



<https://doi.org/10.24245/mim.v40i3.9205>

Síndrome pos-COVID-19 asociado con vasorreactividad cerebral

Post-COVID-19 syndrome associated with cerebral vasoreactivity.

Cauhtémoc Sotelo Nava,¹ David Dávila Sosa,³ Juan Antonio Suárez Cuenca,² Víctor Hugo García López⁴

Resumen

OBJETIVO: Evaluar la repercusión de la infección por SARS-CoV-2 en los cambios de la vasorreactividad cerebral en pacientes con el perfil de síndrome pos-COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODO: Estudio de casos y controles, analítico, transversal, descriptivo, retrospectivo, observacional, en el que se recabó información del expediente clínico digital de pacientes con el antecedente de haber ingresado al servicio de Medicina Interna del Hospital General Tláhuac de septiembre a diciembre de 2020, con prueba positiva a COVID-19 por PCR. Con ecografía Doppler transcraneal se midió la vasorreactividad cerebral, con solo una ventana temporal, sin predominio de lado para registrar las velocidades de flujo de la arteria cerebral media basal y 10 segundos después de una apnea voluntaria de 30 segundos de duración en pacientes que cumplieran la definición de síndrome pos-COVID-19. El grupo control lo conformaron médicos residentes y trabajadores de la salud con el antecedente de infección por SARS-CoV-2.

RESULTADOS: Se estudiaron 62 pacientes con media de edad de 42 años. Se dividieron en dos grupos. El grupo 1 con 20 pacientes con síndrome pos-COVID-19 y en el grupo 2, 42 pacientes sin el síndrome. Se observó menor velocidad sistólica y diastólica en el grupo con síndrome pos-COVID-19, en la fase basal y en la pos-apnea. Además, se evidenció la menor vasorreactividad sistólica y diastólica en los pacientes con síndrome pos-COVID-19.

CONCLUSIONES: El síndrome pos-COVID-19 se asoció con menor vasorreactividad cerebral independientemente del sexo, la edad y las comorbilidades.

PALABRAS CLAVE: Síndrome pos-COVID-19; flujo sanguíneo cerebral; ecografía Doppler transcraneal; presión parcial; dióxido de carbono; vasodilatación.

Abstract

OBJECTIVE: To evaluate the effect of SARS-CoV-2 infection on changes in cerebral vasoreactivity in patients meeting the criteria for post-COVID-19 syndrome.

MATERIALS AND METHODS: A case-control, analytical, cross-sectional, descriptive, retrospective, observational study, in which information were collected from digital clinical file of patients with history of having entered to the Internal Medicine of General Hospital Tlahuac from September to December 2020, with COVID-19-positive test by PCR. Cerebral vasoreactivity was measured using transcranial Doppler ultrasonography, with a temporal window approach, without lateral predominance, to record baseline and 10-second post-30-second voluntary apnea flow velocities in the middle cerebral artery. This assessment was conducted on patients meeting the definition of post-COVID-19 syndrome, while control measurements were taken on medical residents and healthcare workers with a history of SARS-CoV-2 infection.

RESULTS: Sixty-two patients with an average age of 42 years were studied. They were divided into two groups. Group 1 with 20 patients with post-COVID-19 syndrome and group 2 with 42 patients without the syndrome. Lower systolic and diastolic velocities were observed in the post-COVID-19 syndrome group, both at baseline and post-apnea. Additionally, reduced systolic and diastolic vasoreactivity in patients with post-COVID-19 syndrome was found.

¹ Médico residente de cuarto año de Medicina Interna.

² Internista.

Hospital General Xoco, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

³ Internista y neurólogo.

⁴ Internista.

Hospital General de Tláhuac, Secretaría de Salud, Ciudad de México.

Recibido: 22 de septiembre 2023

Aceptado: 22 de octubre 2023

Correspondencia

Cauhtémoc Sotelo Nava
compeing@gmail.com

Este artículo debe citarse como:
Sotelo-Nava C, Dávila-Sosa D, Suárez-Cuenca JA, García-López VH. Síndrome pos-COVID-19 asociado con vasorreactividad cerebral. Med Int Méx 2024; 40 (3): 179-190.

CONCLUSIONS: Post-COVID-19 syndrome was associated with decreased cerebral vasoreactivity, independent of sex, age, and comorbidities.

KEYWORDS: Post-COVID-19 syndrome; Cerebral blood flow; Transcranial Doppler ultrasonography; Partial pressure; Carbon dioxide; Vasodilation.

