



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**TÍTULO
MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y MORTALIDAD EN COVID-19**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

PRESENTA:

DR. FELIPE DE JESUS ROSALES DUEÑAS

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. ALEJANDRA ALBARRÁN SÁNCHEZ

CO-TUTORES:

DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA

DRA. ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO



CIUDAD DE MÉXICO FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

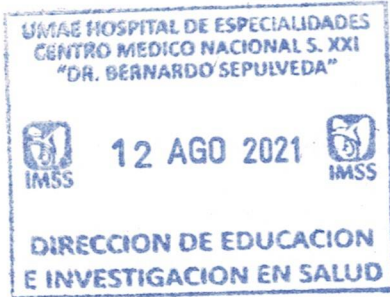
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

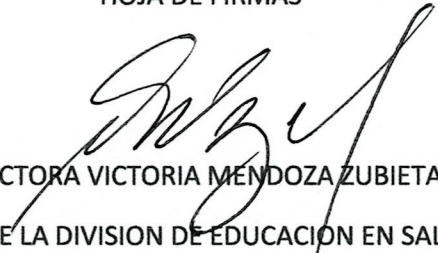
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y MORTALIDAD EN COVID-19


HOJA DE FIRMAS




DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DOCTOR JUAN CARLOS ANDA GARAY
JEFE DE SERVICIO Y PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DOCTORA ALEJANDRA ALBÁRRAN SANCHEZ
TUTOR PRINCIPAL DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DOCTORA MAURA ESTELA NOYOLA GARCIA
CO-TUTOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y MORTALIDAD EN COVID-19

HOJA DE FIRMAS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Alejandra', written in a cursive style.

DOCTORA ALEJANDRA CALDERON VALLEJO

CO-TUTOR DE TESIS

JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 034**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082**

FECHA **Jueves, 25 de marzo de 2021**

M.C. ALEJANDRA ALBARRAN SANCHEZ

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Manifestaciones neurológicas y mortalidad en COVID-19** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2021-3601-034

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ÍNDICE

	TEMA	PÁGINA
I	Resumen	1
II	Marco teórico	4
III	Planteamiento del problema	7
IV	Justificación	7
V	Pregunta de investigación	7
VI	Objetivos	8
VII	Material y métodos	8
VIII	Diseño del estudio	8
IX	Análisis estadístico	8
X	Criterios de selección	9
XI	Definición de variables	9
XII	Consideraciones éticas	29
XIII	Resultados	31
XIV	Discusión	36
XV	Conclusión	40
XVI	Bibliografía	41
XVII	Anexos	45

I. RESUMEN

Se conocen algunos factores que incrementan el riesgo de complicaciones por COVID-19 como son las manifestaciones neurológicas, las cuales se han asociado en algunas series a mayor mortalidad. Por ejemplo, la enfermedad cerebral vascular (EVC) aumenta el riesgo de muerte por COVID-19 (RR 2.28 [1.92-2.96], $P < 0.001$; I2 0%), así como la severidad de la enfermedad (RR 1.88 [1.00-3.51], $p = 0.05$; I2 87%) (25). Dichas manifestaciones clínicas son variables y es necesario conocer su impacto en la mortalidad en casos graves.

Objetivo: Determinar la frecuencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo y comparar las manifestaciones neurológicas entre pacientes hospitalizados con COVID-19 severo que sobrevivieron y los que fallecieron por esta causa.

Material y métodos. Estudio transversal analítico de expedientes de población hospitalizada por COVID-19 con prueba PCR para SARS Cov2 positiva, en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI, de marzo a agosto del 2020.

Resultados: Se analizaron 183 casos, de los cuales 71% fueron hombres y 29% mujeres. La mediana de edad fue de 55 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron Hipertensión arterial sistémica (48.4%), diabetes mellitus tipo 2 (37.9%), dislipidemia (9.4%), cardiopatía isquémica (7.5%), antecedente de enfermedad cerebral vascular (7.5%). Los síntomas neurológicos encontrados fueron cefalea (31.1%), anosmia (11%) y disgeusia (3.3%). Las manifestaciones neurológicas más comunes fueron la enfermedad vascular cerebral (6.5%), exacerbación de miastenia gravis (3.3%), encefalopatía (2.7%), síndrome encefálico (1.6%), ruptura de aneurisma (0.5%), síndrome Guillain barre (0.5%), hidrocefalia (0.5%) y evento epiléptico convulsivo (0.5%). La mortalidad fue mayor entre los pacientes que presentaron enfermedad vascular cerebral (58.3% vs 51.5%) pero sin significancia estadística ($p = 0.554$).

Conclusión: Los síntomas neurológicos más frecuentes en pacientes con COVID-19 fueron cefalea, anosmia y disgeusia. La manifestación neurológica más frecuente fue el EVC isquémico, que se presentó en pacientes con COVID-19 severo de mayor edad y con antecedente de enfermedad cardiovascular. No hubo diferencia en la mortalidad entre los pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas y los que no.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD NO. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	ROSALES DUEÑAS FELIPE DE JESUS 5544531399 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA MEDICINA INTERNA 302065321 jacotey84@hotmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL	DRA. ALEJANDRA ALBARRÁN SÁNCHEZ ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA MAESTRA EN CIENCIAS MEDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI TELÉFONO: 56276900 EXT. 21909 E-MAIL: albarranalejandra@gmail.com
CO-TUTORES	DRA. MAURA ESTELA NOYOLA GARCÍA ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA MAESTRA EN CIENCIAS MEDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI TELÉFONO: 56276900 EXT. 21909 E-MAIL: mnoyola.g@gmail.com DRA. ALEJANDRA CALDERÓN VALLEJO ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA MAESTRA EN CIENCIAS JEFE DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES. CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI TELÉFONO: 56276900 E-MAIL: p53_ale@hotmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
TÍTULO No. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO	MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS Y MORTALIDAD EN COVID-19 49 2021 R-2021-3601-034

II. MARCO TEÓRICO

De acuerdo con el reporte situacional de la OMS al 6 de julio de 2020 existen 8,385,440 casos confirmados de coronavirus (COVID-19) a nivel mundial. En México 261,750 casos confirmados y 31,119 defunciones por COVID-19. (1)(2)

El espectro clínico de la infección por SARS-CoV-2 varía desde infección asintomática, enfermedad leve del tracto respiratorio superior y neumonía viral grave como síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA). (3)

La definición de caso severo de neumonía COVID-19 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), incluye a aquellos pacientes con fiebre o sospecha de enfermedad respiratoria y alguno de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria $>30/\text{min}$, distrés respiratorio severo, o saturación de oxígeno medida con oxímetro de pulso (Sat O_2) $\leq 93\%$ al aire ambiente. (4)

Los casos severos se asocian a edad mayor a 65 años (OR 6.06 IC 95% 3.98 -9.22) y género masculino (OR 1.76 IC 95% 1.41 -2.18) $p < 0.00001$. (5)(6)(7) En algunos estudios a la edad de 65 a 70 años presentan una tasa de letalidad entre el 8 y 20 % (8- 10). En México el rango de edad de pacientes afectados es de 20 y 75 años, sin embargo, a diferencia de Europa, se observa una tendencia de mayor letalidad en pacientes de menor edad (1). La presencia de comorbilidades que se asocian a enfermedad grave y mayor índice de mortalidad, son hipertensión arterial sistémica (OR= 2.72, IC 95% 1.60,4,64 $p = 0.0002$) diabetes mellitus (OR= 3.68 IC 95% 2-68,5-03 $p < 0.00001$), enfermedades cardiovasculares (OR= 5.19 IC 95% 3.25, 8.29 $p < 0.00001$), y respiratorias (OR 5.15 IC 95% 2.51, 10.57) $p < 0.00001$. (11)(12). A mayor índice de masa corporal (IMC) es mayor la probabilidad de requerir atención por una Unidad de cuidados intensivos (UCI) (OR 3.6 IC 95% 2.5-5.3) y mayor riesgo de muerte (OR 5.1 IC 95% 2.3-11.1), lo cual podría incrementar la frecuencia de casos severos en México debido a nuestra alta prevalencia de sobrepeso y obesidad. (13)(14)(15)

Bioquímicamente, se han descrito como biomarcadores de mal pronóstico la linfopenia, elevación de deshidrogenasa láctica (DHL) y de aspartato transaminasa (AST), creatinina y/o procalcitonina. Marcadores de inflamación como proteína C reactiva, ferritina y el dímero D elevados son también indicadores de severidad de infección por COVID- 19 (16)(17)(18). Los puntos de corte de estos marcadores varían de acuerdo a la serie y se utilizan para determinar gravedad.

