



Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19: reporte de casos

Cardiovascular autonomic neuropathy in recovered COVID-19 patients: case report

Clara L Varela-Tapia,^{*,‡} María F Ramírez-Morales,^{*,§} Daniel Martínez-Barro,[¶]
Erika A Torres-Carranza,^{*,||} Hermelinda Hernández-Amaro,^{*,***} Ruth Jiménez-Cruz^{*,||}

Palabras clave:

COVID-19, neuropatía, neuropatía autonómica cardíaca.

Keywords:

COVID-19, neuropathy, autonomic cardiac neuropathy.

* Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte perteneciente a la Unidad Médica de Alta Especialidad de Traumatología, Ortopedia y Rehabilitación «Dr. Víctorio de la Fuente Narváez», IMSS. Ciudad de México, México.

† Médico Especialista en Medicina de Rehabilitación, Servicio de Rehabilitación Cardiaca.

‡ Médico Residente.

|| Médico Especialista en Medicina de Rehabilitación, Servicio de Rehabilitación.

Hospital General Regional (HGR) No. 6 «Ignacio García Téllez», Ciudad Madero, Tamaulipas. México.

|| Médico Especialista en Medicina de Rehabilitación. Servicio de

RESUMEN

Objetivo: Analizar las alteraciones cardiovasculares autonómicas cardíacas en pacientes recuperados de COVID-19. **Material y métodos:** Se realizaron cuatro pruebas autonómicas utilizando el equipo Viking IV Master Software V5.1. **Resultados:** Se diagnosticó neuropatía autonómica cardiovascular en ambos pacientes recuperados de COVID-19. Síntomas remanentes: debilidad en las cuatro extremidades y disnea de pequeños esfuerzos. **Conclusiones:** Nuestros dos casos destacan que el virus es capaz no sólo de dañar los pulmones, sino también el sistema nervioso. El análisis de anomalías cardíacas en pacientes que se recuperan de COVID-19, sugiere que la enfermedad puede haber sido un factor desencadenante de la neuropatía autonómica cardíaca.

ABSTRACT

Objective: To analyze cardiac autonomic cardiovascular alterations in patients recovered from COVID-19. **Material and methods:** Four autonomic tests were carried out using the Viking IV Master Software V5.1 equipment. **Results:** Cardiovascular autonomic neuropathy was diagnosed in recovered COVID-19 patients. Remaining symptoms: weakness in four limbs and dyspnea on small efforts. **Conclusions:** Our two cases highlight that the virus is capable of not only damaging the lungs, but also the nervous system. Analysis of cardiac abnormalities in patients recovering from COVID-19 suggests that the disease may have been a trigger for cardiac autonomic neuropathy.

INTRODUCCIÓN

COVID-19 es una enfermedad causada por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el cual es considerado un betacoronavirus. El virus ingresa a la mucosa respiratoria a través del receptor de angiotensina 2 (ACE2).¹ La presentación clínica es variable, siendo los síntomas más frecuentes: fiebre, tos, dolor de garganta, dolor de cabeza, adinamia, mialgias, conjuntivitis y disnea. Se espera la recuperación a las dos o tres semanas. Se puede evolucionar a neumonía, insuficiencia

respiratoria y muerte. Las complicaciones a corto plazo que se han presentado son: lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), choque y lesión renal aguda. Se ha reportado una tasa de mortalidad de 4-11%.¹

Alteraciones cardiovasculares. Se han encontrado complicaciones cardiovasculares relacionadas con los siguientes mecanismos: lesión miocárdica directa: la unión del SARS-CoV-2 a ACE2, puede alterar las vías de señalización de ACE2 y provocar lesiones agudas del miocardio y del pulmón. Inflamación sistémica con

Citar como: Varela-Tapia CL, Ramírez-Morales MF, Martínez-Barro D, Torres-Carranza EA, Hernández-Amaro H, Jiménez-Cruz R. Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes recuperados de COVID-19: reporte de casos. Rev Mex Med Fis Rehab. 2021; 33 (1-4): 30-35. <https://dx.doi.org/10.35366/106553>

Electrodiagnóstico.
** Médico Especialista en Medicina de Rehabilitación. Coordinadora Clínica de Educación e Investigación en Salud. ^{††} Médico Especialista en Medicina de Rehabilitación. Módulo de Rehabilitación para el Trabajo y Reincorporación Laboral.