ANTECEDENTES

Vasorreactividad cerebral

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

La autorregulación es efectiva en un rango fisiológico de presión arterial media de alrededor de 60-100 mmHg, cuando baja de este umbral se corre el riesgo de isquemia cerebral, en caso contrario, si se sobrepasa este rango de presión arterial media y se administra un sobreflujo, se corre el riesgo de ruptura de la barrera hematoencefálica, así como de eventos cerebrovasculares de tipo hemorrágico. Se ha puesto de manifiesto que la autorregulación es más efectiva contra la

elevación aguda de la presión arterial sistémica que contra la hipotensión. La respuesta miogénica es esencial para la adecuada regulación del flujo sanguíneo cerebral, es una característica propia de las células del músculo liso de la red vascular. Se inicia con el estiramiento de las células del músculo liso de la vasculatura provocado por un aumento en la presión que da lugar a la despolarización de membrana y a un flujo de Ca²⁺ a través de los canales de Ca²⁺ dependientes de voltaje. Además, el estiramiento induce la liberación de Ca²⁺ por parte del retículo sarcoplásmico, con incremento de la susceptibilidad al Ca²⁺ por parte de los miofilamentos. El mecanismo de primera línea en el aumento de la presión arterial es la respuesta miogénica de las grandes arterias del cuello y el cerebro, para que las arterias piales y corticales estén expuestas a un menor cambio de presión y tengan una respuesta más enfocada a las demandas metabólicas locales.¹

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



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

Hipoxia

Las concentraciones reducidas de oxígeno influyen en la circulación sanguínea en donde provocan un aumento en el flujo cuando la presión de oxígeno cae por debajo de 50 mmHg. Se ha registrado que por cada disminución porcentual de O₂ arterial, el flujo sanguíneo cerebral aumenta en un 0.5 a 2.5%. Los mecanismos por los que ocurre la vasodilatación en condiciones de hipoxia pueden ser:

- Estimulación de la unidad neurovascular por hipoxia tisular local.
- Metabolitos estimuladores de vasodilatación, como adenosina e H⁺ que son liberados durante el metabolismo anaerobio.
- Vasodilatación por estímulo directo de los canales de potasio activados por ATP, influjo suprimido de canales de CA²⁺, alteración de la actividad de la ATPasa de CA²⁺ del retículo sarcoplásmico, incremento en la actividad del GMPc de las arterias cerebrales.

pCO₂

Es un importante regulador del flujo sanguíneo cerebral. La vasodilatación ocurre en condi-

ciones hipercápnicas y la vasoconstricción en hipocápnicas. Los valores elevados de pCO₂ provocan en las arterias cerebrales de gran calibre un aumento del flujo de aproximadamente 3 al 6% en el flujo por cada mmHg de CO₂, una disminución del 1-3% con reducción de los valores de CO₂. Se cree que los efectos en la vasculatura cerebral se deben a los cambios en el pH extracelular y no solo de la pCO₂. La vasodilatación ácida inducida por el pH se atenúa en alrededor del 60% por los bloqueadores de los canales de K⁺ activados por calcio (BKCa) de gran conductividad y los receptores de rianodina de manera no aditiva. Al parecer, la dilatación de las arteriolas cerebrales puede ser desencadenada por disminución en el pH extracelular a través de la estimulación de los canales BKCa, probable producto del aumento en el chispazo de Ca²⁺ como consecuencia de su incremento en las concentraciones del Ca²⁺ en el interior del retículo sarcoplásmico, que resulta posterior al bloqueo del canal de rianodina dependiente de H⁺.¹

Adenosina

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

Enfermedades crónico-degenerativas

Diabetes mellitus. Entre los diferentes factores hormonales, enzimáticos, del sistema nervioso autónomo y ambientales que participan y alteran a la vasorreactividad cerebral, también hay diferentes enfermedades con afectación directa al endotelio vascular que se va dando durante

su evolución crónica. Un ejemplo claro es la diabetes mellitus. En un estudio efectuado en un paciente con diabetes mellitus tipo 2, en el que se midió la vasorreactividad con ecografía Doppler transcraneal y resonancia magnética después de un seguimiento de dos años, se encontró disminución en la vasorregulación cerebral que, además, se relacionó con alteraciones cognitivas.²

Hipertensión arterial sistémica. Otra de las enfermedades crónico-degenerativas que durante su evolución tienen un efecto nocivo en el endotelio y el músculo liso vascular es la hipertensión arterial. Un estudio realizado con pacientes con esta enfermedad, en el que se midió la vasorreactividad cerebral con ecografía Doppler transcraneal, encontró que en el grupo de la enfermedad crónica había alteraciones en la vasorregulación que se asociaban con algunas alteraciones cognitivas, no así de memoria o de concentración.³

COVID-19

El 11 de marzo de 2020 la infección por SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2) fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud. Hasta el mes de marzo de 2022 había registrados 480 millones de casos confirmados y 6.12 millones de muertes en todo el mundo. En México, en ese mismo periodo, se contabilizaron 5.65 millones de casos y 323 mil muertes, específicamente en la Ciudad de México 1.38 millones de casos confirmados y 42,581 muertes, según datos de la Organización Mundial de la Salud.⁴

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

El SARS-CoV-2 cuenta con un diámetro de 60 a 140 nm y salientes de 9-12 nm que le otorgan la apariencia de corona. Se tiene la alta sospecha de que el reservorio natural del virus son los murciélagos, pero tuvo la capacidad de infectar a los humanos gracias a un huésped intermedio, probablemente el pangolín.

