



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
Luis Guillermo Ibarra Ibarra
ESPECIALIDAD EN:
Medicina de Rehabilitación

“Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

T E S I S
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

P R E S E N T A:
Xóchitl López Megchún

PROFESOR TITULAR
Dr. Roberto Coronado Zarco

DIRECTOR DE TESIS
Dr. Julio Macías Gallardo



Ciudad de México

Febrero 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.

“Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

**DR. ROBERTO CORONADO ZARCO
PROFESOR TITULAR**

**DR. JULIO MACÍAS GALLARDO
DIRECTOR DE TESIS**

**DR. JULIO MACÍAS GALLARDO
ASESOR DE TESIS**

“Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2 del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

**DRA. MATILDE L. ENRÍQUEZ SANDOVAL
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN SALUD**

**DR. HUMBERTO VARGAS FLORES
SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA**

**DR. ROGELIO SANDOVAL VEGA GIL
JEFE DEL SERVICIO DE EDUCACIÓN MÉDICA DE POSGRADO**

Dedicatorias

A mi papá.

Tú hiciste los planes, mamá me enseñó el camino y yo me encargué, no solo de seguirlo, sino de continuar trazándolo. Te presento aquí la culminación de este proyecto de los tres, te lo dedico hasta el infinito.

A los que se adelantaron mientras yo me encontraba lejos, cumpliendo el sueño: Abuelito, Bere y tía Marta.

Gracias por el tiempo que estuvieron a mi lado, el resto los tuve siempre presentes, les quiero mucho.

Agradecimientos

A mi familia (tíos y primos), por ser pilar en este camino, por el apoyo en todo momento, por comprender las reuniones sacrificadas, por creer siempre en mí, por todo el cariño, amor y paciencia a la distancia.

A mis primos Faby y Lalo, por sostenerme siempre, por confiar en mí y cuidar de mí, por ayudarme a distraerme, desahogarme y centrarme cuando fue necesario, gracias por seguir compartiendo experiencias y momentos. Sin duda, son parte esencial de mi vida.

Agradezco especialmente a mi mamá, que ha sido siempre mi motor y ejemplo. Gracias por estar al pendiente en la distancia, por esperarme siempre con tanta alegría y entusiasmo en cada vuelta a casa y por darme alas y permitirme usarlas. Gracias por estar siempre para mí, sabes que este logro lleva mucho de ti.

A mi asesor de tesis, Dr. Julio Macías, por todo el apoyo en la realización de este proyecto, por su tiempo, paciencia y dedicación.

A los compañeros que formaron parte del proyecto amplio de investigación, del cual derivó el presente. Gracias por todo el esfuerzo, trabajo y empeño; en equipo todo es mejor, gracias.

A los amigos y compañeros de residencia, por hacer el camino tan ameno.

Índice.

• Resumen.	1
• Introducción.	4
• Objetivos.	12
• Hipótesis.	13
• Marco Teórico.	13
• Justificación.	25
• Planteamiento del Problema.	25
• Material y Métodos.	26
1. Identificación y/u Operacionalización de variables.	27
2. Metodología.	30
• Resultados.	34
• Discusión.	39
• Conclusión.	42
• Bibliografía.	43
• Anexos.	47

Resumen

Introducción: Existen antecedentes de manifestaciones neurológicas causadas por brotes de coronavirus de SARS-CoV de 2002 y de SARS-MERS de 2012, con reportes en la literatura de manifestaciones centrales y periféricas en pacientes infectados. Se ha llegado a proponer que el SARS-CoV-2 es un virus con potencial neurotrópico, pero también con capacidad de causar respuesta inflamatoria o inmunológica con manifestaciones neurológicas centrales o periféricas. Todas las manifestaciones neurológicas pueden estar asociadas con una invasión directa, una respuesta inmune o una respuesta inflamatoria sistémica con daño orgánico múltiple, causadas por el virus. Estudios han reportado que pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 cursan con hipoxemia arterial, aunque sin síntomas de dicha alteración, es decir no presentan sensación de disnea, junto con una adecuada distensibilidad pulmonar, lo que se ha denominado como “hipoxemia silente”. Investigadores ante la presencia de alteraciones y síntomas neurológicos que se han descrito en los pacientes con la infección por el virus SARS-CoV-2 plantean la hipótesis de un posible daño a nivel del sistema nervioso autónomo en los mecanismos, centrales o periféricos, que regulan la percepción de la hipoxia y la generación de disnea.

Objetivo: Estudiar la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes postinfección por SARS-CoV-2 del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra que hayan presentado saturación de oxígeno menor a 90% en algún momento antes o durante la caminata de 6 minutos realizada el día de toma de prueba PCR para COVID-19.

Metodología: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y analítico. Se aplicaron pruebas de variabilidad de la frecuencia cardiaca entre 3 a 8 semanas posterior a resultado



positivo de PCR a infección por SARS-CoV-2 que fueron diagnosticados por el servicio de Infectología del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra entre julio de 2020 - junio de 2021 y que hayan presentado saturación de oxígeno menor a 90% en algún momento antes o durante la caminata de 6 minutos realizada el día de toma de prueba PCR para COVID-19.

Resultados: Para este estudio se incluyeron 30 pacientes, 14 mujeres con edad media de 52.9 años (27-59) y 16 hombres con edad media de 49.08 años (27-69). Se realizó estudios de neuroconducción nerviosa de las extremidades inferiores, así como pruebas de función autonómica: variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el reposo, la respiración profunda con diferencia Espiración:Inspiración, prueba de posición de pie 30:15 y respuesta simpática de la piel. Se aplicó un cuestionario de síntomas de tos, disnea, disgeusia, anosmia, fiebre y fatiga. De los 30 pacientes en los cuales se realizaron pruebas autonómicas, en 20 se logró realizar completa la prueba de caminata de 6 minutos y se realizó un interrogatorio completo sobre los síntomas. Todos los pacientes reportaron saturaciones de oxígeno (SatO₂) menores a 90% en algún momento antes o durante la realización de la prueba de caminata de 6 minutos.

Los estudios de conducción nerviosa fueron normales en todos los pacientes. La respuesta simpática de la piel también fue normal en todos los pacientes. La variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo fue anormal en un paciente, el índice 30:15 fue anormal en 1 paciente y la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la respiración profunda fue anormal en cuatro pacientes. Hubo una asociación significativa en aquellos pacientes que presentaron fiebre y la prueba de variabilidad en respiración rítmica, y también, entre la presencia de cefalea y el índice 30:15. Se encontraron correlaciones significativas moderadas con una $r= 0.45$ con nivel de significancia de $p= 0.04$ entre el índice 30:15 y la

frecuencia cardiaca durante el primer minuto y también, entre el índice 30:15 y la saturación de oxígeno durante el primer minuto de reposo posterior a la realización de la prueba. Otro hallazgo fue la tendencia a la taquicardia postural durante la prueba 30:15 en siete pacientes.

ANTECEDENTES

Introducción

Existen antecedentes de manifestaciones neurológicas causadas por brotes de coronavirus de SARS-CoV de 2002 y de SARS-MERS de 2012, con reportes en la literatura de manifestaciones centrales y periféricas en pacientes infectados. Se ha llegado a proponer que el coronavirus es un virus con potencial neurotrópico, pero también con capacidad de causar respuesta inflamatoria o inmunológica con manifestaciones neurológicas centrales o periféricas. Todas las manifestaciones neurológicas pueden estar asociadas con una invasión directa, una respuesta inmune o una respuesta inflamatoria sistémica con daño orgánico múltiple, causadas por el virus.

La prevalencia de síntomas neurológicos asociados con COVID-19 ha sido descrita en series de casos y reportes de la infección por SARS-CoV-2 (Mai 2020, Jin 2020). Su existencia abre la posibilidad de clínica neurológica precoz o tardía. Los probables cuadros neuromusculares que podrían hallarse son los siguientes:

- a) Cuadros asociados al paciente en estado crítico, aquellos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos (UCI), específicamente alteraciones de tipo polineuropatía, miopatía/rabdomiólisis o polineuromiopatía.
- b) Cuadros asociados con la invasión del virus a territorios neurógenos centrales o periféricos, como en las alteraciones olfatorias o del gusto o neuropáticos.
- c) Cuadros neuroinmunológicos, como podrían ser las poliradiculoneuropatías o síndrome de Guillain-Barré (SGB), dentro de estos casos reportados, algunos cursaron con alteraciones autonómicas (uno con hipertensión y dos con alteración de los esfínteres) [Ellul M, 2020].
- d) Cuadros asociados con la invasión del virus a territorios miógenos como miopatías.

Por otro lado, tampoco se han descrito las alteraciones del sistema nervioso autónomo en la infección por el virus SARS-CoV-2, sin embargo, y principalmente con las vías de señalización aferente que convergen en el núcleo del tracto solitario, causando desde cuadros de disautonomía [Eshak N, 2020], hasta la llamada hipoxemia silente (entidad característica que se ha observado desarrollan los pacientes con COVID-19), entre otros signos y síntomas autonómicos reportados [Goldstein D, 2020]. Se han establecido hipótesis acerca de su afección, relacionadas con alteraciones cardiovasculares, aún no explicadas fisiopatológicamente en su totalidad, por lo que es de interés estudiar el involucro del sistema nervioso autónomo en el curso de esta enfermedad, motivo del presente estudio.

Afectación del sistema nervioso autónomo y su relación con SARS-CoV-2.

Se ha reportado que pacientes con infección por el virus SARS-CoV-2 cursan con hipoxemia arterial, aunque sin síntomas de dicha alteración, es decir no presentan sensación de disnea, junto con una adecuada distensibilidad pulmonar, lo que se ha denominado como hipoxemia silente [Dhont S, 2020].

