientes de 9nm-12nm que le otorga la apariencia de corona. Se tiene la alta sospecha de que el reservorio natural del virus son los murciélagos, pero tuvo la capacidad de infectar a los humanos gracias a un huésped intermedio, probablemente el pangolín.

En un principio es afectado el epitelio nasal y bronquial, posteriormente los neumocitos, esto gracias a la proteína S del virus que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2(ACE2), que promueve la entrada del virus a la célula huésped. Se ha demostrado que de la proteína S desencadena el daño endotelio a través de la formación de especies de oxígeno reactivo mitocondrial y el cambio glucolítico, por lo que la función de la mitocondria es inhibida, así como también la actividad de la sintetasa de óxido nítrico endotelial, teniendo efectos deletéreos cardio y cerebrovasculares. Semejante a la infección por influenza y otras infecciones respiratorias, el SARS-CoV2 infecta y destruye linfocitos T. Cuando aumenta la replicación viral aumenta en estadios ulteriores, el endotelio vascular pulmonar también es afectado, lo que enfatiza la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de monocitos y neutrófilos. Como consecuencia se originan infiltrados inflamatorios mononuclear en intersticio y edema que, en las técnicas de imagen, como la TAC, se manifiestan con lesiones en vidrio deslustrado. Posteriormente hay ocupación alveolar con formación de membrana hialina, que nos lleva a un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Hay una disfunción en el intercambio gaseoso a nivel alveolo-arterial, así como alteración en la difusión de oxígeno. En etapas



más avanzadas se produce un consumo de factores de la coagulación que lleva a una activación fulminante de la coagulación, el endotelio afectado y el tejido pulmonar inflamado puede conducir la formación de microtrombos, complicaciones como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones trombóticas arteriales como infarto agudo al miocardio, isquemia en extremidades e incluso eventos cerebrovasculares isquémicos. (5) (6)

El cuadro clínico de COVID-19 es similar al del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, cuya génesis es dada por el síndrome de liberación de citocinas (SLC) Y la linfocitopenia hematofagocítica secundaria (LHHS). después de un periodo de incubación que va de los 2 a 14 días pueden presentarse los síntomas, que van desde fiebre, tos, astenia, cefalea y disnea; hasta los graves como neumonía, afección cardiaca y falla multiorgánica. Las comorbilidades asociadas a un curso de la enfermedad más grave y peor pronóstico es obesidad, edad avanzada, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. El primer sistema afectado es el respiratorio, pero puede afectar otro órganos y sistemas, como es el sistema nervioso central. (7)

#### COVID-19 Y Sistema nervioso central

Se sospecha que las diversas complicaciones de COVID-19, como es la tormenta de citocinas, hipoxia, entre otras, tienen repercusiones sobre el sistema nervioso central. Se han usado biobiomarcadores para determinar el daño sobre el tejido encefálico, encontrando que proteína de cadena ligera de neurofilamento (NFL) para lesión neuronal intraxonal y proteína ácida fibrilar glial (GFAP) para daño astrocítica aumentan sus niveles plasmáticos posterior a la infección por SARS-CoV2, pero sin demostrar que haya un daño directo por parte del virus hacia el tejido encefálico ni a la vasculatura. (8)

Pacientes que fueron sometidos a autopsia, dentro del estudio neurológico se encontró cambios hipóxicos/isquémicos en todos los cerebros, con afección global como local. Además de que el examen de PCR revelaba niveles muy bajos del ARN viral, pero presentes en todos los cerebros examinados. Estos niveles bajos de ARN detectable sugieren una muy baja probabilidad de daño directo a las estructuras encefálicas, lo que significa que la mayoría de las complicaciones neurológicas pueden ser consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección por SARS-CoV2 y la contribución de hipoxia/Isquemia. (9)

También se observaron alteraciones neurológicas en paciente hospitalizados con COVID-19 y cuya evolución de la enfermedad termino en defunción, tales como mialgias, cefalea, disminución del gusto. También en estudios retrospectivos de las historias clínicas del paciente por parte de neurólogos, manifestaron alteración del estado neurológico caracterizado por confusión y disminución de la excitación que podrían estar relacionados con la sedación para la ventilación mecánica, en esta serie de casos solo



se realizó TAC de cráneo sin contraste que no revelaba cambios agudos. Pero estos son resultados en paciente que fallecieron, faltaría más protocolos orientados en las complicaciones neurológicas en pacientes sobrevivientes de la infección. (10)

Referente a los estudios de imagen, hay series de casos realizados en paciente ingresados en la UCI con alteración del estado neurológico, en los que se efectuó resonancia magnética, presentando hallazgos agudos como anomalía en la intensidad de la señal de la sustancia blanca profunda y subcortical que se acompañaba en las imágenes de recuperación de la inversión atenuada por líquido, acompañadas de restricción de la difusión cortical, infarto agudo en el territorio de la arteria cerebral media derecha, realce leptomeníngeo. Los principales diagnósticos diferenciales que se tienen que descartar por hallazgos similares en resonancia magnética son la encefalitis infecciosa o autoinmune, las convulsiones, la hipoglucemia y la hipoxia. En algunos de los pacientes se les realizó análisis de líquido cefalorraquídeo, encontrando elevación en los niveles de proteínas, aun en paciente que tenían hallazgos negativos en la resonancia magnética. (11)

También se ha relacionado la infección por SARS-CoV2 con presencia de microhemorragias parenquimatosas de predominio en sustancia blanca yuxtacortical y/ o en cuerpo calloso. Además de que estas últimas lesiones estaban relacionadas con una enfermedad severa, aumento en la mortalidad, un mayor número y gravedad de las secuelas de los pacientes supervivientes del padecimiento. (12) (13) Esto es debido al estado proinflamatorio en pacientes con COVID-19 grave, que se relaciona con trombofilia, llevando a eventos cerebrovasculares. (14) En un estudio realizado en paciente fallecidos por COVID-19, los resultados de los análisis neuropatológicos revelaron cambios hipóxicos/isquémicos, globales y focales; infartos grandes y pequeños, que en su mayoría parecían ser hemorrágicos; y activación microglial que se acompañaba de neuronofagia, más marcado en tronco encefálico. Estas lesiones parecen ser secundarias a la elevación de encimas proinflamatorias durante la de tormenta de citocina, dado que a estos mismos pacientes se les realizó PCR cuantitativa con transcriptasa inversa para la detección de ARN viral en tejido cerebral, pero no fue detectado. Lo que sugiere o descarta un daño directo por parte del SARS-CoV2. (15) Pero es importante mencionar que la incidencia del evento cerebrovascular pareció ser poco frecuente en los pacientes hospitalizados con un 0.4 al 2.7% y la hemorragia intracraneal entre 0.2y el 0.9%. (16) Otra manifestación neurológica documentada, es el síndrome de Guillain-Barré como efecto secundario a COVID-19, pero presentándose de forma paralela a la infección al SARS-CoV2, aunque por la temporalidad de las manifestaciones clínicas y paraclínicas, parece ser la infección viral la responsable de dicha patología inmunitaria. Otros casos reportan intervalos de tiempo más prolongados entre el inicio del COVID-19 y la debilidad muscular. (17)