Al principio se afecta el epitelio nasal y bronquial, posteriormente los neumocitos; esto por la proteína S del virus que se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que promueve la entrada del virus a la célula huésped. Se ha demostrado que la proteína S desencadena el daño al endotelio a través de la formación de especies de oxígeno reactivo mitocondrial y el cambio glucolítico, por lo que la función de la mitocondria es inhibida, así como también la actividad de la sintetasa de óxido nítrico endotelial, con efectos nocivos cardio y cerebrovasculares.

Semejante a la infección por influenza y otras infecciones respiratorias, el SARS-CoV-2 infecta y destruye linfocitos T. Cuando la replicación viral aumenta en estadios ulteriores, el endotelio vascular pulmonar también se afecta y da lugar a la respuesta inflamatoria y el reclutamiento de monocitos y neutrófilos. Como consecuencia se originan infiltrados inflamatorios mononucleares en el intersticio y edema que, en los estudios de imagen, como la TAC, se manifiestan con lesiones en vidrio deslustrado. Posteriormente hay ocupación alveolar con formación de membrana hialina, que lleva a un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Hay disfunción en el intercambio gaseoso a nivel alvéolo-arterial, así como alteración en la difusión de oxígeno. En etapas más avanzadas se produce un consumo de factores de la coagulación que lleva a una activación fulminante de la coagulación. El endotelio afectado y el tejido pulmonar inflamado pueden conducir a la formación de microtrombos, complicaciones, como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones



trombóticas arteriales, como infarto agudo de miocardio, isquemia en las extremidades e, incluso, eventos cerebrovasculares isquémicos.^{5,6}

El cuadro clínico de COVID-19 es similar al del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, cuya génesis es el síndrome de liberación de citocinas y la linfocitosis hematofagocítica secundaria. Después de un periodo de incubación de 2 a 14 días pueden sobrevenir los síntomas, que van desde fiebre, tos, astenia, cefalea y disnea, hasta los graves, como neumonía, afección cardíaca e insuficiencia multiorgánica. Las comorbilidades asociadas con un curso de la enfermedad más grave y peor pronóstico son: obesidad, edad avanzada, diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares. El primer sistema afectado es el respiratorio, pero puede dañar otros órganos y sistemas, como el sistema nervioso central.⁷

COVID-19 y sistema nervioso central

Se sospecha que las diversas complicaciones de COVID-19, como la tormenta de citocinas, hipoxia, entre otras, tienen repercusiones en el sistema nervioso central. Se han usado biomarcadores para determinar el daño al tejido encefálico en los que se encontró que la proteína de cadena ligera de neurofilamento causa una lesión neuronal intraxonal y la proteína ácida fibrilar glial un daño a los astrocitos que aumenta sus concentraciones plasmáticas posterior a la infección por SARS-CoV-2. Lo anterior sin demostrar que haya un daño directo por parte del virus hacia el tejido encefálico o la vasculatura.⁸

En el estudio neurológico de la autopsia de pacientes fallecidos por la COVID-19 se encontraron cambios hipóxicos-isquémicos en todos los cerebros, con afección global y local. Además, el examen de PCR reveló concentraciones muy bajas del ARN viral, pero presentes en todos los cerebros examinados. Estas concentraciones

bajas de ARN detectable sugieren una muy baja probabilidad de daño directo a las estructuras encefálicas, lo que significa que la mayor parte de las complicaciones neurológicas pueden ser consecuencia de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección por SARS-CoV-2 y la contribución de hipoxia-isquemia.⁹

También se observaron alteraciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19 que fallecieron: mialgias, cefalea y disminución del gusto. En estudios retrospectivos de las historias clínicas integradas por neurólogos se observó alteración del estado neurológico caracterizado por confusión y disminución de la excitación que podrían estar relacionadas con la sedación para la ventilación mecánica. La TAC de cráneo sin contraste solo reveló cambios agudos. Puesto que se trata de reportes de pacientes fallecidos hacen falta protocolos en pacientes supervivientes a la infección que orienten a un mejor conocimiento de las complicaciones neurológicas.¹⁰