Recibido: agosto, 2021.
Aceptado: marzo, 2022.

alteración de la relación demanda-suministro de oxígeno miocárdico, efectos adversos de algunas terapias farmacológicas y desequilibrios electrolíticos.²

Alteraciones en el sistema nervioso periférico. Se sabe que los coronavirus tienen capacidades neurotrópicas y neuroinvasivas a través de mecanismos hematógenos o de distribución retrógrada.³ Se ha propuesto que el virus tiene la capacidad de infección a la neurona periférica por transporte activo en terminales sinápticas y utilizando la maquinaria de transporte celular retrógrado puede llegar al sistema nervioso central.⁴

Se han documentado diversas patologías del nervio periférico, dentro de las cuales podemos mencionar: polineuropatía aguda, afección al sistema nervioso periférico que se reflejó en síntomas como hipogeusia, hiposmia, hipoplasia y neuralgia (evidencia del mecanismo de invasión neurotrópica) y síndrome de Guillain-Barré.⁴ También se ha reportado el síndrome de Miller Fisher⁵ y parálisis facial periférica⁶ en el contexto clínico de la COVID-19.

Neuropatía autonómica. La fatiga y el malestar prolongado pueden estar relacionados con la disfunción periférica y autonómica del sistema nervioso. Pudiendo estar presentes durante meses después de la recuperación de una enfermedad aguda. Un estudio muestra que la disfunción autonómica está presente en 50% de los pacientes con SARS-CoV-2 recuperados. Las alteraciones hemodinámicas ortostáticas subclínicas provocan fatiga y mareos.⁷

La neuropatía autonómica cardiovascular se puede diagnosticar utilizando múltiples pruebas para valoración de reflejos autonómicos cardiovasculares, respuestas clínicas de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial y determinaciones de variabilidad de la frecuencia cardiaca en estudios neurofisiológicos.^{8,9}

Se desconoce si la enfermedad por COVID-19, al igual que el SARS, puede provocar alteraciones cardiovasculares autonómicas, teniendo en cuenta sus capacidades neurotrópicas y neuroinvasivas.

El objetivo de este reporte de casos es analizar las alteraciones autonómicas cardiovasculares en pacientes recuperados de COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de dos pacientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, de la Unidad Médica de Alta Especialidad «Dr. Victorio de la Fuente Narváez», Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Norte.

Se realizaron cuatro pruebas autonómicas a ambos pacientes utilizando el equipo Viking IV Master Software V5.1 fabricado por Natus Neurology Incorporated (*Tabla 1*):

- 1. Respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda:** se realizan seis respiraciones por minuto, se calcula el promedio de la frecuencia cardiaca más alta durante la inspiración y la más baja durante la espiración; se considera anormal si la diferencia entre los promedios es menor o igual a 10 latidos/minuto. Valora actividad parasimpática.
- 2. Maniobra de Valsalva:** el paciente sopla mediante un conector acoplado a un tensímetro de mercurio hasta 40 mmHg durante 15 segundos. Se calcula el promedio del intervalo RR más largo después del procedimiento y el más corto durante el procedimiento, en tres ciclos consecutivos y se obtiene la razón; se considera anormal un resultado menor o igual a 1.2. Valora actividad parasimpática.
- 3. Respuesta de la frecuencia cardiaca al ortostatismo:** mediante monitoreo cardíaco continuo, se miden los intervalos RR al latido 15 y al latido 30, luego de adoptar la posición de pie; siendo anormal la razón 30/15 menor a 1.03. Valora actividad parasimpática.
- 4. Hipotensión ortostática:** se toman cifras de la presión arterial sistólica a los minutos uno, tres y cinco posterior a pasar de la posición decúbito dorsal a la de pie; siendo anormal la caída de la presión arterial sistólica > 10 mmHg. Valora actividad simpática.

Se considera una prueba anormal el diagnóstico de disfunción autonómica cardiovascular y con dos o más pruebas anormales el

diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular. Ambos pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

RESULTADOS

Paciente 1. Masculino de 44 años de edad con los siguientes factores de riesgo cardiovascular: sexo, obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial. Inició con síntomas sugestivos de COVID-19 presentando fiebre, fatiga, disnea; con manejo ambulatorio por ocho días con paracetamol. Se confirmó el diagnóstico mediante la prueba de laboratorio PCR, requiriendo manejo hospitalario al no presentar mejoría. Se desconoce su tratamiento farmacológico, siendo ingresado a terapia intensiva por 54 días, requiriendo ventilación mecánica por 45 días y traqueotomía. Al presentar mejoría progresiva fue dado de alta con los siguientes síntomas remanentes: disminución de la fuerza de los miembros pélvicos acompañado de adormecimiento y disnea de pequeños esfuerzos. Se realizó electroneuromiografía y pruebas autonómicas cuatro meses después del inicio de los síntomas; concluyéndose con dicho estudio una polineuropatía sensorial y motora del tipo de la degeneración axonal de predominio en miembros pélvicos, además de neuropatía del nervio frénico derecho del tipo de la degeneración axonal. Se realizaron las cuatro pruebas diagnósticas de neuropatía autonómica cardiovascular, concluyendo la presencia de neuropatía

autonómica cardiovascular. No se reportaron percances durante la prueba (*Tabla 2*).