## Síndrome Post-COVID-19

El síndrome Post-COVID-19 se define como la persistencia de signos y síntomas que aparecen durante y después de la infección por SARS-CoV2 y que permanecen más allá de 12 semanas que no tienen alguna otra patología subyacente que la explique. (18)

El síndrome post-COVID-19 se ha reportado tanto en pacientes con el antecedente de COVID-19 leve como en grave; pero la proporción de pacientes que presentan este síndrome aumenta en aquellos que fueron hospitalizado e incrementando aún más en pacientes ingresados en la terapia de cuidados intensivos. Se han realizado estudios, como el CONVERSCAN y el COMEBAC en donde se da seguimiento hasta 4 meses, y otro realizado en Wuhan, China de 6 meses de seguimiento, encontrando persistencia de los síntomas, siendo los más comunes fatiga, disgeusia, anosmia y alteraciones cognitivas. (18)

Dentro de los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome post-COVID-19 que se han identificado son la mayor gravedad de la infección, el antecedente de apoyo mecánico ventilatorio, mayor de 50 años de edad, predominio en el sexo femenino, crónicos degenerativos como diabetes mellitus, hipertensión, cáncer, inmunosupresión, y patologías pulmonares previas. Definitivamente la etiopatogenia del Síndrome Post-COVID-19 es multifactorial debido a los diversos sistemas afectados como el pulmonar, nerviosos central, cardiaco, renal, hematológico; a los procesos inflamatorios residuales manifestados como vasculitis, también al agravamiento de patologías previas a la infección, secuelas propias del internamiento en Unidad de cuidados intensivos, además de afecciones psiquiátricas como estrés postraumático por lo vivido en las áreas COVID-19. (18)

Los síntomas pueden afectar cualquier sistema:

- síntomas respiratorios
  - Tos
  - Disnea
  - síntomas cardiovasculares:
    - dolor torácico
    - opresión
    - palpitación
- síntomas neurológicos.
  - Cefalea
  - Mareo
  - Acufenos
  - Pérdida de gusto y olfato
  - Trastornos del sueño
  - Parestesias
  - Dolores musculares



- síntomas cognitivos:

“Niebla mental”, alteraciones de memoria y de concentración.

- síntomas psiquiátricos: ansiedad, depresión
- síntomas gastrointestinales.
  - Dolor abdominal
  - Náuseas
  - Diarrea
  - Anorexia
- síntomas sistémicos
  - Fatiga
  - Fiebre
  - Dolor
  - Mialgias
  - Artralgias
  - Otalgia y odinofagia

Ejemplos de síntomas crónicos que se presentan posterior a diversas infecciones virales son los relacionados con el virus de Epstein-Barr, herpes de tipo 6, citomegalovirus, del dengue, del Nilo occidental, de chikungunya, del Ébola, de la gripe, Coxsackie, retrovirus y coronavirus, entre otros. También los síndromes postinfecciosos ya han sido descritos en infecciones por coronavirus como el asociado a SARS-CoV del brote epidémico en 2002 que inicio en Guangdong, China. En donde el seguimiento en los supervivientes revelo que el 50% presentaron fatiga y trastornos del sueño a los 12 meses. En el caso del coronavirus asociado al síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV), se reportaron la persistencia de ansiedad o depresión y trastorno postraumático después de 12 meses de la infección aguda.

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, por sus siglas en inglés, National Institute for Health and Clinical Excellence) del Reino Unido reconoce tres estadios: COVID-19 agudo (signos y síntomas con duración de 4 semanas), COVID-19 sintomática en curso (signos y síntomas comprenden una duración entre 4 a 12 semanas), y síndrome post-COVID-19. (18)

La guía NICE define al síndrome post-COVID-19 la persistencia de signos y síntomas que aparecen durante y después de la infección por SARS-CoV2 (Para su diagnóstico no es necesario el antecedente de COVID-19 confirmado por PCR) y que permanecen más allá de 12 semanas que no tienen alguna otra patología subyacente que la explique. (18)

Técnica de medición de la vasorreactividad cerebral:

Doppler transcraneal (TCD)

Ha sido validado en la medición de la vasorreactividad. Esta técnica es barata, inocua.



El TCD se puede utilizar para medir la velocidad del flujo en las arterias basales del cerebro y así evaluar cambios relativos en el flujo, diagnosticar estenosis vascular focal o detectar señales embólicas dentro de estas arterias.

El TCD también se puede utilizar para evaluar la salud fisiológica de un territorio vascular particular midiendo las respuestas del flujo sanguíneo a los cambios en la presión arterial (autorregulación cerebral), cambios en el CO<sub>2</sub> espiratorio final (vasorreactividad cerebral), o activación cognitiva y motora (acoplamiento neurovascular o hiperemia funcional) que son los cambios fisiológicos tratados en este protocolo de estudio.

Además, es útil en la evaluación de otras patologías como son: el accidente cerebrovascular isquémico agudo, vasoespasma, hemorragia subaracnoidea, enfermedad de células falciformes, así como la muerte cerebral

El examen TCD se realiza utilizando una sonda de ultrasonido de frecuencia de 2 MHz. La insonación de las arterias cerebrales solo es posible a través de regiones más delgadas del cráneo, denominadas ventanas acústicas

se han descrito cuatro ventanas acústicas principales:

1. Ventana transtemporal,
2. Ventana transorbital,
3. Ventana submandibular
4. Ventana suboccipital

Un examen DTC completo debe incluir mediciones de las cuatro ventanas y debe evaluarse el curso del flujo sanguíneo a varias profundidades dentro de cada rama principal del polígono de Willis.

