

Evaluación de la disfunción del sistema nervioso autónomo en la fase inicial de la infección por el virus del SARS-CoV-2

Branislav Milovanovic ^{1,2*†}, Vlado Djajic ^{3†}, Dragana Bajic ⁴, ^{2,5} Tatjana Krajnovic ⁶, Sladjana Jovanovic ⁷, Pedja Kovacevic ³ y Miodrag Ostojic ^{3,8}

¹ Laboratorio de Neurocardiología, Departamento de Cardiología, Centro Médico del Hospital Universitario Bezanijska kosa, Belgrado, Serbia

² Facultad de Medicina, Universidad de Belgrado, Belgrado, Serbia

³ Clínica de Neurología, Centro Clínico Universitario de la República de Srpska, Banja Luka, Bosnia y Herzegovina

⁴ Facultad de Ciencias Técnicas, Universidad de Novi Sad, Novi Sad, Serbia

⁵ División de Cardiología Intervencionista, Departamento de Cardiología, Centro Médico del Hospital Universitario Bezanijska kosa, Belgrado, Serbia

⁶ Centro de atención médica comunitaria “Dr JJ Zmaj”, Stara Pazova, Serbia

⁷ Anuncio^{de} Telekom Srbija, Belgrado, Serbia

⁸ Instituto de Enfermedades Cardiovasculares “Dedinje”, Belgrado, Serbia

Neurosci., 21 de junio de 2021 | <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.640835>

Antecedentes:

Estamos ante el estallido de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) definida como un trastorno grave, multisistémico, que incluye diversas manifestaciones neurológicas en su presentación. Hasta el momento, no se ha informado disfunción autónoma (EA) en pacientes con infección por COVID-19.

Objetivo:

Evaluación de la EA en la fase inicial de la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (virus SARS-CoV-2).

Pacientes y métodos:

Analizamos 116 pacientes COVID-19 positivos a PCR. Tras la exclusión de 41 pacientes con enfermedades asociadas (CADG), divididos en pacientes con diabetes mellitus, hipertensión y síncope, los pacientes restantes se incluyeron en un grupo grave (45 pacientes con neumonía intersticial confirmada) y un grupo leve (30 pacientes). Se realizaron pruebas básicas de reflejos autónomos cardiovasculares (CART), seguidas de la variabilidad de la frecuencia cardíaca latido a latido (HRV) y el análisis de variabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica (BPV), junto con la sensibilidad de los barorreceptores (BRS). Poincare Plot proporcionó un análisis no lineal de la VFC. Los resultados se compararon con **77** controles emparejados por sexo y edad.

Resultados:

La EA (simpática, parasimpática o ambas) en nuestro estudio se ha revelado en el 51,5% de los pacientes con COVID-19 grave, el 78,0% de los leves, y la diferencia en comparación con los controles sanos fue significativa ($p = 0,018$). Se ha establecido hipotensión ortostática en el 33,0% de los pacientes con COVID-19 en comparación con el 2,6% de los controles ($p = 0,001$). La mayoría de los parámetros espectrales de HRV y BPV confirmaron EA, más prominente en el grupo de COVID-19 grave. El BRS fue significativamente menor en todos los pacientes (grave, leve, CADG), lo que indica un riesgo significativo de muerte cardíaca súbita.

Conclusión: la neuropatía autonómica cardiovascular debe tenerse en cuenta en la evaluación de los pacientes con COVID-19. Puede ser una explicación para una variedad de manifestaciones registradas, lo que permite un enfoque de diagnóstico integral y un tratamiento adicional.

Introducción

A finales de 2019, el mundo se ha enfrentado a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) provocada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2)¹. El número de personas infectadas se mide en decenas de millones ([Dong et al., 2020](#) ; [Organización Mundial de la Salud, 2020b](#)). Aunque inicialmente se reconoció como una enfermedad pulmonar grave, pronto se notaron y describieron otros síntomas ([Guan et al., 2020](#) ; [Huang et al., 2020](#)). Entre ellos, las manifestaciones cardiovasculares adquieren un notable enredo ([Guo et al., 2020](#)). La fisiopatología de la afectación cardiovascular de COVID-19 comprende el daño cardiovascular directo debido a la unión del SARS-CoV-2 al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), altamente expresado en los tejidos cardiovasculares ([Epelman et al., 2008](#) ; [Gallagher et al., 2008](#)). ; [Oudit y col., 2009](#) ; [Walters y col., 2017](#) ; [Tsatsakis et al., 2020](#) ; [Xu et al., 2020](#)) e indirecta, producida por disfunción endotelial en la respuesta inflamatoria sistémica (tormenta de citocinas), hipercoagulabilidad, hipoxia y consecuente desajuste oferta-demanda ([Fried et al., 2020](#) ; [Zheng et al., 2020](#)). De ahí que se hayan descrito diversas manifestaciones cardiovasculares: desde isquemia de miocardio e infarto de miocardio (tipo 1 y 2), miocarditis y arritmias hasta miocardiopatía, insuficiencia cardíaca y shock cardiogénico ([Gupta et al., 2020](#)). Las arritmias en COVID-19, principalmente las que conducen a un paro cardíaco, reconocen una preocupación especial. Su prevalencia puede atribuirse a anomalías metabólicas, hipoxia y daño miocárdico grave, pero también a la administración de fármacos que provocan la prolongación del intervalo QTc. Además, se propone que durante las infecciones agudas, la inflamación sistémica induce rápidamente una remodelación eléctrica ventricular mediada por citocinas y una prolongación significativa del QTc, independientemente de la terapia antimicrobiana concomitante ([Lazzerini et al., 2020](#)). Aún así, se desconoce el impacto del SARS-CoV-2 en los mecanismos neuromoduladores.

Hace casi cuatro décadas, los estudios en animales validaron el impacto del sistema nervioso autónomo (SNA) en el ciclo cardíaco como un mecanismo adaptativo ([Koizumi et al., 1983](#) , [1985](#) ; [Manolis et al., 2020](#)). Con sus dos brazos, simpático (SNS) y parasimpático (PSNS), el SNA juega un papel crucial en la arritmogénesis cardíaca, auricular y ventricular ([Manolis et al., 2020](#)). Se presta mayor atención a los diversos marcadores de actividad autónoma, como métodos para identificar a los pacientes en riesgo de muerte súbita ([Lahiri et al., 2008](#)). La medición de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) como marcador del equilibrio simpátovagal, junto con varias pruebas de función del SNA, se proponen como modelos de estratificación de riesgo no invasivos en numerosos estudios ([Sin autores, 1996](#) ; [Freeman y Chapleau, 2013](#)).

La invasión viral directa del parénquima neural o mediante el transporte axonal retrógrado podría ser un mecanismo (junto con el estado proinflamatorio y protrombótico antes mencionado) de diversas manifestaciones neurológicas en COVID-19 ([Koralnik y Tyler, 2020](#)). Es razonable suponer que las mismas vías fisiopatológicas afectan al SNA, provocando diferentes alteraciones en varios sistemas orgánicos.

[Dani y col. \(2021\)](#) , en su informe rápido publicado recientemente, anticipó una variedad de inestabilidad autonómica que se desarrollará después de la fase aguda de COVID-19. Aunque varios trabajos tratan de los mecanismos de neuromodulación en pacientes con COVID-19, falta un análisis funcional del SNA cardíaco en las primeras etapas de las infecciones por COVID.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la disfunción del SNA y su impacto en el sistema cardiovascular, en pacientes con COVID-19.

Materiales y métodos

En un estudio observacional de casos y controles, analizamos 116 pacientes COVID-19 ([Tabla 1](#)), ingresados del 11 de mayo al 18 de junio de 2020 en el Centro Clínico Universitario de la República de Srpska, Bosnia y Herzegovina. Durante este período, el hospital pudo brindar un tratamiento eficiente y realizar simultáneamente la adquisición de señales con fines académicos. A mediados de junio, la pandemia se intensificó en nuestra región y el número de pacientes que ingresaron superó la capacidad del hospital. El número de médicos y enfermeras se volvió insuficiente, por lo que las actividades de investigación se detuvieron. Por esta razón, el número de series de tiempo registradas se encuentra en el límite de un tamaño de muestra suficiente.

	Mild		Severe		Control	
	F	M	F	M	F	M
Age	46.05 ± 16.78	40.71 ± 16.57	52.18 ± 19.64	51.27 ± 17.60	45.27 ± 18.94	44.11 ± 17.83
Height (cm)	167.35 ± 5.79	181.83 ± 7.95	169.31 ± 6.29	180.37 ± 7.39	166.24 ± 6.31	182.95 ± 7.58
Weight (kg)	65.5 ± 8.46	90.08 ± 15.44	73.40 ± 13.55	87.10 ± 15.25	64.27 ± 11.82	81.27 ± 15.26
BMI (kg/m ²)	23.36 ± 2.67	27.15 ± 3.57	25.63 ± 4.78	26.66 ± 3.83	22.71 ± 4.06	23.87 ± 3.67

Results are given as mean ± standard deviation.

Todos los pacientes fueron diagnosticados con COVID-19, de acuerdo con la guía provisional de la OMS ([Berkwits et al., 2020](#) ; [Organización Mundial de la Salud, 2020a](#)), que indica que “el caso confirmado de COVID-19 se definió como un resultado positivo en la secuenciación de alto rendimiento o análisis de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real de muestras de frotis de garganta y nariz ([Berkwits et al., 2020](#)). Se recolectaron muestras de frotis de garganta y nariz y se colocaron en un tubo de recolección que contenía una solución de conservación para el virus ([Berkwits et al., 2020](#)). Se confirmó una infección por SARS-CoV-2 mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real utilizando un kit de detección de ácido nucleico SARS-CoV-2 de acuerdo con el protocolo del fabricante (Shanghai bio-germ Medical Technology Co.) ([Berkwits et al., 2020](#)). Las evaluaciones radiológicas incluyeron TC de tórax y todas las pruebas de laboratorio (un hemograma completo, análisis químico de sangre, pruebas de coagulación, evaluación de las pruebas de función hepática y renal, proteína C reactiva, creatina quinasa y lactato deshidrogenasa) se realizaron al ingreso y se repitieron según las necesidades de atención clínica del paciente ([Berkwits et al., 2020](#)). " Antes de la inscripción, se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes. El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Clínico Universitario de la República de Srpska, Bosnia y Herzegovina, Número 01-5617.