Paciente 2. Masculino de 62 años con los siguientes factores de riesgo cardiovascular: edad, sexo, sobrepeso. Inició con síntomas sugestivos de COVID-19 presentando fiebre, fatiga, disnea; se confirmó su diagnóstico por prueba PCR positiva dos días después, requiriendo manejo hospitalario durante 75 días, en los cuales requirió intubación, estancia en cuidados intensivos por 30 días y traqueotomía. Se dio su alta hospitalaria con oxígeno a domicilio 4 litros por minuto por 24 horas. Se realizó cinco meses después la electroneuromiografía y pruebas autonómicas; concluyéndose una polineuropatía sensorial y motora del tipo de la degeneración axonal y desmielinización secundaria. Los síntomas remanentes fueron: artralgias de predominio en hombros y rodillas, debilidad en las cuatro extremidades y disnea de pequeños esfuerzos. Se le realizaron las cuatro pruebas diagnósticas de neuropatía autonómica cardiovascular, confirmándose dicho diagnóstico, sin presentarse percances durante la prueba (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

A medida que aumenta el número de casos de COVID-19, más informes comienzan a mostrar que el virus es capaz no sólo de dañar los pulmones, sino también el sistema nervioso; esto se debe a que el receptor ACE2 está presente a lo largo de múltiples órganos como el

Tabla 1: Pruebas diagnósticas realizadas.⁹

| Prueba | Procedimiento | Valoración | |
|--|--|--|--------------------------------|
| 1. Respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda | Se realizan seis respiraciones por minuto, se calcula el promedio de la frecuencia cardíaca más alta durante la inspiración y la más baja durante la espiración | Anormal si la diferencia entre los promedios es ≤ 10 latidos/minuto | Valora actividad parasimpática |
| 2. Maniobra de Valsalva | Paciente sopla mediante un conector acoplado a un tensiómetro de mercurio hasta 40 mmHg durante 15 segundos. Se calcula el promedio del intervalo RR más largo después del procedimiento y el más corto durante el procedimiento, en tres ciclos consecutivos, y se obtiene la razón | Anormal razón ≤ 1.2 | |
| 3. Respuesta de la frecuencia cardíaca al ortostatismo | Mediante monitoreo cardíaco continuo se miden los intervalos RR al latido 15 y al latido 30 luego de adoptar la posición de pie | Anormal razón 30/15 es < 1.03 | |
| 4. Hipotensión ortostática | Se toman cifras de presión arterial sistólica a 1, 3 y 5 minutos de pasar de la posición decúbito dorsal a la de pie | Anormal la caída de la presión arterial sistólica > 10 mmHg, después de 1, 3 y 5 minutos | Valora actividad simpática |

mmHg = milímetro de mercurio.

Tabla 2: Resultados de los pacientes.

| | Paciente 1 | | Paciente 2 | |
|--|------------|-----------|------------|-----------|
| | Razón | Resultado | Razón | Resultado |
| 1. Respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda | 16 | Normal | 3 | Anormal |
| 2. Maniobra de Valsalva | 1.21 | Normal | 1.17 | Anormal |
| 3. Respuesta de la frecuencia cardiaca al ortostatismo | 1.024 | Anormal | 1.02 | Anormal |
| 4. Hipotensión ortostática | > 10 mmHg | Anormal | < 10 mmHg | Normal |

mmHg = milímetro de mercurio.
Obteniendo dos pruebas anormales, indicativo neuropatía autonómica cardiovascular.

corazón, el riñón y las estocadas, pero también se encuentra tanto en el sistema nervioso central como en el periférico.¹⁰ Se han descrito diversos mecanismos de neuroinvasión como son: transferencia transináptica a través de neuronas infectadas, entrada a través del nervio olfatorio, infección vascular del endotelio y la migración de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica.¹¹ Estas teorías podrían explicar la afectación al sistema nervioso autónomo que observamos en nuestros dos casos, siendo un común denominador la prueba positiva de COVID-19.