Las arterias específicas del círculo de Willis se identifican utilizando los siguientes criterios:

1. Dirección relativa de la sonda dentro de una ventana acústica específica,
2. dirección del flujo sanguíneo en relación con la sonda,
3. profundidad de la insonación.
4. en casos difíciles cuando no es posible diferenciar la circulación anterior de la posterior, se puede utilizar la respuesta del flujo sanguíneo a la compresión o vibración carotídea. (19)

Se realizó un estudio con Doppler color transcraneal en paciente con el antecedente de COVID-19 leve, después de 60 días de la infección. Se descartaron patologías que pudieran alterar la vasorreactividad cerebral, durante ese periodo de tiempo, posterior a la infección, los pacientes presentaron sintomatología neurológica inespecífica como cefalea, mareo, alteraciones cognitivas, entre otras. Los resultados arrojaron diferencias significativas en comparación del grupo control sin COVID-19, encontrando disminución, tanto en la vasorreactividad cerebral en reposo, como tras la prueba de apnea voluntaria del paciente con antecedente de COVID-19. (20)



### III. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.

Una de las principales quejas referidas por los pacientes que sobrevivieron a la infección por SARS-CoV2 es la persistencia de síntomas y secuelas englobadas en el síndrome PostCOVID-19, de las que destacan fatiga crónica, disnea, además de alteraciones neurológicas inespecíficas como, afección cognitiva, ansiedad, alteraciones de la memoria, en el comportamiento, estrés postraumático y depresión.

Se han documentado alteraciones en el endotelio vascular cerebral durante la infección por SARS-Cov2, debido a que estas células presentan receptores diana del virus, además de la modificación en el funcionamiento del musculo liso vascular por cambios de los procesos enzimáticos y metabólicos durante la enfermedad de COVID-19.

Dentro de los efectos que se suscitan posterior a la alteración de la vasorreactividad cerebral podemos encontrar aumento del volumen sanguíneo cerebral y de la tasa de extracción de oxígeno, junto con una disminución del flujo sanguíneo cerebral y por ende de la tasa metabólica de oxígeno, vasoespasmo reflejo e isquemia inminente. Estas complicaciones, además de causar daño por sí mismo al tejido encefálico y su funcionamiento, también son factores que puede predisponer, precipitar y/o empeorar otras patologías que afecten la vasculatura cerebral, como son accidentes cerebrovasculares de tipo isquémico y hemorrágico, hemorragia subaracnoidea de tipo aneurismática o malformación arteriovenosa, así como mala respuesta en los cuidados del paciente neurocrítico por trauma craneoencefálico severo.

A pesar de que SARS-CoV2 podría relacionarse con la fisiopatología de las alteraciones del endotelio vascular cerebral, que potencialmente se puede determinar mediante la vasorreactividad del flujo sanguíneo cerebral, no se conoce cuál es el impacto de la infección por SARS-CoV2 y como detonador de alteraciones en la vasorreactividad cerebral, así como su contribución al desarrollo del síndrome Post-COVID-19.

Pregunta de investigación:

¿Habrán alteraciones en la vasorreactividad cerebral de pacientes que cuentan con el diagnóstico de Síndrome post-COVID-19?



#### IV. Justificación:

Una de las principales complicaciones que se presenta al verse alterada la vasorreactividad cerebral es el evento cerebrovascular de tipo isquémico, aumentando aún más la probabilidad cuando el paciente presenta comorbilidades como hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus. también podría predisponer evento cerebrovascular de tipo hemorrágico, hemorragia subaracnoidea de tipo aneurismática o malformación arteriovenosa, así como mala respuesta en los cuidados del paciente neurocrítico.

Durante y posterior a la pandemia de COVID-19 se han reportado múltiples complicaciones y secuelas neurológicas en los pacientes que fueron infectados y que sobrevivieron al SARS-CoV2 en una entidad denominada Síndrome Post-COVID-19. Particularmente el endotelio vascular es un blanco potencial de afección por SARS sin embargo los efectos sobre la Vasorreactividad cerebral no se ha estudiado a profundidad.

Este estudio busca evidenciar la presencia de alteraciones en la Vasorreactividad, secundarios al daño endotelial y a las células del musculo liso vascular cerebral durante la infección por SARS-CoV2 y así servir como punto de partida para estudios futuros en los que se estudie la Vasorreactividad alterada como parte de la Genesis de las diferentes complicaciones neurológicas.

#### V. Hipótesis:

- **Hipótesis alterna(H1):** Los pacientes con Síndrome Post-COVID-19 presentan alteración de la vasorreactividad cerebral.
- **Hipótesis nula(H0):** Los pacientes con Síndrome Post-COVID-19 NO presentan alteración de la vasorreactividad cerebral.



## VI. Objetivo General:

Evaluar el efecto de la infección por SARS-CoV2 sobre los cambios en la vasorreactividad cerebral en pacientes que cumplen el perfil para Síndrome Post-COVID-19.

## VII. Objetivos Específicos:

- Encontrar una diferencia significativa en la alteración de la vasorreactividad cerebral en paciente con enfermedades cronicodegenerativas y síndrome Post-COVID-19, de aquellos con cronicodegenerativas, pero sin presentar o haber presentado síndrome Post-COVID-19.
- Resaltar la importancia de hacer énfasis en los signos y síntomas inespecíficos del síndrome Post-COVID-19 durante la anamnesis al momento de integrar el historial clínico para adoptar estrategias de diagnóstico y tratamiento enfocados en la neuro protección.

## VIII. Metodología:

### 8.1 Tipo y diseño del estudio.

#### Casos y controles

- Objeto del estudio: clínico
- Fuente de obtención de los datos: Primario.
- Tiempo en el que se estudia el problema: transversal.
- Control de variables: observacional



- Fin o propósito: analítico.
- Enfoque foque de la investigación: cuantitativo.

### 1.2 Definición de la población.

Referente a la muestra que engloba a los casos, el estudio se realizó en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna, Cirugía General, Traumatología y Ortopedia del hospital General de Tláhuac. La muestra que abarca a los controles se realizo el estudio en personal adscrito y médicos residentes del servicio de Medicina Interna.

Sujetos de estudio: paciente con el diagnostico de síndrome post-COVID-19 con dos años de evolución.

### 1.3 Definición de la muestra:

El numero de la muestra se calculará con la fórmula de cálculo de “n” para medias.

El resultado fue de 18.96 pero el estudio se realizará en una muestra de 20 casos.