En las fases iniciales de la enfermedad diversos mecanismos contribuyen al desarrollo de hipoxemia arterial, entre los que destacan los siguientes: a) alteración en el cociente de ventilación/perfusión que origina un cortocircuito pulmonar con el consecuente declive de la oxigenación que no se corrige con el incremento de la FiO₂ y que se genera por la presencia de edema pulmonar, debido al proceso inflamatorio resultante de la infección, por la alteración de la presión tensoactiva a causa de la pérdida del surfactante alveolar, con el consiguiente colapso alveolar y formación de atelectasias (persistiendo la perfusión



de unidades pulmonares no ventiladas) en combinación con el aumento de la presión intratorácica inspiratoria negativa [Dhont S, 2020]; b) alteración de los mecanismos de vasoconstricción pulmonar que deriva en anomalías en la regulación de la perfusión perpetuando un flujo sanguíneo elevado de áreas alveolares no ventiladas y que se cree es ocasionado por la alteración de la liberación de prostaglandinas vasodilatadoras endógenas, bradisinina y otras citocinas liberadas por el proceso inflamatorio o por la propia invasión del virus (p.ej., que al ocupar los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 [ECA2], blanco de acción de SARS-CoV-2, inhibe la conversión de angiotensina II (Ang II) a angiotensina 1-7 (Ang 1-7), la cual ayuda a la degradación de bradisinina [Dhont S, 2020]) y c) formación de micro trombos intravasculares pulmonares por la afectación directa de las células endoteliales capilares pulmonares que también expresan receptores para ECA2, causando un desequilibrio entre la actividad procoagulante y fibrinolítica, también suscitado por el proceso inflamatorio [Bikdeli B, 2020].

Al comienzo de la enfermedad, sobre todo en aquellos pacientes sin enfermedades pulmonares preexistentes, se ha reportado una adecuada distensibilidad pulmonar, pese a las alteraciones en el mecanismo de ventilación/perfusión con la consecuente alteración en el intercambio gaseoso, sin embargo, a medida que avanza esta patología, los mecanismos previamente descritos, al continuar su curso, provocan que la distensibilidad pulmonar disminuya, generando la aparición de disnea [Dhont S, 2020].

La disnea es la sensación consciente de falta de aire, se integra como un reflejo en el tronco encefálico, el cual recibe información nerviosa aferente proveniente del estímulo de quimiorreceptores localizados en la vasculatura y de mecanorreceptores en los pulmones, activados en respuesta a diversas causas como hipoxia, hipercapnia, colapso de la vía aérea y congestión vascular pulmonar [Dhont S, 2020].

La hipoxia activa los quimiorreceptores localizados en el cuerpo carotídeo, que detectan la disminución de la presión parcial arterial de oxígeno, y envían señales nerviosas aferentes a través del nervio glossofaríngeo hacia el núcleo del tracto solitario (sitio que también expresa receptores para la ACE2 y que son el blanco de acción del virus SARS-CoV-2) localizado en la médula oblongada, la cual conecta con zonas cerebrales involucradas en la percepción de la respiración como el tálamo, la corteza somatosensorial, la corteza insular y la amígdala [U.R. A, 2020].

Por otro lado, los estímulos nociceptivos químicos o mecánicos detectados por los receptores pulmonares se transmiten a través de fibras nerviosas aferentes del nervio vago, cuyo soma celular reside en los ganglios nodoso y yugular, proyectándose posteriormente hacia el núcleo del tracto solitario; las fibras C nodosas amielínicas participan especialmente en la generación de la disnea [González-Duarte A, 2020].

Algunos investigadores, ante la presencia de alteraciones y síntomas neurológicos que se han descrito en los pacientes con la infección por el virus SARS-CoV-2, plantean la hipótesis de un posible daño a nivel del sistema nervioso autónomo en las vías que regulan la percepción de la hipoxia y la generación de disnea, lo que podría explicarse por la respuesta inflamatoria causada principalmente por la intensa tormenta de citocinas, misma que pudiese generar daño mitocondrial en las fibras nerviosas aferentes involucradas así como en el núcleo del tracto solitario [González-Duarte A, 2020; U.R. A, 2020].

Se ha señalado que los pacientes con hipoxemia silente, pese a la ausencia de disnea, presentan datos clínicos que revelan la hipoxia, como taquicardia, taquipnea y alcalosis respiratoria [Dhont S, 2020], en los cuales por el momento es preciso prestar atención para

el manejo de la enfermedad, sin embargo, el conocer los mecanismos de afectación de estos procesos de señalización nerviosa resulta esencial para mejorar la atención y el curso clínico de COVID-19.

Se ha descrito que la severidad de la hipoxia se asocia con un aumento en la mortalidad intrahospitalaria y es un factor predictivo importante sobre el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, por lo que identificarla oportunamente es crucial para definir la estrategia terapéutica adecuada, lo que influirá positivamente sobre el pronóstico del paciente [Dhont S, 2020].

Medición de la actividad del sistema nervioso autónomo a través de pruebas de electrodiagnóstico

El sistema nervioso autónomo ayuda a regular varias funciones corporales como la actividad cardíaca, respiratoria, vasomotora y diversas acciones reflejas como el toser, estornudar y la sensación de disnea, fenómenos que son regulados por sus dos componentes complementarios, los sistemas nerviosos simpático y parasimpático.

La actividad del corazón se encuentra fuertemente influenciada por el sistema nervioso autónomo, pese a que éste puede operar independientemente de los sistemas de control neuronal con su sistema de hemodinámica, y, por lo tanto, en la frecuencia cardíaca.

Bajo la acción del sistema nervioso parasimpático, principalmente a través del nervio vago, se reduce la variación de los latidos cardíacos, por el contrario, el sistema nervioso simpático los aumenta.

Dentro de las mediciones asociadas con la actividad del sistema nervioso autónomo a nivel cardiovascular se encuentran la variabilidad de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca consiste en medir la variación en el intervalo de tiempo entre latidos cardíacos consecutivos (intervalo R-R) en un periodo de tiempo definido; es un fenómeno neurofisiológico que se utiliza para inferir la actividad del sistema nervioso autónomo tanto a nivel periférico, a través del nervio vago, así como en su centro de integración en el tallo cerebral.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca puede acontecer ante distintos fenómenos fisiológicos como parte de la respuesta normal autonómica, por ejemplo, con la respiración, fluctuaciones en la presión arterial, cambios hormonales y de termorregulación. También se ha descrito que otros factores como la edad y el género (la variabilidad es mayor en mujeres que en hombres), así como el uso de ciertos medicamentos (p. ej., alfa agonistas), influyen sobre los patrones de presentación de variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Por otro lado, diversos fenómenos patológicos entre los que se incluyen el tabaquismo, cardiopatías (p. ej., arritmias, infarto agudo de miocardio), enfermedades del sistema nervioso (p. ej., enfermedades degenerativas, afecciones que ocasionan daño cerebral), enfermedades metabólicas como diabetes mellitus (p. ej., neuropatía diabética autonómica), entre otras, pueden generar alteraciones a nivel del sistema nervioso autónomo, que resulten en fluctuaciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Pruebas de variabilidad de la frecuencia cardiaca

Entre las pruebas que se utilizan para medir la variabilidad de la frecuencia cardiaca se encuentran las siguientes:

- Respuesta cardiaca ante la respiración profunda: durante la respiración la frecuencia cardiaca varía por un proceso mediado predominantemente por el sistema nervioso parasimpático, a través del nervio vago. Con la respiración profunda el intervalo R-R toma forma de una onda sinusoidal que se alarga con la inspiración y se acorta con la espiración. Para esta prueba el sujeto debe encontrarse en una posición de sentado y se le solicita que efectúe inspiraciones y espiraciones profundas, de 5 segundos cada una, con lo que se obtiene alrededor de 6 respiraciones por minuto. Del registro obtenido se registra del intervalo R-R el Maximus minus minimum (E-I).
- Respuesta cardiaca al ortostatismo: cuando un individuo pasa de una postura de decúbito supino a sedestación o de esta última a bipedestación ocurre un rápido incremento de la frecuencia cardiaca; en sujetos normales el máximo incremento acontece alrededor de los 15 segundos posteriores a la bipedestación, con una reducción posterior hasta producirse una bradicardia relativa a los 30 segundos.

Como parte del protocolo de estudio también se registra la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el reposo durante uno o dos minutos.

En general en un individuo sano, las variabilidades son amplias, de aproximadamente 13 latidos por minuto en respiración, y 10 a 15 latidos por minuto en la prueba de ortostatismo. Sin embargo, en la práctica clínica se utilizan índices, como es el índice de inspiración y espiración, el índice 30/15 y el índice de variabilidad de la frecuencia cardiaca

en reposo, de los cuales ya existen valores establecidos en el área de neurofisiología para valorarse como normal o anormal; y estos son los valores que utilizamos en este estudio. (Baron R, 1999).

Puede concluirse que la mayor parte de los diagnósticos neuromusculares asociados con COVID-19 requieren de valoración electrofisiológica, sin embargo, no se ha encontrado reportes significativos de estos por el riesgo de infección; el diagnóstico ha sido principalmente clínico con apoyo de estudios paraclínicos de sangre o de líquido cefalorraquídeo. Actualmente no existen recomendaciones sobre realizar estudios de electrodiagnóstico en la etapa de la infección y en pacientes hospitalizados, pero cobran relevancia para el estudio de las secuelas asociadas con debilidad muscular y de las otras alteraciones neurológicas reportadas, especialmente las pruebas autonómicas que pueden llegar a ser de utilidad para discernir el mecanismo fisiopatológico de la llamada hipoxemia silente, y así poder ofrecer nuevas herramientas para el diagnóstico, seguimiento y manejo del paciente con COVID-19 y sus complicaciones neurológicas asociadas.

Objetivos

Objetivo general:

- Estudiar la variabilidad de la frecuencia cardiaca en pacientes postinfección por SARS-CoV-2 del Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra que hayan presentado saturación de O₂ menor a 90% en algún momento durante el curso o el periodo posterior inmediato a la enfermedad, medida al reposo o en la prueba de caminata de 6 minutos.

Objetivos específicos:

-Determinar los valores de variabilidad de la frecuencia cardiaca que presentan los pacientes con antecedente de infección por SARS-CoV-2, a través de las siguientes pruebas: pruebas de variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, respiración profunda y ortostatismo.

-Describir los resultados de la prueba respuesta simpática de la piel, aplicada a estos mismos pacientes.