Protocolo de estudio

Las mediciones se realizaron y los pacientes fueron controlados en el Centro Clínico Universitario de la República de Srpska siguiendo el protocolo estándar para la función ANS y la evaluación del riesgo cardiovascular.

Todos los pacientes fueron evaluados después de la estabilización clínica con una prueba de PCR de control negativo. El estudio incluyó a todos los pacientes en una condición clínicamente estable que permitió realizar pruebas mediante pruebas de reflejos cardiovasculares. Pacientes con enfermedad hepática y renal; con enfermedad sistémica (p. ej., trastornos del tejido conectivo); con un trastorno neurológico (p. ej., enfermedad

cerebrovascular y de Parkinson, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía, esclerosis múltiple); con enfermedades cardíacas previamente existentes (p. ej., cardiopatía isquémica o congestiva o valvular, miocardiopatía, arritmia) ([Kocabas et al., 2018](#)); pacientes con malignidad; fueron excluidos del análisis. Los 75 pacientes de COVID-19 sin enfermedades asociadas se dividieron en un grupo grave (45 pacientes con neumonía intersticial confirmada, $51,27 \pm 19,13$ años, 24 hombres, 21 mujeres) y grupo leve (30 pacientes, $41,56 \pm 16,68$ años, 16 hombres, mujeres 14 sin neumonía). Los resultados se compararon con 77 sujetos negativos para COVID-19 sanos, de la misma edad y sexo. Los pacientes con enfermedades asociadas (CADG) se incluyen en el estudio y se dividen en un subgrupo con diabetes mellitus (CADG-DM, 7 pacientes), un subgrupo con hipertensión (CADG-HTA, 18 pacientes) y un subgrupo con síncope (CADG-Syn, 16 pacientes). Aunque el tamaño de la muestra de los grupos de pacientes CADG no es suficiente, se incluyen en este estudio con fines ilustrativos. Las pruebas de reflejos cardiovasculares se realizaron entre las 09:00 y las 14:00 am, aproximadamente 2 h después de un desayuno ligero, en condiciones ideales de temperatura (23°C), sin consumo previo de alcohol, nicotina o café ([Ewing y Clarke, 1982](#) ; [Bellavere et al., 1983](#) ; [Milovanovic et al., 2011](#)).

Pruebas de reflejos cardiovasculares (CART)

Realizamos dos pruebas parasimpáticas (respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva, respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda) y dos pruebas de función simpática (respuesta de la presión arterial a la bipedestación y prueba de agarre)² :

- **Respuesta de la frecuencia cardíaca a la maniobra de Valsalva:** “La maniobra de Valsalva se realizó utilizando un esfigmomanómetro modificado con presión de soplado y mantenimiento de 40 mmHg durante 15 s, con registro de ECG. Los resultados, expresados como una relación de Valsalva, midieron el intervalo RR más largo y más corto utilizando la regla y el electrocardiograma ²”.
- **Prueba de respiración profunda:** “Se realizaron seis inspiraciones y espiraciones profundas durante 1 min. El resultado se expresa como una diferencia entre la frecuencia cardíaca más alta y la más baja ²”.
- **Respuesta de la presión arterial al estar de pie:** “Esta prueba midió la presión arterial del sujeto con un esfigmomanómetro mientras el paciente estaba acostado en silencio y 1 minuto después de que se hizo que el paciente se pusiera de pie. La caída postural de la presión arterial se tomó como la diferencia entre la presión sistólica en reposo y la presión arterial sistólica en posición ²”. La definición de hipotensión ortostática es la siguiente: reducción de la PAS superior a 20 mmHg o reducción de la PAD superior a 10 mmHg que sigue a un cambio postural de decúbito supino a bipedestación.
- **La prueba de contracción isométrica o agarre manual (HG):** “Se colocó una bola de plástico con un nivel medio de firmeza en la mano derecha del paciente, y se le indicó al paciente que apretara y soltara la bola durante 15 s. Luego, se le indicó al paciente que apretara la pelota con la mano derecha con firmeza y la prueba finalizó al minuto ([Kocabas et al., 2018](#))”. Un aumento de la PA debido a la contracción muscular está relacionado con un aumento de la actividad del nervio simpático a nivel muscular. Esta actividad depende tanto del esfuerzo como del tiempo. La respuesta del nervio simpático alfa periférico se presenta por el aumento de la PA.

Según la sistematización y los valores de corte propuestos por Ewing ([Ewing y Clarke, 1982](#)), los resultados de las cinco pruebas se declaran como normales, limítrofes o anormales. Los pacientes se clasificaron como normales si ninguna de las pruebas resultó anormal; con daño parasimpático temprano, si los resultados de una de las tres pruebas de función parasimpática eran anormales; con daño parasimpático definido, si dos o más de las tres pruebas de función parasimpática eran anormales; y con daño combinado, si la prueba de la función simpática era anormal además del daño parasimpático. A los efectos de la clasificación antes mencionada, las pruebas límite se interpretaron como normales. Un sistema de puntuación, como el

propuesto por [Bellavere et al. \(1983\)](#), también se utilizó para evaluar la extensión del daño nervioso autónomo.

La respuesta de la frecuencia cardíaca a la prueba de bipedestación (prueba de relación 30:15) como medida de actividad parasimpática y simpática no se ha realizado debido a problemas técnicos.

Monitor Task Force ©: análisis latido a latido de la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la presión arterial y la sensibilidad barorrefleja

La adquisición de formas de onda de ECG y presión arterial fue realizada por Task Force © Monitor (TFM), CNSystems Medizintechnik GmbH, Graz, Austria (CNS) ([Kocabas et al., 2018](#) ; [CNSystems, 2020](#)), que también proporciona R latido a latido –Intervalo R (RRI) y su serie temporal de frecuencia auditiva inversa (FC), así como la presión arterial sistólica y diastólica latido a latido (sBP, dBP) mediante la técnica de descarga vascular ([Gratze et al., 1998](#) ; [Parati et al. al., 2003](#)), que se corrigió automáticamente a la presión arterial oscilométrica medida en el brazo contralateral ([Zawadka-Kunikowska et al., 2018](#)).

Task Force © también incluye software integrado para la estimación de la densidad espectral de potencia adecuado para señales no estacionarias: implementa un modelo adaptativo autorregresivo (AR) con un algoritmo recursivo de mínimos cuadrados para la actualización de los coeficientes AR ([Bianchi, 2011](#)). La salida del software comprende la potencia total, así como las potencias de las bandas de muy baja frecuencia (VLF), baja frecuencia (LF) y alta frecuencia (HF). La división del dominio de la frecuencia es 0–0,04 Hz - banda VLF; 0,04-0,15 Hz - banda LF; y 0,15-0,40 Hz - banda de ondas decamétricas). La densidad espectral de potencia se calcula en valores absolutos (ms^2 o mmHg^2 por Hz, dependiendo de si se utilizan RRI o SBP como la señal fuente) o en unidades normalizadas (%) ([Sin autores, 1996](#)). Los parámetros incluidos en el análisis fueron: LFnu-RRI - componente de baja frecuencia normalizado de HRV, HFnu-RRI - componente de alta frecuencia normalizado de HRV, VLF-RRI - componente de muy baja frecuencia de HRV, LF-RRI - componente de baja frecuencia de HRV, HF-RRI: componente de alta frecuencia de HRV³, LF / HF-RRI - relación de baja frecuencia / alta frecuencia de HRV. Se ha demostrado en algunos estudios ([Malliani et al., 1991](#) ; [Hayano y Yuda, 2019](#)) que la densidad espectral de las señales cardiovasculares puede verse afectada por otras fuentes, y que los cambios observados no son consecuencia de la actividad parasimpática únicamente, sino también de los movimientos respiratorios. Los Estándares de medición e interpretación fisiológica de la VFC ([Sin autores, 1996](#)) establecen que "La actividad vagal eferente es un contribuyente importante al componente de HF", que "LF y HF pueden aumentar en diferentes condiciones" y que "un aumento en HF es inducida por respiración controlada" con referencia a [Malliani et al. \(1991\)](#) .

Por otro lado, CNSystems Medizintechnik GmbH, fabricante del software Task Force ©, no ofrece una opción para verificar la influencia inducida por la respiración. Por esta razón, exploramos los artículos científicos publicados más recientemente que implementan TFM, disponibles en el CNS. De los 23 manuscritos, siete utilizaron el software integrado para estimar la densidad espectral y la potencia correspondiente dentro de las bandas de frecuencia características.

La respiración controlada concentra la potencia espectral en la vecindad de una sola frecuencia, ubicada dentro de la banda de HF. Se utilizó en dos artículos. En [Kristiansen et al. \(2019\)](#) , a pesar de la respiración controlada, se afirmó explícitamente que "la actividad vagal (parasimpática) es el principal contribuyente a la variabilidad de la IC". En [Alvarado-Alvarez et al. \(2020\)](#) Se realizó un análisis espectral externo utilizando la transformada de Hilbert-Huang y la descomposición en modo empírico. Confirmó que la energía en la HF, "debido a la actividad vagal", es mayor en los controles sanos que en los pacientes explorados, pero también que "... la modulación simpática de la vasculatura es mayor que la influencia respiratoria", señalando que se tomaría la respiración en la cuenta en los experimentos futuros. Por lo tanto, también en pacientes con COVID-19, los estudios futuros deben tener en cuenta la frecuencia respiratoria.

