



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**PRINCIPALES COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS  
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS CON  
ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 EN EL  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO DESDE MAYO DE  
2020 HASTA MAYO DE 2021**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL:  
TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN:  
**NEUROLOGÍA**

PRESENTA:  
**DIANA HERNÁNDEZ SANTAMARÍA**

ASESORA DE TESIS: ANGÉLICA ERNESTINA RUÍZ FRANCO

CIUDAD DE MÉXICO 2021





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

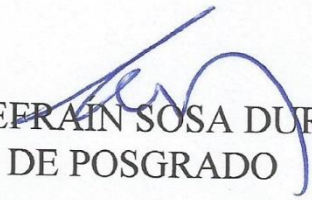
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



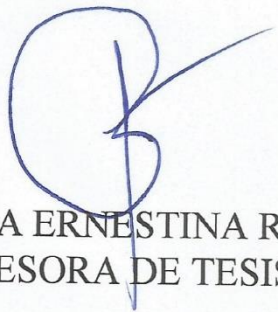
DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. ERIK EFRAÍN SOSA DURÁN  
JEFE DE POSGRADO



DR. MEDARDO ALEJANDRO GONZÁLEZ MUÑOZ  
PROFESOR TITULAR



DRA. ANGÉLICA ERNESTINA RUÍZ FRANCO  
ASESORA DE TESIS

## INDÍCE

## PÁGINA

1. <u>MARCO TEÓRICO.....</u>	<u>4</u>
2. <u>JUSTIFICACIÓN.....</u>	<u>14</u>
3. <u>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</u>	<u>14</u>
4. <u>HIPÓTESIS.....</u>	<u>14</u>
5. <u>OBJETIVOS.....</u>	<u>15</u>
6. <u>METODOLOGÍA.....</u>	<u>15</u>
7. <u>ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.....</u>	<u>19</u>
8. <u>RECURSOS.....</u>	<u>20</u>
9. <u>ASPECTOS ÉTICOS.....</u>	<u>20</u>
10. <u>ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.....</u>	<u>20</u>
11. <u>RESULTADOS.....</u>	<u>21</u>
12. <u>DISCUSIÓN.....</u>	<u>27</u>
13. <u>CONCLUSIONES.....</u>	<u>28</u>
14. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</u>	<u>29</u>
15. <u>BIBLIOGRAFÍA.....</u>	<u>36</u>

# **1. MARCO TEÓRICO**

## **Introducción**

El 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) una pandemia. La COVID-19 es causada por el recientemente identificado coronavirus del síndrome de dificultad respiratoria aguda severo 2 (SARS-CoV-2)<sup>1,2</sup>, y es una emergencia sanitaria global en curso.<sup>1</sup>

La infección por SARS-CoV2 puede ser asintomática o puede causar un amplio espectro de síntomas, desde síntomas leves del tracto respiratorio superior, hasta sepsis que amenace la vida.<sup>2</sup> La mayoría de los pacientes con COVID-19, se presentan con enfermedad respiratoria leve. Sin embargo, se han asociado diversas manifestaciones neurológicas en la presentación o en el curso de la enfermedad.<sup>1,3</sup>

Los síntomas neurológicos generales no específicos más comunes observados en los pacientes con COVID-19 son cefalea, confusión y mareo. De acuerdo a la literatura disponible, los pacientes con infección severa, tienden a desarrollar más alteraciones neurológicas en comparación con aquellos con infección leve.<sup>1,4</sup>

## **Mecanismos neurotrópicos propuestos de COVID-19 que conducen a la neuropatología**

Los síntomas y manifestaciones neurológicas pueden afectar tres sistemas diferentes: el sistema nervioso central (mareo, cefalea, alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, ataxia y crisis), el sistema nervioso periférico (alteración del gusto, olfato o visión, y dolor neuropático), y el sistema musculoesquelético.<sup>1,4</sup>

El SARS-CoV-2 parece tener diferentes mecanismos que permiten la entrada del virus y el daño al sistema nervioso central: diseminación hematogena o diseminación retrógrada neuronal.<sup>1,5</sup> Estos dos potenciales mecanismos neurotrópicos del SARS-CoV-2 involucran el compromiso de la barrera hematoencefálica causando muerte celular neuronal debido a viremia por un lado, y la entrada de SARS-CoV-2 a través del bulbo olfatorio y transporte subsecuente a neuronas cerebrales por otro lado.<sup>1</sup>