Parámetro	Valor
$z$	1.960
$\sigma$	0.2
$e$	0.09

$$n = \frac{z^2 \times \sigma^2}{e^2}$$

Tamaño de muestra:

n= 18.96

n= 20

### 8.4 Tipo de muestreo:

No probabilístico, por conveniencia

### 8.5 Criterios de inclusión:

- Edad >20 años y <70 años
- Hombre o mujer
- Firma de consentimiento informado



- Normocéfalo
- Que presente por lo menos síntomas característicos del Sx Post-COVID-19: tos, disnea, dolor torácico, opresión en pecho, palpitación, cefalea, mareo, acufenos, anosmia, disgeusia, trastornos del sueño, parestesia, alteraciones de la memoria y de la concentración, ansiedad, estrés postraumático, depresión, dolor abdominal, náuseas, diarrea, anorexia, fatiga, fiebre, dolor, mialgias dolor en espalda, artralgias, otalgia y odinofagia.
- Duración de síntomas característicos más de 12 semanas.
- Prueba COVID-19 positiva por prueba PCR, prueba rápida y/o de criterios tomográficos.
- Formas leve, moderada y grave de infección por SARS-CoV2.

#### 8.6 Criterios de exclusión

- Antecedente de presentar alguna vasculitis o enfermedad reumatológica.
- Embarazo
- Presentar o haber presentado daño directo a tejido encefálico (evento cerebrovasculares isquémico o hemorrágico, aneurismas, tumoraciones, malformaciones arteriovenosas, trauma craneoencefálico severo, cirugía cerebral, etc).
- Alteraciones de la conciencia.
- Uso de medicamentos anticoagulantes, medicamentos vasodilatadores, terapia de reemplazo hormonal, agentes bloqueadores  $\beta$ , bloqueadores de los canales de calcio.

#### 8.7 Criterios de eliminación

- Retiro voluntario
- Factores que impidan una adecuada recolección de datos



8.8 Variables a medir:

Variable	Tipo de variable	Definición operativa	Unidad de Medida	Instrumento De Medición
Infección SARS-CoV2	Cualitativa Independiente	El SARS-CoV-2 es el patógeno causante de una enfermedad altamente contagiosa denominada COVID-19	no reactivo, reactivo	PCR y pruebas antigénicas
Síndrome Post-COVID-19	cualitativo. Independiente	Signos y síntomas inespecíficos referidos por el paciente posterior a la infección por SARS-CoV2 y con una duración mínima de 12 semanas.	presente o ausente.	Anamnesis y exploración física.
Diabetes mellitus tipo 2	Cuantitativa Independiente	Niveles de glucosa sérica en ayuno $\geq 126$ mg/dl, $> 200$ mg/dl en muestra aleatoria, HbA1c $> 6.5\%$	mg/dl, %.	Analizador de química sanguínea, glucómetro capilar
Vasorreactividad	Cuantitativa Dependiente	capacidad que tienen los vasos sanguíneos cerebrales de modificar su diámetro para mantener un flujo constante durante los cambios de perfusión.	cm/s	Ultrasonido Doppler
Hipertensión arterial sistémica	cuantitativa. Independiente	enfermedad cronicodegenerativa que presenta aumento de las cifras tensionales por encima de 140/90mmHg, en mínimo tres mediciones con un intervalo de tiempo de una semana. también que el paciente presente una urgencia o emergencia hipertensiva.	mmHg.	Baumanómetro
Peso	Cuantitativa	Kilogramos de peso medidos durante el estudio.	Kg	Bascula



Talla	Cuantitativa Independiente	Estatura o altura de las personas.	cm	Estadiómetro
Edad	Cuantitativa Independiente	Tiempo transcurrido entre el nacimiento y la inclusión en el estudio.	Años	calendario
Sexo	Cualitativa	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Masculino Femenino	Anamnesis

### 8.9 Mediciones e Instrumentos de recolección de datos:

Reclutamiento de pacientes. Se realizó una agenda telefónica con la información personal recabada de notas de trabajo social del expediente clínico digital, de paciente con el antecedente de haber sido ingresados en el servicio de Medicina interna del Hospital General Tláhuac entre los meses de septiembre, noviembre, diciembre del año 2020, los cuales cuentan con prueba positiva a COVID-19 por PCR, inmunológica o rápida.

Evaluación de manifestaciones clínicas. Posteriormente se les contactó vía telefónica en un periodo de 6 meses, para realizar encuesta con los principales signos y síntomas encontrados en el síndrome post-COVID-19 (dos o más síntomas) y con una duración mínima de 12 semanas después de la infección aguda. Aquellos que cumplieran con el perfil en base a la encuesta y a los criterios de inclusión, fueron citados al servicio de Medicina Interna del Hospital General Tláhuac.

Vasorreactividad cerebral. Después de obtener el consentimiento informado y firmado se realizó Ecografía Doppler Transcraneal con Ultrasonido modelo E2 Expert SonoScape con sonda sectorial de 2-4Hz, usando solo ventana temporal, sin predominio de lado (izquierdo o derecho) para registrar las velocidades de flujo de la arteria cerebral media antes y 10 segundos después de una apnea voluntaria de 30 segundos de duración. Las mediciones registradas a cada paciente fue velocidad sistólica basal (VSB) y máxima (VSM), velocidad diastólica basal (VDB) y máxima (VDM), Velocidad media (VM), índice de resistencia (IR), índice de pulsatilidad (IP) en la arteria cerebral media (ACM) usando el lado (derecha o izquierda) de forma indistinta. Las mediciones se realizaron en reposo y las velocidades máximas 10 segundos del periodo de apnea.



También se midió la cantidad de tiempo que cada paciente mantuvo la apnea y se calculó el índice de contención de la respiración (BHI, por sus siglas en inglés). El estudio lo realizó neurólogo con tres años de experiencia en esta técnica de imagen, en una habitación tranquila sin fuentes de luz o sonidos intensos, la posición que adoptó el paciente durante todo el estudio fue el decúbito dorsal. Los controles se constituyeron de pacientes del servicio de Medicina Interna, Cirugía General y Traumatología que presentaban algunas enfermedades crónico degenerativa.

### **IX. Implicaciones éticas.**

El estudio fue realizado en humanos, pero no se administró algún tipo de medicación y el Ultrasonido Doppler, instrumento usado para la medición de la vasoreactividad cerebral, es completamente inocuo para la salud del paciente, representando un riesgo mínimo. Se firmó el consentimiento informado previo a la elaboración del estudio.

El manejo de datos personales y médicos de cada participante en el estudio se resguardará con suma confidencialidad, sin divulgar alguna información sobre su identidad o que pudiera vulnerar su persona. Se anexa manifiesto de confidencialidad y resguardo de la información. Los aspectos éticos de investigación, así como el manejo de datos personales se sustentan bajo los lineamientos de las siguientes disposiciones nacionales e internacionales:

- Ley General de Salud mexicana
- Norma oficial mexicana 004 del expediente clínico
- Declaración de Helsinki

En anexos se pueden encontrar estas disposiciones, así como el formato de confidencialidad y resguardo de datos de los pacientes que participaron en este estudio.