Tabla 1. Biomarcadores de mal pronóstico en COVID-19 en la literatura (3) (7)(11)(13)(19)(20)

Biomarcador de mal pronóstico	Punto de corte	Rangos normales en personas sanas
Dímero D	> 1000 ng/ml	<500 ng/ml <0.5 µg/mL
Proteína C reactiva	> 10 mg/dl	<5 mg/dL
Deshidrogenasa láctica	> 245 U/L	56-194 U/L
Ferritina	> 500 ng/ml	Hombres 12 - 300 ng/mL Mujeres 12-150 ng/mL
AST	>40 U/L	<35 U/L
Procalcitonina	≥0.5 ng/ml	<0.5 ng/mL
Linfocitos	<0.8 10 ³ /µL	1-4 10 ³ /µL
Neutrófilos	>10 10 ³ /µL	2-8 10 ³ /µL
Índice Neutrófilo/linfocito	>3.3	No establecido
Índice Linfocito/PCR	-0.921	No establecido

Índice neutrófilo/ linfocito (INL), Índice linfocito/ proteína C reactiva (ILR): En un metaanálisis que incluyó 6 estudios de China en donde se utilizaron los índices INL y ILR en COVID-19, se observó que el INL aumentó de forma significativa en la forma severa de COVID-19 (media de 2.4, IC95% 0.98 - 3.82), mientras que el ILR disminuyó (media de 0.912, IC95% - 1.275 - 0.550), estos índices reflejan el estado de inflamación y mal pronóstico en los pacientes con COVID-19. (21)

Manifestaciones Neurológicas en la Enfermedad por COVID-19:

Las manifestaciones neurológicas reportadas en una revisión sistemática en 118 pacientes con COVID-19 severo fueron: encefalitis, meningitis, enfermedad vascular cerebral (EVC), anosmia y síndrome de Guillain Barré y se asociaron con alta mortalidad. (22)

Otras manifestaciones en otras series que van desde estudios retrospectivos hasta reportes de casos son: mialgias 25%, cefalea 20%, hiposmia e hipogeusia 59% y 56%, respectivamente. Con poca frecuencia, COVID-19 también puede presentarse con manifestaciones del sistema nervioso central como, encefalopatía, mielitis aguda, manifestaciones nerviosas periféricas y manifestaciones musculares como rabdomiólisis. (23)

En un estudio en Wuhan, China describieron las principales manifestaciones neurológicas en 214 pacientes hospitalizados por COVID-19, 78 (36.4%) pacientes presentaron síntomas relacionados con el sistema nervioso: sistema nervioso central (SNC) (53 [24.8%]), con el sistema nervioso periférico (SNP) (19 [8.9%]) y músculos esqueléticos (23 [10.7%]). En los pacientes con síntomas relacionados con el SNC, los síntomas más frecuentes fueron mareo y cefalea (36 [16,8%] y 28 [13,1%], respectivamente). En los pacientes con síntomas de SNP, los más frecuentes fueron hipogeusia (12 [5,6%]) e hiposmia (11 [5,1%]). Los pacientes con COVID-19 severo presentaron manifestaciones neurológicas más graves (40 [45.5%] vs 38 [30.2%]) como EVC isquémico (5 [5.7%] vs 1 [0.8%]), alteraciones en el estado de conciencia (13 [14.8%])

vs 3 [2.4%]), un paciente presentó hemorragia cerebral [0,8%] y manifestaciones musculares (17 [19.3%] vs 6 [4.8%]). (24)

Las manifestaciones neurológicas se asocian a mayor mortalidad en COVID-19, EVC aumenta riesgo de muerte (RR 2.28 [1.92-2.96], $P < 0.001$; I2 0%) y severidad de la enfermedad (RR 1.88 [1.00-3.51], $p = 0.05$; I2 87%) (25)

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

A pesar de que se han identificado múltiples factores de riesgo para severidad de la enfermedad por COVID-19, tanto demográficos, clínicos y de laboratorio, en los pacientes con múltiples comorbilidades y que se presentan con la variedad de enfermedad más grave, es necesario determinar las diferencias de las manifestaciones clínicas entre los pacientes que fallecen y los que mejoran.

IV. JUSTIFICACIÓN:

La pandemia de COVID-19 representa a nivel mundial un reto para todos los sistemas de salud, debido al alto requerimiento de atención hospitalaria y en Unidades de cuidados intensivos. La presentación clínica de esta enfermedad es variable y multisistémica por lo que se requiere conocer las manifestaciones más frecuentes en nuestra población y su impacto en la mortalidad. Las manifestaciones neurológicas aumentan la severidad y mortalidad por COVID-19, haciendo necesario conocer su prevalencia y asociación con mortalidad en nuestro hospital.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Cuáles son las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo?

VI. OBJETIVOS:

- Determinar la frecuencia de manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo.
- Comparar las manifestaciones neurológicas entre pacientes hospitalizados con COVID-19 severo que sobrevivieron y los que fallecieron por esta causa.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS:

VIII. Diseño del estudio: Estudio transversal analítico.

Universo de estudio: Expedientes de pacientes hospitalizados por COVID-19 severo, confirmado con prueba de reacción polimerasa de cadena con transcriptasa reversa (RT-PCR) para detectar al SARS-CoV2 positiva, entre marzo y agosto del 2020 en el Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

Se registraron datos de expedientes clínicos y los resultados de estudios de laboratorio al ingreso hospitalario que fueron solicitados a criterio de los médicos tratantes.

IX. Análisis estadístico: Los datos registrados se obtuvieron de los registros médicos y de laboratorio durante las primeras 24 horas desde su ingreso. Los datos de los pacientes se registraron en una base de datos para analizarse con el programa SPSS V 23. Se realizaron pruebas de normalidad con Shapiro Wilk y Kolmogorov Smirnov, las variables cualitativas se registraron en frecuencias y porcentajes y las cuantitativas en medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a su distribución. El análisis bivariado se realizó para variables cualitativas con chi cuadrada y prueba de Fisher y para variables cuantitativas con t de Student y Wilcoxon. Se realizó cálculo de OR para variables que presentaron diferencias significativas en el análisis bivariado.

Muestreo No probabilístico de casos consecutivos.

X. Criterios de selección:

Inclusión:

- Edad mayor a 18 años
- Hospitalizados en Área COVID
- Prueba confirmatoria SARS CoV2(RT PCR)
- Estudios de laboratorio: biometría hemática y PCR en las primeras 24 horas del ingreso.

Exclusión:

Ausencia de registros médicos (notas médicas en expediente y estudios de laboratorio)

XI. Variables en estudio:

Variable Independiente: Manifestaciones neurológicas

Variable dependiente: Mortalidad hospitalaria.