Referente a los estudios de imagen, hay series de casos de pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos con alteración del estado neurológico, en los que se hizo resonancia magnética con hallazgos agudos, como anomalía en la intensidad de la señal de la sustancia blanca profunda y subcortical que se acompañaba en las imágenes de recuperación de la inversión atenuada por líquido, junto con restricción de la difusión cortical, infarto agudo en el territorio de la arteria cerebral media derecha y realce leptomeníngeo. Los principales diagnósticos diferenciales que deben descartarse por hallazgos similares en resonancia magnética son la encefalitis infecciosa o autoinmunitaria, las convulsiones, la hipoglucemia y la hipoxia. En algunos pacientes se analizó el líquido cefalorraquídeo y se encontró elevación en las concentraciones de proteínas, aun en pacientes con hallazgos negativos en la resonancia magnética.¹¹

También se ha relacionado la infección por SARS-CoV-2 con microhemorragias parenquimatosas de predominio en la sustancia blanca yuxtacortical o en cuerpo calloso. Estas últimas lesiones estaban relacionadas con una enfermedad severa, aumento en la mortalidad y mayor cantidad y gravedad de las secuelas de los pacientes supervivientes al padecimiento.^{12,13} Esto se debe al estado proinflamatorio en pacientes con COVID-19 grave, que se relaciona con trombofilia, causa de los eventos cerebrovasculares.¹⁴ En un estudio efectuado en pacientes fallecidos por COVID-19, los resultados de los análisis neuropatológicos revelaron cambios hipóxicos-isquémicos, globales y focales; infartos grandes y pequeños, que en su mayor parte parecían ser hemorrágicos, y activación microglial que se acompañaba de neuronofagia, más marcado en el tronco encefálico. Estas lesiones parecen ser secundarias a la elevación de enzimas proinflamatorias durante la tormenta de citocinas, debido a que a estos mismos pacientes se les realizó PCR cuantitativa con transcriptasa inversa para la detección de ARN viral en tejido cerebral, pero no se detectó, lo que sugiere o descarta un daño directo por parte del SARS-CoV-2.⁹ La incidencia del evento cerebrovascular pareció ser poco frecuente en los pacientes hospitalizados con un 0.4 al 2.7% y la hemorragia intracraneal entre un 0.2 y 0.9%.¹⁵

Otra manifestación neurológica documentada es el síndrome de Guillain-Barré como efecto secundario de COVID-19, pero con aparición de forma paralela a la infección al SARS-CoV-2, aunque por la temporalidad de las manifestaciones clínicas y paraclínicas, parece ser la infección viral la responsable de tal enfermedad inmunitaria. Otros casos reportan intervalos más prolongados entre el inicio de la COVID-19 y la debilidad muscular.¹⁶

Síndrome pos-COVID-19

La guía NICE define al síndrome pos-COVID-19 como la persistencia de signos y síntomas que

aparecen durante y después de la infección por SARS-CoV-2 (para su diagnóstico no es necesario el antecedente de COVID-19 confirmado por PCR) y que permanecen más allá de 12 semanas sin alguna otra enfermedad subyacente que los explique.¹⁷

El síndrome pos-COVID-19 se ha reportado en pacientes con el antecedente de COVID-19 leve y grave, pero la proporción de pacientes con este síndrome aumenta en los que fueron hospitalizados y se incrementa aún más en pacientes ingresados a cuidados intensivos. Algunos estudios, como el CONVERSCAN y el COMEBAC, en los que se dio seguimiento hasta 4 meses, y otro efectuado en Wuhan, China, de 6 meses de seguimiento, encontraron persistencia de los síntomas, los más comunes fueron fatiga, disgeusia, anosmia y alteraciones cognitivas.¹⁸

Entre los factores de riesgo del síndrome pos-COVID-19 que se han identificado son la mayor gravedad de la infección, el antecedente de apoyo mecánico ventilatorio, ser mayor de 50 años de edad, predominio en el sexo femenino, padecer enfermedades crónico-degenerativas, como diabetes mellitus, hipertensión, cáncer, inmunosupresión, y padecimientos pulmonares previos. Definitivamente la etiopatogenia del síndrome pos-COVID-19 es multifactorial debido a los diversos sistemas afectados (como el pulmonar, nervioso central, cardiaco, renal y hematológico), a los procesos inflamatorios residuales manifestados como vasculitis, también al agravamiento de enfermedades previas a la infección, secuelas propias del internamiento en cuidados intensivos, además de afecciones psiquiátricas, como estrés postraumático por lo vivido en las áreas COVID-19.¹⁷

Los síntomas pueden afectar cualquier sistema:

- Síntomas respiratorios (tos, disnea, síntomas cardiovasculares, dolor torácico, opresión, palpitación).



- Síntomas neurológicos (cefalea, mareo, acúfenos, pérdida del gusto y olfato, trastornos del sueño, parestesias, dolores musculares).
- Síntomas cognitivos (niebla mental, alteraciones de memoria y de concentración).
- Síntomas psiquiátricos (ansiedad, depresión).
- Síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, diarrea, anorexia).
- Síntomas sistémicos: (fatiga, fiebre, dolor, mialgias, artralgias, otalgia, odinofagia).