### **X. Resultados y análisis:**

Las variables cuantitativas se resumieron como media  $\pm$  DE mientras que las variables cualitativas mediante n(%). El análisis de normalidad se hizo mediante prueba de Shapiro-Wilks. Las variables categóricas se compararon con chi cuadrada y las numéricas con T-test. Se consideró diferencia estadística si  $p < 0.05$ . Se utilizó software estadístico PRISMA v.9 y SPSS IBM v.23.



## Resultados

La población de estudio se constituyó por 62 pacientes en con media de edad 42 años, y casi la mitad no mostraron co-morbilidades, mientras que la otra mitad mostraron una alta prevalencia de la combinación de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Posteriormente, se conformaron dos grupos: aquellos con síndrome post-COVID-19 (n=20) y el grupo control sin síndrome post-COVID-19 (n=42), para comparación, con una media de edad mayor en el primer grupo, como se muestra en el Cuadro 1.

Inicialmente se evaluaron distintos parámetros de vasorreactividad cerebral, tanto en una fase basal como en una fase post-apnea, para evidenciar cambios vaso-adaptativos. Se observó una menor velocidad sistólica y diastólica en el grupo con Sx. post-COVID-19, tanto en fase basal como en fase post-apnea (Cuadro 2). Además, se cuantificó el porcentaje de cambio de vasorreactividad (Cuadro 3), donde también se evidenció la menor vasorreactividad sistólica y diastólica en los pacientes con Sx. post-COVID-19. Dichos cambios fueron corroborados mediante las diferencias del Índice de contención de la respiración.

Finalmente, se observó que la presencia de sx. post-COVID-19 se asoció con una menor velocidad sistólica y media (Cuadro 4, OR 19 y 9 respectivamente,  $p < 0.05$ ), tanto basal como en fase post-apnea. Y este efecto fue independiente de la edad, sexo y comorbilidades de acuerdo con el análisis multivariable (Cuadro 5).

## XI. Discusión

El principal hallazgo del presente estudio fue que el Sx post-COVID-19 se asoció a una menor capacidad de vasorreactividad cerebral.

Las características de la población de estudio fueron relativamente homogéneas entre los grupos de comparación; aunque los pacientes con Sx post-COVID-19 mostraron una edad mayor. Sin embargo, en general las características son comparables con otras series similares (20).

Posteriormente, se evidenció la asociación entre el Sx post-COVID-19 y menores velocidades sistólica y diastólica tanto en fase basal como en fase post-apnea, y a un porcentaje de cambio de vasorreactividad. Lo cual sugiere que el Sx post-COVID-19 afecta no solamente a la velocidad sistólica y diastólica basal, sino a la capacidad de adaptación vasoactiva ante un estímulo ejercido por los niveles de CO<sub>2</sub> durante la apnea voluntaria. Lo que implican estas alteraciones en los pacientes que presentan síndrome post-COVID-19 es un aumento en la probabilidad de desarrollar eventos



cerebrovasculares de tipo isquémico, alteraciones neurocognitivas, así como distintas presentaciones de cefalea crónica, debido a que la alteración en la vasorreactividad cerebral está involucrada en la génesis de dichas patologías. Estos resultados concuerdan con estudios previos en los que se encontró alteraciones en la vasorreactividad cerebral 60 días después de la infección por SARS-CoV2. (20)

Una vasorreactividad cerebral con buen funcionamiento, envuelve un entramado de numerosos mecanismos fisiológicos coordinados, tanto a nivel endotelial como a nivel de musculo liso, con múltiples receptores que censan desde un punto molecular, diferentes cambios químicos, mecánico, de potencial de acción, ejercidos por diferentes estímulos que requieren de la adaptación de la vasculatura cerebral, entre esos estímulos, encontramos los cambios en los niveles de CO<sub>2</sub> y la hipoxia, que pueden desencadenar cambios en el pH y en el mismo ciclo de Krebs..... Todas estas funciones y procesos fisiológicos son alterado y dañados durante la infección aguda por SARS-CoV2, que daña la microcirculación, precisamente endotelio y musculo liso durante el síndrome de liberación de citocinas, la linfocitosis hematofagocitica secundaria y alteraciones en la coagulación que conducen a un estado protrombótico. Estas alteraciones se manifiestan como síntomas neurológicos inespecíficos, psiquiátricos y cardiorrespiratorias durante la infección aguda, pero este daño en la microvasculatura permanece por periodos prolongado (> 12 semanas), incluso agregándose nuevos síntomas inespecíficos, conformando el Sx Post-COVID-19.

El impacto del Sx. Post-COVID-19 en la vasorreactividad cerebral es relevante, debido a que su presencia puede elevar desde 9 hasta 19 veces el riesgo de mostrar disminución en los flujos cerebrales, tanto basal como posterior a la exposición de algún estrés que amerite la adaptación vascular cerebral; y este efecto es independiente de otros factores confesores como edad, sexo y comorbilidades. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que estima el riesgo asociado, lo cual ayuda a evaluar con mayor precisión el efecto del Síndrome post-COVID-19 en la vasorreactividad cerebral.

Los resultados del presente estudio se deben interpretar cuidadosamente, debido a las siguientes limitaciones: n baja, diferencia de edad entre grupo de casos y controles, el estudio de imagen usado para la medición de la vasorreactividad a pesar de estar validado es operador dependiente. Dentro de las fortalezas del estudio encontramos la comparación de dos grupos en los que se integran muestras de pacientes con comorbilidades (diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica) como se encontraría en la población general, enfermedades cronicodegenerativas que por sí solas muestran afectación en la vasorreactividad cerebral (2) (3); pero aun así se encuentra una mayor disminución en el flujo cerebral en los paciente con Síndrome Post-COVID-19 + comorbilidad.



## XII. Conclusiones

El Síndrome post-COVID-19 se asoció a una menor vasorreactividad cerebral independiente del sexo, edad y comorbilidades. Dada las características de los pacientes con síndrome Post-COVID-19, la infección aguda ocurrió con un mínimo de 2 años y aún permanecen con síntomas característicos del síndrome, que, junto con los hallazgos en el estudio, sugieren que el daño en el endotelio y músculo liso de la microcirculación cerebral aún existe o incluso permanente, convirtiendo al Síndrome post-COVID-19 en un factor de riesgo para el desarrollo de evento cerebrovascular, demencia y otras alteraciones neurocognitivas.