El primer mecanismo se basa en el receptor de la enzima convertidora de angiotensina, como el receptor funcional para SARS-CoV-2. La proteína S del virus interactúa con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 expresada en neuronas y células gliales cerebrales, lo que hace al cerebro susceptible de neuroinvasión.<sup>1,6,7</sup> Después de unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina, la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) conduce a la escisión proteolítica y al cebado de la proteína S que permite la entrada del virus en las células del hospedero.<sup>1</sup>

Después de infectar las vías aéreas, el SARS-CoV-2 puede pasar a través de la barrera epitelial y obtener acceso al torrente sanguíneo a través de las células endoteliales de la barrera hematoencefálica o barrera sangre-líquido cefalorraquídeo en el plexo coroideo. El SARS-CoV-2 además puede infectar leucocitos, que se diseminan hacia otros tejidos en el cuerpo humano y luego cruzar la barrera para acceder al sistema nervioso central (SNC); referido como mecanismo del caballo de Troya.<sup>1</sup>

La segunda vía neuropatológica describe la invasión del cerebro a través del bulbo olfatorio y la ruta transcribosa nasal superior mediante la cual el SARS-CoV-2 se propaga transneuronalmente a diferentes zonas cerebrales.<sup>1,6</sup>

Independientemente de la ruta que aproveche el virus, una vez que el virus llega al SNC, el neurotropismo y la respuesta inmune subsecuente causará patología en el SNC, resultando en una enfermedad. Además, el daño indirecto al SNC inmunomediado a través de la tormenta de citocinas es otro mecanismo neuropatológico posible observado en los pacientes con COVID-19.<sup>1</sup>

### **Síntomas neurológicos**

Los síntomas neurológicos pueden preceder a los síntomas respiratorios típicos por varios días o incluso haber sido los únicos indicadores de infección por SARS-CoV-2 en portadores de COVID-19 por lo demás asintomáticos.<sup>1,4</sup>

La literatura actual sugiere que los síntomas neurológicos y las manifestaciones resultantes de COVID-19 pueden ocurrir antes, durante e incluso después del involucro respiratorio.<sup>1</sup>

### ***Alteraciones del gusto y olfato/neuropatía olfatoria***

Los trastornos del gusto y olfato son los síntomas neurológicos súbitos más comunes de COVID-19 asociados con involucro del sistema nervioso periférico (SNP), que parecen desarrollarse en las etapas tempranas de la enfermedad, y por lo tanto, ser considerados como marcadores diagnósticos útiles.<sup>1</sup> Actualmente la anosmia y la disgeusia son reconocidas como síntomas de presentación de COVID-19 por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC).<sup>8</sup> En cuanto a recuperación, un estudio de 417 pacientes con síntomas de COVID-19 leve a moderada en 12 hospitales europeos, con inicio súbito de disfunción olfatoria en 86 %, y disfunción gustativa en 88 %, mostró restablecimiento del gusto y olfato en 25 % de los pacientes a las 2 semanas después de la resolución de los síntomas generales.<sup>9</sup>

### ***Mialgia***

La mialgia es un síntoma común observado en pacientes con COVID-19. La prevalencia de mialgia varía mucho entre estudios, desde 3.6 % hasta más de 64 %. Se ha propuesto que la inflamación generalizada y la tormenta de citocinas podría ser el trasfondo fisiopatológico. En la actualidad, aún es incierto si la manifestación muscular de COVID-19 es debida a una inflamación sistémica inespecífica o invasión muscular directa. Pueden observarse niveles elevados de lactato deshidrogenasa y creatin cinasa en pacientes con COVID-19 severa.<sup>1</sup>

### ***Cefalea***

La cefalea se ha reportado como el síntoma neurológico no específico más común en una serie de estudios. La prevalencia varía dependiendo el estudio, entre 6 a 25 %. Estudios sugieren que después de fiebre, tos, mialgia/fatiga y disnea, la cefalea es el quinto síntoma más frecuente de COVID-19.<sup>1</sup> Los posibles mecanismos fisiopatológicos de la cefalea incluyen la activación de las terminaciones del nervio trigémino por el SARS-CoV-2 directamente o a través de la vasculopatía y/o el aumento de citocinas proinflamatorias circulantes e hipoxia. En cuanto a la presentación clínica, las características

descritas en los pacientes sintomáticos con COVID-19, fueron cefalea bilateral de nueva aparición, moderada a severa, pulsátil u opresiva en la región temporoparietal, frontal o periorbitaria.<sup>10</sup>

### ***Alteración del estado mental/confusión/delirium***

La prevalencia agrupada de alteraciones de la conciencia/alteración del estado mental es de alrededor de 9.6 %.<sup>1</sup>