-Asociar los resultados de las variables anteriores con datos como disnea, tos, fatiga y desaturación de oxígeno que se haya manifestado en algún momento de la enfermedad en los pacientes seleccionados.

-Realizar pruebas de conducción nerviosa en extremidades inferiores en estos mismos sujetos para verificar la integridad del sistema nervioso periférico.

Hipótesis de trabajo

Existe alteración en las pruebas de variabilidad de la frecuencia cardiaca en los sujetos con antecedente de infección reciente por SARS-CoV-2.

Marco Teórico

Una nueva cepa de coronavirus, denominada síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se identificó en pacientes con neumonía en la ciudad de Wuhan, provincia Hubei, China, en diciembre de 2019. Posteriormente, la enfermedad correspondiente se denominó enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Se diseminó de forma rápida, convirtiéndose en una pandemia [Divani, Biller J. et al., 2020].

Los síntomas comunes de COVID-19 son dificultad para respirar, tos, fiebre, fatiga, anosmia, hipogeusia, dolor de garganta, opresión en el pecho, anorexia, mialgias, disnea, producción de esputo, hemoptisis, diarrea, vómitos, náuseas y dolor abdominal [Divani, Biller J. et al., 2020].

Aunque la presentación más común e importante de COVID-19 es una enfermedad respiratoria, los informes de manifestaciones del sistema nervioso central (SNC) están aumentando. Estas manifestaciones parecen ser una combinación de síntomas inespecíficos del SNC, complicaciones de enfermedades sistémicas no específicas, los efectos de la infección viral directa o la inflamación del sistema nervioso y la vasculatura con un mecanismo parainfeccioso o postinfeccioso. La fisiopatología de los síntomas observados podría deberse a una infección directa o a una reacción inmune anormal.

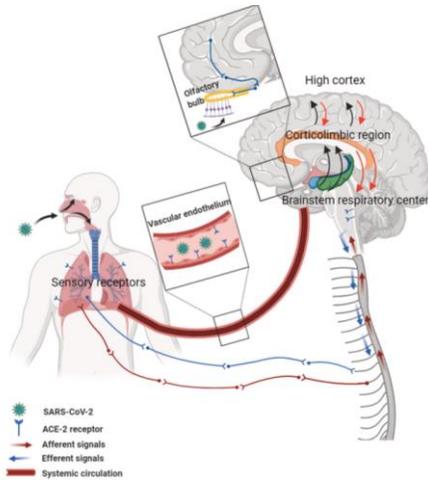


Figura 1. Propuesta de modelo neurobiológico muestra la ruta de entrada del SARS-CoV-2 a través de la circulación sistémica y el bulbo olfatorio al cerebro. Los impulsos aferentes de los quimiorreceptores y mecanorreceptores se transmiten al tronco encefálico, el sistema límbico y la corteza cerebral para su integración y procesamiento. El sistema nervioso central dirige órdenes motoras eferentes a través de los nervios raquídeos frénico y torácico para regular la ventilación y modificar la disnea.

M Nouri-Vaskeh, et al., Dyspneic and non-dyspneic (silent)

hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism, Clinical Neurology and Neurosurgery 198 (2020) 106217.

Recientemente, algunas series de casos han reportado síncope como primera manifestación de la infección por SARS-CoV-2, incluso en ausencia de otros síntomas comunes como fiebre, tos y disnea. Informes de pacientes que presentan síncope y el presíncope, así como la hipoxemia sin síntomas de disnea ("hipoxemia silenciosa"), han llevado a los investigadores a especular si el SARS-CoV-2 puede alterar la función del sistema nervioso autónomo [Canetta et. al. 2020].

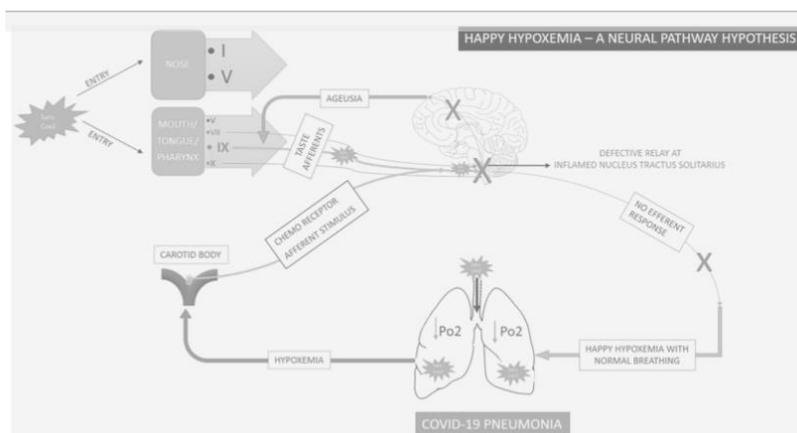


Figura 2 U.R. A, Verma K., Happy Hypoxemia in COVID-19, A Neural Hypothesis. ACS Chem. Neurosci. 2020, 11, 1865–1867.

Se propone la hipótesis de que en la inflamación del núcleo del tracto solitario mediada por SARS-CoV-2, los estímulos de hipoxia aferente de los cuerpos

carotídeos pueden no transmitirse de manera efectiva al núcleo del tracto solitario, lo que resulta en una respuesta respiratoria eferente alterada. Esta puede ser la razón de la presentación clínica de COVID-19 de respiración casi normal en presencia de hipoxemia severa.



La infección por SARS-CoV-2 se basa en la unión viral a la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) unida a la membrana celular, seguida de la entrada endocitótica mediada por proteasas de la célula huésped (p. ej., TMPRSS2, FURIN). Por lo tanto, los tejidos vulnerables a la infección deben expresar ACE2 y poseer proteasas de células huésped relevantes.

El sistema nervioso autónomo ayuda a mantener la homeostasis durante la infección y la invasión de patógenos. Tanto las ramas simpáticas (SNS) como parasimpáticas (SNP) ayudan a mediar las respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias para garantizar que el cuerpo monte una defensa adecuada, al mismo tiempo que garantiza que esta respuesta se mantenga bajo control para evitar daños en los tejidos. Sistémicamente, el SNS ayuda a facilitar una respuesta proinflamatoria al aumentar la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el flujo linfático y la captación de antígenos, y al movilizar fuentes de combustible ricas en energía a través de la lipólisis, la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Las ramas SNS y PNS del sistema nervioso autónomo son integrales para la homeostasis de la presión arterial y los gases en sangre [Baker et.al, 2021].

Disautonomías y COVID-19

Las infecciones virales se informan comúnmente como desencadenantes de un control autonómico alterado, incluida la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardíaca o la hipotensión ortostática [Baker et.al, 2021]. Sinedo el síncope algunas de las probables manifestaciones de estas aletraciones autonómicas, este se define como una pérdida de conciencia abrupta, transitoria y completa, asociada a la incapacidad para mantener el tono postural, con recuperación rápida y espontánea. Una revisión reciente

de 102 pacientes con COVID-19 [Chen et al., 2020] encontró que el 24 % de los pacientes buscaron atención médica inicialmente por síncope, casi síncope o caídas no mecánicas. El síncope inexplicable es el más común, seguido del síncope reflejo y la hipotensión ortostática (Oates et. Al 2020). En un estudio llevado a cabo en Nueva York en octubre 2020, los eventos sincopales se clasificaron como no especificados en más de la mitad (59,4 %) de los pacientes y el resto se atribuyó principalmente a etiologías neurocardiogénicas e hipotensivas.

En general, los informes de frecuencia cardíaca más baja, presión arterial más baja y evidencia de síncope reflejo/hipotensión ortostática, en ausencia de factores cardíacos, pueden eludir la interferencia con los reflejos autonómicos cardiovasculares.

Los sistemas autonómico y cardiovascular están íntimamente relacionados de tal manera que, en individuos sanos, cualquier alteración de la homeostasis cardiovascular, especialmente la presión arterial, será evidente a través de cambios compensatorios en la actividad autonómica principalmente a través del barorreflejo (Fig. 3). En condiciones de presión arterial baja, la descarga de barorreceptores (es decir, en el arco aórtico y el seno carotídeo) reducirá la retroalimentación aferente al núcleo del tracto solitario (NTS). Esto da como resultado el retiro cardiovagal y la desinhibición de la médula ventrolateral rostral (RVLM), lo que conduce a un aumento del flujo simpático eferente hacia el corazón y la vasculatura (Dampney, 1994). Como resultado, la frecuencia cardíaca y la resistencia vascular sistémica aumentan para mantener la presión arterial. En pacientes con síncope, este reflejo es insuficiente para mantener un flujo sanguíneo cerebral adecuado, lo que lleva al síncope.

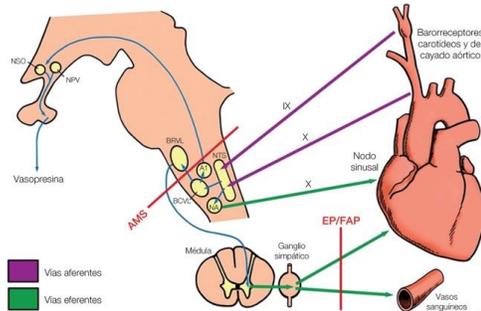


Fig.3 Arco barorreflejo. El impulso viaja de los receptores carotídeos y el cayado aórtico a través de aferencias al SNC, hasta alcanzar el núcleo del tracto solitario (NTS), mediante los nervios craneales IX y X. El NTS tiene conexiones con el núcleo ambiguo (NA), así como con neuronas en la región ventrolateral caudal del bulbo (BCVL), las cuales a su vez se conectan con neuronas en la región ventrolateral rostral del bulbo (BRVL), estableciendo posteriormente conexiones con núcleos hipotalámicos.

Desde el BRVL salen conexiones hacia la columna intermediolateral de la médula, cuyas neuronas hacen sinapsis en las del ganglio simpático. De esta forma, la disautonomía cardiovascular puede ser de tipo central (a través de eferencias del nervio X hacia el nodo sinusal) o periférica (desde el ganglio simpático hacia miocardio y vasos sanguíneos).

Berganzo, et al., Trastornos del Sistema Nervioso Vegetativo, Cap.10, Neurología, 5, 69-79, 6ª Ed. 2018.