**Limitaciones del estudio:** La principal limitación encontrada en el estudio fue el número de muestra, debida en parte al filtro de los criterios de inclusión y exclusión; pero también a la difícil accesibilidad de la unidad médica en donde se estaba elaborando el estudio. El instrumento usado para medir la vasorreactividad cerebral, a pesar de estar validado para dicho fin, es operador dependiente.

**Perspectivas:** este estudio propone los cimientos para futuros estudios que pueden abarcar desde secuelas neurológicas posteriores a la infección por SARS-CoV2, así como la génesis y nuevas estadísticas de alteraciones neurológicas como cefalea, alteraciones neurocognitivas posteriores a la pandemia; pero principalmente las relacionadas con el evento cerebrovascular.



### XIII. Bibliografía

- 1) Alireza Radmanesh, A. D. (Oct de 2020 ). COVID-19-associated Diffuse Leukoencephalopathy and Microhemorrhages. *Radiology*, 297(E223-E227).
- 2) Amy H Attaway, R. G. (marzo de 2021). Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ*, 372(436).
- 3) Brain MRI Findings in Patients in the Intensive Care Unit with COVID-19 Infection. (Oct de 2020). *Sedat G Kandemirli, Lerzan Dogan, Zeynep T Sarikaya, Simay Kara, Canan Akinci, Dilaver Kaya, Yildiz Kaya, Duzgun Yildirim, Filiz Tuzuner, Mustafa S Yildirim, Enes Özluk, Bulent Gucyetmez, Ercan Karaarslán, Isil Koyluoglu, Hande S. Demirel Kaya*, 297(E232-E235).
- 4) Carlos Cuevas-García, A. C.-V.-R. (diciembre de 2020). The neurology of COVID-19. *Revista Alergia Mexico*, 67(4).
- 5) Carod-Artal, F. (2021). Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *REV NEUROL*, 72(384-396).
- 6) Chen-Chih Chung, D. P. (Aug 4 de 2015). Inflammation-associated declines in cerebral vasoreactivity and cognition in type 2 diabetes. *Neurology.*, 85(450–458).
- 7) Gao, Y. (2017). *Biology of vascular smooth muscle: vasoconstriction and dilatation* (primera ed.). Beijing: Springer .
- 8) Hua Zhao, D. S. (May de 2020). guillain-barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence . *Lancet Neurology*, 19(383-384).
- 9) Ihab Hajjar, V. M. (Aug 20 de 2014). Assessment of cerebrovascular reactivity during resting state breathing and its correlation with cognitive function in hypertension. *Cerebrovascular Diseases*, 38(10-6).
- 10) Isaac H Solomon, E. N. (Sep de 2020). Neuropathological Features of Covid-19. *N Engl J Med*, 383(989-992).
- 11) Jean M Connors, J. H. (Jul de 2020 ). Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*, 18(1559-1561).
- 12) Kiran T Thakur, E. H.-D. (Oct de 2021). COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain*, 144(2696-2708).



- 13) Kiran T. Thakur, E. H.-D. (Oct de 2021 ). Neuropatología de COVID-19 en el Centro Médico Irving de la Universidad de Columbia/Hospital Presbiteriano de Nueva York. *Brain*, 144(2696-2708).
- 14) Ling Mao, H. J. (Jun de 2020). Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*, 77(683-690).
- 15) Marino Marcic, L. M. (May de 2021). Cerebral Vasoreactivity Evaluated by Transcranial Color Doppler and Breath-Holding Test in Patients after SARS-CoV-2 Infection. *Journal of Personalized Medicine*, 11(379).
- 16) Nelly Kanberg, N. J.-M. (Sep de 2020 ). Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*, 95(e1754-e1759).
- 17) Shashank Agarwal, R. J. (Sep de 2020 ). Cerebral Microbleeds and Leukoencephalopathy in Critically Ill Patients With COVID-19. *Stroke*, 51(2649-2655).
- 18) Sushmita Purkayastha, F. S. (Sep de 2012). Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurology*, 32(411-20).
- 19) W Joost Wiersinga, A. R. (julio de 2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(782-793).
- 20) yu yang lei, j. z.-J. (ABRIL de 2021 ). SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Wolters Kluwer Public Health Emergency Collection*, 128(9)(1323–1326).



## Tablas

Tabla 1

*Características Poblacionales*

Variable	Todos (n=62)	SX PostCOVID-19 (n=20)	Controles (n=42)	P-value
<b>Sexo</b>				
Masculino	33	10	23	0.46
Femenino	29	10	19	
Edad	41.8±13.92	49.8±10.53	37.98±13.82	0.0013
<b>Comorbilidades</b>				
HAS n(%)	9 (14.5)	3 (15)	6 (14.2)	0.99
DM2	6 (9.6)	2 (10)	4 (9.5)	
HAS+DM	12 (19.4)	4 (20)	8 (19.1)	
Ninguno	35 (56.5)	11 (55)	24 (57.2)	

**Nota.** Las variables categóricas se compararon con chi cuadrada, y las numéricas con T-test.  
Abreviaturas: HAS: Hipertensión Arterial Sistémica, DM: Diabetes Mellitus tipo 2, Sx: Síndrome.

Tabla 2

*Parámetros de Vasorreactividad Cerebral y Sx. Post-COVID-19*

Variable	Todos	SX PostCOVID-19	Controles	P-value
<b>PRE-APNEA</b>				
Velocidad sistólica	71.1 ± 18.5	59.8 ± 12.4	76.4 ± 18.6	0.0003
Velocidad diastólica	29.5 ± 8.9	25.9 ± 8.0	31.2 ± 8.9	0.026
índice de resistencia	0.58 ± 0.07	0.56 ± 0.09	0.59 ± 0.053	0.2235
índice de pulsatilidad	0.97 ± 0.18	0.94 ± 0.24	0.98 ± 0.14	0.3524
<b>POST-APNEA</b>				
Velocidad sistólica	84.2 ± 26.7	64.1 ± 21.6	93.8 ± 23.4	<0.0001
Velocidad diastólica	39.7 ± 16.0	25.8 ± 15.1	44.5 ± 14.3	0.0005
índice de resistencia	0.54 ± 0.08	0.54 ± 0.10	0.53 ± 07	0.5613
índice de pulsatilidad	0.85 ± 0.21	0.88 ± 0.25	0.83 ± 0.19	0.4501

**Nota.** Las variables numéricas se compararon mediante T-test. Abreviaturas: Sx: Síndrome.



**Tabla 3**

*Delta de Vasorreactividad Cerebral y Sx. Post-COVID-19*

Variable	Todos	SX PostCOVID-19	Controles	P-value
<b>Delta</b>				
Velocidad sistólica	11.95 ± 18.9	0.75 ± 23.89	17.3 ± 13.4	0.0005
Velocidad diastólica	18.3 ± 28.4	0.33 ± 40.1	27.0 ± 14.8	0.0003
índice de resistencia	-12.23 ± 23.95	-9.13 ± 33.07	-13.71 ± 18.43	0.4858
índice de pulsatilidad	-21.37 ± 39.69	-17.76 ± 54.30	-23.09 ± 31.11	0.6246
BHI	-0.55 ± 0.76	-0.04 ± 0.99	-0.80 ± 0.46	0.0001

Nota. BHI: Índice de contención de la respiración. Sx: Síndrome.