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Unidad de variable
Índice Neutrófilo Linfocito	Relación de las células por microlitro	Punto de corte >3.3	Cuantitativa	Cel /microlitro

Muerte	Pérdida de la vida que ocurre cuando se presenta cese de la actividad eléctrica cerebral o el paro cardiaco irreversible.	Fallecimiento del paciente durante los primeros 30 días	Nominal dicotómica	1. Vivo 2. Muerto.
Variables demográficas				
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Número de años vividos, consignada en el expediente	Cuantitativa discreta	Años
Sexo	Características biológicas que definen a los humanos como femenino o masculino.	Sexo consignado en el expediente	Nominal dicotómica	Hombre Mujer.
Índice de masa corporal (IMC)	Medida de asociación entre el peso y talla de un individuo	Relación del peso en kilogramos y talla en metros registrados durante la evaluación inicial.	Cuantitativa continua	Kg/m ²

VARIABLES CONFUSIÓN				
Hipertensión arterial sistémica	Nivel sostenido de presión arterial por encima de 140/90 mmHg.	Presencia o ausencia del padecimiento, consignado en la hoja de datos.	Nominal dicotómica	0: Ausente., 1: Presente.
Diabetes mellitus	Es una condición predefinida por el nivel de hiperglucemia que condiciona riesgo de daño microvascular (retinopatía, nefropatía y neuropatía).	En adultos: glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl, en dos o más ocasiones. Hb1Ac $\geq 6.5\%$.	Cualitativa dicotómica	Si/No
Dislipidemia	Se considera paciente con dislipidemia: Triglicéridos > 150 mg/dl LDL > 100 mg/dl. HDL < 50 mg/dl.	Evidencia por laboratorio de: Triglicéridos > 150 mg/dl LDL > 100 mg/dl. HDL < 50 mg/dl.	Nominal dicotómica.	0. Ausente. 1. Presente.

<p>Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)</p>	<p>Es una enfermedad común, prevenible y tratable, caracterizada por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo debido a anomalías de la vía aérea y alveolar, usualmente causada por exposición significativa a partículas nocivas o gases.</p>	<p>Presencia de una FEV1/FVC <0.70 post-broncodilatador mediante espirometría o Diagnóstico establecido con anterioridad por Médico Internista o Neumólogo</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Si/No</p>
<p>Cáncer</p>	<p>Conjunto de enfermedades relacionadas en las que se observa un proceso descontrolado en la división de las células del cuerpo.</p>	<p>Registro en hoja inicial antecedente de cáncer o estar en tratamiento.</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Si/No</p>

<p>Síndrome de Apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)</p>	<p>Síndrome caracterizado por somnolencia diurna excesiva y apneas/hipopneas nocturna secundarias a la obstrucción del flujo de vías aéreas superiores</p>	<p>Polisomnografía con IAH ≥ 5 con indicación clínica de uso de BPAP a domicilio o empleo previo de CPAP indicado por médico internista o neumólogo.</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>Si/No</p>
<p>Enfermedad Cardiovascular</p>	<p>Son un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, que incluyen: cardiopatía coronaria; enfermedad cerebrovascular; enfermedad vascular periférica; insuficiencia cardíaca;</p>	<p>Se tomarán como enfermedades cardiovasculares: cardiopatía isquémica, coronaria, cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, miocardiopatía cardiopatía reumática, cardiopatía congénita. La información se recabará mediante interrogatorio directo, indirecto y/o expediente clínico.</p>	<p>Nominal categórica</p>	<p>1) Cardiopatía isquémica 2) EVC 3) Enfermedad vascular periférica 4) Miocardiopatía</p>

	cardiopatía reumática; cardiopatía congénita y/o miocardiopatías			5) Cardiopatía reumática 6) Cardiopatía congénita 7) Otras
Tabaquismo	Intoxicación aguda o crónica producida por el consumo abusivo de tabaco. ²⁷	Índice tabáquico Multiplicar número de cigarrillos al día x número de años de fumador / 20 = número de paquetes por año.	Cuantitativa discreta	Número
Síntomas asociados a enfermedad por COVID-19	Se refiere a las manifestaciones subjetivas de la enfermedad por SARS-CoV-2, que será recabada	Los síntomas referidos al interrogatorio directo o indirecto registrado en la hoja de atención inicial del paciente.	Nominal categórica	Si/No

<p>mediante interrogatorio directo, indirecto o tomado del expediente clínico</p> <p>Fiebre</p> <p>Tos seca</p> <p>Disnea</p> <p>Expectoración</p> <p>Odinofagia</p> <p>Diarrea</p> <p>Cefalea</p> <p>Dolor abdominal</p> <p>Dolor torácico</p>	<p>Fiebre: temperatura registrada > 38°C</p> <p>Tos seca, reflejo generado por sensación de cuerpo extraño sin producción de flema o moco.</p> <p>Disnea sensación de ahogo o falta de aire registrada como aumento en el esfuerzo respiratorio.</p> <p>Expectoración, producción de moco posterior a tos que puede tener coloración blanquecina , amarillenta o verde e incluso sanguinolenta.</p> <p>Odinofagia, dolor que se reproduce al deglutir aun con saliva.</p>	
---	--	--

		<p>Diarrea, aumento en la frecuencia de evacuaciones hasta 3 al día.</p> <p>Dolor abdominal, tipo cólico o urente en distribución abdominal que puede ser localizado o generalizado.</p> <p>Dolor torácico, dolor que emite de la caja torácica que puede ser localizado, difuso que puede ser al tacto o reproducirse tras movimientos respiratorios o de inicio abrupto sin identificar exacerbarte sin atenuantes.</p>		
<p>Manifestaciones Neurológicas asociadas a COVID-19</p>	<p>Se refiere a las manifestaciones asociadas de la enfermedad por SARS-CoV-2 debido</p>	<p>Los síntomas referidos al interrogatorio directo o indirecto registrado en la hoja de atención inicial del paciente. O extraídos</p>	<p>Nominal dicotómica.</p>	<p>0. Ausente. 1. Presente.</p>

	<p>a la invasión del virus en células de sistema nervioso , que serán recabadas mediante interrogatorio directo, indirecto o a través de la revisión del expediente clínico y sistemas de imagenología (TAC y RMN)</p>	<p>del sistema de imagenología.</p> <p>Manifestaciones del sistema nervioso central:</p> <p>Cefalea: sensación dolorosa en cualquier parte del cráneo, que va desde un dolor leve a un dolor intenso y puede ser localizado o generalizado.</p> <p>Alteraciones del estado de alerta: se refiere a padecimientos donde el estado de despierto está comprometido, se clasifica en diferentes grados:</p> <p>Letargia: consiste en un compromiso incompleto de conocimiento y vigilia, el paciente está desorientado y</p>	
--	--	---	--

somnoliento pero se mantiene despierto.

Obnubilación: Es un estado de depresión completa del estado de vigilia, el paciente puede ser despertado por estímulos leves.

Estupor: El paciente se mantiene dormido y es capaz de despertar solamente a través de estímulos intensos, generalmente dolorosos.

Coma: Constituye la depresión completa de la vigilia del cual el paciente no puede ser despertado con ningún estímulo

Enfermedad Vascular Cerebral:

Alteración en las neuronas, debido a

disminución del flujo sanguíneo en el cerebro debido a oclusión del vaso sanguíneo o hemorragia, acompañada de síntomas en la visión, pérdida repentina del tono y fuerza muscular, incapacidad para emitir palabras o entender sus significado, estas dependerán del territorio vascular afectado.

Estos síntomas pueden presentarse de manera transitoria o permanente

Los hallazgos tomográficos se pueden observar: pérdida en la diferenciación de la sustancia gris y la blanca o en pérdida de definición de las regiones de la corteza (signo de la cinta

cortical o insular)
hiperdensidad en el
territorio de la arteria
cerebral media proximal

Hemorragia cerebral: es
la pérdida de sangre que
se produce en el tejido
cerebral secundaria a
ruptura de un vaso
sanguíneo o en el
contexto de trauma.