En COVID-19, una miríada de fenómenos fisiológicos puede influir en la presión arterial. Estos incluyen cambios en el volumen sanguíneo causados por deshidratación, cambios de líquido intravascular y redistribución del volumen; cambios en el tono vascular causados por efectos locales y neuronales de hipoxia, hipocapnia, temperatura corporal elevada y mediadores inflamatorios; o por efectos virales directos sobre el sistema cardíaco o nervioso. Dado este ataque, una capacidad comprometida para defenderse de una reducción de la presión arterial puede causar síncope. Específicamente, la incapacidad para defender la presión arterial puede ser causada por: 1) deterioro de la detección de la presión arterial, 2) deterioro de la iniciación de respuestas eferentes autonómicas a las reducciones de la presión arterial (es decir, abstinencia cardiovagal, activación simpática), 3) respuesta deficiente del órgano diana a eferentes autonómicos. actividad y/o 4) vasodilatación abrumadora. Hasta donde sabemos, actualmente no hay evidencia directa que respalde ninguno de estos mecanismos en COVID-19. Esta falta de evidencia se debe principalmente a un estudio inadecuado.

Otro mecanismo propuesto de respuestas eferentes autonómicas alteradas en COVID-19 incluye la neuroinvasión directa de los ganglios periféricos autónomos y los núcleos del sistema nervioso central (SNC) que expresan receptores ACE2 (Xia y Lazartigues, 2010; Villadiego et al., 2020). La neuroinvasión por SARS-CoV-2 del NTS u otros núcleos autonómicos también puede afectar las respuestas autonómicas eferentes a las reducciones de la presión arterial y, por lo tanto, aumentar la susceptibilidad al síncope durante la ortostasis.

Aunque los informes de síncope en COVID-19 pueden estar aumentando, dos limitaciones notables de muchas de estas cuentas incluyen: 1) la falta de evaluación autónoma, incluida la evaluación de los signos vitales ortostáticos, lo que puede ayudar a explicar las altas tasas de síncope *inexplicable* , y 2) cuando se miden las presiones sanguíneas ortostáticas, no se informan las frecuencias cardíacas, lo que dificulta la determinación del diagnóstico de OH neurogénica (es decir, insuficiencia autonómica).

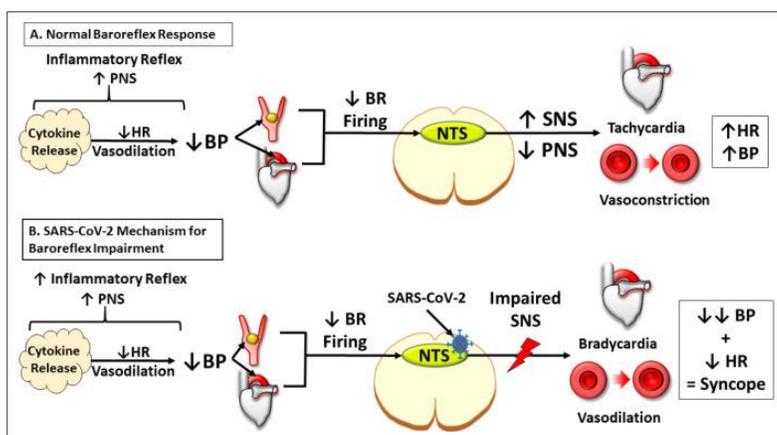


Figura 4. A) Respuesta barorrefleja normal tras la activación de la vía refleja inflamatoria. B) Mecanismo propuesto por el SARS-CoV-2 para el deterioro del barorreflejo.

Baker et al., Syncope and silent hypoxemia in COVID-19: Implications for the autonomic field, 2021.

La disautonomía se caracteriza por la falla o el aumento de las actividades de los componentes simpático o parasimpático en el SNA. La disautonomía presenta numerosos síntomas clínicos, como fatiga, presión arterial lábil, hipotensión ortostática, disfunción en

la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC), aparición de impotencia, disfunción de la vejiga y daños en las funciones intestinales. La disautonomía podía ser aguda o crónica, progresiva pero también reversible y se asociaba a numerosas patologías, como el alcoholismo, la diabetes o bien la enfermedad de Parkinson. La disautonomía también se asoció con infecciones virales, incluido el virus de la hepatitis C, el VIH o el virus de Epstein-Barr. La fatiga es una de las principales características clínicas de la disautonomía en pacientes con COVID-19.

La medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es un método comúnmente utilizado para el seguimiento cardiovascular en participantes sanos, atletas y pacientes cardiovasculares. La VFC se relaciona principalmente con los niveles emocional, social, cognitivo y de salud. La VFC es el principal marcador de la modulación de las ramas simpática y parasimpática del SNA y, por tanto, de la disautonomía. La banda de baja frecuencia refleja la modulación de las ramas simpáticas y parasimpáticas sobre el corazón y ha sido considerada como un índice del desequilibrio simpatovagal.

Pruebas autonómicas

Las pruebas autonómicas proporcionan información funcional sobre los sistemas parasimpático, adrenérgico simpático y colinérgico simpático. Cualquier paciente que se presente con sospecha de disfunción del sistema nervioso autónomo que resulte en hipotensión ortostática, síncope, síndrome de taquicardia postural, neuropatía periférica o anormalidades termorreguladoras es candidato para pruebas de función autonómica.

Relación 30:15

La relación 30:15 es una medida de la función parasimpática que se produce cuando los sujetos pasan de la posición supina a la de pie. La respuesta inmediata al estrés ortostático es la taquicardia, típicamente máxima en el latido cardíaco número 15 después de ponerse de pie, seguida de bradicardia, más pronunciada en el latido cardíaco número 30 después de ponerse de pie. La relación entre el intervalo RR en el latido 30 y el intervalo RR en el latido 15, denominada relación 30:15, es un índice de la función cardiovagal.

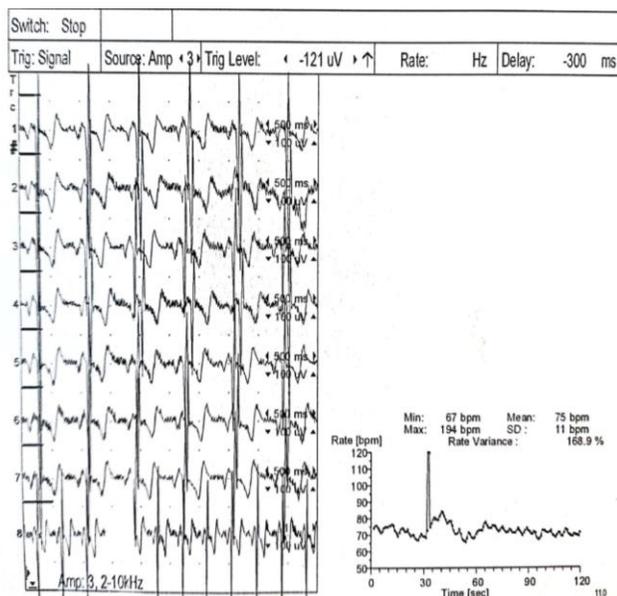


Fig. 5. Ejemplo de relación 30:15.

Respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda

La frecuencia cardíaca varía durante la inspiración y la espiración y se ha descrito como arritmia sinusal. La variación máxima de la frecuencia cardíaca con la respiración se produce a una frecuencia respiratoria de 5 a 10 respiraciones por minuto. Los pacientes reciben una señal visual o auditiva para regular su respiración en combinación con un monitoreo electrocardiográfico continuo. Se registra aproximadamente 1 minuto de respiración y se describe la variación promedio entre las frecuencias cardíacas máxima y mínima. Esta prueba proporciona una medida de la función parasimpática y puede compararse con valores normativos pareados por edad y sexo.

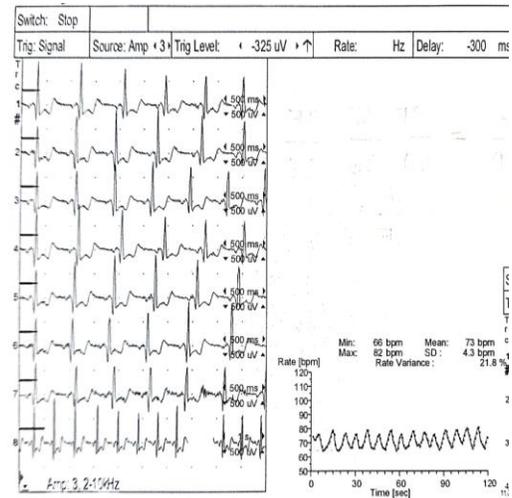


Fig. 6. Ejemplo de intervalo R-R.

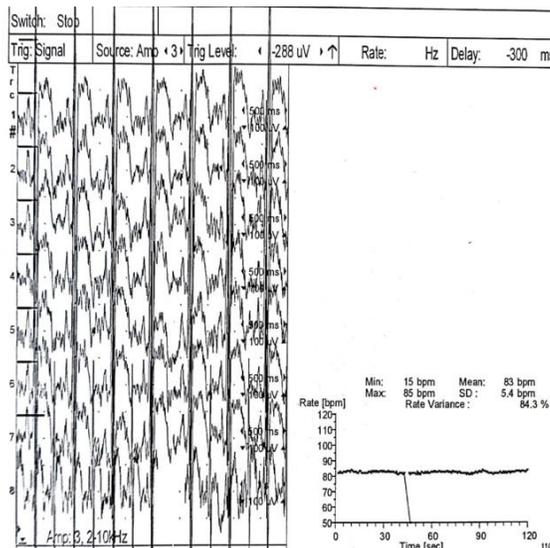
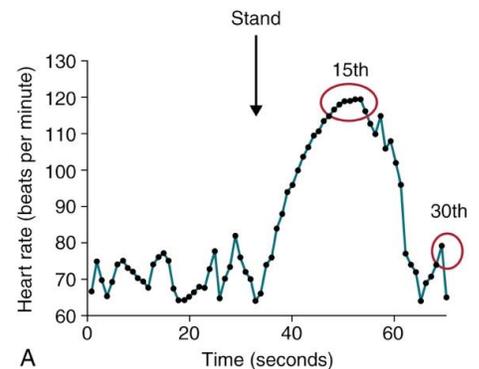


Fig.7. Ejemplo de anomalía de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) en reposo, en uno de los pacientes estudiados.