La etiología de la encefalopatía puede ser múltiple: tóxica, metabólica, anóxica-isquémica, sepsis e inflamatoria. De hecho, la encefalopatía, es una manifestación común de disfunción orgánica múltiple.<sup>7</sup>

Las hipótesis neuroinvasivas primarias incluyen la habilidad de SARS-CoV-2 para acceder al SNC directamente a través de la invasión del bulbo olfatorio y mecanismos sistémicos secundarios tales como citocinas inflamatorias, hipoxemia y estrés oxidativo ocasionado por el síndrome de dificultad respiratoria aguda. Estos resultan en encefalopatía primaria y secundaria, respectivamente.<sup>1,7</sup>

Otros autores reconocen al delirium como una complicación de COVID-19 y afirman que la presencia de comorbilidades encontrada durante la infección por SARS-CoV-2 puede facilitar el inicio de un estado confusional agudo.<sup>1</sup>

### ***Mareo***

La prevalencia de mareo estimada es de alrededor de 8 a 9 %.<sup>1</sup> Un estudio retrospectivo, observacional de serie de casos describe al mareo como el principal hallazgo neurológico incluso previo a la cefalea.<sup>4</sup>

Aunque el mareo parece no estar relacionado a primera vista a COVID-19, los médicos deben estar atentos a este síntoma neurológico, ya que puede ser causado por COVID-19, especialmente en ausencia de síntomas respiratorios comunes.<sup>1</sup>

### **Manifestaciones neurológicas y complicaciones**

Entre los estudios realizados dentro de una red hospitalaria en Chicago, Illinois, se identificaron manifestaciones neurológicas en aproximadamente el 42 % al inicio de la COVID-19, en el 63 % al momento de la hospitalización, y en 82 % en cualquier momento durante el curso de la enfermedad.<sup>11</sup>



Hallazgos similares fueron obtenidos en 36 % de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en China y en alrededor de 60 % de los pacientes con COVID-19 en Europa.<sup>4,12</sup>

Las observaciones biológicas y clínicas sugieren que el SARS-CoV-2 puede ser responsable de muchas manifestaciones neurológicas, que pueden dividirse en tres categorías principales basadas en los siguientes mecanismos presuntos subyacentes. El primer mecanismo incluye las consecuencias neurológicas de la enfermedad pulmonar y sistémica asociada, como el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis y falla multiorgánica. La encefalopatía y el accidente cerebrovascular pueden asignarse a esta categoría. El segundo mecanismo involucra manifestaciones neurológicas que resultan de la invasión directa del SNC por el virus (por ejemplo, encefalitis). Las complicaciones post-infecciosas e inmunomediadas como síndrome de Guillain-Barré y sus variantes, representan el último mecanismo.<sup>1</sup>

### ***Infarto cerebral agudo***

En pacientes con COVID-19, una serie de casos de la ciudad de Nueva York reportó infarto cerebral de grandes vasos en 5 pacientes menores de 50 años. Cada uno se presentó con síntomas de infarto cerebral agudo con linfopenia y marcadores inflamatorios elevados al ingreso, pero 2 no tuvieron síntomas de COVID-19.<sup>13</sup>

El anticoagulante lúpico y el tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado, también se han informado con frecuencia entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, con una prevalencia del 45 a 91 % para el anticoagulante lúpico.<sup>14,15</sup>

Una serie de casos reportó anticuerpos antifosfolípidos en 3 pacientes con COVID-19 críticamente enfermos con infartos cerebrales bilaterales en múltiples territorios vasculares.<sup>16</sup> Esto sugiere que un síndrome antifosfolípido adquirido fue la causa subyacente.<sup>8</sup>

Estos reportes muestran que la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos varía en pacientes con COVID-19, pero es probable que sea mayor de lo esperado en la población general. Como aún no se

conoce la importancia clínica, estos valores de laboratorio no deben revisarse de forma rutinaria en pacientes con COVID-19 sin trombosis.<sup>8</sup>

En cuanto al tratamiento, aunque aún no existen guías específicas para pacientes con COVID-19, se puede considerar trombólisis y terapia endovascular, así como anticoagulación de acuerdo al caso.<sup>8</sup>

### ***Tromboembolismo venoso***

Los pacientes con COVID-19 severa también pueden estar en riesgo de eventos tromboembólicos por coagulopatía asociada a COVID-19. En pacientes hospitalizados con COVID-19, la actividad incrementada de la coagulación está marcada por concentraciones elevadas de dímero-D.<sup>17,18</sup> Además, los pacientes con COVID-19 y enfermedad cerebrovascular tuvieron niveles más altos de dímero-D que aquellos sin enfermedad cerebrovascular.<sup>19</sup>