**Manifestaciones del
sistema nervioso
periférico:**

Anosmia: Perdida total
de la capacidad para
discriminar los diferentes
aromas

Disgeusia: Alteración en
la percepción relacionada
con el sentido del gusto

Obesidad	Es una enfermedad crónica de origen multifactorial prevenible que se caracteriza por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo	En población adulta se establece como punto de corte para obesidad un IMC ≥ 30 Kg/m ² , se categorizará de acuerdo a criterios OMS.	Cualitativa categórica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Normal 2. Sobre- peso 3. Obesidad Grado 1 4. Obesidad Grado 2 5. Obesidad Grado 3
VARIABLES MODIFICADORAS DEL DESENLACE.				
Glucosa	Concentración en mg/dl de glucosa en muestra sanguínea	Medición del reporte en química sanguínea al inicio y término del estudio.	Cuantitativa continua	mg/dl
Hemoglobina glucosilada HbA1c	Fracción de hemoglobina que resulta de la condensación de glucosa en la porción N-terminal de la	Determinación mediante inmunoanálisis con inhibición turbidimetría al inicio y final del estudio.	Cuantitativa continua	%

	cadena beta de hemoglobina			
Colesterol	Concentración de colesterol en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte del perfil de lípidos, al inicio y final.	Cuantitativa	mg/dl
Triglicéridos	Concentración de triglicéridos en el suero del paciente	Magnitud obtenida del reporte del perfil de lípidos, al inicio y final.	Cuantitativa	mg/dl
c-HDL	Concentración de colesterol HDL en el suero del paciente	Magnitud obtenida de la química sanguínea al inicio y final del estudio	Cuantitativa	mg/dl
C LDL	Concentración de colesterol LDL calculado mediante fórmula de Friedewald	Magnitud obtenida de la química sanguínea al inicio y final del estudio.	Cuantitativa	mg/dl
Presión arterial sistólica y diastólica	Presión que ejerce la	Registrada en hoja de enfermería	Cuantitativa	mmHg

	sangre al pasar por los vasos sanguíneos			
Frecuencia respiratoria	Número de respiraciones por minuto.	Registro en día uno de ingreso al estudio y al final FR normal de 18-20/minuto. Registro de enfermería	Cuantitativa	Respiraciones por minuto
Frecuencia cardiaca	Número de veces que se contrae el corazón por minuto	FC normal 50-110 por minuto. Registro día uno y final del tratamiento.	Cuantitativa	Latidos por minuto
Saturación de Oxígeno (SaO2)	Medida de la cantidad de oxígeno disponible en la sangre.	Medición obtenida por pulsioxímetro registrada en hoja de enfermería a inicio y final del tratamiento, SaO2 normal 80-100%	Cuantitativa	%
Leucocitos	Célula sanguínea producida en la médula ósea y se	Medición en la biometría hemática al inicio y final del tratamiento	Cuantitativa	Cel/microL

	encuentra en la sangre.	Cifra normal 4,500-11,00 por microlitro		
Linfocitos	Célula inmunitaria proviene de la médula ósea , elaboran anticuerpos y controlan respuestas inmunes.	Medida por Biometría hemática al inicio y final del tratamiento Cifra normal $1.3 - 4 \times 10^9/L$	Cuantitativa	Cel /microL
Plaquetas	Células de la sangre que tiene como función la coagulación.	Medida por Biometría hemática al inicio y final del tratamiento Cifra normal $150 - 400 \times 10^9/L$	Cuantitativa	Células x $10^9/L$
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	Medida indirecta del grado de inflamación en el organismo. Mide la velocidad de sedimentación (caída) de los eritrocitos de la sangre en un tubo de	Cifra Normal VSG Hombre 1-13 mm/h Mujer 1-20 mm/h Inicio y final del tratamiento	Cuantitativa	mm/h

	ensayo largo y estrecho.			
Proteína C reactiva (PCR)	Es producida en el hígado, se eleva cuando hay inflamación en el cuerpo. Es de un grupo de proteínas llamadas "reactantes de fase aguda" Son productos de glóbulos blancos durante la inflamación.	Cifra Normal Menor a 3 mg/L Inicio y final del tratamiento	Cuantitativa	mg/L
Dímero D	Es un producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo es un proceso de coagulación es	Cifra normal 100 -500ng/ml Inicio y final del tratamiento	Cuantitativa	ng/ml

	proteolizado por la plasmina.			
Procalcitonina	Es un polipéptido sérico que se encuentra en el plasma en cantidades mínimas y se eleva en las pocas horas de la administración de endotoxinas por infecciones bacterianas.	Un valor alto puede ser signo de infección bacteriana grave y sepsis. Normal < 0.5 ng/ml 0.5-2 ng/ml elevación leve. 2-5 ng/ml elevados Valor > 5 ng/ml muy altos. Sepsis severa probable. Inicio y final del tratamiento	Cuantitativa	ng/ml
Aspartato aminotransferasa (AST)	Enzima que se encuentra en varios tejidos especialmente corazón, hígado y tejido muscular.	Cifra normal 10-45 UI/L Inicio y final del tratamiento	Cuantitativa	UI/L

<p>Alanina aminotransferasa (ALT)</p>	<p>Enzima que se encuentra en el hígado y músculo esquelético cardiaco.</p>	<p>Cifra Normal 10-43 UI/L Inicio y final del tratamiento</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>UI/L</p>
<p>Gamma glutamil transferasa (GGT)</p>	<p>Se eleva con la fosfatasa alcalina en padecimiento hepático., Su función es transferir grupos gamma glutamil entre péptidos, Enzima presente en hígado, vías biliares y páncreas.</p>	<p>Cifra Normal 7-50 UI/L Inicio y final del tratamiento</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>UI/L</p>
<p>Relación PaO2/FiO2 (Índice de Kirby)</p>	<p>Índice de oxigenación que indica la presión parcial de oxígeno PaO2 en gasometría arterial y la fracción</p>	<p>Relación de la presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno. < 300 Lesión Pulmonar aguda</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>mmHg</p>

	inspirada de oxígeno. FiO2.	Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda SIRA < 200 Inicio y final del tratamiento		
Creatinfosfocinasa (CPK)	Proteína conocida como enzima está en músculo esquelético, corazón y cerebro. Tiene 3 fracciones MM MB y BB	Cifra normal Hombre 24-95 U/l Mujer 24-170 U/l Inicio y final del tratamiento	Cuantitativa	U/l
Tratamiento recibido	Medida farmacológica recibida durante la hospitalización por COVID-19	Tratamiento registrado en hoja de indicaciones medicas durante la hospitalización. 1) Antimaláricos (Cloroquina e hidoxicloroquina) 2) Esteroides (dexametasona, metilprednisolona prednisona)	Cualitativa	Si/no

		3) Inhibidores de IL-6 (tocilizumab) 4) Plasma de enfermo convaleciente 5) Antibióticos 6) Antivirales (oseltamivir, lopinavir/ritonavir)		
--	--	--	--	--

XII. Consideraciones éticas

Para la realización del presente protocolo se solicitó la aprobación del Comité Local de Investigación del IMSS. Los procedimientos propuestos estuvieron de acuerdo con las normas éticas, la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la normatividad institucional en materia de investigación y con la declaración de Helsinki de 1975, así como sus enmiendas, además de apegarse a los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

Riesgo de la investigación: Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud el presente estudio es SIN RIESGO para los participantes.

Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: No hay beneficio directo a los participantes.

Confidencialidad: Se otorgo la seguridad al participante de que no se identificarán sus datos personales y se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud).

Condiciones en las que se solicitó el consentimiento informado: La carta de consentimiento informado fue solicitada al participante o familiar legalmente responsable, por el investigador principal y coinvestigadores, se explicó al participante sobre la libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento de la investigación (Artículo 21, Fracciones I-VII de la Ley General de Salud). Aunque por tratarse de un estudio de consulta de expedientes, la identidad del paciente no se revelo en ningún momento ya que los casos fueron analizados mediante un código de asignación a cada caso, por lo que el consentimiento informado pudo omitirse.