Figura 8. Ejemplo de la relación 30:15. El paciente se mueve rápidamente de una posición supina a una de pie, lo que provoca una taquicardia inicial aproximadamente en el latido 15, seguida de bradicardia aproximadamente en el latido 30. El intervalo RR en el latido 30 es de 0,89 segundos y en el latido 15 es de 0,5 segundos, lo que lleva a una proporción de 30:15 de 1,78.



“Gibbons et al., Disfunción autonómica en trastornos neuromusculares, Trastornos neuromusculares, Cap. 5, Pp. 97-117, 2ª ed 2022”.

Pruebas de función colinérgica simpática

Respuesta simpática de la piel

La respuesta simpática de la piel detecta cambios de potencial eléctrico entre las superficies dorsal y ventral de las manos y los pies. Un estímulo, como un jadeo inspiratorio o una descarga eléctrica, produce cambios de potencial eléctrico en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Esta prueba se puede realizar fácilmente con cualquier electromiograma o dispositivo de potencial evocado. La respuesta simpática de la piel es una medida indirecta de la función sudomotora, pero en realidad no mide la producción de sudor. La ausencia de una respuesta simpática de la piel generalmente se considera anormal, aunque los cambios relacionados con la edad ocurren en las extremidades inferiores de las personas mayores de 50 años.

La mayoría de las pruebas autonómicas no pueden diferenciar entre causas periféricas y centrales de trastornos autonómicos de forma aislada [Gibbons y Silvestri, 2022].

Caminata de 6 minutos

La prueba de caminata de seis minutos (6MWT) se considera una prueba de ejercicio submáximo, que tiene como objetivo evaluar de manera integral los sistemas respiratorio, cardiovascular, metabólico, musculoesquelético y neurosensorial, midiendo la distancia máxima recorrida por un sujeto durante seis minutos; mismos que se correlacionan con la capacidad funcional de un individuo, entendiendo por capacidad funcional a la facultad de ejecutar tareas y desempeñar roles sociales en la cotidianeidad, con independencia y autonomía. Los resultados de esta prueba son útiles para la clasificación de enfermedades respiratorias, así como para su seguimiento y pronóstico, permitiendo medir el efecto de intervenciones médicas y rehabilitadoras [Gochicoa-Rangel L, 2015].

Se necesitan estudios clínicos, diagnósticos y epidemiológicos para definir mejor las manifestaciones del sistema nervioso asociadas con COVID-19 y establecer si los síntomas observados son causales o coincidentes. El estudio de los síntomas asociadas con hipoxemia, disnea y fatiga puede verse enriquecido por el uso de las pruebas autonómicas.

La enfermedad por SARS-CoV-2 sigue siendo un tema de relevancia y preocupación mundial. Al respecto, la undécima reunión del Comité de Emergencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), sobre la pandemia de enfermedad por coronavirus (COVID-19), celebrada el lunes 11 de abril de 2022, reconoció que el SARS-CoV-2 constituye un patógeno respiratorio nuevo que aún no ha establecido su nicho ecológico. La evolución vírica del

SARS-CoV-2 sigue siendo impredecible. La situación se ve agravada por la amplia circulación e intensa transmisión del virus entre los humanos, así como por la introducción generalizada de la infección en una variedad de especies animales con potencial para establecer reservorios animales.

Por ello, es necesaria la valoración temprana, para conocer a mayor profundidad la fisiopatología de la enfermedad, que probablemente pueda ayudar a reducir el riesgo de discapacidad postrecuperación.

Justificación

Existen múltiples estudios que describen el curso natural de COVID-19, sin embargo, hasta el momento muchos procesos fisiopatológicos de las diversas manifestaciones multiorgánicas que genera SARS-CoV-2, tanto en el periodo agudo de la enfermedad, como de las secuelas asociadas, no se han esclarecido, entre ellos la posible asociación del control autónomo de los mecanismos respiratorios.

Por esto, y dado el impacto mundial de la pandemia, estudiar la relación entre los procesos fisiopatológicos implicados a nivel respiratorio y neurológico en COVID-19 es de vital importancia para generar mayor conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad y probablemente contribuir a generar opciones de tratamiento, así como, una mejor toma de decisiones que impacten favorablemente sobre el pronóstico de la enfermedad.

Planteamiento del problema

La pandemia por COVID-19 se extendió rápidamente a nivel mundial, cuasando hasta el 8 de julio 2022 un total de 553,611,431 casos acumulados de COVID-19, de los cuales, hasta el día 6 de julio de 2022, 164,241,360 pertenecían al continente americano, según cifras de la OMS y CIDBIMENA. En México, se ha acumulado un total de 6,185,219, de los cuales hay un total de 325,976 muertes acumuladas; convirtiéndose así en un importante foco de atención y acción.

Además de las defunciones, la enfermedad por SARS-CoV-2 es causante de distintos tipos de secuelas, tanto a nivel pulmonar, como cardiovascular, neurológico y psicológico.

Por tanto, consideramos necesario evaluar la utilidad de las herramientas disponibles de diagnóstico, y su relación con la sintomatología asociada a la infección por SARS-COV-2.

En este sentido, sugerimos el uso de estudios de electrodiagnóstico para valorar algunos síntomas de las afectaciones neurológicas resultantes de esta enfermedad, y nos hacemos la siguiente pregunta principal:

- ¿Se encuentra alterada la variabilidad de la frecuencia cardiaca en sujetos con infección por SARS-CoV-2?
- ¿La mayoría de los sujetos que presentan desaturación de oxígeno durante la enfermedad COVID-19 presentan alteraciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca?
- ¿Se puede asociar la variabilidad de la frecuencia cardiaca a los otros síntomas presentados por los pacientes?

Material y Métodos

Identificación y Operacionalización de variables



“2022, Año de Ricardo Flores Magón, Precursor de la Revolución Mexicana”

VARIABLES INDEPENDIENTES					
Variables clínicas y demográficas	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición	Unidad/ Valores	Tipo de variable
Edad del paciente	Años que trascurren a partir de la fecha de nacimiento	Años cumplidos al momento de la aplicación del cuestionario	Cuantitativa discreta	Años	Agrupación
Género del paciente	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Femenino: género gramatical; propio de la mujer. Masculino: género gramatical, propio del hombre	Nominal	Femenino/Masculino	Agrupación
Prueba RT-PCR SARS-CoV-2	Determinación de presencia de infección por SARS-CoV-2 mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa.	Determinación de presencia de infección por SARS-CoV-2 en todo aquel paciente que llegue con sospecha de infección o contacto directo con paciente confirmado o sospechoso	Nominal	Positivo/negativo	Desenlace
Signos y síntomas	Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo o anomalía perceptible por el observador, indicativo de una enfermedad	Cualquier fenómeno anormal funcional o sensitivo, percibido por el enfermo o anomalía perceptible por el observador, indicativo de una enfermedad	Nominal	Fiebre Tos Disnea Cefalea Fatiga Mialgias Odinofagia Coriza Náuseas Vómito Diarrea Alteraciones del estado mental Anosmia Ageusia	Agrupación
Saturación de oxígeno (SaO2%)	Cantidad de oxígeno que está presente en la oxihemoglobina, en el torrente sanguíneo	Nivel de oxigenación en la sangre medido con oximetría de pulso en reposo, durante y posterior a la prueba de caminata de 6 minutos	Cuantitativa discreta	Porcentaje de saturación > o igual a 94% normal	Desenlace



Prueba de caminata de 6 minutos	Prueba submáxima de ejercicio que mide la distancia máxima que un individuo puede recorrer en un periodo de 6 minutos en un corredor de 25 a 33 metros con una mediana de 30 metros, permite evaluar la respuesta del sistema respiratorio y cardiovascular	Distancia máxima recorrida que un individuo puede recorrer en 6 minutos en un corredor de superficie plana de 28 metros.	Cuantitativa continua	Metros	Desenlace
VARIABLES DEPENDIENTES					
Variabilidad de la frecuencia cardiaca	Intervalo R-R en reposo, ortostatismo y respiración rítmica	Índice de VFC, Índice 30/15 e índice Espiración Inspiración	Cuantitativa discreta	Se detecta cada una de las ondas R y se calcula el tiempo entre las diferentes ondas R consecutivas. Este intervalo RR mide el período cardíaco (milisegundos).	Agrupación
VARIABLES ASOCIADAS					
Índice de masa corporal	Índice sobre la relación entre el peso y la altura	índice sobre la relación entre el peso y la altura para clasificar la insuficiencia ponderal, sobrepeso y obesidad.	Cuantitativa continua	IMC < 18.5 por debajo del peso normal, IMC > o igual 18.5 y < 25 peso normal, IMC > o igual a 25 y <30 sobrepeso, IMC > o igual a 30 y <35 obesidad grado I, IMC > o igual a 35 y <40 obesidad grado II, IMC > o igual a 40 obesidad grado III	Agrupación
Respuesta simpática de la piel	Cambio en la impedancia de la piel debido a la sudoración	Presencia o ausencia	Dicotómica	Para el organismo humano(25) se consideran los siguientes valores de resistencia eléctrica del organismo:	Agrupación



				Valor máximo de resistencia: 3.000 Oh. Valor medio: 1000/2000 Oh. Valor mínimo: 500 Oh.	
Estudios de neuroconducción en nervio peroneo motor y peroneo superficial	Estudios de conducción nerviosa que se utilizan con mayor frecuencia para diagnosticar trastornos, o evaluar la integridad, del sistema nervioso periférico, en este caso a nivel de miembros pélvicos en los nervios peroneo motor y peroneo superficial	Latencia, amplitud, velocidad de conducción	Cuantitativa continua	Microvolts y milivolts	Desenlace
Estudios de laboratorio	Procedimiento médico para el que se analiza una muestra de sangre, orina u otra sustancia del cuerpo. Se basa en comparar los valores obtenidos, con valores normales de una media que cae entre dos desviaciones standard del valor de la mediana para la población normal.	Resultados anormales de análisis de sangre	Cuantitativa continua	Velocidad de sedimentación globular (VSG) Proteína C Reactiva (PCR) Dímero D Deshidrogenasa láctica Ferritina Troponina I Leucocitosis	Desenlace
Comorbilidades	Presencia de uno o más trastornos además de la enfermedad o trastorno primario. El efecto de estos trastornos o enfermedades adicionales	Determinación de enfermedades asociadas además de la enfermedad primaria	Nominal	Hipertensión arterial sistémica Diabetes Mellitus Obesidad Neumopatías Enfermedades Reumáticas Enfermedades Neurológicas Enfermedades Cardiovasculares	Agrupación