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

El Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*) del Reino Unido reconoce tres estadios: COVID-19 agudo (signos y síntomas con duración de 4 semanas), COVID-19 sintomática en curso (signos y síntomas con duración entre 4 y 12 semanas) y síndrome pos-COVID-19.¹⁷

Técnica de medición de la vasorreactividad cerebral

Doppler transcraneal (TDC). Validado en la medición de la vasorreactividad. Esta técnica es barata e inocua y puede utilizarse para medir la velocidad del flujo en las arterias basales del cerebro y así evaluar cambios relativos en el flujo, diagnosticar estenosis vascular focal o detectar señales embólicas dentro de estas arterias.

El Doppler transcraneal también puede utilizarse para evaluar la salud fisiológica de un territorio vascular particular y medir las respuestas del flujo sanguíneo a los cambios en la presión arterial (autorregulación cerebral), cambios en el CO₂ espiratorio final (vasorreactividad cerebral), o activación cognitiva y motora (acoplamiento neurovascular o hiperemia funcional) que son los cambios fisiológicos tratados en este protocolo de estudio.

Además, es útil en la evaluación de otras enfermedades, como el accidente cerebrovascular isquémico agudo, vasoespasmo, hemorragia subaracnoidea, enfermedad de células falciformes, así como la muerte cerebral.

El examen Doppler transcraneal se hace utilizando una sonda de ultrasonido de frecuencia de 2 MHz.

La insonación de las arterias cerebrales solo es posible a través de regiones más delgadas del cráneo, denominadas ventanas acústicas, de las que hay cuatro principales: ventana transtemporal, transorbital, submandibular y suboccipital.

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

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

1. Dirección relativa de la sonda dentro de una ventana acústica específica.
2. Dirección del flujo sanguíneo en relación con la sonda.
3. Profundidad de la insonación.
4. En casos difíciles cuando no es posible diferenciar la circulación anterior de la posterior, puede usarse la respuesta del flujo sanguíneo a la compresión o vibración carotídea.¹⁸

En un ensayo se hizo un estudio con Doppler color transcraneal en pacientes con el antecedente de COVID-19 leve, después de 60 días de la infección. Se descartaron padecimientos que pudieran alterar la vasorreactividad cerebral durante ese periodo, posterior a la infección. Los resultados arrojaron diferencias significativas en comparación con el grupo control sin COVID-19; se encontró disminución en la vasorreactividad cerebral en reposo y tras la prueba de apnea voluntaria de los pacientes con antecedente de COVID-19.¹⁹

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de casos y controles, analítico, transversal, descriptivo, retrospectivo, observacional. Se elaboró una agenda telefónica con la información personal recabada de notas de trabajo social del expediente clínico digital de pacientes con el antecedente de haber sido ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital General Tláhuac de septiembre a diciembre de 2020, con prueba positiva a COVID-19 por PCR, inmunológica o rápida.

Posteriormente se les contactó por vía telefónica en un periodo de 6 meses para aplicar la

encuesta con los principales signos y síntomas encontrados en el síndrome pos-COVID-19 (dos o más síntomas) y con una duración mínima de 12 semanas después de la infección aguda. Los sujetos que cumplieron con el perfil con base en la encuesta y con los criterios de inclusión fueron citados al servicio de Medicina Interna del Hospital General Tláhuac, se obtuvieron 20 casos y 42 controles.

Después de obtener el consentimiento informado y firmado se les practicó una ecografía Doppler transcraneal con ultrasonido modelo E2 Expert SonoScape con sonda sectorial de 2-4 Hz, usando solo ventana temporal, sin predominio de lado (izquierdo o derecho) para registrar las velocidades de flujo de la arteria cerebral media antes y 10 segundos después de una apnea voluntaria de 30 segundos de duración. Las mediciones registradas de cada paciente fueron: la velocidad sistólica basal y máxima, la velocidad diastólica basal y máxima, la velocidad media, el índice de resistencia, el índice de pulsatilidad en la arteria cerebral media usando el lado (derecho o izquierdo) de forma indistinta. Las mediciones se tomaron en reposo y las velocidades máximas a los 10 segundos del periodo de apnea. También se midió la cantidad de tiempo que cada paciente mantuvo la apnea y se calculó el índice de contención de la respiración. El estudio lo practicó un neurólogo con tres años de experiencia en esta técnica de imagen, en una habitación tranquila, sin fuentes de luz o sonidos intensos, la posición que adoptó el paciente durante todo el estudio fue el decúbito dorsal. Los controles se constituyeron de pacientes del servicio de Medicina Interna, Cirugía General y Traumatología con algunas enfermedades crónico-degenerativas.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se resumieron como media \pm DE, mientras que las variables cualitativas mediante número y porcentaje. El análisis de



normalidad se hizo mediante prueba de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se compararon con χ^2 y las numéricas con prueba t. Se consideró diferencia estadística si el valor de p era menor de 0.05. Se utilizó el programa estadístico PRISMA v.9 y SPSS IBM v.23.