Forma de selección de participantes: Se incluyeron a los pacientes del área COVID 19 del HE CMN SXXI que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Recursos y financiamiento

El HE CMNSXXI tiene infraestructura para obtener los datos bioquímicos de cada paciente, las pruebas confirmatorias se realizan a todo paciente que ingresa al área COVID y son financiadas por el Instituto. No amerita financiamiento.

Se cuenta con los recursos humanos para elaborar este proyecto, así como amplia experiencia en realizar estudios de investigación clínica.

XIII. RESULTADOS:

Se analizaron 183 casos de los cuales 130 (71%) fueron hombres y 53 (29%) mujeres. La mediana de edad fue de 55 años (RIC 44-65) y las comorbilidades más frecuentes fueron HAS 76(48.4%), DM2 61 (37.9%), Prediabetes 7 (4,3%), Dislipidemia 15 (9.4%), Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 6 (3.8%), cardiopatía isquémica 12 (7.5%), antecedente de EVC 4 (7.5%), Fibrilación auricular 2 (1.3%) y valvulopatía 2 (1.3%).

Tabla 1. Comparación de pacientes con COVID-19 con manifestación neurológica de Evento vascular cerebral agudo y grupo sin EVC

CARACTERISTICAS	EVC (n=12)	Sin EVC (n=171)	Valor de p
Hombres	7(58.3)	123 (71.9)	0.290
Edad	76.5 (70.5-78.2)	54(43.2-64)	0.000
TAS	133.5(123-142.2)	129(111-136.5)	0.142
TAD	88 (74.5-118.7)	70(65-80)	0.018
FC	91.5 (74.5-118.7)	101(90-113.5)	0.273
COMORBILIDADES			
HAS	8(66.7)	68 (46.6)	0.080
DM2	4(33.3)	57 (38)	0.682
Dislipidemia	1(9.1)	14 (9.3)	0.630
EPOC	1 (9.1)	5 (3.3)	0.533
SAHOS	0	3 (2)	0.882

IMC	32.2 (27.1-46.8)	29.8(25.1-33.3)	0.115
APP IAM	4 (36.4)	8 (5.3)	0.029
APP EVC	2 (18.2)	2 (1.3)	0.029
SÍNTOMAS			
Días de síntomas	8(4-14)	7(5-10)	0.243
Fiebre	3(27.3)	118(82.5)	0.001
Tos	2(18.2)	108 (75.5)	0.001
Disnea	4(33.3)	104 (73.2)	0.007
Expectoración	1 (9.1)	14 (10)	0.653
Diarrea	0	18 (12.8)	0.280
Odinofagia	1(9.1)	26 (18.4)	0.452
Dolor torácico	0	16 (11.3)	0.386
Cefalea	0	57 (40.1)	0.011
Anosmia	2 (18.2)	18 (12.7)	0.375
Disgeusia	0	6 (4.2)	0.667
LABORATORIO			
Leucocitos celx10 ³ /μL	9.9 (5.9-17.6)	9.4(6.7-13.7)	0.705
Neutrófilos celx10 ³ /μL	7.9(4.6-14.8)	7.9(4.7-11.6)	0.654
Linfocitos celx10 ³ /μL	0.980(0.640-1.19)	0.770(0.560-1,10)	0.375

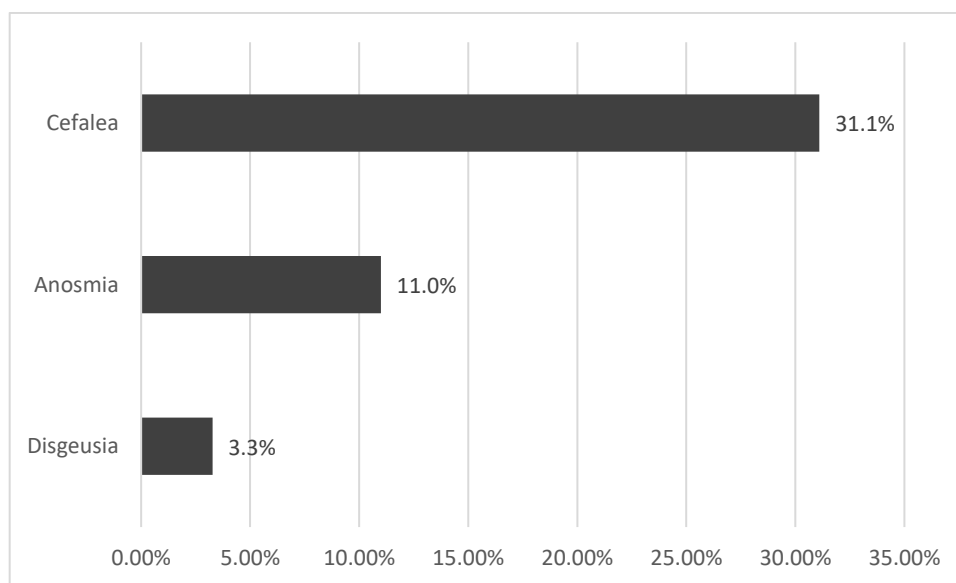
Hemoglobina g/dl	13.4(11.8-16)	15 (13.3-16.1)	0.227
Dímero D µg/ml	1.11(1-1.2)	1.42(0.79-2.7)	0.329
Glucosa mg/dl	111(89.5-211)	117(94-169.7)	0.876
Creatinina mg/dl	0.720(0.81-2.2)	0.93 (0.76-1.3)	0.273
Colesterol mg/dl	121(91.2-127)	130(104-160)	0.289
LDL mg/dl	51(0-68)	64(46.2-94.2)	0.057
HDL mg/dl	30(20-419)	24(16-36)	0.354
Triglicéridos mg/dl	93.5 (68.7-162.2)	169(130-234)	0.012
Ácido úrico mg/dl	5.4(3.7-8)	4.2(3.1-6.4)	0.376
Proteína C reactiva mg/dl	15.2(4.5-22)	17.8(6.1-25.7)	0.687
Ferritina ng/ml	626.9(406-1574)	1189(654-1804)	0.172
INL	8.8(4.5-12)	10.01 (4.7-17.1)	0.638
DESCENLACES			
Estancia en UCI	4 (44.4)	50 (45.9)	0.477
Días de estancia hospitalaria	7 (4-17)	10 (5-15)	0.684
Ameritó AVM	4(40)	85 (64.4)	0.589
Muerte	7 (58.3)	86 (51.5)	0.554

*****Abreviaturas:** EVC evento vascular cerebral, HAS hipertensión arterial sistémica, DM2 diabetes mellitus tipo 2, TAS tensión arterial sistólica, TAD tensión arterial diastólica; IAM Infarto agudo de miocardio, EPOC enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SAHOS síndrome apnea-hipopnea del sueño, IMC índice de masa corporal, INL índice neutrófilo-linfocito, AVM asistencia ventilatoria mecánica, LDL colesterol baja densidad, HDL colesterol alta densidad***

En cuanto a las características analizadas, hubo una diferencia estadística en la tensión arterial diastólica ($p=0.018$), la cual fue mayor en el grupo con EVC, con una mediana de 88 mmHg, que a su vez fue el grupo con mayor prevalencia de hipertensión.