El trabajo ([Spiesshoefer et al., 2020](#)) se dedicó a los problemas respiratorios. Se demostró que no se observaron cambios significativos en el equilibrio simpato-vagal durante las alteraciones respiratorias prolongadas durante el sueño, excepto por el aumento del componente VLF en un grupo de pacientes.

En el caso de los pacientes con COVID-19, su estado general, así como la siguiente prueba CART que podría haberse visto comprometida, impidieron el uso del metrónomo para la respiración controlada.

La sensibilidad refleja de los barorreceptores (BRS) se evalúa automáticamente mediante la técnica de secuencia según [Parati et al. \(1995\)](#) . El análisis latido a latido de la presión arterial permite evaluar el BRS a partir de aumentos y descensos de la presión arterial que se producen espontáneamente y que van seguidos de cambios de intervalo de frecuencia cardíaca reguladores. La baja sensibilidad de los barorreceptores indica disfunción autónoma (EA).

Medidas geométricas no lineales

La gráfica de Poincaré (PPlot) es una gráfica de dispersión en la que cada intervalo R – R (eje y) se representa frente al intervalo R – R anterior (eje x) ([Kamen et al., 1996](#)). Los puntos de la trama se agrupan en torno a una línea de identidad. Luego se ajusta una elipse, con el centro coincidiendo con el punto medio que corresponde al intervalo R – R promedio. Hay dos medidas de desviaciones estándar (SD), SD1 y SD2, que se pueden derivar. El ancho de la elipse se especifica mediante la desviación estándar SD1, calculada como SD de las distancias desde la línea de identidad. SD1 mide la variabilidad a corto plazo o, más precisamente, la variabilidad en un solo latido. SD1 está relacionado con los componentes espectrales de HF.

La desviación estándar SD2 se calcula como la SD de las distancias desde la línea que es perpendicular a la línea de identidad y la cruza en el punto central. Mide la variabilidad a largo plazo y está relacionado con los componentes espectrales de LF. La relación de desviaciones estándar, SD1 / SD2, mide la imprevisibilidad de los intervalos R – R.

Además de las medidas cuantitativas, el diagrama de Poincaré se conoce como una técnica de visualización. Los intervalos R – R considerados normales son simétricos alrededor de la línea de identidad, con forma de abanico, cometa o torpedo. Los patrones anormales se caracterizan por configuraciones asimétricas o por configuraciones estrechas (SD1 bajo) de formas de torpedo (y otras).

Estas derivaciones también se realizan en la posición de "reposo" antes de que el paciente se exponga a las pruebas CART.

Métodos de estadística

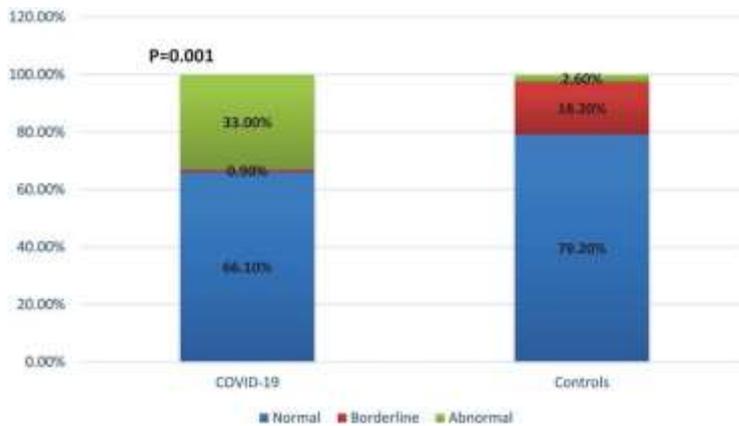
Los resultados se presentan en tablas como media \pm desviación estándar o como recuento (porcentaje), según el tipo de datos. Los resultados que comprenden datos continuos se probaron mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad. Como los resultados no siguieron la distribución gaussiana (normal), las comparaciones se realizaron mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis seguida de la corrección de Dunn-Bonferroni. El análisis bivariado de los resultados que comprenden datos categóricos se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado. Todos los datos se analizaron con el software estadístico SPSS 15.0. El nivel de significancia se fijó en $p < 0,05$.

Resultados

Pruebas de reflejos cardiovasculares

La respuesta de la presión arterial a la bipedestación reveló OH en el 33% de los pacientes con COVID-19 (25,0% en los casos graves y en el 46,3% leves, $p = 0,001$, en comparación con los controles sanos ([Figura 1](#)). La HG también fue anormal con más frecuencia en COVID-19

pacientes, en comparación con controles sanos (84,6% en casos graves y en 94,4% leves, $p = 0,001$), lo que lleva a la conclusión de que la función simpática alterada del SNA está presente con mayor frecuencia en COVID-19 ([Tabla 2](#) , $p = 0,001$) .



	N (%)		
	Severe (n = 45)	Mild (n = 30)	Controls (n = 77)
CART			
<i>Sympathetic function tests</i>			
Blood pressure response to standing (OH)	11 (25.00)***	14 (46.30)***	2 (2.60)
Hand grip test (HG)	38 (84.60)***	28 (94.40)***	59 (76.90)
Parasympathetic function tests			
Heart rate response to Valsalva maneuver	8 (18.20)***	7 (28.90)**	19 (24.40)
Heart rate response to deep breathing	12 (25.80)***	12 (41.70)***	9 (11.50)
ANS impairment			
Parasympathetic dysfunction	5 (12.10)**	8 (26.60)*	11 (14.10)
Combined dysfunction	24 (53.50)***	22 (73.20)***	9 (11.80)
Autonomic neuropathy	23 (51.50)*	23 (76.70)*	43 (55.80)

CART, *cardio-reflex test*; ANS, *autonomic nervous system*. Results are presented as counts (percent).
 Bivariate analysis of severe and mild group with respect to controls is done by chi-squared test.
 $*p \leq 0.05$, $**p \leq 0.01$, $***p \leq 0.001$.

Las pruebas para la evaluación de la actividad parasimpática fueron anormales en algunos pacientes con COVID-19, como se presenta en la [Tabla 2](#) . La maniobra de Valsalva se encontró anormal en el 18,2% de los casos de COVID-19 grave y el 28,9% leve, en comparación con el 24,4% de los hallazgos anormales en los controles sanos ($p = 0,003$). La respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda fue anormal en el 25,8% de los pacientes graves y en el 41,7% de los pacientes con COVID-19 y fue significativamente más frecuente en comparación con los controles ($p = 0,001$).

Por lo tanto, en COVID-19, se ha detectado un deterioro significativo de la actividad parasimpática, lo que lleva a una EA simpática y parasimpática combinada significativa en COVID-19, como se presenta en la [Tabla 2](#) . La EA (simpática, parasimpática o ambas) en nuestro estudio se ha revelado en el 51,5% de los pacientes con COVID-19 grave, el 76,7% de los leves, y la diferencia en comparación con los controles sanos fue significativa ($p = 0,018$).

Beat to Beat Task Force Monitor Análisis

HRV

Como se presenta en la [Tabla 3](#), la frecuencia cardíaca (FC) fue significativamente mayor en los pacientes con COVID-19 durante la primera fase de "reposo" de las mediciones. No hubo diferencias con respecto a los niveles de los valores de presión arterial sistólica y diastólica entre los pacientes COVID-19 y los controles. Las mediciones de la VFC en el Task Force Monitor revelaron un aumento y una disminución moderados pero estadísticamente insignificantes de los componentes de VLF-RRI en pacientes con COVID-19 grave y leve, respectivamente. El componente de baja frecuencia de la VFC (LF-RRI), como marcador de la actividad simpática y parasimpática, fue significativamente menor en los pacientes con COVID-19, sobre todo en la presentación grave de la enfermedad. Lo mismo ocurre con el componente de alta frecuencia de la VFC (HF-RRI) de los pacientes con COVID-19 leve. La relación LF / HF-RRI fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 grave, lo que implica una mayor actividad simpática del SNA.

Parameter	Severe (n = 45)	Mild (n = 30)	Controls (n = 77)
Beat statistics			
HR (bpm)	82.57 ± 16.71*	81.86 ± 13.60*	72.30 ± 9.96
SBP (mmHg)	113.84 ± 24.26	112.08 ± 13.18	116.01 ± 13.28
DBP (mmHg)	82.01 ± 22.26	72.71 ± 12.29	77.17 ± 10.27
HRV statistics			
LFnu-RRI (%)	65.81 ± 21.43	58.24 ± 22.81	60.05 ± 15.88
HFnu-RRI (%)	34.68 ± 24.85	39.70 ± 14.79	39.68 ± 15.27
VLF-RRI (msec ²)	639.51 ± 3232.01	238.69 ± 376.95	500.73 ± 842.22
LF-RRI (msec ²)	449.40 ± 556.43*	414 ± 460.27*	833.05 ± 964.79
HF-RRI (msec ²)	483.89 ± 1214.17	439.38 ± 314.78*	607.19 ± 836.32
LF/HF-RRI	4.89 ± 6.54*	3.21 ± 2.72	2.81 ± 2.57
Non-linear measurements			
SD1	48.19 ± 48.51	31.15 ± 21.55*	41.09 ± 25.76
SD2	84.47 ± 48.79	81.86 ± 31.47	82.71 ± 34.93
SD1/SD2	0.52 ± 0.33	0.37 ± 0.21*	0.48 ± 0.22

HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; HRV, heart rate variability; LFnu-RRI, normalized low frequency component of HRV; HFnu-RRI, normalized high frequency component of HRV; VLF-RRI, very low frequency component of HRV; LF-RRI, low frequency component of HRV; HF-RRI, high frequency component of HRV; LF/HF-RRI, low frequency/high frequency ratio of HRV.