**Tabla 4**

*Vasorreactividad Cerebral y Sx. Post-COVID-19*

Variable	Todos	SX PostCOVID-19	CONTROLES	X <sup>2</sup>	OR	P
<b>PRE-APNEA</b>						
Velocidad sistólica <P50 (n,%)	40(66.6)	19(95)	21 (50)	0.001	19 (2.32-155.1)	0.0003
Velocidad diastólica <P50 (n,%)	36(60)	14(70)	22(52.3)	0.16	2.56(0.82-7.9)	0.08
Velocidad media <50 (n,%)	39(65)	18(90)	21(50)	0.005	9(1.85-43.74)	0.0056
Índice de resistencia >P50 (n,%)	33(55)	8()	21(50)	0.19	0.44(0.15-1.24)	0.095
Índice de pulsatilidad >50(n,%)	33(55)	12(60)	21(50)	0.63	1.5(0.5-4.41)	0.32
<b>POST-APNEA</b>						
Velocidad sistólica <50 (n,%)	39(65)	18(90)	21(50)	0.005	9(1.8-43.7)	0.001
Velocidad diastólica <50 (n,%)	39(65)	18(90)	21(50)	0.005	9(1.8-43.7)	0.001
Velocidad media <50 (n,%)	39(65)	18(90)	21(50)	0.005	9(1.8-43.7)	0.001
Índice de resistencia >50 (n,%)	27(45)	6(30)	21(50)	0.22	0.42(0.1-1.32)	0.11
Índice de pulsatilidad >50(n,%)	29(48.33)	8(40)	21(50)	0.65	0.66(0.22-1.96)	0.32
<b>Delta</b>						
Velocidad sistólica <50 (n,%)	35(58.33)	14(70)	21(50)	0.22	2.3(0.74-7.23)	0.11
Velocidad diastólica <50 (n,%)	35(58.33)	14(70)	21(50)	0.22	2.3(0.74-7.23)	0.11
Velocidad media <50 (n,%)	35(58.33)	14(70)	21(50)	0.22	2.3(0.74-7.23)	0.11
Índice de resistencia >50 (n,%)	29(48.33)	8(40)	21(50)	0.63	0.66(0.22-1.9)	0.32
Índice de pulsatilidad >50(n,%)	29(48.33)	8(40)	21(50)	0.63	0.66(0.22-1.9)	0.63
BHI >50 (n,%)	25(41.66)	4(20)	21(50)	0.048	0.25(0.07-0.87)	0.02

Nota. Sx: Síndrome, BHI: Índice de contención de la respiración. OR: Odds Ratio



**Tabla 5**

*Vasorreactividad Cerebral y Post-COVID-19 (Multivariable)*

<b>Variable</b>	<b>Modelo</b>	<b>OR</b>	<b>p-value</b>
<b>PRE-APNEA</b>	Sin ajuste	19 (2.32-155.1)	0.0003
<b>Velocidad sistólica &lt;P50 (n,%)</b>	Modelo 1	16.3 (1.97 – 139)	0.01
	Modelo 2	16.9 (2.0 – 143-7)	0.01
<b>POST-APNEA</b>	Sin ajuste	9(1.8-43.7)	0.006
<b>Velocidad sistólica &lt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	7.6(1.5-38.4)	0.014
	Modelo 2	7.5(1.5-38.3)	0.014
<b>PRE-APNEA</b>	Sin ajuste	2.2(0.7-7.3)	0.17
<b>Velocidad diastólica &lt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	1.9(0.6-6.4)	0.3
	Modelo 2	1.9(0.5-6.4)	0.3
<b>POST-APNEA</b>	Sin ajuste	9(1.8-43.7)	0.006
<b>Velocidad diastólica &lt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	10.2(1.7-59)	0.009
	Modelo 2	10.1(1.7-58.3)	0.009
<b>PRE-APNEA</b>	Sin ajuste	9(1.8-43.7)	0.006
<b>Velocidad media &lt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	8(1.6-30.2)	0.011
	Modelo 2	8(1.6-40.2)	0.011
<b>POST-APNEA</b>	Sin ajuste	9(1.8-43.7)	0.006
<b>Velocidad media &lt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	7.8(1.5-40)	0.014
	Modelo 2	7.8(1.5-40.1)	0.013
<b>PRE-APNEA</b>	Sin ajuste	0.6(0.2-1.9)	0.46
<b>índice de resistencia &gt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	0.5(0.1-1.7)	0.31
	Modelo 2	0.5(0.1-1.7)	0.29
<b>POST-APNEA</b>	Sin ajuste	1.5(0.5-4.4)	0.46
<b>índice de resistencia &gt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	1.1(0.3-3.8)	0.77
	Modelo 2	1.2(0.3-3.9)	0.75
<b>PRE-APNEA</b>	Sin ajuste	0.6(0.2-1.9)	0.46
<b>índice de pulsatilidad &gt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	0.5(0.1-1.7)	0.31
	Modelo 2	0.5(0.1-1.7)	0.29
<b>POST-APNEA</b>	Sin ajuste	1.5(0.5-4.4)	0.46
<b>índice de pulsatilidad &gt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	1.1(0.3-3.8)	0.77
	Modelo 2	1.2(0.3-3.9)	0.75
<b>Delta</b>	Sin ajuste	2.3(0.7-7.23)	0.14
<b>Velocidad sistólica &lt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	1.7(0.5-5.8)	0.36
	Modelo 2	1.7(0.5-5.8)	0.38
<b>Delta</b>	Sin ajuste	2.3(0.7-7.2)	0.14
<b>Velocidad diastólica &lt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	2.2(0.4-10.2)	0.30
	Modelo 2	2.2(0.4-10.2)	0.29