RESULTADOS

La población de estudio estuvo constituida por 62 pacientes con media de edad de 42 años; casi la mitad no mostró comorbilidades, mientras que la otra mitad tuvo alta prevalencia de la combinación de diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica. Posteriormente se conformaron dos grupos: con síndrome pos-COVID-19 (n = 20) y el grupo control sin síndrome pos-COVID-19 (n = 42), con una media de edad mayor en el primer grupo. **Cuadro 1**

Inicialmente se evaluaron distintos parámetros de vasorreactividad cerebral en una fase basal y en una fase posapnea, para evidenciar cambios vasoadaptativos. Se observó menor velocidad sistólica y diastólica en el grupo con síndrome pos-COVID-19, tanto en fase basal como en fase posapnea (**Cuadro 2**). Además, se cuantificó el porcentaje de cambio de vasorreactividad (**Cuadro 3**), donde también se evidenció la menor

vasorreactividad sistólica y diastólica en los pacientes con síndrome pos-COVID-19. Estos cambios se corroboraron mediante la diferencia con el índice de contención de la respiración.

Por último, se observó que el síndrome pos-COVID-19 se asoció con menor velocidad sistólica y media (OR 19 y 9, respectivamente, $p < 0.05$) [**Cuadro 4**], en la fase basal y posapnea. Este efecto fue independiente de la edad, sexo y comorbilidades de acuerdo con el análisis multivariable.

DISCUSIÓN

El principal hallazgo de este estudio fue que el síndrome pos-COVID-19 se asoció con menor capacidad de vasorreactividad cerebral.

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

Posteriormente, se evidenció la asociación entre el síndrome pos-COVID-19 y menores velocidades sistólica y diastólica en fase basal y en

Cuadro 1. Características de la población

Variable	Todos n = 62	Síndrome pos- COVID-19 n = 20	Controles n = 42	Valor p
Sexo				
Masculino	33	10	23	0.46
Femenino	29	10	19	
Edad	41.8 ± 13.92	49.8 ± 10.53	37.98 ± 13.82	0.0013
Comorbilidades				
Hipertensión arterial sistémica	9 (14.5)	3 (15)	6 (14.2)	0.99
Diabetes mellitus 2	6 (9.6)	2 (10)	4 (9.5)	
Hipertensión arterial sistémica más diabetes mellitus 2	12 (19.4)	4 (20)	8 (19.1)	
Ninguna	35 (56.5)	11 (55)	24 (57.2)	

Las variables categóricas se compararon con χ^2 y las numéricas con prueba t.

Cuadro 2. Parámetros de vasorreactividad cerebral y síndrome pos-COVID-19

Variable	Todos	Síndrome pos-COVID-19	Controles	Valor p
Preapnea				
Velocidad sistólica	71.1 ± 18.5	59.8 ± 12.4	76.4 ± 18.6	0.0003
Velocidad diastólica	29.5 ± 8.9	25.9 ± 8.0	31.2 ± 8.9	0.026
Índice de resistencia	0.58 ± 0.07	0.56 ± 0.09	0.59 ± 0.053	0.2235
Índice de pulsatilidad	0.97 ± 0.18	0.94 ± 0.24	0.98 ± 0.14	0.3524
Posapnea				
Velocidad sistólica	84.2 ± 26.7	64.1 ± 21.6	93.8 ± 23.4	< 0.0001
Velocidad diastólica	39.7 ± 16.0	25.8 ± 15.1	44.5 ± 14.3	0.0005
Índice de resistencia	0.54 ± 0.08	0.54 ± 0.10	0.53 ± 07	0.5613
Índice de pulsatilidad	0.85 ± 0.21	0.88 ± 0.25	0.83 ± 0.19	0.4501

Las variables numéricas se compararon mediante prueba t.

Cuadro 3. Delta de vasorreactividad cerebral y síndrome pos-COVID-19

Variable	Todos	Síndrome pos-COVID-19	Controles	Valor p
Delta				
Velocidad sistólica	11.95 ± 18.9	0.75 ± 23.89	17.3 ± 13.4	0.0005
Velocidad diastólica	18.3 ± 28.4	0.33 ± 40.1	27.0 ± 14.8	0.0003
Índice de resistencia	-12.23 ± 23.95	-9.13 ± 33.07	-13.71 ± 18.43	0.4858
Índice de pulsatilidad	-21.37 ± 39.69	-17.76 ± 54.30	-23.09 ± 31.11	0.6246
Índice de contención de la respiración	-0.55 ± 0.76	-0.04 ± 0.99	-0.80 ± 0.46	0.0001