Results are presented as mean ± standard deviation (SD).

Statistical significance is assessed by Kruskal-Wallis non-parametric test followed by Dunn's test with Bonferroni correction. "*" denotes $p < 0.05$ with respect to the control group.

BPV sistólica

Entre los marcadores de la modulación de la presión arterial sistólica del SNA, la sBP de HF-nu fue significativamente más alta en los pacientes con COVID-19 leve, en comparación con los sujetos sanos. Este marcador está asociado con la actividad parasimpática, pero también con los efectos mecánicos de la respiración. Los mismos parámetros en pacientes graves también han aumentado y disminuido, pero sin significación estadística. No hubo diferencia significativa con respecto a otros parámetros de VBP sistólica analizados.

BPV diastólica

La evaluación del VBP diastólico, como se presenta en la [Tabla 4](#), reveló niveles más bajos de marcador de actividad simpática (LF-nu dBP) y niveles más altos de marcador de actividad parasimpática (HF-nu dBP) en pacientes con COVID-19. La relación LF / HFdBP fue menor, lo que implica un tono parasimpático más alto en ambos grupos de pacientes con COVID-19. La

VLFdBP fue mayor, especialmente en pacientes con COVID-19 grave en comparación con sujetos sanos, como se presenta en la [Tabla 4](#) , pero con una gran desviación estándar y sin significación estadística.

Parameter	Severe (n = 45)	Mild (n = 30)	Controls (n = 77)
BPV (systolic) statistics			
LFnu-sBP (%)	42.13 ± 17.35	42.44 ± 20.56	50.83 ± 13.13
HFnu-sBP (%)	16.32 ± 10.48	20.73 ± 11.35*	13.94 ± 7.27
VLF-sBP	5.28 ± 11.09	12.11 ± 62.96	3.21 ± 3.01
LF-sBP	3.29 ± 3.63	5.62 ± 6.15	4.853 ± 7.08
HF-sBP	1.24 ± 1.29	1.68 ± 2.39	0.973 ± 1.41
LF/HF-sBP	3.37 ± 2.67	2.81 ± 3.21*	4.12 ± 4.32
BPV (diastolic) statistics			
LFnu-dBP (%)	44.67 ± 16.35*	39.28 ± 17.34*	50.12 ± 10.51
HFnu-dBP (%)	15.98 ± 10.64*	17.29 ± 10.03*	13.46 ± 8.49
VLF-dBP	29.34 ± 99.93	11.56 ± 60.59	4.88 ± 4.85
LF-dBP	11.41 ± 24.89	12.01 ± 17.88	6.73 ± 12.96
HF-dBP	4.25 ± 11.33	3.55 ± 4.08	1.79 ± 2.06
LF/HF-dBP	3.92 ± 2.06*	3.71 ± 2.02*	6.21 ± 3.07
BRS			
Slope mean	13.83 ± 12.54*	11.16 ± 7.77*	17.24 ± 9.67
BEI	52.03 ± 22.94*	44.63 ± 25.69*	119.57 ± 43.43

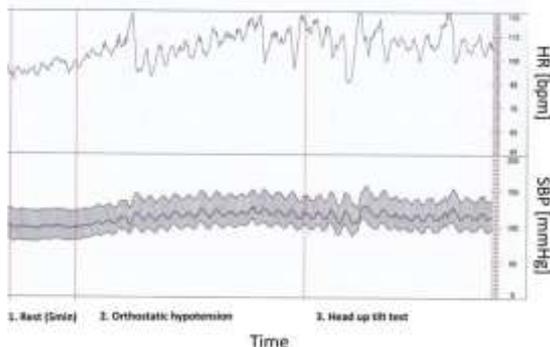
BPV, blood pressure variability; LFnu-dBP, normalized low frequency component of BPV; HFnu-dBP, normalized high frequency component of BPV; VLF-dBP, very low frequency component of BPV; LF-dBP, low frequency component of BPV; LF/HF-dBP, low frequency/high frequency ratio of BPV; BRS, baroreceptor reflex sensitivity; BEI, baroreflex efficacy index.

Results are presented as mean ± standard deviation (SD).

Statistical significance is assessed by Kruskal-Wallis non-parametric test followed by Dunn's test with Bonferroni correction. ** denotes $p < 0.05$ with respect to the control group.

Sensibilidad barorrefleja (BRS)

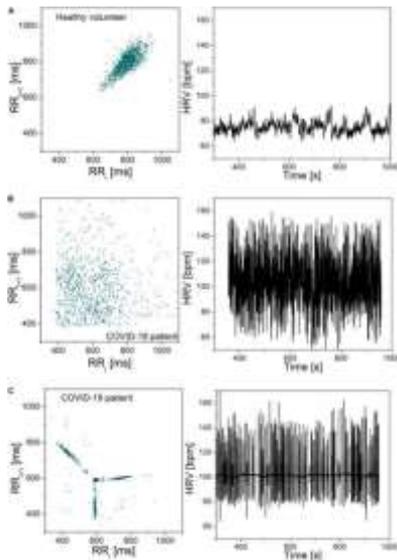
La pendiente media (BRS) y el índice de efectividad barorreflejo (BEI) revelaron valores significativamente más bajos en COVID-19, como se presenta en la [Tabla 4](#) . También se puede concluir a partir de un análisis de presión arterial entre latidos en tiempo real presentado en la [Figura 2](#) .



Medidas no lineales

SD1, SD2, así como la relación SD1 / SD2 del gráfico de Poincaré en pacientes con COVID-19 grave no ha cambiado con respecto a los controles ([Tabla 3](#)). Sin embargo, la relación SD1 y, en consecuencia, SD1 / SD2 fue significativamente menor en los pacientes con COVID-19 leve con respecto a los controles.

Para ilustrar la gravedad de la infección por COVID-19, la [Figura 3](#) presenta los gráficos de Poincaré de los pacientes excluidos, junto con sus series de tiempo latido a latido de frecuencia cardíaca. También se presenta un control saludable, a modo de comparación.



Evaluación de la función del SNA en COVID-19 con enfermedades asociadas Pruebas de reflejos cardiovasculares

Como se presenta en la [Tabla 5](#), los pacientes con CADG tenían resultados significativamente deteriorados de casi todas las pruebas CART implicadas. La OH se reveló en el 57,1% de los pacientes con CADG-DM y en el 52,9% de los pacientes con CADG-HTA con una diferencia estadísticamente significativa, en comparación con el grupo GC y los controles sanos ($p = 0,001$ para ambos). La EA se estableció en el 78,0% del total de pacientes con CADG, en el 83,3% de los diabéticos con COVID-19, en el 82,4% de los pacientes con hipertensión y COVID-19, y en el 66,7% de los pacientes con CADG-Syn, y la diferencia con respecto al grupo control fue significativo para el grupo CADG ($p = 0.018$, $p = 0.315$, $p = 0.069$, $p = 0.552$, respectivamente).

	N (%)							
	CADG (n = 41)	p-value	CADG-DM (n = 7)	p-value	CADG-HTA (n = 18)	p-value	CADG-Syn (n = 16)	p-value
CART								
Sympathetic function tests								
Blood pressure response to standing (CH)	19 (46.30)	0.001	4 (57.10)	0.001	10 (52.90)	0.001	5 (31.20)	0.001
Hand grip test (HG)	38 (94.40)	0.001	7 (100.00)	0.001	18 (100.00)	0.001	15 (93.70)	0.001
Parasympathetic function tests								
Heart rate response to Valsalva maneuver	12 (28.30)	0.001	3 (40.00)	0.001	5 (27.70)	0.001	6 (38.50)	0.001
Heart rate response to deep breathing	17 (41.70)	0.001	3 (40.00)	0.001	8 (46.70)	0.001	4 (25.00)	0.001
ANS impairment								
Parasympathetic dysfunction	10 (24.00)	0.057	3 (40.00)	0.097	4 (22.20)	0.101	1 (6.20)	0.282
Combined dysfunction	30 (73.00)	0.001	7 (100.00)	0.001	15 (82.40)	0.001	10 (60.00)	0.001
Autonomic neuropathy	32 (78.00)	0.018	6 (83.30)	0.315	15 (82.40)	0.069	11 (66.70)	0.552

CART, cardiovascular test; CADG, COVID-19 group with associated diseases; CADG-DM, COVID-19 group with diabetes mellitus; CADG-HTA, COVID-19 group with hypertension; CADG-Syn, COVID-19 group with syncope. Results are presented as counts (percent). Bivariate analysis of severe and mild group with respect to controls is done by chi-squared test.

El análisis se ha realizado por separado para cada co-morbilidad en COVID-19 pacientes y los resultados se presentan en [las Tablas 6 - 9](#).