Variable	Modelo	OR	p-value
<b>Delta</b>	Sin ajuste	2.3(0.7-7.2)	0.14
<b>Velocidad media &lt;50 (n,%)</b>	Modelo 1	1.7(0.5-6.3)	0.36
	Modelo 2	1.8(0.5-6.4)	0.35
<b>Delta índice de resistencia &gt;50 (n,%)</b>	Sin ajuste	1.5(0.5-4.4)	0.46
	Modelo 1	1.2(0.3-4.2)	0.74
	Modelo 2	1.3(0.3-4.8)	0.65
<b>Delta índice de pulsatilidad &gt;50 (n,%)</b>	Sin ajuste	1.5(0.5-4.4)	0.46
	Modelo 1	1.2(0.3-4.2)	0.74
	Modelo 2	1.3(0.3-4.8)	0.65
<b>BHI</b>	Sin ajuste	4(1.1-13.9)	0.03
	Modelo 1	3.2(0.8-12.1)	0.08
	Modelo 2	3.2(0.8-12.1)	0.08

**Modelo 1: ajuste por sexo y edad. Modelo 2: ajuste por sexo, edad y co-morbilidades, BHI: índice de contención de la respiración, Sx: Síndrome, OR: Odds Ratio.**



### Anexos.

#### Anexo 1. Carta de consentimiento informado.

##### Carta de consentimiento informado para la participación en protocolos de investigación

**Nombre del estudio:** SÍNDROME POST-COVID-19 ASOCIADO A VASORREACTIVIDAD CEREBRAL

**Fecha**

**Numero de registro:**

**Patrocinador externo:** ninguno

**Justificación y objetivo:** El responsable de la investigación me ha informado ampliamente que el presente estudio es importante para identificar las alteraciones en la vasculatura cerebral como consecuencia de la COVID-19 a través de la medición de la Vasorreactividad cerebral con ecografía Doppler color transcraneal.

**Procedimiento:** El investigador me ha explicado que al aceptar participar en este estudio se revisara mi expediente, así como mis antecedentes médicos, se realizaran algunas preguntas relacionadas a mi estado de salud durante la pandemia por SARS-CoV2, tratamientos y vacunación, además de antecedentes médicos. Posteriormente se realizará un ultrasonido transcraneal Doppler.

**Posibles riesgos y molestias:** Se me ha informado que podría presentar mínimas molestias al responder el cuestionario y durante la realización del Eco Doppler Transcraneal, las cuales incluyen cefalea, dermatitis. Se me ha explicado que esto puede ocurrir con baja probabilidad, y en caso de presentarse, el investigador me revisará y me puede prescribir un analgésico/antiinflamatorio.

**Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:** Entiendo que se me informará de los resultados al concluir el estudio de Eco transcraneal Doppler.

**Participación o retiro:** estoy consciente de que mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y podré retirarme en cualquier momento que yo lo decida, sin que esto afecte o interfiera de forma negativa con mi atención y seguimiento en el Hospital General de Tláhuac.

**Privacidad y confidencialidad:** el responsable de la investigación me garantiza confidencialidad de mi información personal y solo será utilizada para fines de este trabajo de investigación.

<b>X</b> _____ Nombre y firma del participante.	<b>X</b> _____ Nombre y firma quien obtiene consentimiento
<b>X</b> _____ Nombre y firma de testioo 1	<b>X</b> _____ Nombre y firma de testioo 2

**Datos de contacto del investigador:**

**NOMBRE:** ~~Dr. Cuauhtémoc~~ Sotelo Nava. **R3MI. CORREO ELECTRONICO:** [compeine@gmail.com](mailto:compeine@gmail.com). **Teléfono:** 7771791320



## Anexo 2. Abreviaturas.

**ACE2:** Enzima convertidora de angiotensina 2.

**ACM:** Arteria cerebral media.

**AMPc:** monofosfato de adenosina cíclico.

**ARN:** Ácido ribonucleico.

**ATP:** Adenosín Trifosfato.

**BHI:** índice de contención de la respiración.

**BKCa:** Canales de potasio activados por calcio.

**Ca:** Calcio

**COVID-19:** Coronavirus disease 2019.

**CO2:** dióxido de carbono.

**CMLV:** células del musculo liso vascular.

**FSC:** Flujo sanguíneo cerebral **NVC:** acoplamiento neurovascular.

**GFAP:** Proteína acida fibrilar glial.

**GMPc:** Guanosín monofosfato cíclico.

**H:** Hidrogeno.

**HTA:** Hipertensión arterial.

**H0:** Hipótesis nula.

**H1:** Hipótesis alterna.

**IP:** índice de pulsatilidad.

**K:** Potasio.



**IR:** índice de resistencia.

**LHHS:** Linfocitosis hematofagocítica secundaria.

**NFL:** Neurofilamento.

**NICE:** National Institute for Health and Clinical Excellence.

**NO:** Óxido nítrico.

**MERS:** Síndrome respiratorio de Medio Oriente.

**O:** Oxígeno.

**OR:** Odds Ratio.

**pCO<sub>2</sub>:** Presión parcial de dióxido de carbono.

**PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa.

**PGE<sub>2</sub>:** Prostaglandinas.

**RyR:** Receptores de rianodina.

**SARS-CoV2:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2).

**SLC:** Síndrome de liberación de citocinas.

**Sx:** Síndrome.

**TAC:** Tomografía axial computarizada.

**TAM:** Tensión arterial media.

**TDC:** Doppler transcraneal.

**UCI:** Unidad de cuidados intensivos.

**VDB:** Velocidad sistólica basal.

**VDM:** Velocidad diastólica media.



GOBIERNO DE LA  
CIUDAD DE MÉXICO

SECRETARÍA  
DE SALUD



**VM:** Velocidad media.

**VSB:** Velocidad sistólica basal.

**VSM:** Velocidad sistólica máxima

**20-HETE:** 20-hidroxieicosatetraenoico.

Anexo 3. Manifiesto de confidencialidad de datos.

### **Manifiesto de confidencialidad de datos**

Yo Cuauhtémoc Sotelo Nava en calidad de investigador principal de este estudio: "SÍNDROME POST-COVID-19 ASOCIADO A VASORREACTIVIDAD CEREBRAL" que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudio, físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como coinvestigador/a, así como a no difundir, distribuir o0 comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo. Resguardando en todo momento la identidad de los pacientes que se consideran para este estudio respetando las disposiciones de la Ley General de Salud y la Norma oficial mexicana 004 del expediente clínico.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal de la Ciudad de México y además disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Cuauhtémoc Sotelo Nava

(firma y nombre del investigador/a)