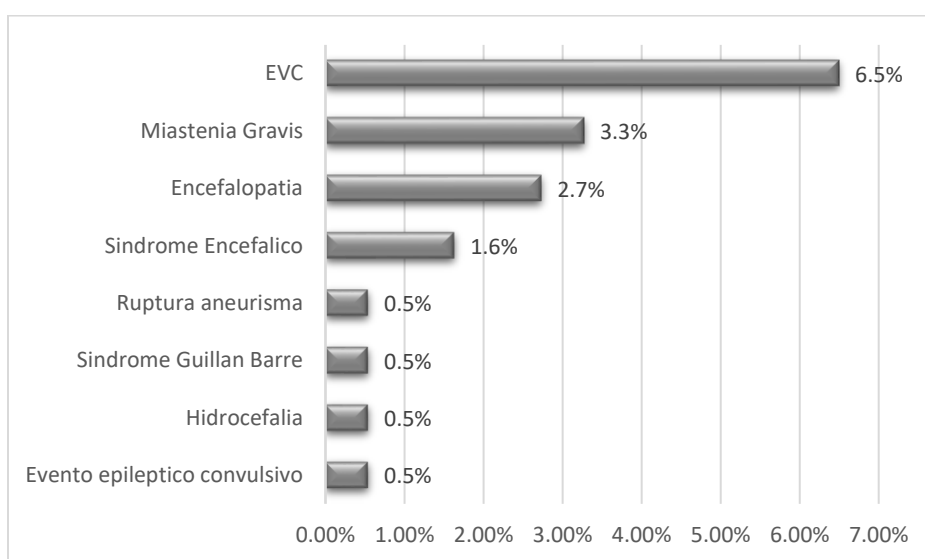
Dentro de los hallazgos de laboratorio, el único que presento diferencia estadística fue el de triglicéridos ($p=0.012$) sin embargo, al comparar la presencia de dislipidemia en ambos grupos, no se encontró diferencia (9.1 vs 9.3%) ($p=0.63$).

Los síntomas neurológicos que se presentaron fueron cefalea 57 (31.1%), anosmia 20 (11%) y disgeusia 6 (3.3%), como se muestra en la gráfica 1. De estos solo la anosmia se presentó en ambos grupos (2 vs 18 casos), mientras que cefalea y disgeusia solo se presentaron en el grupo que no desarrollo EVC.



Gráfica 1. Síntomas Neurológicos en pacientes con COVID-19 severo.

Las manifestaciones neurológicas se presentaron en 27 casos (14.7%), de las cuales 12 (44.4%) fueron Evento vascular cerebral, 1 (3.7%) Evento epiléptico convulsivo, 1 (3.7%) Síndrome Guillain Barré, 3 (11.1%) Síndrome encefálico, 5 (18.5%) Encefalopatía, 3 (11.1%) exacerbación de Miastenia Gravis (MG), 1(3.7%) Hidrocefalia y 1 (3.7%) Ruptura de aneurisma con hemorragia Fisher IV. En la gráfica 2 se observa la proporción de manifestaciones neurológicas en relación con el número total de casos analizados (n=183), encontrándose una incidencia del 6.5% para EVC.



Gráfica 2. Manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo.

La manifestación neurológica más frecuente fue EVC tipo isquémico y el grupo que presentó esta manifestación fue de mayor edad 76.5 vs 54 años ($p=0.000$) que el grupo sin EVC, además este grupo tuvo mayor porcentaje de hipertensión (66.7 vs 46.6%), antecedente de infarto al miocardio (36.4% vs 5.3%) ($p=0.029$) y antecedente de EVC (18.2% vs 1.3%) ($p=0.029$). Solo diabetes mellitus fue ligeramente mayor en el grupo sin EVC (38 vs 33.3%), pero sin tener una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.68$)

En el grupo con EVC también fue menos frecuente la presencia de fiebre ($p=0.001$), cefalea ($p=0.011$) y síntomas respiratorios como tos ($p=0.001$) y disnea ($p=0.007$), que en el grupo sin

EVC y al calcularse el OR, el tener síntomas respiratorios en COVID-19 severo se asoció con <1% de riesgo de tener EVC ($p < 0.5$), como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Asociación de síntomas respiratorios y riesgo de EVC en pacientes con COVID-19 severo

SINTOMA	OR (IC del 95%)	VALOR DE “p”
Tos	0.081 (0.016-0.399)	$p=0.007$
Disnea	0.182 (0.052-0.639)	$P=0.008$
Fiebre	0.091 (0.022-0.376)	$p=0.001$
Cefalea	0.895 (0.835-0.959)	$p=0.011$

La mayoría de los pacientes hospitalizados por COVID-19 con miastenia gravis tuvieron un curso severo de la enfermedad, ya que el 87% ingreso a la UCI y 73% necesitó ventilación mecánica.

La mortalidad fue mayor en los pacientes que presentaron EVC (58.3 vs 51.5%) pero sin ser estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencia significativa en la estancia en UCI, estancia hospitalaria, ni requerimiento de apoyo mecánico ventilatorio entre ambos grupos.

XIV.DISCUSION

Desde la aparición de los primeros casos de SARS-CoV2 en diciembre de 2019 en Wuhan China, un número creciente de publicaciones han reportado su asociación con anomalías en el sistema nervioso en pacientes con enfermedad severa y no severa (26), estimándose una prevalencia del 4.2 al 57.4% entre los diferentes estudios, similar a lo encontrado en este estudio. (27). Dichas manifestaciones, que pueden ir desde la cefalea hasta la enfermedad vascular cerebral, se presentan con mayor frecuencia en el paciente hospitalizado que en el externo

(58.5% vs 41.5%) y afectan más al sistema nervioso central que al periférico (86.3% vs 13.7%) (26).

Los mecanismos de invasión al sistema nervioso central por COVID-19 que se han propuesto son: 1) vía hematológica, 2) vía directa (a través de la lámina cribiforme por el neuroepitelio olfatorio) y 3) transporte axonal retrogrado (28). Los efectos indirectos por los que se desarrollan las alteraciones neurológicas que se han postulado son: 1) neuroinflamación, secundaria a tormenta de citocinas inducida por el virus, 2) desbalance de la presión arterial por interacción del virus con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2, 3) hipoxia, por la disrupción metabólica secundaria al daño pulmonar que puede conducir a deficiencia del oxígeno al cerebro y 4) el estado de hipercoagulabilidad que predispone a complicaciones trombóticas (29).

Uno de los primeros estudios enfocado en las manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 fue el realizado por Ling et al., en el que se analizó una cohorte de 214 pacientes de Wuhan, encontrando que el 36.4% tuvieron manifestaciones en el sistema nervioso, ya fuera a nivel central, periférico o musculo esquelético. Siendo los síntomas más comunes mareo (16.8%), cefalea (13.1%), alteración del gusto (5.6%) y alteración del olfato (5.1%) (24). Lo anterior contrasta con nuestro estudio en el cual se encontró una mayor incidencia de cefalea (31.1%) y alteración del olfato o anosmia (11%). Las alteraciones del gusto como disgeusia se presentaron en menor proporción (3.3%) y no se reportaron casos de mareo. En estudios posteriores se ha encontrado una prevalencia de cefalea entre el 6 y el 13.1% (31) y que entre el 5.1 al 98% manifiestan alguna alteración del olfato, gusto o ambos (32), poniendo de manifiesto la gran variabilidad de resultados entre las diferentes poblaciones de estudio.

En este estudio la principal manifestación neurológica fue la enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico, la cual represento el 44.4% de estas y se presentó en el 6.5% del total de los casos. Las complicaciones cerebrovasculares de COVID-19 tales como infarto isquémico o hemorrágico y trombosis del seno venoso cerebral han sido descritas más comúnmente en

pacientes críticamente enfermos (33) sin embargo, no se encontró diferencia en la estancia en UCI ($p=0.47$) entre los pacientes con o sin EVC. Además, solo se reportó un caso de hemorragia cerebral Fisher IV por ruptura de aneurisma y no hubo casos de trombosis del seno venoso.