Tratamiento con Esteroides	Uso de esteroides para el manejo sintomático de pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2	Manejo a base de esteroides indicado por el servicio de infectología del Instituto Nacional de Rehabilitación en pacientes con sospecha de infección por SARS-CoV-2	Nominal	Sí/No	Agrupación
Fármacos de uso actual	Fármacos que se encuentra tomando actualmente con acción directa o no sobre el SNP	Hipoglucemiantes, antidepresivos, antiepilépticos, antipsicóticos, otros	Cualitativa Nominal	Sí/No	Agrupación
Consumo de otras sustancias	Sustancias que consumieron los pacientes 24 horas previas a efectuar las pruebas de variabilidad de la frecuencia cardiaca	Consumo de café, alcohol o tabaco	Cualitativa Nominal	Sí/No	Desenlace
Horario del día	Hora en que se efectuaron las pruebas de variabilidad de la frecuencia cardiaca	Horario especificado en un periodo de 24 horas	Cuantitativa Continua	Hora expresada de 0-24 h	Desenlace

Metodología

Diseño del estudio: Observacional, descriptivo y analítico.

Descripción del universo de trabajo: Se aplicaron las pruebas autonómicas a los pacientes con infección por SARS-CoV-2 demostrada mediante la prueba de RT-PCR y que cumplieran con la definición operacional de caso probable de infección por el virus SARS-CoV-2 de acuerdo con lo establecido por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, entre los meses de julio 2020 a junio de 2021, que hubieran pasado el periodo de contagio. Para el análisis final se incluyeron los pacientes que en algún momento antes o durante la realización de la prueba de marcha de 6 minutos hubiesen presentado saturación de oxígeno menor a 90%, esta prueba se realizó cuando



los pacientes acudieron a realizarse la prueba diagnóstica y se encontraban sintomáticos, es decir, en el periodo agudo de la enfermedad.

Criterios de inclusión: Pacientes con edad mayor de 18 años; de cualquier género; con antecedente de infección por SARS-Cov-2; fuera de la etapa de contagio; que hubiesen presentado en algún momento de la enfermedad saturación de oxígeno menor a 90%; que contaran con carta de consentimiento informado.

Criterios de eliminación: Pacientes que durante el estudio desearan retirar su consentimiento informado, sujetos en quienes por dificultades técnicas derivadas de la cooperación del paciente no fuese posible realizar la prueba de variabilidad de la frecuencia cardíaca (p. ej., dificultad para la comprensión de las indicaciones).

Criterios de exclusión: Pacientes que desearan retirarse del protocolo de estudio, pacientes que contaran con marcapasos cardíaco o aquellos con antecedente de disautonomía de cualquier tipo previo al inicio de la infección por SARS-CoV-2.

El protocolo sigue las recomendaciones de la declaración de Helsinki para estudios en humanos y fue aprobado por los comités de investigación y de ética en investigación del Instituto Nacional de Rehabilitación LGII.

Tamaño de muestra: De acuerdo a la recomendación para estudios piloto se buscó alcanzar una muestra de 30 sujetos que entre julio 2020 a junio de 2021 se presentaron en el área de atención para pacientes sospechosos de infección por SARS-CoV-2 del servicio de Infectología.

Procedimiento: El paciente acudió por primera vez al Servicio de Infectología para la toma de muestra a través de hisopado nasofaríngeo para detección de infección por SARS-CoV-2; se explicó los objetivos y procedimientos del proyecto y si el paciente se encontraba interesado, se procedió a la firma de la carta de consentimiento informado.

Posteriormente, de la base de datos del protocolo amplio, se seleccionó a los pacientes que durante el interrogatorio manifestaron presentar tos, disnea o fatiga y en la caminata de 6 minutos presentaron saturación de oxígeno menor a 90% en algún momento de la enfermedad en la evaluación inicial.

En el servicio de electrodiagnóstico se aplicaron tres pruebas para valorar la variabilidad de la frecuencia cardiaca en los pacientes elegidos (Baron R, 1999): 1) en reposo, 2) respiración profunda y 3) ortostatismo. Las pruebas de variabilidad de la frecuencia cardiaca se realizaron colocando electrodos en la superficie del tórax, utilizando el equipo Viking Quest software 10.2, y se midió la frecuencia cardiaca o intervalo R-R en reposo, y el cambio con los estímulos de respiración rítmica y en ortostatismo. La metodología para obtener los diferentes índices, así como los diferentes valores de normalidad se pueden consultar en las Guías clínicas de la Federación Internacional de Fisiología Clínica, Recomendaciones para la práctica de la Neurofisiología clínica (Baron R, 1999). En términos generales se utilizan los máximos y mínimos de la frecuencia cardiaca, ya sea durante la espiración:inspiración o durante el ortostatismo. Al convertirse a intervalo R-R expresado en milisegundos, se obtiene índices derivados de la resta del máximo menos el mínimo, en caso de la inspiración:espiración, o se divide el mínimo entre el máximo, en caso del ortostatismo.

Posteriormente se aplicó la prueba de respuesta simpática de la piel, la cual se realizó colocando electrodos de registro en las plantas o en las palmas, aplicando un estímulo eléctrico de 0.2 segundos de duración y 60 mA de intensidad, en manos cuando se registraba la respuesta en pies, y viceversa. Finalmente se efectuaron estudios de neuroconducción en miembros pélvicos evaluando las latencias, amplitudes y velocidades de conducción del nervio peroneo motor y peroneo superficial; dichas pruebas se realizaron con el objetivo de verificar la integridad del sistema nervioso periférico.

Análisis estadístico: Se realizó estadística descriptiva con frecuencias para las variables cualitativas y con media y desviación estándar para las variables cuantitativas. Se realizó estadística de asociación de acuerdo con cada variable. Para las variables cuantitativas se utilizó la prueba t de Student o prueba ANOVA; si es cualitativa se expresa en porcentaje χ^2 . El análisis estadístico se realizó mediante el empleo del programa STATA. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos para una $p < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 30 pacientes en este estudio, 14 mujeres con edad media de 52.9 años (27-59) y 16 hombres con edad media de 49.08 años (27-69). Se realizó estudios de neuroconducción nerviosa de las extremidades inferiores, así como pruebas de función autonómica: variabilidad de la frecuencia cardiaca durante el reposo, la respiración profunda con diferencia E:I, prueba de posición de pie 30:15 y respuesta simpática de la piel. Se aplicó un cuestionario de síntomas de tos, disnea, disgeusia, cefalea, mialgias, anosmia, fiebre y fatiga. Todos los pacientes reportaron saturaciones de oxígeno (SatO₂) menores a 90% en algún momento antes o durante la caminata de 6 minutos.

Los estudios de conducción nerviosa fueron normales en todos los pacientes. La respuesta simpática de la piel también fue normal en todos los pacientes. La variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo fue anormal en un paciente, y la variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la respiración profunda fue anormal en cuatro pacientes. No hubo una asociación significativa entre estas anomalías y los síntomas reportados. Otro hallazgo fue la tendencia a la taquicardia postural durante la prueba 30:15 en siete pacientes.

De los 30 pacientes en los cuales se realizaron pruebas autonómicas, en 20 se logró realizar completa la prueba de caminata de 6 minutos y se realizó un interrogatorio completo sobre los síntomas (tabla 1). De estos 20 pacientes, 3 tuvieron anormal la prueba de respiración rítmica de acuerdo con la edad, y 1 paciente la prueba de índice 30:15 de acuerdo con la edad y los valores normativos de la Sociedad Internacional de Neurofisiología Clínica. Por el número de pacientes la distribución de los datos no fue normal y se realizó análisis no paramétrico.

	EDAD	Variabilidad FC Reposo	R-R	I 30/15	Sat O2 reposo	FC al min 1 caminata	Sat O2 min 1 caminata	Sat O2 min 3 caminata	Sat O2 min 5 caminta	Sat O2 posterior a min 1 en reposo
MEDIA	51.2	3.22	139.85	1.205	91.85	107.9	89.15	87.55	88.05	91.7
VALOR MÍNIMO	27	1.88	49	1.08	88	84	80	77	79	83
VALOR MÁXIMO	66	5	213	1.41	97	144	98	98	96	96

Tabla 1: Datos demográficos de los pacientes en los cuales se realizó pruebas autonómicas y se completo la prueba de caminata de 6 minutos.

Se realizó un análisis de regresión lineal con índice de correlación Spearman, en el que se correlacionó la frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno al inicio, al minuto 1, 2, 3, 4 y 5 de la prueba de caminata de 6 minutos con las variables de las pruebas autonómicas realizadas: Variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo, índice E-I de la prueba de respiración rítmica de 1 minuto y el índice 30:15.