Las disfunciones autonómicas son de origen multifactorial y acompañan a una serie de enfermedades con afectación central o periférica del sistema nervioso autónomo con tratamiento mediante fármacos neurotóxicos o cardiotóxicos.¹² Se han encontrado potenciales efectos cardiotóxicos en la cloroquina/hidroxicloroquina (CQ/HCQ), solo o en combinación con azitromicina, remdesivir, lopinavir/ritonavir e interferón alfa-2b.¹³ Se necesitan estudios prospectivos que puedan esclarecer el papel de la COVID-19, el uso de fármacos, o la combinación de estos factores, en el desarrollo de neuropatía autonómica cardiaca.

Estudios anteriores han encontrado que el desacondicionamiento, debido al reposo prolongado en cama produce hipotensión ortostática, una taquicardia exagerada al asumir la postura erguida y una variabilidad reducida de la frecuencia cardiaca.¹⁴ Los mecanismos fisiopatológicos incluyen una reducción del volumen plasmático, debido a la natriuresis y diuresis compensatorias, en respuesta a la redistribución de la sangre desde la periferia al compartimento intravascular central, que ocurre durante la recumbencia y otros estados de desacondicionamiento.¹⁵ Por lo que no hay que descartar el diagnóstico de síndrome de reposo prolongado como parte de la causa de estas alteraciones cardiovasculares.

Ghosh y su grupo¹⁶ publicaron el reporte de un caso de un paciente con datos clínicos sugerentes de disfun-

ción autonómica durante la infección por SARS-CoV-2. Ésta se expresó en forma de arritmia sinusal, hipotensión postural, sudoración profusa intermitente, estreñimiento, disfunción eréctil y sensación de opresión en el pecho. Se realizó vigilancia de la variabilidad de frecuencia cardiaca (VFC) con la maniobra de Valsalva, la cual fue positiva. A pesar de que las etapas de valoración fueron distintas, nuestro reporte de casos es congruente con lo reportado por el grupo de Ghosh, que indica una probable relación causa-efecto entre el SARS-CoV-2 y la neuropatía autonómica cardiovascular.

La mayor parte del conocimiento sobre la patogénesis de la disfunción autonómica, incluida la neuropatía cardiovascular, se deriva de la diabetes mellitus. Hay afectación de fibras nerviosas mielinizadas y amielínicas, con trastornos de la inervación autónoma en el sistema cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario y cutáneo. La afectación de los barorreceptores y de las fibras parasimpáticas preceden a la afectación de las fibras simpáticas.¹⁷ Para la cardiopatía isquémica, se ha encontrado que la denervación del miocardio es causada por la interrupción de la neurotransmisión en las fibras simpáticas que acompañan a la arteria coronaria afectada.¹⁸ La denervación simpática del músculo cardíaco también ocurre en la miocardiopatía de origen no isquémico, en la miocardiopatía dilatada,¹⁹ en las etapas avanzadas de la neuropatía autonómica, en la diabetes mellitus²⁰ y, generalmente, en la insuficiencia cardíaca.¹² La hiperglucemia puede activar diferentes vías relacionadas con el estado metabólico y oxidativo de las neuronas, con presencia de disfunción mitocondrial. El estrés oxidativo induce daño del ADN y activación de las vías metabólicas (vía del poliol, de la hexosamina, etcétera) que llevan a la acumulación de productos neurotóxicos. La hiperglucemia altera, además, la regeneración neuronal.²¹ A diferencia de la diabetes, en la enfermedad por COVID-19 es probable que exista la migración retrógrada del SARS-CoV-2 a

través de las fibras nerviosas autonómicas, con producción de citocinas e inflamación, que culminarían en daño axonal o de la mielina. Sin embargo, se necesita mayor investigación para corroborar o descartar esta hipótesis.

La VFC se utiliza en combinación con otros factores de riesgo reconocidos (clasificación funcional de la New York Heart Association [NYHA], estertores presentes durante la fase aguda del infarto de miocardio, fracción de eyeción ventricular izquierda reducida, potenciales tardíos positivos, arritmias ventriculares repetitivas) para arritmias y muerte súbita. La sensibilidad de la VFC combinada con otros factores de riesgo está en el rango de 29-58%, especificidad hasta 99%. El valor de predicción positivo para arritmias malignas y muerte súbita, para muerte por todas las causas varía entre 22-58%. Los valores normales para los indicadores de VFC también tienen un valor pronóstico alto. En la mayoría de los estudios, la VFC sola o asociada a otros factores de riesgo significativos, tiene un valor predictivo negativo para la aparición de muerte súbita o arritmia ventricular maligna superior a 90% (77-97%).²² Sin embargo, estos fenómenos no han sido estudiados a profundidad en pacientes en recuperación de la enfermedad COVID-19, por lo que serán necesarias futuras indagaciones en el tema, y su correlación con otros factores de riesgo previamente mencionados.