Cuadro 4. Vasorreactividad cerebral y síndrome pos-COVID-19

Variable	Todos Núm. (%)	Síndrome pos-COVID-19 Núm. (%)	Controles Núm. (%)	χ ²	Odds ratio	Valor p
Preapnea						
Velocidad sistólica < P50	40 (66.6)	19 (95)	21 (50)	0.001	19 (2.32-155.1)	0.0003
Velocidad diastólica < P50	36 (60)	14 (70)	22 (52.3)	0.16	2.56 (0.82-7.9)	0.08
Velocidad media < 50	39 (65)	18 (90)	21 (50)	0.005	9 (1.85-43.74)	0.0056
Índice de resistencia > P50	33 (55)	12 (60)	21 (50)	0.19	0.44 (0.15-1.24)	0.095
Índice de pulsatilidad < 50	33 (55)	12 (60)	21 (50)	0.63	1.5 (0.5-4.41)	0.32
Posapnea						
Velocidad sistólica < 50	39 (65)	18 (90)	21 (50)	0.005	9 (1.8-43.7)	0.001
Velocidad diastólica < 50	39 (65)	18 (90)	21 (50)	0.005	9 (1.8-43.7)	0.001
Velocidad media < 50	39 (65)	18 (90)	21 (50)	0.005	9 (1.8-43.7)	0.001
Índice de resistencia < 50	27 (45)	6 (30)	21 (50)	0.22	0.42 (0.1-1.32)	0.11
Índice de pulsatilidad < 50	29 (48.33)	8 (40)	21 (50)	0.65	0.66 (0.22-1.96)	0.32
Delta						
Velocidad sistólica < 50	35 (58.33)	14 (70)	21 (50)	0.22	2.3 (0.74-7.23)	0.11
Velocidad diastólica < 50	35 (58.33)	14 (70)	21 (50)	0.22	2.3 (0.74-7.23)	0.11
Velocidad media < 50	35 (58.33)	14 (70)	21 (50)	0.22	2.3 (0.74-7.23)	0.11
Índice de resistencia > 50	29 (48.33)	8 (40)	21 (50)	0.63	0.66 (0.22-1.9)	0.32
Índice de pulsatilidad > 50	29 (48.33)	8 (40)	21 (50)	0.63	0.66 (0.22-1.9)	0.63
Índice de contención de la respiración > 50	25 (41.66)	4 (20)	21 (50)	0.048	0.25 (0.07-0.87)	0.02



fase posapnea, y un porcentaje de cambio de vasorreactividad, lo que sugiere que el síndrome pos-COVID-19 afecta no solamente la velocidad sistólica y diastólica basal, sino la capacidad de adaptación vasoactiva ante un estímulo ejercido por las concentraciones de CO_2 durante la apnea voluntaria. Estas alteraciones implican, en los pacientes con síndrome pos-COVID-19, un aumento en la probabilidad de padecer eventos cerebrovasculares de tipo isquémico, alteraciones neurocognitivas, así como distintas manifestaciones de cefalea crónica, debido a que la alteración en la vasorreactividad cerebral está implicada en la génesis de estas enfermedades. Estos resultados concuerdan con estudios previos en los que se encontraron alteraciones en la vasorreactividad cerebral 60 días después de la infección por SARS-CoV-2.

Una vasorreactividad cerebral con buen funcionamiento envuelve un entramado de numerosos mecanismos fisiológicos coordinados en el endotelio y el músculo liso, con múltiples receptores que censan desde un punto molecular diferentes cambios químicos, mecánicos, de potencial de acción, ejercidos por diferentes estímulos que requieren la adaptación de la vasculatura cerebral. Entre esos estímulos están los cambios en las concentraciones de CO_2 y la hipoxia, que pueden desencadenar cambios en el pH y en el mismo ciclo de Krebs. Todas estas funciones y procesos fisiológicos son alterados y dañados durante la infección aguda por SARS-CoV-2, que afecta la microcirculación, precisamente el endotelio y el músculo liso durante el síndrome de liberación de citocinas, la linfocitosis hematofagocítica secundaria y alteraciones en la coagulación que conducen a un estado protrombótico. Estas alteraciones se manifiestan como síntomas neurológicos inespecíficos, psiquiátricos y cardiorrespiratorios durante la infección aguda, pero este daño en la microvasculatura permanece por periodos prolongados (más de 12 semanas), incluso agregándose nuevos síntomas inespecíficos, lo que conforma el síndrome pos-COVID-19.¹⁵⁻¹⁹

El efecto del síndrome pos-COVID-19 en la vasorreactividad cerebral es relevante, debido a que puede elevar desde 9 hasta 19 veces el riesgo de disminución en los flujos cerebrales, basal y posterior a la exposición de algún estrés que amerite la adaptación vascular cerebral, y este efecto es independiente de otros factores de confusión, como la edad, el sexo y comorbilidades.^{20,21} En nuestro conocimiento, éste es el primer estudio que estima el riesgo asociado, lo que ayuda a evaluar con mayor precisión el efecto del síndrome pos-COVID-19 en la vasorreactividad cerebral.