Se encontraron correlaciones significativas moderadas con una $r = 0.45$ con nivel de significancia de $p = 0.04$ entre el índice 30:15 y la frecuencia cardiaca durante el primer minuto, y también entre el índice 30:15 y la saturación de oxígeno durante el primer minuto

de reposo posterior a la realización de la prueba con una $r = 0.45$ con nivel de significancia de $p = 0.04$. (Figura 9 y figura 10)

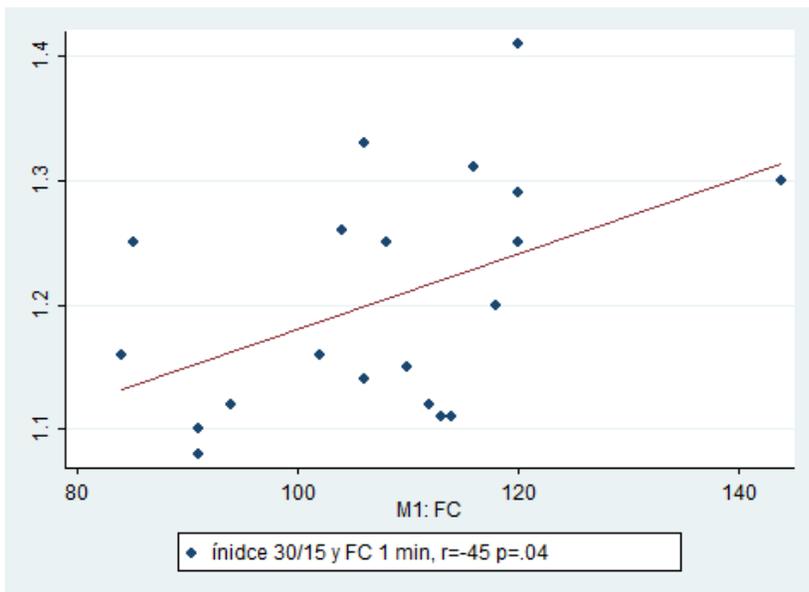


Figura 9: índice 30 15 y correlación con la frecuencia cardiaca al minuto 1 durante la realización de la prueba de caminata de 6 minutos.

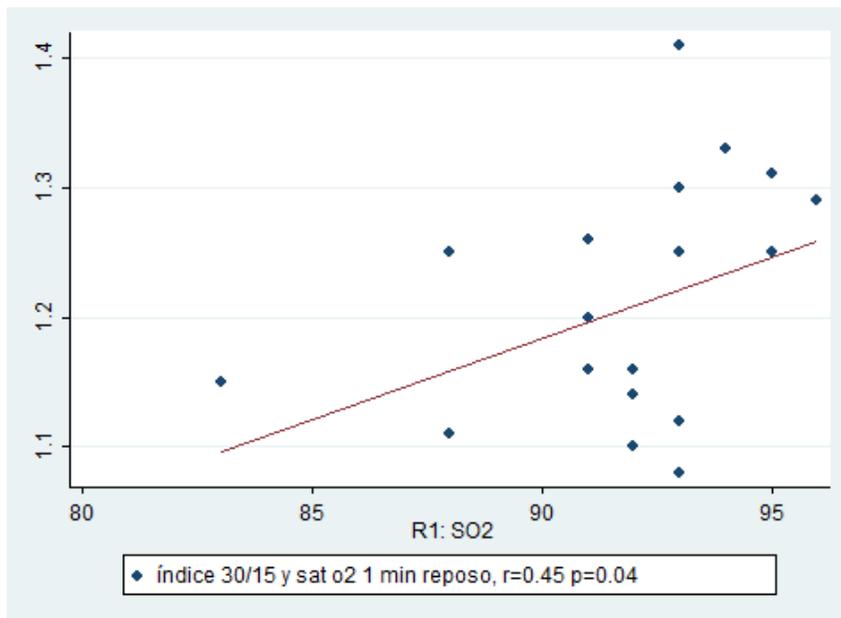


Figura 10: Correlación índice 30:15 con saturación de oxígeno al minuto 1 de reposo posterior a caminata de 6 minutos.

Se buscó la relación entre la presencia de síntomas como disnea y anosmia, que podrían estar relacionados con la afección de quimiorreceptores en la mucosa respiratoria con los valores de las pruebas autonómicas realizadas. Este análisis se realizó usando un análisis de regresión logística para la presencia o ausencia de estos síntomas, no se encontraron valores predictivos significativos. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en reposo para predecir disnea, Odds ratio 1.954294, IC 95% (0.637468 - 5.991305) $p= 0.9$, índice 30:15 para predecir disnea, Odds ratio 1.287943, IC 95% (0.0000676 - 24539.91) $p= 0.2$, respiración rítmica para predecir disnea, Odds ratio 0.9922755, IC 95% (0.9738315 - 1.011069) $p= 0.4$.

Se buscaron diferencias entre grupos dependiendo si hubo o no síntomas de disnea, anosmia, tos, fiebre, cefalea y disgeusia. Se encontraron diferencias significativas ($p<0.05$) entre la presencia de fiebre ($n= 12$) en los síntomas iniciales, se asoció a una menor diferencia del índice espiración:inspiración en la prueba de respiración rítmica (Figura 11). También se encontró una diferencia ($p<0.05$) en el índice 30:15 entre aquellos pacientes que tuvieron cefalea ($n= 16$), y aquellos que no tuvieron cefalea ($n= 4$) (Figura 12). Hubo una tendencia entre la variabilidad en respiración rítmica y la presencia de disnea como síntomas iniciales con una $p= 0.2$.

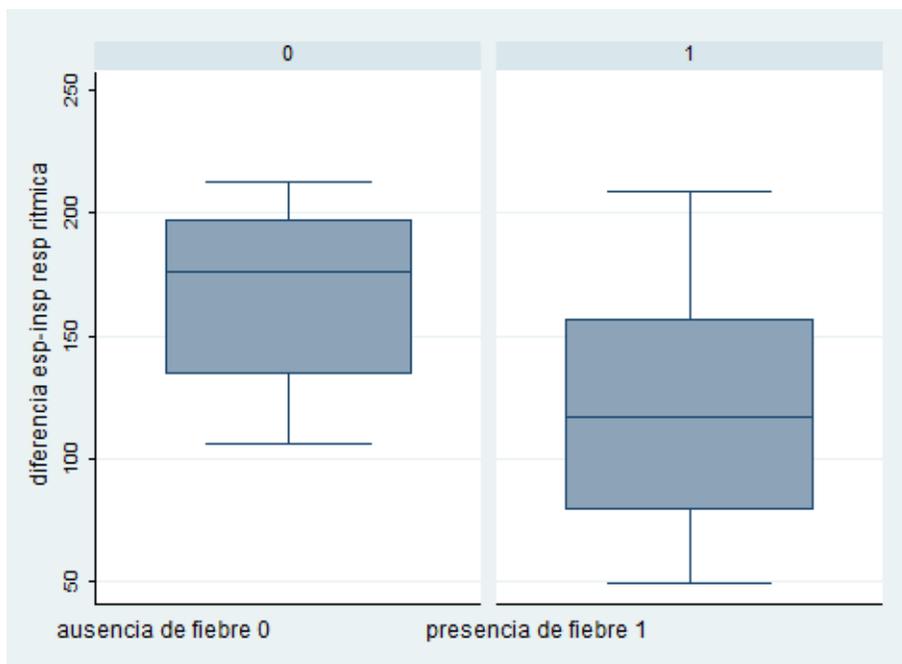


Figura 11: Diferencia entre grupos con o sin fiebre y respiración rítmica

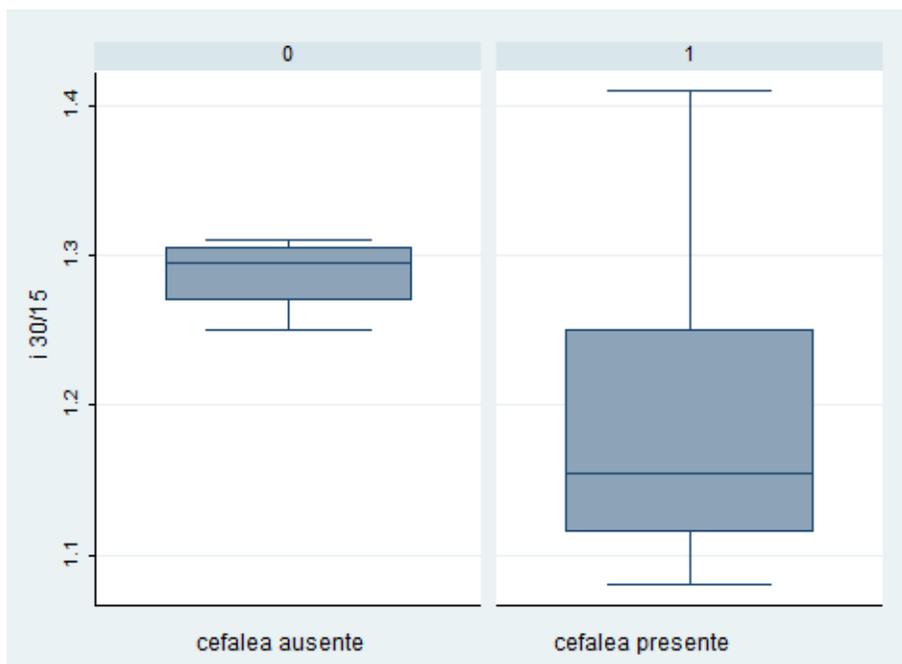


Figura 12: Asociación entre presencia de cefalea y el índice 30:15.

Discusión

Los hallazgos por resaltar en nuestro estudio son la tendencia a una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la respiración rítmica asociada al síntoma de fiebre, así como menor tolerancia al ortostatismo asociado a la presencia de cefalea, esto como síntoma inicial y no presentaban estos síntomas durante la prueba. Estos hallazgos sugieren que la infección COVID-19 puede alterar los mecanismos de regulación de reflejos cardiorrespiratorios y cardiovagales en su porción central, en conjunto con los hallazgos de niveles de saturación posterior a la prueba de caminata de 6 minutos, apoyan la teoría de afectación de algunos de estos mecanismos en la fisiopatología de hipoxia silente.

Los hallazgos de este estudio son compatibles con otros estudios reportados en la literatura en cuanto a la prevalencia de tendencia a la taquicardia postural, aunque en nuestro laboratorio no contamos con equipo para valorar durante 10 minutos continuos el intervalo R-R, la prueba de 2 minutos que realizamos muestra que 7 pacientes tuvieron una tendencia a la taquicardia posterior al ortostatismo en nuestro estudio. Los estudios que en nuestra búsqueda comparten estos hallazgos son los siguientes:

Blitshteyn, S, 2021, estudió a 20 pacientes, quince tenían POTS, 3 tenían síncope neurocardiogénico y 2 tenían hipotensión ortostática. Seis pacientes tenían anomalías en las pruebas cardíacas o pulmonares. En esta serie de casos se encontró que POTS y otros trastornos autonómicos comunes pueden acompañar a COVID-19. En nuestro estudio encontramos datos similares en cuanto al porcentaje de pacientes afectados por probable alteración autonómicas y su asociación con COVID-19.