CONCLUSIONES

El análisis de las alteraciones cardíacas en pacientes en recuperación de COVID-19 sugiere que la enfermedad pudo haber sido un factor desencadenante de neuropatía autonómica cardiovascular; sin embargo, la presencia de factores considerados de riesgo como el sobrepeso y la hipertensión constituyen un contraargumento a la implicación de una relación directa a la enfermedad COVID-19. Es necesario realizar más investigación para determinar la incidencia de la neuropatía autonómica cardiovascular, que incluya la realización de estudios electrofisiológicos como la prueba autonómica cardiovascular con un incremento en la muestra de pacientes con un tiempo de estudio y análisis mayor (tres a seis meses) posterior a la posible recuperación. Estos estudios pueden ser beneficiosos, debido a su valor predictivo para arritmias malignas y muerte súbita, con la intención de anexar dicho conocimiento en futuros protocolos de estudio de pacientes que han padecido la enfermedad COVID-19.

REFERENCIAS

1. Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020; 87 (4): 281-286.
2. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14 (3): 247-250.
3. Verstrepen K, Baisier L, De Cauwer H. Neurological manifestations of COVID-19, SARS and MERS. *Acta Neurol Belg.* 2020; 120: 1051-1060. Available in: <https://doi.org/10.1007/s13760-020-01412-4>
4. Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2020; 194: 105921.
5. Lantos JE, Strauss SB, Lin E. COVID-19-associated Miller Fisher syndrome: MRI findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020; 41 (7): 1184-1186.
6. Homma Y, Watanabe M, Inoue K, Moritaka T. Coronavirus disease-19 pneumonia with facial nerve palsy and olfactory disturbance. *Intern Med.* 2020; 59 (14): 1773-1775.
7. Lo YL, Leong HN, Hsu LY, Tan TT, Kurup A, Fook-Chong S et al. Autonomic dysfunction in recovered severe acute respiratory syndrome patients. *Can J Neurol Sci.* 2005; 32 (2): 264.
8. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985; 8 (5): 491-498.
9. Agashe S, Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2018; 14 (4): 251-256.
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020; 77 (6): 683-690.
11. Fiani B, Covarrubias C, Desai A, Sekhon M, Jarrah R. A contemporary review of neurological sequelae of COVID-19. *Front Neurol.* 2020; 11: 640.
12. Metelka R. Heart rate variability - Current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. *Biomed Pap.* 2014; 158 (3): 327-338.
13. Aggarwal G, Henry BM, Aggarwal S, Bangalore S. Cardiovascular safety of potential drugs for the treatment of coronavirus disease 2019. *Am J Cardiol.* 2020; 128: 147-150.
14. Convertino VA, Doerr DF, Eckberg DL et al. Head-down bed rest impairs vagal baroreflex responses and provokes orthostatic hypotension. *J Appl Physiol.* 1990; 68: 1458-1464.
15. Greenleaf JE. Physiological responses to prolonged bed rest and fluid immersion in humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984; 57 (3): 619-633.
16. Ghosh R, Roy D, Sengupta S, Benito-León J. Autonomic dysfunction heralding acute motor axonal neuropathy in COVID-19. *J Neurovirol.* 2020; 26 (6): 964-966.
17. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig.* 2013; 4 (1): 4-18.
18. Inoue H, Zipes DP. Time course of denervation of efferent sympathetic and vagal nerves after occlusion of the coronary artery in the canine heart. *Circ Res.* 1988; 62 (6): 1111-1120.
19. Parthenakis FI, Prassopoulos VK, Koukouraki SI, Zacharis EA, Diakakis GF, Karkavitsas NK et al. Segmental pattern of myocardial sympathetic denervation in idiopathic dilated cardiomyopathy: relationship to regional wall motion and myocardial perfusion abnormalities. *J Nucl Cardiol.* 2002; 9 (1): 15-22.
20. Stevens MJ, Raffel DM, Allman KC, Schwaiger M, Wieland DM. Regression and progression of cardiac sympathetic dysinnervation

- complicating diabetes: an assessment by C-11 hydroxyephedrine and positron emission tomography. *Metabolism*. 1999; 48 (1): 92-101.
21. Fisher VL, Tahrani AA. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017; 10: 419-434.
22. Farrell TG, Bashir Y, Cripps T et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 18: 687-697.

Correspondencia:

Clara L Varela-Tapia

Av. Instituto Politécnico Nacional No. 1603,
Col. Magdalena de las Salinas, 07760,
Alcaldía Gustavo A. Madero, CDMX.

E-mail: vclaralilia@yahoo.com.mx

www.medigraphic.org.mx