Los resultados de este estudio deben interpretarse cuidadosamente debido a las siguientes limitaciones: muestra pequeña, diferencia de edad entre grupo de casos y controles, el estudio de imagen usado para la medición de la vasorreactividad, a pesar de estar validado, es dependiente del operador. Entre las fortalezas del estudio está la comparación de dos grupos en los que se integraron muestras de pacientes con comorbilidades (diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica) como se encontraría en la población general, enfermedades crónico-degenerativas que por sí solas causan afectación en la vasorreactividad cerebral, pero aun así se encontró mayor disminución en el flujo cerebral en los pacientes con síndrome pos-COVID-19 y comorbilidad.

CONCLUSIONES

El síndrome pos-COVID-19 se asoció con menor vasorreactividad cerebral independientemente del sexo, la edad y comorbilidades. Debido a las características de los pacientes con síndrome pos-COVID-19, la infección aguda ocurrió con un mínimo de 2 años y aún permanecen con síntomas característicos del síndrome, lo que, junto con los hallazgos del estudio, sugiere que el daño al endotelio y al músculo liso de la microcirculación cerebral aún existe o incluso es permanente, lo que convierte al síndrome pos-COVID-19 en

un factor de riesgo de evento cerebrovascular, demencia y otras alteraciones neurocognitivas.

REFERENCIAS

1. Gao Y. *Biology of vascular smooth muscle: vasoconstriction and dilatation*. 1st ed. Beijing: Springer; 2017.
2. Chung CC, Pimentel D, Jordan A, Hao Y, et al. Inflammation-associated declines in cerebral vasoreactivity and cognition in type 2 diabetes. *Neurology* 2015; 85: 450-458. doi: 10.1212/WNL.0000000000001820.
3. Hajjar I, Marmorelis V, Shin D, Chui H. Assessment of cerebrovascular reactivity during resting state breathing and its correlation with cognitive function in hypertension. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38: 10-6. doi: 10.1159/000365349.
4. Attaway A, Scheraga R, Bhimraj A, Biehl M, et al. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ* 2021; 372: 436. doi: 10.1136/bmj.n436.
5. Joost Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA* 2020; 324: 782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
6. Lei Y, Zhang J, Schiavon C, He M, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE 2. *Circ Res* 2021; 128 (9): 1323-1326. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318902>.
7. Cuevas-García C. ACVLBR. The neurology of COVID-19. *Rev Alerg Méx* 2020; 67: 4. DOI: 10.29262/ram.v67i4.828.
8. Kanberg N, Ashton N, Andersson L, Yilmaz A, et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology* 2020; 95: e1754-e1759. doi: 10.1212/WNL.00000000000010111.
9. Thakur K, Happy E, Glendinning M, Al-Dalahmah I, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain* 2021; 144: 2696-2708. doi: 10.1093/brain/awab148.
10. Solomon IH, Normandin E, Bhattacharyya S, Mukerji S, et al. Neuropathological features of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 989-992. doi: 10.1056/NEJMc2019373.
11. Kandemirli SG, Dogan L, Sarikaya ST, Kara S, et al. Findings in patients in the intensive care unit with COVID-19 infection. *Radiology* 2020; 297 (1): E232-E235. doi: 10.1148/radiol.2020201697. 2020; 297(E232-E235).
12. Radmanesh A, Derman A, Lui Y, Raz E, et al. COVID-19-associated diffuse leukoencephalopathy and microhemorrhages. *Radiology* 2020; 297: E223-E227. doi: 10.1148/radiol.2020202040.
13. Agarwal S, Jain R, Dogra S, Krieger P, et al. Cerebral microbleeds and leukoencephalopathy in critically ill patients with COVID-19. *Stroke*. 2020 ; 51: 2649-2655. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030940.
14. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1559-1561. doi: 10.1111/jth.14849.
15. Ling M, Jin H, Wang M, Hu Y, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
16. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence. *Lancet Neurol* 2020; 19: 383-384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5.
17. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021; 72: 384-396. doi: 10.33588/rn.7211.2021230.
18. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol* 2012; 32: 411-20. doi: 10.1055/s-0032-1331812.
19. Marcic M, Marcic L, Marcic B, Capkun V, et al. Cerebral vasoreactivity evaluated by transcranial color doppler and breath-holding test in patients after SARS-CoV-2 infection. *J Pers Med* 2021; 11: 379. doi: 10.3390/jpm11050379.