Muchos factores de riesgo comunes para enfermedad vascular cerebral han sido asociados también con COVID-19 severo como son enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo, edad avanzada e historia de EVC previo, sin que hasta el momento haya podido establecerse relación causal o de coincidencia (34). Estos factores se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de EVC el cual tuvo una edad mayor que el grupo sin EVC (76.5 vs 54 años), así como mayor porcentaje de hipertensión (66.7 vs 46.6%), antecedente de infarto al miocardio (36.4% vs 5.3%) y antecedente de EVC (18.2% vs 1.3%), todos con $p < 0.05$. Solo diabetes mellitus fue ligeramente mayor en el grupo sin EVC (38 vs 33.3%) pero sin tener una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.68$).

La siguiente manifestación más frecuentemente encontrada en la literatura fue encefalopatía, con una incidencia del 49%, contrastando con este estudio en el que se encontró con menor frecuencia (2.7%) (24). En cuanto al síndrome encefálico, este se presentó con una frecuencia mayor a la de otros estudios (1.6% vs 0.5%). (24)

También se observaron exacerbaciones de Miastenia gravis en pacientes con diagnóstico previo, si bien existe poca información del manejo específico en este grupo de pacientes, se ha visto que la infección por COVID-19 y algunas terapias farmacológicas como azitromicina e hidroxicloroquina se asocian a exacerbación de la enfermedad y a mayor estancia en UCI sin embargo, aún falta mayor información sobre el tratamiento y pronóstico específico en este grupo ya que la evidencia actualmente es de series de pocos casos (26) (27). Una de las teorías de la exacerbación de MG en COVID-19 es que los anticuerpos que están dirigidos contra las proteínas del SARS-CoV-2 pueden reaccionar de forma cruzada con las subunidades AChR,

también el virus tiene epítomos que son similares a los componentes de la unión neuromuscular y la infección por COVID-19 puede alterar la tolerancia inmunológica. (28) (29)

El evento epiléptico convulsivo es más frecuente en niños con COVID-19 (22) mientras que en adultos se presenta como parte del cuadro clínico de encefalitis (20), en Wuhan se reportó 0.5% de incidencia, en España solo un paciente de 841 presentó crisis sintomáticas agudas (22) y en nuestro estudio solo registramos un caso de crisis convulsivas. También se reportó un caso con Síndrome de Guillain Barré (11.1%), similar a la literatura, si bien es difícil precisar la incidencia real ya que en la literatura solo hay reportes de casos (22) (23) (24).

En cuanto a la mortalidad, la presencia de cualquier síntoma, signo o síndrome neurológico se ha asociado con alta mortalidad hospitalaria (OR 1.77, IC 95%, 1.32-2.39) (25). En México se realizó un estudio similar al nuestro en el Hospital Regional 1ro de Octubre del ISSSTE, en el que se demostró una mortalidad del 37.8% (35) en pacientes que presentaron COVID-19 y al menos una manifestación/comorbilidad neurológica, lo que contrasta con nuestro estudio en cual se observó una mortalidad del 58.3% en este grupo. Sin embargo, al compararlo con pacientes sin manifestaciones neurológicas no hubo diferencia significativa en la mortalidad ($p=0.55$).

El espectro clínico de COVID-19 es muy amplio por lo que conocer las manifestaciones neurológicas más frecuentes es de gran importancia para iniciar el tratamiento oportuno. Sin embargo, aún falta más información para conocer el pronóstico y manejo de las secuelas de pacientes con manifestaciones neurológicas en COVID-19 severo y estos estudios pueden realizarse en el seguimiento de pacientes evaluados en estudios similares a este.

Las limitaciones de este estudio fueron el diseño, la recopilación de información a través de archivos clínicos, y los hallazgos, que corresponden a una población con alta comorbilidad y severidad de COVID-19, que no incluye todo el espectro de la enfermedad; por lo tanto estos datos no pueden aplicarse a todos los pacientes con COVID-19.

XV. CONCLUSION

Los síntomas neurológicos más frecuentes en pacientes con COVID-19 fueron cefalea, anosmia y disgeusia. La manifestación neurológica más frecuente fue el EVC isquémico, que se presentó en pacientes con COVID-19 de mayor edad y con antecedente de enfermedad cardiovascular. No hubo diferencia en la mortalidad entre los pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas y los que no.

XVI. BIBLIOGRAFÍA

1. Secretaría de Salud. (6 de julio de 2020) Datos Abiertos –Dirección General de Epidemiología <https://www.gob.mx/salud/documentos/datos-abiertos-152127>
2. World Health Organization. (06 de julio de 2020) Situation Report-168. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *The New England journal of medicine*, 2020, 382(18), 1708–1720.
4. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020
5. Richardson, S., Hirsch, J. S., Narasimhan, M., et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*, 2020, 323(20), 2052–2059.
6. Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2020, 369, m1966.
7. Chen, T., Wu, D., Chen, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2020, 368, m1091.
8. Wu, Z., & McGoogan, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020
9. Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 2020
10. CDC COVID-19 Response Team. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - United States, February 12-March 16, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(12), 343–346.

11. Zheng, Z., Peng, F., Xu, B., et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 2020, S0163-4453(20)30234-6.
12. Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(24), 759–765.
13. Lighter, J., Phillips, M., Hochman, S., et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020.
14. Klang, E., Kassim, G., Soffer, S., et al. Morbid Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 2020
15. Romero-Martínez, M., Shamah-Levy, T., Vielma-Orozco, E., et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut 2018): metodología y perspectivas [National Health and Nutrition Survey 2018-19: methodology and perspectives]. *Salud pública de Mexico*, 2019, 61(6).
16. Zhou, F., Yu, T., Du, R., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10229), 1054–1062.
17. Kermali, M., Khalsa, R. K., Pillai, K., et al. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life sciences*, 2020, 254, 117788.
18. Ji, D., Zhang, D., Xu, J., et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020.

19. Lagunas-Rangel F. A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Journal of medical virology*, 2020.
20. Wang, D., Hu, B., Hu, C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 2020, 323(11).
21. Rogić, D., Juroš, G. F., Petrik, J., & Vrančić, A. L. Advances and Pitfalls in Using Laboratory Biomarkers for the Diagnosis and Management of Sepsis. 2017, *EJIFCC*, 28(2), 114–121.
22. Ahmed, M. U., Hanif, M., Ali, M. J., Haider, M. A., Kherani, D., Memon, G. M., Karim, A. H., & Sattar, A. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Frontiers in neurology*, 2020. 11, 518.
23. Nepal, G., Rehrig, J.H., Shrestha, G.S. et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Crit Care* 24, 421 (2020).
24. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690.
25. Raymond Pranata, Ian Huang, Michael Anthonius Lim, Eka Julianta Wahjoepramono, Julius July, Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19—systematic review, meta-analysis, and meta-regression, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, Volume 29, Issue 8, 2020.
26. Guerrero, J. et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Infectious Diseases* (2021) 21:515.

27. Pezzini, A., Padovani, A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. Nature reviews, Neurology, 2020.
28. Romero-Gameros, C. et al. Alteraciones del gusto y olfato en el contexto de la pandemia por SARS-CoV2. Análisis preliminar. An Orl Mex 2020; 65 (3): 147-155.
29. Wenting, A. et al. COVID-19 Neurological manifestations and underlying mechanism: A scoping review. Frontiers in Psychiatry, August 2020, Volume 11, Article 860.
30. Fraiman, P. et al. COVID-19 and Cerebrovascular diseases: A systematic review and perspectives for stroke management. Frontiers in neurology, November 2020, Volume 11, Article 574694.
31. C.R. Carlos, et al. Prevalence of neurological manifestations in COVID-19 and their association with mortality. Neurology Perspectives 1 (2021) 11-16
32. Sherry, H. et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19 – A report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA Network open Neurology, 2021; 4 (5).