Parameter	CADG (n = 41)	CG (n = 75)	Controls (n = 77)
Beat statistics			
HR (bpm)	80.83 ± 14.13*	83.16 ± 16.30*	72.304 ± 9.95
SBP (mmHg)	112.30 ± 17.09	113.67 ± 22.47	116.010 ± 13.28
DBP (mmHg)	72.91 ± 10.26	82.92 ± 81.95	77.171 ± 10.26
HRV statistics			
LFru-RR (%)	58.24 ± 22.80	58.09 ± 21.42	60.060 ± 15.88
HFru-RR (%)	39.40 ± 22.41	34.20 ± 21.42	39.675 ± 15.27
VLF-RR (msec ²)	338.26 ± 643.28	609.61 ± 3263.88	500.73 ± 842.21
LF-RR (msec ²)	414.21 ± 559.96*	449.95 ± 497.00*	833.05 ± 964.79
HF-RR (msec ²)	439.79 ± 775.86	483.58 ± 1092.56	607.19 ± 836.32
LFHF-RR	3.267 ± 4.24	4.89 ± 6.74*	2.85 ± 3.71
Non-linear measurements			
SD1	44.40 ± 39.36	39.80 ± 41.98	41.09 ± 25.76
SD2	81.56 ± 46.80	84.58 ± 40.36	82.71 ± 34.90
SD1/SD2	0.50 ± 0.24	0.43 ± 0.32	0.48 ± 0.21
BPV (systolic) statistics			
LFru-sBP (%)	38.31 ± 16.75	41.50 ± 16.77	45.38 ± 10.51
HFru-sBP (%)	20.36 ± 11.75*	16.37 ± 9.57	13.45 ± 8.48
VLF-sBP	11.80 ± 19.70	29.55 ± 107.44	4.87 ± 4.84
LF-sBP	9.67 ± 14.21	12.81 ± 25.93	6.72 ± 12.96
HF-sBP	5.22 ± 13.65	3.21 ± 4.80	1.79 ± 2.06
LFHF-sBP	2.80 ± 2.14*	3.37 ± 1.90	4.11 ± 3.07
BPV (diastolic) statistics			
LFru-dBP (%)	36.12 ± 20.11*	44.13 ± 17.53	50.83 ± 13.13
HFru-dBP (%)	17.29 ± 13.25*	15.95 ± 9.49	11.947 ± 7.26
VLF-dBP	5.17 ± 6.68	12.30 ± 51.43	3.214 ± 3.01
LF-dBP	3.37 ± 3.44	4.73 ± 5.57	4.853 ± 7.07
HF-dBP	1.31 ± 1.50	1.47 ± 1.99	0.973 ± 1.39
LFHF-dBP	3.72 ± 3.18*	3.90 ± 2.81*	6.21 ± 4.32
BRS			
Slope mean	11.16 ± 9.28*	13.83 ± 11.75	17.24 ± 9.86
BEI	44.24 ± 24.25* [#]	52.90 ± 23.70*	119.57 ± 43.42

CADG, COVID-19 group with associated diseases; CG – COVID-19 group without comorbidities; BPV, blood pressure variability; LFru-dBP normalized low frequency component of BPV; HFru-dBP normalized high frequency component of BPV; VLF-dBP very low frequency component of BPV; LF-dBP low frequency component of BPV; LFHF-dBP low frequency/high frequency ratio of BPV; BRS, baroreceptor reflex sensitivity; BEI, baroreflex efficacy index. Results are presented as mean ± standard deviation (SD). Statistical significance is assessed by Kruskal-Wallis non-parametric test followed by Dunn's test with Bonferroni correction. * denotes $p < 0.05$ with respect to the controls, # with respect to CG.

Parameter	CADG-HTA (n = 18)	CG (n = 75)	Controls (n = 77)
Beat statistics			
HR (bpm)	80.05 ± 14.39*	83.16 ± 16.30*	72.304 ± 9.95
SBP (mmHg)	113.00 ± 24.24	113.67 ± 22.47	116.010 ± 13.28
DBP (mmHg)	70.37 ± 18.87	82.92 ± 81.95	77.171 ± 10.26
HRV statistics			
LFru-RR (%)	58.96 ± 23.10	58.09 ± 21.42	60.060 ± 15.88
HFru-RR (%)	41.43 ± 23.10	34.200 ± 21.42	39.675 ± 15.27
VLF-RR (msec ²)	401.11 ± 911.65	639.81 ± 3263.88	500.73 ± 842.21
LF-RR (msec ²)	316.17 ± 610.82*	449.95 ± 497.00*	833.05 ± 964.79
HF-RR (msec ²)	477.00 ± 917.58	483.58 ± 1092.56	607.19 ± 836.32
LFHF-RR	2.77 ± 3.21	4.89 ± 6.74*	2.85 ± 3.71
Non-linear measurements			
SD1	41.19 ± 37.13	39.80 ± 41.98	41.09 ± 25.76
SD2	69.32 ± 35.32	84.58 ± 40.36	82.71 ± 34.90
SD1/SD2	0.52 ± 0.25	0.43 ± 0.32	0.48 ± 0.21
BPV (systolic) statistics			
LFru-sBP (%)	35.98 ± 20.93	41.50 ± 16.77	45.38 ± 10.51
HFru-sBP (%)	19.81 ± 13.46*	16.37 ± 9.57	13.45 ± 8.48
VLF-sBP	16.24 ± 27.27	29.55 ± 107.44	4.87 ± 4.84
LF-sBP	10.12 ± 15.50	12.81 ± 25.93	6.72 ± 12.96
HF-sBP	3.18 ± 2.43	3.21 ± 4.80	1.79 ± 2.06
LFHF-sBP	2.85 ± 2.13	3.37 ± 1.90	4.11 ± 3.07
BPV (diastolic) statistics			
LFru-dBP (%)	41.09 ± 23.02	44.13 ± 17.53	50.83 ± 13.13
HFru-dBP (%)	12.55 ± 9.27	15.95 ± 9.49	11.947 ± 7.26
VLF-dBP	4.49 ± 6.12	12.30 ± 51.43	3.214 ± 3.01
LF-dBP	3.67 ± 3.81	4.73 ± 5.57	4.853 ± 7.07
HF-dBP	1.10 ± 1.03	1.47 ± 1.99	0.973 ± 1.39
LFHF-dBP	4.57 ± 3.47*	3.90 ± 2.81*	6.21 ± 4.32
BRS			
Slope mean	8.85 ± 7.57* [#]	13.83 ± 11.75*	17.24 ± 9.86
BEI	40.56 ± 20.76*	52.90 ± 23.70*	119.57 ± 43.42

CADG-HTA, COVID-19 group associated with hypertension; CG, COVID-19 group without comorbidities; BPV, blood pressure variability; LFru-dBP normalized low frequency component of BPV; HFru-dBP normalized high frequency component of BPV; VLF-dBP very low frequency component of BPV; LF-dBP low frequency component of BPV; LFHF-dBP low frequency/high frequency ratio of BPV; BRS, baroreceptor reflex sensitivity; BEI, baroreflex efficacy index. Results are presented as mean ± standard deviation (SD). Statistical significance is assessed by Kruskal-Wallis non-parametric test followed by Dunn's test with Bonferroni correction. * denotes $p < 0.05$ with respect to the controls, # with respect to CG.

Parameter	CADG-DM (n = 7)	CG (n = 75)	Controls (n = 77)
Beat statistics			
HR (bpm)	92.90 ± 13.65*	83.16 ± 16.30*	72.304 ± 9.95
SBP (mmHg)	130.74 ± 21.72*	113.67 ± 22.47	116.010 ± 13.28
DBP (mmHg)	74.85 ± 7.11	82.92 ± 81.95	77.171 ± 10.26
HRV statistics			
LFru-RR (%)	55.92 ± 27.95	58.09 ± 21.42	60.060 ± 15.88
HFru-RR (%)	44.07 ± 27.95	34.200 ± 21.42	39.675 ± 15.27
VLF-RR (msec ²)	101.14 ± 117.65	639.81 ± 3263.88	500.73 ± 842.21
LF-RR (msec ²)	230.71 ± 253.18* [#]	449.95 ± 497.00*	833.05 ± 964.79
HF-RR (msec ²)	389.57 ± 644.88	483.58 ± 1092.56	607.19 ± 836.32
LFHF-RR	4.41 ± 5.67	4.89 ± 6.74*	2.85 ± 3.71
Non-linear measurements			
SD1	51.75 ± 44.30	39.80 ± 41.98	41.09 ± 25.76
SD2	71.63 ± 39.62	84.58 ± 40.36	82.71 ± 34.90
SD1/SD2	0.63 ± 0.27	0.43 ± 0.32	0.48 ± 0.21
BPV (systolic) statistics			
LFru-sBP (%)	38.50 ± 13.38	41.50 ± 16.77	45.38 ± 10.51
HFru-sBP (%)	13.38 ± 9.56	16.37 ± 9.57	13.45 ± 8.48
VLF-sBP	3.61 ± 3.81	29.55 ± 107.44	4.87 ± 4.84
LF-sBP	3.56 ± 4.74	12.81 ± 25.93	6.72 ± 12.96
HF-sBP	1.68 ± 1.79	3.21 ± 4.80	1.79 ± 2.06
LFHF-sBP	2.08 ± 0.90	3.37 ± 1.90	4.11 ± 3.07
BPV (diastolic) statistics			
LFru-dBP (%)	34.11 ± 15.72*	44.13 ± 17.53	50.83 ± 13.13
HFru-dBP (%)	17.40 ± 13.89	15.95 ± 9.49	11.947 ± 7.26
VLF-dBP	3.43 ± 4.46	12.30 ± 51.43	3.214 ± 3.01
LF-dBP	1.96 ± 2.08	4.73 ± 5.57	4.853 ± 7.07
HF-dBP	0.80 ± 1.23	1.47 ± 1.99	0.973 ± 1.39
LFHF-dBP	3.08 ± 2.51*	3.90 ± 2.81*	6.21 ± 4.32
BRS			
Slope mean	10.14 ± 10.71	13.83 ± 11.75	17.24 ± 9.86
BEI	35.85 ± 21.16*	52.90 ± 23.70*	119.57 ± 43.42

CADG-DM, COVID-19 group associated with diabetes mellitus; CG, COVID-19 group without comorbidities; BPV, blood pressure variability; LFru-dBP normalized low frequency component of BPV; HFru-dBP normalized high frequency component of BPV; VLF-dBP very low frequency component of BPV; LF-dBP low frequency component of BPV; LFHF-dBP low frequency/high frequency ratio of BPV; BRS, baroreceptor reflex sensitivity; BEI, baroreflex efficacy index. Results are presented as mean ± standard deviation (SD). Statistical significance is assessed by Kruskal-Wallis non-parametric test followed by Dunn's test with Bonferroni correction. * denotes $p < 0.05$ with respect to the controls, # with respect to CG.