Goodman, 2021 estudió a 6 pacientes con síntomas autonómicos. Los resultados de las pruebas autonómicas fueron heterogéneos, con hipotensión ortostática en 1 paciente, taquicardia postural excesiva típica del síndrome de taquicardia postural en 4 pacientes e hipertensión postural en 3 pacientes. Aunque nuestro estudio no se enfocó en síntomas autonómicos como desenlace principal, los hallazgos en cuanto a taquicardia postural son similares.

Shoman, 2021, también estudió pacientes con síntomas disautonómicos posterior a COVID-19 en pacientes ambulatorios, encontrando que el 22 % de los pacientes cumplían los criterios para el síndrome de taquicardia postural (POTS), y el 11 % tenía hallazgos limítrofes para respaldar la intolerancia ortostática. Se observaron anomalías en las pruebas autonómicas en la mayoría de los pacientes, pero fueron leves en la mayoría de los casos. Nuestro estudio no se enfocó en síntomas de disautonomía, sin embargo, los hallazgos de este autor son compatibles con nuestro estudio y su asociación con taquicardia postural.

Barizien, 2021, estudió a 39 participantes de diciembre de 2020 a enero de 2021 con COVID-19 prolongado, 12 participantes con diagnóstico de COVID-19 y fatiga, 15 participantes con diagnóstico de COVID-19 sin fatiga y 12 participantes control sin diagnóstico de COVID-19 y sin fatiga. Los participantes con COVID-19 prolongado y fatiga exhibieron una disautonomía caracterizada por una desregulación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en comparación con los participantes de control. En nuestro estudio los sujetos nos arrojaron datos de fatiga, sin embargo, marca la relevancia de realizar pruebas autonómicas como seguimiento a pacientes que posteriormente puedan presentarla.

Es importante señalar también que no se encontró en ningún paciente alteraciones en las pruebas de conducción nerviosa realizadas, ni tampoco en la prueba de respuesta simpática de la piel, lo que sugiere que no existe daño a las fibras nerviosas delgadas o fibras autonómicas periféricas, y hace sugerente que los datos anormales encontrados se deban a mecanismo de regulación de reflejos cardiorrespiratorios. Estos mecanismo bien pueden ser de origen central, por afección a los núcleos reguladores de los reflejos cardiorrespiratorios, pero también a nivel del epitelio broncopulmonar, ya que el reflejo de arrastre respiratorio de la variabilidad cardiaca, tiene su efector, además de en mecanismos cardiovasculares, en quimiorreceptores y mecanorreceptores a nivel del tejido pulmonar.

Conclusión

En el presente estudio se encontró una asociación entre un menor índice 30:15 en las pruebas de ortostatismo y menor saturación en el primer minuto de reposo posterior a la prueba de caminata de 6 minutos. También se encontró que aquellos pacientes que presentaron fiebre como síntoma inicial presentan una prueba de respiración rítmica con menores valores o menor variabilidad de la frecuencia cardiaca durante la respiración. La cefalea se asoció a un menor índice 30:15 durante la prueba de ortostatismo. Aunque esto no establece una relación directa, el hecho de que no exista prueba de alguna neuropatía de fibras delgadas apoya la teoría de una afección de los mecanismos de regulación de reflejos cardiorrespiratorios en la fisiopatología de la desaturación de oxígeno provocada por la infección por SARS-CoV-2.

Referencias

1. Mai L, Jin H, Wang M et.al Neurologic Manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan China Jama Neurology 2020 E1-E8.
2. Ellul A, et al. Neurological associations of COVID-19. Lancet Neurol. 2020; 19:767-83.
3. Eshak N, et al. Dysautonomia: An Overlooked Neurological Manifestation in a Critically ill COVID-19 Patient. Am J Med Sci. 2020 Jul 17;S0002-9629(20)30316-5.
4. Goldstein D. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. Clin Auton Res.2020 Aug;30(4):299-315.
5. Carfi A, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Jul 9;324(6):603-605.
6. García-Monco JC y Erro ME (2020) Cuadros clínicos neurológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2, en Ezpeleta D, García-Azorin. Manual COVID-19 para el neurólogo general, ediciones SEN, España.
7. Matías-Guiu J, et al. ¿Es esperable que haya cuadros neurológicos por la pandemia por SARSCoV-2? Neurología. 2020.
8. Dhont S, et al. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. Respiratory Research. 2020;21:198.
9. Bikdeli B, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020.



10. U.R. A, Verma K. Happy Hypoxemia in COVID-19, A Neural Hypothesis. ACS Chem. Neurosci. 2020, 11, 1865–1867.
11. González-Duarte A, Norcliffe-Kaufmann L. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis. Clin Auton Res. 2020 Aug;30(4):331-333.
12. Baron R, et al. Heart rate variability. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the International Federation of Clinical Physiology. 1999.
13. Christopher H. Gibbons y Nicholas J. Silvestri, Disfunción autonómica en trastornos neuromusculares, rastornos neuromusculares , 5, 97-117 2ª ed 2022.
14. Jacquie Baker, Anthony V. Incognito, Richard J.A. Wilson, Satish R. Raj, Syncope and silent hypoxemia in COVID-19: Implications for the autonomic field, Autonomic Neuroscience, Volume 235, 2021, 102842, ISSN 1566-0702.
15. Divani, AA, Andalib, S., Biller, J. et al. Manifestaciones del Sistema Nervioso Central Asociadas al COVID-19. Curr Neurol Neurosci Rep 20, 60 (2020).
16. Canetta, Ciro et. al., Syncope at SARS-CoV-2 onset, Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 229 (2020) 102734.
17. Connor P., et. al., Syncope and presyncope in patients with COVID-19, Pacing Clin Electrophysiol. 2020;43:1139–1148.
18. Barizien, Nicolas, et. al., Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients, Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 235, 2021.



19. Barker-Davies RM, O’Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949–59.
20. Stahlberg, M., et. al., *The American Journal of Medicine*, Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Phenotype of Post-Acute COVID-19 Syndrome, Vol 134, No 12, December 2021.
21. Figueroa, J J., et. al., Autonomic function testing in the COVID-19 pandemic: an American Autonomic Society position statement, *Clinical Autonomic Research*, Springer Nature 2020.
22. Masoud Nouri-Vaskeh, et.al, Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism, *Clinical Neurology and Neurosurgery* 198, 2020.
23. Tsang, Hin Fung, et. al., An update on COVID-19 pandemic: the epidemiology, pathogenesis, prevention and treatment strategies, *EXPERT REVIEW OF ANTI-INFECTIVE THERAPY* 2021, VOL. 19, NO. 7, 877–888.
24. Adil, Tanveer, et. al., SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19, *Postgrad Med J* 2021;97:110–116.
25. Raj et. al., CCS POTS Position Statement, *Canadian Journal of Cardiology* Volume 36 2020.
26. J. Baker and K. Kimpinski, Normal versus abnormal: What normative data tells us about the utility of T heart rate in postural tachycardia, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 221 (2019) 102578.
27. A.F. Grubb and B.P. Grubb, Postural orthostatic tachycardia syndrome: New concepts in pathophysiology and management, *Trends in Cardiovascular Medicine*, 2021;16:6.



28. Blitshteyn, et. al., Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients, *Immunologic Research* (2021) 69:205–211.
29. A. Dotan et al., The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome *Autoimmunity Reviews* 21 (2022) 103071.
30. Goodman BP, Khoury JA, Blair JE and Grill MF (2021) COVID-19 Dysautonomia. *Front. Neurol.* 12:624968.
31. Shouman, K., et al. Disfunción autonómica después de la infección por COVID-19: una experiencia temprana. *Clin Auton Res* 31, 385–394 (2021).
32. Bisaccia, G., et. al., Post-Acute Sequelae of COVID-19 and Cardiovascular Autonomic Dysfunction: What Do We Know? *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2021, 8, 156.
33. Gochicoa-Rangel L, et. al., Prueba de caminata de 6 minutos: recomendaciones y procedimientos. *Neumología y cirugía de tórax*, 2015, vol. 74, no 2, p. 127-136.

Lista de cuadros.

Tabla 1: Datos demográficos de los pacientes en los cuales se realizaron pruebas autonómicas y se completo la prueba de caminata de 6 minutos (Página 35).

Lista de Figuras

Figura 1. Propuesta de modelo neurobiológico de la ruta de entrada del SARS-CoV-2 a través de la circulación sistémica y el bulbo olfatorio al cerebro; impulsos aferentes y eferente. (Página 14)

Figura 2. Hipótesis acerca de la inflamación del núcleo del tracto solitario mediada por SARS-CoV-2, y la consecuente mala transmisión de estímulos aferentes y eferentes, posible razón de la presentación clínica de COVID-19 de respiración casi normal en presencia de hipoxemia severa (Página 14).

Figura 3. Arco barorreflejo normal (Página 17)

Figura 4. Mecanismo propuesto de alteración por el SARS-CoV-2 para el deterioro del barorreflejo (Página 18).

Figura 5. Ejemplo de relación 30:15 (Página 20).

Figura 6. Ejemplo de intervalo R-R (Página 21).

Figura 7. Ejemplo de anormalidad de la variabilidad de la frecuencia cardiaca (VFC) en reposo (Página 21).

Figura 8. Ejemplo de la relación 30:15 y el intervalo R-R (Página 22).

Figura 9. índice 30 15 y correlación con la frecuencia cardiaca al minuto 1 durante la realización de la prueba de marcha de 6 minutos (Página 36).

Figura 10. Correlación índice 30:15 con saturación de oxígeno al minuto 1 de reposo posterior a caminata de 6 minutos (Página 36).

Figura 11. diferencia entre grupos con o sin fiebre y respiración rítmica (Página 38).

Figura 12: Asociacion entre presencia de cefalea y el índice 30:15 (Página 38).