XVII. ANEXOS

1. Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN									
Manifestaciones Neurologica en COVID -19 severo en el HE CMN Siglo XXI									
No. Registro		NSS		Originario		Fecha ingreso			
Nombre		Trabajador IMSS		Genero		Ocupación			
Edad		Categoría		UMF/HGZ		Estado Civil			
telefono									
Antecedentes									
Hipertension		Años		Tratamiento					
DM2		Años		Tratamiento					
Dislipidemia		Años		Tratamiento					
EPOC		Años		Tratamiento					
SAHOS		Años		Tratamiento					
Cancer		Años		Tratamiento					
EnfCardiovascular			Tipo		Años		Tratamiento		
BCG									
Enfermedad Neurologica		Años		Txinmunosupresor					
Tabaquismo		IT		Tx_esteroide					
Peso		FR		FC		Temperatura			
Talla		SO2		TAS/TAD					
Dias_sintomas COVID				Dias_sintomas_hospita					
				Fecha de inicio AMV					
MANIFESTACIONES CLINICAS									
Sintomas SI/No									
Fiebre			Neumonía		Hallazgos Rx				
Tos seca			SIRA		Hallazgos TAC				
dísnea		paO2/FiO2_0		SaO2/FiO2_0					
Expectoracion		SOFAscore		qSOFA					
Odinofagia									
Diarrea		EVC		TAC cráneo	si/no	Reporte			
Dolor toracico		Hemorragia Cerebral		TAC cráneo	si/no	Reporte			
dolor abdominal		Delirium							
Cefalea								6	
Anosmia									
Disgeusia									
Dermatosis									
Neurologico									
VENTILACION MECANICA									
	AMV si/no	Modalidad	fecha Inicio	FiO2	PresionPlatea	PEEP	PresionPico	VC	
	1								
Parametros bioquimicos									
Laboratorio		Fecha	Gasometria	Fecha Inicio	Otros			Fecha	
Hb			ph						
Leucocitos			HCO3						
Neutrofilos			CO2						
Linfocitos			PAO2						
Monocitos			Lactato						
Plaquetas			Glucosa						
Urea			HbA1c						
Creatinina			Chol_t						
Sodio			Trigliceridos						
Potasio			C-HDL						
cloro			C-LDL						
magnesio			PCR						
BT			VSG						
AST			CPK						
ALT			CPK_MB						
FA			Troponinal						
GGT			Dimero D						
DHL			Ferritina						
albumina			Procalcitonin						
DESTINO DE PACIENTE									
Dias estancia hospitalaria									
Alta Por mejoría		Fecha		Lopinavir/ritonavir		Terapia Biologica			
Dias de AMV				Esteroides		Inmunoglobulina			
Muerte		Fecha		Antibioticos		Terapia Reemplazo renal			
Complicaciones				Cloroquina		LRA (KDIGO)			
				Hidroxicloroquina					

2. Cronograma.

Actividad	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Año	2020-2021							
Identificar el problema a estudiar	X							
Búsqueda de la información	X		X					
Elaboración del protocolo	X	X						
Presentación al Comité Local de Investigación			X	X	X			
Recolección de la información			X		X	X	X	
Análisis de la información					X	X	X	X
Presentación final						X	X	
Envío para publicación						X	X	X

3. Imágenes representativas de los hallazgos en tomografía de cráneo de los pacientes con COVID-19 que desarrollaron Enfermedad Vascular Cerebral.



Figura 1. En parénquima cerebral se identifica un área de hipodensidad (15 UH), mal definida, de localización frontal izquierda que condiciona pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris-blanca. Hallazgos compatibles con EVC de tipo isquémico, en territorio de la arteria cerebral anterior izquierda.

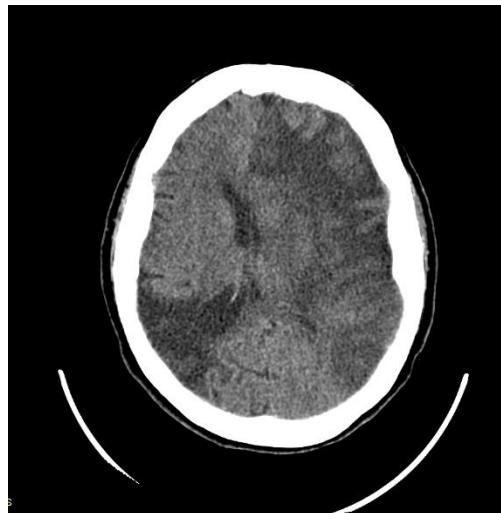


Figura 2. Se observa hipodensidad (10 UH) en territorio de la arteria cerebral media bilateral y arteria cerebral anterior izquierda con involucro parenquimatoso frontoparietal derecho y frontoparietooccipital izquierdo con pérdida del patrón giral y de la diferenciación en la sustancia gris, que condiciona tracción del asta occipital del ventrículo lateral ipsilateral. Hallazgos compatibles con infarto troncular carotídeo izquierdo en estadio crónico e infarto en territorio de la arteria cerebral media derecha.

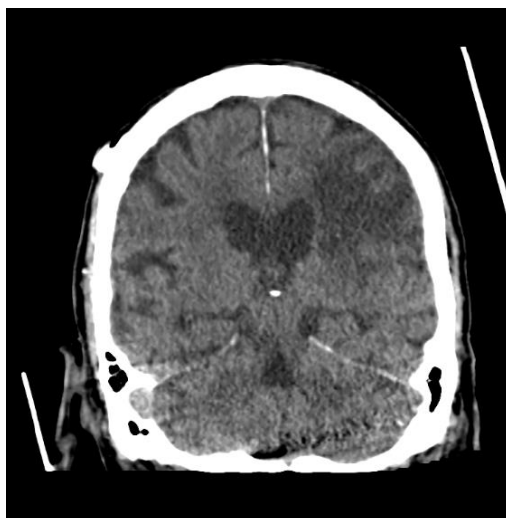


Figura 3. En parénquima cerebral se observa zona hipodensa frontoparietal izquierda que condiciona ligera tracción del asta frontal del ventrículo lateral ipsilateral. Hallazgos compatibles con EVC en territorio de arteria cerebral media izquierda en estadio subagudo. Además se aprecia dilatación del ventrículo lateral, con índice de Evans de 0.32.

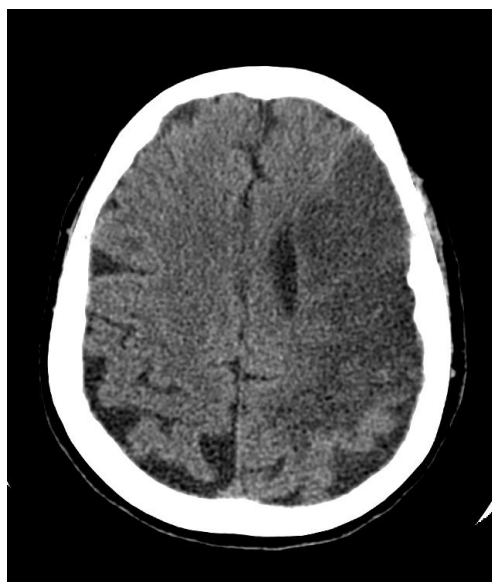


Figura 4. Se observa pérdida de la diferenciación entre la sustancia gris y blanca e hipodensidad de la sustancia blanca, que no condiciona efecto de volumen, en el territorio irrigado por la arteria cerebral media segmentos M2, M3 y M4 y arteria cerebral posterior izquierda segmentos P2, P3, P4, en relación con EVC isquémico en estadio subagudo.



Figura 5. Se observa cambio en la densidad del encéfalo a nivel del surco poscentral izquierdo, mal definido, que afecta la sustancia gris cortical y blanca subcortical condicionando pérdida de la diferenciación de la misma y se asocia a trayectos vasculares. Hallazgos compatibles con EVC isquémico subagudo en territorio de la arteria cerebral media izquierda.