Parameter	CADG-Syn (n = 16)	CG (n = 75)	Controls (n = 77)
Beat statistics			
HR (bpm)	83.93 ± 9.90*	83.16 ± 16.30*	72.304 ± 9.95
SBP (mmHg)	116.01 ± 13.28	113.67 ± 22.47	116.010 ± 13.28
DBP (mmHg)	82.01 ± 22.26	82.92 ± 81.95	77.171 ± 10.26
HRV statistics			
LFru-RR (%)	80.27 ± 21.29	58.09 ± 21.42	60.060 ± 15.88
HFru-RR (%)	36.37 ± 20.98	34.200 ± 21.42	39.675 ± 15.27
VLF-RR (msec ²)	383.94 ± 804.37	639.81 ± 3263.88	500.73 ± 842.21
LF-RR (msec ²)	386.75 ± 407.84*	449.95 ± 497.00*	833.05 ± 964.79
HF-RR (msec ²)	243.56 ± 310.54	483.58 ± 1092.56	607.19 ± 836.32
LFHF-RR	3.675 ± 5.40	4.89 ± 6.74*	2.85 ± 3.71
Non-linear measurements			
SD1	43.89 ± 50.12	39.80 ± 41.98	41.09 ± 25.76
SD2	86.88 ± 59.37	84.58 ± 40.36	82.71 ± 34.90
SD1/SD2	0.45 ± 0.28	0.43 ± 0.32	0.48 ± 0.21
BPV (systolic) statistics			
LFru-sBP (%)	40.39 ± 18.19	41.50 ± 16.77	45.38 ± 10.51
HFru-sBP (%)	20.70 ± 11.94*	16.37 ± 9.57	13.45 ± 8.48
VLF-sBP	11.37 ± 14.50	29.55 ± 107.44	4.87 ± 4.84
LF-sBP	14.86 ± 21.14	12.81 ± 25.93	6.72 ± 12.96
HF-sBP	9.00 ± 21.67* [#]	3.21 ± 4.80	1.79 ± 2.06
LFHF-sBP	2.75 ± 2.13	3.37 ± 1.90	4.11 ± 3.07
BPV (diastolic) statistics			
LFru-dBP (%)	41.65 ± 20.57*	44.13 ± 17.53	50.83 ± 13.13
HFru-dBP (%)	17.18 ± 11.21*	15.95 ± 9.49	11.947 ± 7.26
VLF-dBP	5.48 ± 7.87	12.30 ± 51.43	3.214 ± 3.01
LF-dBP	4.09 ± 4.09	4.73 ± 5.57	4.853 ± 7.07
HF-dBP	1.42 ± 1.48	1.47 ± 1.99	0.973 ± 1.39
LFHF-dBP	3.67 ± 2.98*	3.90 ± 2.81*	6.21 ± 4.32
BRS			
Slope mean	10.53 ± 7.69	13.83 ± 11.75*	17.24 ± 9.86
BEI	53.24 ± 23.62*	52.90 ± 23.70*	119.57 ± 43.42

CADG-Syn, COVID-19 group associated with syncope; CG, COVID-19 group without comorbidities; BPV, blood pressure variability; LFru-dBP normalized low frequency component of BPV; HFru-dBP normalized high frequency component of BPV; VLF-dBP very low frequency component of BPV; LF-dBP low frequency component of BPV; LFHF-dBP low frequency/high frequency ratio of BPV; BRS, baroreceptor reflex sensitivity; BEI, baroreflex efficacy index. Results are presented as mean ± standard deviation (SD). Statistical significance is assessed by Kruskal-Wallis non-parametric test followed by Dunn's test with Bonferroni correction. * denotes $p < 0.05$ with respect to the controls, # with respect to CG.

HRV

Como se presenta en [las Tablas 6 - 9](#) , en un análisis de la VFC separado de los grupos CADG, HR tenía valores significativamente más altos en comparación con los controles sanos en todos los grupos co-morbilidad. Los valores fueron menos prominentes que en GC. La actividad simpática en CADG y, en menor medida, en GC, se redujo. Se confirmó a través de un nivel significativamente más bajo de LF HRV en el grupo CADG, con respecto al grupo control. Los parámetros de VLF y HF HRV también disminuyeron pero sin significación estadística.

BPV

El análisis espectral de la variabilidad de la presión arterial diastólica y sistólica en CADG reveló un predominio notable de la actividad parasimpática. Los valores de LF / HFdBp disminuyeron significativamente entre los grupos CADG y los controles ([Tablas 6 - 9](#)). También se observó una diferencia significativa con respecto a los controles para LFnu DBP (CADG, CADG-DM, CADG-Syn), HFnu DBP (CADG, CADH-Syn), HFnu SBP (CADG, CADG-HTA, CADH-Syn), HF Los parámetros de SBP (CADG-Syn. BRS también fueron significativamente más bajos en el grupo CADG, las medias de pendiente en CADG y CADG-HTA, mientras que el BEI también disminuyó significativamente en los cuatro grupos, lo que implica un mayor riesgo de muerte súbita cardíaca en esta población de pacientes).

No hubo diferencia significativa en ninguno de los parámetros de la gráfica de Poincaré en CADG con respecto a los controles.

Discusión

Encontramos evidencia de EA cardíaca en pacientes con COVID-19. Este estudio se suma a la evidencia acumulada de que COVID-19 afecta los nervios autónomos y esto puede explicar algunas de sus características clínicas, a saber, el síndrome de intolerancia ortostática. Los criterios de exclusión fueron estrictos, lo que permitió una mayor certeza de los resultados presentados. Aunque los números fueron pequeños, hemos demostrado anomalías significativas en la función autónoma entre controles y pacientes, utilizando CART básico ([Rogstad et al., 1999](#)).

Para más de la mitad de los pacientes analizados, establecimos la pérdida del equilibrio del SNA simpático-vagal en pacientes con COVID-19, en la forma de disfunción simpática y parasimpática. La OH como signo cardinal de disfunción simpática existía en aproximadamente un tercio de los pacientes con infección por COVID-19, pero también en la mitad de los pacientes con diabetes y algo más de la mitad en los pacientes con hipertensión. El trastorno de la actividad barorrefleja y la sensibilidad barorrefleja reducida con alta significación estadística es un hallazgo clave en este grupo de pacientes con marcada variabilidad de presión. Sin embargo, se ha demostrado que, durante las pruebas de HG, muchos pacientes realmente comprometen los resultados al realizar una maniobra de Valsalva ([Hilz y Dütsch, 2006](#) ; [Zygmunt y Stanczyk, 2010](#)). Esta prueba incluso se propone ([Körei et al., 2017](#)) para ser excluidos de las pruebas autonómicas cardiovasculares, ya que sus resultados no muestran asociación con los de las otras pruebas de Ewing y Clarke. También se informó ([Mao et al., 2020](#)) que la HG depende en gran medida tanto del estado hipertenso como de la dBP basal del paciente. Pero, esto sigue siendo una parte estandarizada de la batería de cinco pruebas de Ewing y Clarke ([Ewing y Clarke, 1982](#) ; [Freeman y Chapleau, 2013](#)) y optamos por no excluirla. Dado que todas las mediciones se realizaron en iguales condiciones, el aumento de HG anormal en pacientes con COVID-19 aún fue pronunciado.

Los hallazgos de CART se confirmaron en el análisis de HRV y BPV en Task Force Monitor. La menor actividad simpática revelada en varios marcadores analizados en la modulación de la presión arterial sistólica, seguida de un tono parasimpático más alto, podría explicarse por un mecanismo compensatorio o como resultado de una disfunción simpática en COVID-19.

El análisis de VFC no lineal utilizando los gráficos de Poincaré, considerados como los predictores de riesgo de ECF más simples, reveló una diferencia paramétrica estadísticamente significativa en COVID-19.

La disfunción de ambas partes del SNA, incluida la actividad vagal y simpática, la aparición de OH en un alto porcentaje, la disminución de la sensibilidad barorrefleja y los cambios en la estructura de la forma de Poincaré son signos cardinales de mayor riesgo en estos pacientes de trastornos multisistémicos. El síndrome de fatiga crónica, una entidad que ya está adquiriendo proporciones epidémicas tras la infección por virus y especialmente por COVID-19, es una de las complicaciones. La evaluación en esta dirección está justificada en estudios posteriores, especialmente en correlación con el grado de EA.

Todos los marcadores de VBP diastólica implicaron menor actividad simpática y compensatoria mayor parasimpática en la modulación de la presión arterial diastólica. El análisis de BRS también confirmó un deterioro significativo del tono simpático.

Las anomalías pronunciadas se confirmaron comparando pacientes con COVID-19 con sujetos sanos, con un aumento de EA; desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con COVID-19 con neumonía (definida como casos graves). Esto muestra que la disfunción puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad, incluidos los pacientes con síntomas leves.

La respuesta de la frecuencia cardíaca a la respiración profunda fue anormal en el 25,8% de los pacientes graves y en el 41,7% de los pacientes con COVID-19 y fue significativamente más frecuente en comparación con los controles. Los pacientes con COVID-19 no pudieron realizar fácilmente la respuesta cardíaca a la prueba de bipedestación debido a razones técnicas y estos resultados no se tuvieron en cuenta. La frecuencia cardíaca fue significativamente mayor en los pacientes con COVID-19. Su alta desviación estándar, a pesar de la significancia estadística, indica que algunos pacientes exhibieron un efecto contrario. Esta variabilidad se observó en una variedad de características y es una característica de los pacientes con COVID-19. No hubo diferencias con respecto a los niveles de los valores de presión arterial sistólica y diastólica entre los pacientes COVID-19 y los controles. Las mediciones de la VFC en el Task Force Monitor revelaron un aumento y una disminución moderados pero estadísticamente insignificantes de los componentes de VLF-RRI en pacientes con COVID-19 grave y leve, respectivamente. El componente de baja frecuencia de la VFC (LF-RRI), como marcador de la actividad simpática y parasimpática, fue significativamente menor en los pacientes con COVID-19, sobre todo en la presentación grave de la enfermedad. Lo mismo ocurre con el componente de alta frecuencia de la VFC (HF-RRI) de los pacientes con COVID-19 leve, mientras que en los pacientes graves, aunque el valor medio está obviamente disminuido, una gran desviación estándar atestigua la gran variabilidad de la HF-RRI componente en este grupo de pacientes. La relación LF / HF-RRI fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 grave, lo que implica una mayor actividad simpática del SNA. El componente de baja frecuencia de la VFC (LF-RRI), como marcador de la actividad simpática y parasimpática, fue significativamente menor en los pacientes con COVID-19, sobre todo en la presentación grave de la enfermedad. Lo mismo ocurre con el componente de alta frecuencia de la VFC (HF-RRI) de los pacientes con COVID-19 leve, mientras que en los pacientes graves, aunque el valor medio está obviamente disminuido, una gran desviación estándar atestigua la gran variabilidad de la HF-RRI componente en este grupo de pacientes. La relación LF / HF-RRI fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 grave, lo que implica una mayor actividad simpática del SNA. El componente de baja frecuencia de la VFC (LF-RRI), como marcador de la actividad simpática y parasimpática, fue significativamente menor en los pacientes con COVID-19, sobre todo en la presentación grave de la enfermedad. Lo mismo ocurre con el componente de alta frecuencia de la VFC (HF-RRI) de los pacientes con COVID-19 leve, mientras que en los pacientes graves, aunque el valor medio está obviamente disminuido, una gran desviación estándar atestigua la gran variabilidad de la HF-RRI componente en este grupo de pacientes. La relación LF / HF-RRI fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 grave, lo que implica una mayor actividad simpática del SNA. Lo

mismo ocurre con el componente de alta frecuencia de la VFC (HF-RRI) de los pacientes con COVID-19 leve, mientras que en los pacientes graves, aunque el valor medio está obviamente disminuido, una gran desviación estándar atestigua la gran variabilidad de la HF-RRI componente en este grupo de pacientes. La relación LF / HF-RRI fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 grave, lo que implica una mayor actividad simpática del SNA. Lo mismo ocurre con el componente de alta frecuencia de la VFC (HF-RRI) de los pacientes con COVID-19 leve, mientras que en los pacientes graves, aunque el valor medio está obviamente disminuido, una gran desviación estándar atestigua la gran variabilidad de la HF-RRI componente en este grupo de pacientes. La relación LF / HF-RRI fue significativamente mayor en pacientes con COVID-19 grave, lo que implica una mayor actividad simpática del SNA. Varias décadas después de la confirmación de la afección del SNA en una infección viral como el VIH, con una asociación confirmada entre la inflamación y la neuropatía autonómica cardiovascular (CAN), el número de manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2 está creciendo rápidamente. En una revisión de 214 pacientes hospitalizados en tres hospitales dedicados al COVID-19 en Wuhan China, el 36% de los pacientes tenían síntomas del sistema nervioso ([Koralnik y Tyler, 2020](#) ; [Mao et al., 2020](#)). [Ghosh y col. \(2020\)](#) describieron un caso de disautonomía de inicio agudo como signo de neuropatía axonal motora aguda durante la infección por SARS-CoV-2. Numerosos factores negativos, como la globalización de la infección y los mecanismos patogénicos multidimensionales, han influido en que COVID-19 se convierta en una amenaza universal para el sistema nervioso completo. A pesar de la comprensión parcial actual de la neuropatogenia del SARS-CoV-2, nuestro conocimiento aumenta cada día más. La invasión neuronal directa por vía neuronal hematológica o retrógrada del SARS-CoV-2, similar a los virus SARS y MERS, podría ser un mecanismo patológico razonable. Junto con la respuesta inflamatoria y la hipercoagulación, podría explicarse el daño al SNA.

La neuropatía autonómica cardiovascular podría ser una explicación de las manifestaciones cardiovasculares comunes que se encuentran en los pacientes con COVID-19, como las arritmias cardíacas y el paro cardíaco. Uno de los síntomas de presentación en el 7,3% de los pacientes ingresados por COVID-19 es una palpitación cardíaca inespecífica, según una cohorte de 137 pacientes ([Arentz et al., 2020](#) ; [Kwenandar et al., 2020](#)). Estos síntomas son más comunes en los pacientes de la UCI en comparación con los pacientes que no están en la UCI (44,4% frente al 6,9%) aunque no se describen tipos específicos de arritmia ([Kwenandar et al., 2020](#) ; [Wang et al., 2020](#)). Aunque la prevalencia de arritmias podría atribuirse a anomalías metabólicas, hipoxia, estrés neurohormonal o inflamatorio en el contexto de una infección viral, ya sea que el paciente tenga una enfermedad cardiovascular preexistente o no, creemos que la CAN también podría ser una causa razonable ([Wang et al., 2020](#)). Recientemente, [Del Rio et al. \(2020\)](#) también plantearon la hipótesis de que la promoción de la actividad simpática en reposo junto con la hipoxemia y la disminución de la actividad parasimpática podría amplificar el sustrato proarrítmico existente en pacientes con COVID-19.

La neuropatía autonómica cardiovascular se describe ampliamente como una complicación común y mortal de la diabetes mellitus, pero la fisiopatología permanece con falta de claridad ([Fisher y Tahrani, 2017](#) ; [Liu et al., 2020](#)). [Bhati y col. \(2019\)](#) , en su estudio reciente, confirmaron la relación entre los biomarcadores de inflamación con las medidas del tono vagal cardíaco y la VFC, vinculando la inflamación subclínica con la presentación de CAN. [von Känel y col. \(2008\)](#) , con su equipo de estudio, describieron una asociación significativa entre la actividad inflamatoria sistémica de bajo grado y la disminución de la VFC en sujetos sanos, confirmando una relación positiva entre los niveles plasmáticos de interleucina (IL) -6 y el factor tisular soluble (sTF), cuando la VFC era baja⁴ .

La inflamación y la VFC mediada por vía vagal se han relacionado con una multitud de trastornos que incluyen el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares ([Lau et al., 2005](#) ; [Thayer et al., 2010](#) ; [Jarczok et al., 2014](#)). En general, se acepta que el ANS juega un papel importante en la función inmunológica ([Tracey, 2010](#) ; [Luft, 2012](#) ; [Jarczok et al., 2014](#)). El reflejo inflamatorio es un mecanismo fisiológico a través del cual el nervio vago

regula la función inmunológica. En consecuencia, la actividad vagal eferente inhibe la liberación de citocinas proinflamatorias a través de la liberación de acetilcolina y este mecanismo fisiológico se ha denominado vía antiinflamatoria colinérgica.⁵ ([Pavlov y Tracey, 2012](#) ; [Matteoli y Boeckxstaens, 2013](#)). En un estudio prospectivo de [Jarczok et al. \(2014\)](#) , la modulación vagal cardíaca en la línea base predijo el nivel de PCR 4 años después ([Craddock et al., 1987](#)).

Fue Craddock y sus colaboradores quienes describieron las primeras anomalías del SNA en la infección por VIH.⁶ ([Craddock et al., 1987](#)). Posteriormente, [Rogstad et al. \(1999\)](#) , en su estudio prospectivo de casos y controles, informaron anomalías en la función autónoma en pacientes VIH positivos, tanto sintomáticos como asintomáticos. La patogenia de la CAN en el VIH no se comprendió completamente. Existe una disfunción simpática de los ganglios linfáticos en el macaco rhesus después de una infección aguda por VIH ([Sloan et al., 2008](#) ; [Robinson-Papp et al., 2013](#)) pero los ganglios linfáticos contienen una alta concentración de células infectadas por virus y se desconoce si la inervación autónoma de otros órganos se ve afectado de manera similar. Las fibras nerviosas autónomas eran predominantemente de pequeño calibre ([Robinson-Papp et al., 2013](#)), y parecía razonable que la disfunción mitocondrial y la falla energética en el axón distal ([Robinson-Papp et al., 2013](#)), así como la neurotoxicidad viral directa, desempeñaran un papel en el desarrollo de CAN. En vista del riesgo de parada cardiorrespiratoria fatal, las pruebas simples de VFC podrían ser útiles en pacientes con COVID-19 para el riesgo de muerte súbita cardíaca. La alteración en el mecanismo barorreflejo causa anomalías en la conducción cardíaca y la detección de un trastorno autonómico a través de la evaluación de HRV y BRS utilizando métodos no invasivos en pacientes con COVID-19 podría alertar a los médicos sobre una posible morbilidad y mortalidad del paciente ([Kocabas et al., 2018](#)). Se justifican las necesidades de estudios prospectivos para determinar el valor de las pruebas y los regímenes autonómicos para la prevención y el tratamiento de esta complicación de la infección por COVID-19.

Limitaciones

Existen varias limitaciones para el presente estudio. Este es un estudio observacional, transversal y de un solo centro que no tiene conocimiento de la secuencia de eventos y causas avanzadas de morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Sin embargo, consideramos este hallazgo importante para futuros estudios prospectivos y un adecuado establecimiento de los parámetros analizados en pacientes con COVID-19 para una adecuada estratificación del riesgo y predicción de la morbimortalidad cardiovascular.

Conclusión

Dado que recientemente ha sido aceptado como un trastorno multisistémico debido a su compleja patogenia, los trastornos del SNA en COVID-19 deben considerarse como la base de diversas manifestaciones posibles. La disfunción simpática y parasimpática prominente será útil en la explicación de las manifestaciones mal percibidas, contribuyendo a un diagnóstico más rápido y un tratamiento adecuado de los pacientes.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos en bruto que respaldan las conclusiones de este artículo serán puestos a disposición por los autores, sin reservas indebidas.

Declaración de Ética

Los estudios con participantes humanos fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética del Centro Clínico Universitario de la República de Srpska, Bosnia y Herzegovina, Número 01-5617. Los pacientes / participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

Contribuciones de autor

BM concibe la idea presentada. VD, AV y PK llevaron a cabo la recopilación de datos. VD, AV, PK y TK contribuyeron a la recopilación de datos. BM y MO verificaron los métodos analíticos. AD escribió el manuscrito. BM, DB y MO realizaron la edición. Todos los autores discutieron los resultados y contribuyeron al manuscrito final.

Fondos

Este manuscrito fue apoyado por la subvención 451-03-68 / 2020-14 / 200156 del Ministerio de Educación, Ciencia y Desarrollo Tecnológico de la República de Serbia y por la subvención COVANSA del Fondo de Ciencias de la República de Serbia.

Conflicto de intereses

SJ fue empleado de la empresa Telekom Srbija ad

Los autores restantes declaran que la investigación se realizó en ausencia de relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un potencial conflicto de intereses.

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen a los revisores cuyos comentarios aumentaron considerablemente la calidad de este manuscrito.

Notas al pie

[^] <https://omronhealthcare.com/covid-19/> (consultado el 19 de marzo de 2021)

[^] www.physiology.org.rs (consultado el 19 de marzo de 2021)

[^] <https://eresearch.qmu.ac.uk/handle/20.500.12289/1> (consultado el 19 de marzo de 2021)

[^] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/> (consultado el 19 de marzo de 2021)

[^] <https://www.intechopen.com/books/subject/health-sciences> (consultado el 19 de marzo de 2021)

[^] <https://www.nemecekconsultativemedicine.com/vns-covid-19-white-paper/> (consultado el 19 de marzo de 2021)

Referencias

, Apostolaki, NE, Melita, N. y Manolis, AS (2020). El papel del sistema nervioso autónomo en las arritmias cardíacas: el eje neurocardíaco, ¿más enemigo que amigo? *Tendencias Cardiovasc. Medicina*. S1050-1738, 30066–30069.

[Google Académico](#)

Mao, L., Jin, H., Wang, M., Hu, Y., Chen, S., He, Q., et al. (2020). Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 77, 1–9.

[Google Académico](#)

Matteoli, G. y Boeckxstaens, GE (2013). La inervación vagal del intestino y la homeostasis inmunitaria. *Gut* 62, 1214-1222. doi: 10.1136 / gutjnl-2012-302550

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Milovanovic, B., Trifunovic, D. y Djuric, D. (2011). Ajuste del sistema nervioso autónomo (ANSA) en pacientes con hipertensión tratados con enalapril. *Acta Physiol. Colgado.* 98, 71–84. doi: 10.1556 / aphysiol.98.2011.1.9

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Sin autores (1996). Grupo de trabajo de la sociedad europea de cardiología y la sociedad norteamericana de estimulación y electrofisiología: variabilidad de la frecuencia cardíaca: estándares de medición, interpretación fisiológica y uso clínico. *Circulation* 93, 1043-1065. doi: 10.1161 / 01.cir.93.5.1043

[CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Oudit, GY, Kassiri, Z., Jiang, C., Liu, PP, Poutanen, SM, Penninger, JM, et al. (2009). Modulación por coronavirus del SARS de la expresión e inflamación de ACE2 del miocardio en pacientes con SARS. *EUR. J. Clin. Investir.* 39, 618–625. doi: 10.1111 / j.1365-2362.2009.02153.x

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Parati, G., Frattola, A., Di Rienzo, M., Castiglioni, P., Pedotti, A. y Mancia, G. (1995). Efectos del envejecimiento en el control dinámico de la frecuencia cardíaca por barorreceptores de 24 h en sujetos ambulatorios. *Soy. J. Physiol. Circ del corazón. Physiol.* 268, H1606 – H1612.

[Google Académico](#)

Parati, G., Ongaro, G., Bilo, G., Glavia, F., Castiglioni, P. y Di Rienzo M, et al. (2003). Monitorización de la presión arterial latido a latido no invasivo: novedades. *Prensa de sangre. Monit.* 8, 31–36. doi: 10.1097 / 00126097-200302000-00007
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Pavlov, VA y Tracey, KJ (2012). El nervio vago y el reflejo inflamatorio: vinculan la inmunidad y el metabolismo. *Nat. Rev. Endocrinol.* 8, 743–754. doi: 10.1038 / nrendo.2012.189
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Robinson-Papp, J., Sharma, S., Simpson, DM y Morgello, S. (2013). La disfunción autónoma es común en el VIH y se asocia con polineuropatía simétrica distal. *J. Neurovirol.* 19, 172–180. doi: 10.1007 / s13365-013-0160-3
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Rogstad, KE, Shah, R., Tesfaladet, G., Abdullah, M. y Ahmed-Jushuf, I. (1999). Neuropatía autonómica cardiovascular en pacientes infectados por el VIH. *Sexo. Transm. Infectar.* 75, 264-267. doi: 10.1136 / sti.75.4.264
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Sloan, EK, Nguyen, CT, Cox, BF, Tarara, RP, Capitano, JP y Cole, SW (2008). La infección por VIH disminuye la inervación simpática de los ganglios linfáticos de los primates: el papel de las neurotrofinas. *Brain Behav. Immun.* 22, 185-194. doi: 10.1016 / j.bbi.2007.07.008
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Spiesshoefer, J., Hegerfeld, N., Gerdes, MF, Klemm, S., Gorbachevski, M., Radke, R., et al. (2020). Efectos de las apneas centrales sobre el equilibrio simpato-vagal y la hemodinámica nocturna: impacto de la insuficiencia cardíaca sistólica subyacente. *Respiración del sueño.* 1-13. doi: 10.1007 / s11325-020-02144-8 [Publicación electrónica antes de la impresión].
[CrossRef Texto completo](#) | [PubMed Abstract](#) | [Google Académico](#)

Thayer, JF, Yamamoto, SS y Brosschot, JF (2010). La relación del desequilibrio autonómico, la variabilidad de la frecuencia cardíaca y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. *En t. J. Cardiol.* 141, 122-131. doi: 10.1016 / j.ijcard.2009.09.543
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Tracey, KJ (2010). Comprender la inmunidad requiere más que inmunología. *Nat. Immunol.* 11, 561–564. doi: 10.1038 / ni0710-561
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Tsatsakis, A., Calina, D., Falzone, L., Petrakis, D., Mitrut, R., Siokas, V., et al. (2020). Fisiopatología del SARS-CoV-2 y sus implicaciones clínicas: una descripción general integradora del manejo farmacoterapéutico de COVID-19. *Food Chem. Toxicol.* 146: 111769. doi: 10.1016 / j.fct.2020.111769
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

von Känel, R., Nelesen, RA, Mills, PJ, Ziegler, MG y Dimsdale, JE (2008). Relación entre la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la interleucina-6 y el factor tisular soluble en sujetos sanos. *Brain Behav. Immun.* 22, 461–468. doi: 10.1016 / j.bbi.2007.09.009
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Walters, TE, Kalman, JM, Patel, SK, Mearns, M., Velkoska, E. y Burrell, LM (2017). Actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 y fibrilación auricular humana: el aumento de la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 en plasma se asocia con fibrilación auricular y una remodelación estructural de la aurícula izquierda más avanzada. *Europace* 19, 1280-1287.
[Google Académico](#)

Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J. y col. (2020). Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *JAMA* 323, 1061–1069. doi: 10.1001 / jama.2020.1585
[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Organización Mundial de la Salud (2020a). *Manejo clínico de la infección respiratoria aguda grave cuando se sospecha una infección por el nuevo coronavirus (nCoV): guía*

provisional. Disponible en línea en: [https://www.who.int/internal-publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/internal-publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acuterespiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (consultado el 5 de febrero de 2020)

[Google Académico](#)

Organización Mundial de la Salud (2020b). *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report 74*. Disponible en línea

en: https://www.who.int/docs/defaultsource/coronaviruse/situation-reports/20200403-sitrep-74covid19mp.pdf?sfvrsn=4e043d03_4 (consultado en abril 3, 2020)

[Google Académico](#)

Xu, X., Chen, P., Wang, J., Feng, J., Zhou, H., Li, X. y col. (2020). Evolución del nuevo coronavirus a partir del brote en curso de Wuhan y modelado de su proteína de pico para el riesgo de transmisión humana. *Sci. China Life Sci.* 63, 457–460. doi: 10.1007 / s11427-020-1637-5

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Zawadka-Kunikowska, M., Słomko, J., Kłopotcka, M., Liebert, A., Tafil-Klawe, M., Klawe, JJ, et al. (2018). Función cardíaca y autonómica en pacientes con enfermedad de Crohn durante la remisión. *Adv. Medicina. Sci.* 63, 334–340. doi: 10.1016 / j.advms.2018.04.009

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)

Zheng, YY, Ma, YT, Zhang, JY y Xie, X. (2020). COVID-19 y el sistema cardiovascular. *Nat. Rev. Cardiol.* 17, 259-260.

[Google Académico](#)

Zygmunt, A. y Stanczyk, J. (2010). Métodos de evaluación de la función del sistema nervioso autónomo. *Arco. Medicina. Sci.* 6, 11-18. doi: 10.5114 / aoms.2010.13500

[PubMed Abstract](#) | [CrossRef Texto completo](#) | [Google Académico](#)