En una serie de casos y revisión sistemática de 14 casos de trombosis venosa cerebral, las imágenes iniciales revelaron hemorragia intracraneal asociada con la trombosis del seno venoso cerebral, con involucro del transverso (75 %), sigmoideo (50 %) y senos venosos profundos (33 %) en el momento de la presentación.<sup>20</sup>

En cuanto al manejo, se da tratamiento estándar con anticoagulación a dosis terapéutica y evaluación de otros sitios de trombosis.<sup>8</sup> Sin, embargo, la tasa de mortalidad es alta a pesar de anticoagulación terapéutica, por lo que se requiere un alto índice de sospecha y tratamiento temprano.<sup>20</sup>

### ***Hemorragia intracerebral aguda***

La hemorragia intracraneal fue menos común que los infartos cerebrales agudos, y para el manejo, se usa el tratamiento estándar con control de la presión arterial.<sup>8</sup>

### ***Encefalitis, meningitis***

El término encefalitis, se refiere a la inflamación del parénquima cerebral, generalmente causado por una infección o el propio sistema inmunológico. Aunque el diagnóstico es estrictamente patológico, con fines prácticos, se acepta la evidencia clínica de inflamación, como pleocitosis en el LCR, cambios

por imagen o alteraciones focales en el electroencefalograma.<sup>3</sup> Además, es importante mencionar, que el aislamiento del virus es difícil para COVID-19, ya que la diseminación de SARS-CoV-2 es transitoria y sus títulos en LCR pueden ser extremadamente bajos.<sup>21</sup>

La presentación puede ser con cefalea, rigidez de nuca, crisis, déficits neurológicos focales, además de alteración del estado mental en encefalitis.<sup>8</sup>

En neuroimagen, las alteraciones comunes son cambios de señal corticales y subcorticales en T2/FLAIR. En el examen de LCR, la encefalitis asociada a COVID-19 puede mostrar cambios inflamatorios (hiperproteinorraquia y/o pleocitosis).<sup>7</sup>

No existe tratamiento específico para encefalitis por SARS-CoV2. Así como en otras formas de encefalitis, surgirán preguntas en relación a las contribuciones relativas del daño viral y la respuesta inflamatoria del hospedero, y si los corticoesteroides podrían ser útiles.<sup>3,8</sup>

### ***Desmielinización postinfecciosa***

La encefalomiелitis diseminada aguda es una enfermedad monofásica desmielinizante del SNC caracterizada por desmielinización multifocal de la sustancia blanca en el contexto de una encefalopatía rápidamente progresiva. El antecedente de un proceso infeccioso previo al inicio de los síntomas del SNC es común.<sup>8</sup>

Se han reportado dos casos de probable encefalomiелitis diseminada aguda en la población de COVID-19, con cambios bilaterales y extensos en la sustancia blanca cerebral, en T2-FLAIR, sin realce, involucrando el parénquima cerebral subcortical y la médula espinal cervical. El LCR fue negativo para SARS-CoV-2 por examen mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en ambos casos. Un paciente fue tratado con inmunoglobulina intravenosa y el otro con un ciclo de altas dosis de corticoesteroide por 5 días, con reducción por 10 días. Ambos pacientes presentaron mejoría neurológica.<sup>8</sup>

### *Crisis epilépticas*

Las crisis pueden ocurrir como resultado de una enfermedad sistémica aguda, una patología neurológica primaria, o un efecto adverso a medicamentos en pacientes críticamente enfermos, y pueden presentarse en una amplia variedad de síntomas desde actividad convulsiva, espasmos sutiles, hasta letargia. En pacientes críticamente enfermos, las crisis aisladas no tratadas pueden escalar rápidamente a estatus epiléptico convulsivo generalizado o, más frecuentemente a estatus epiléptico no convulsivo, el cual está asociado a una alta morbilidad y mortalidad.<sup>22</sup>

Aunque las crisis de reciente inicio en pacientes con COVID-19 son raras, 2 casos de crisis sintomáticas agudas fueron reportados en pacientes no epilépticos con COVID-19 en la Clínica de Cleveland.<sup>23</sup>

Dos estudios retrospectivos describieron patrones electroencefalográficos observados en pacientes con COVID-19.<sup>24,25</sup> Un estudio reportó descargas epileptiformes interictales esporádicas frecuentes en 22 pacientes con COVID-19, usando principalmente electroencefalograma continuo de 8 canales.<sup>24</sup> El otro estudio reportó una variedad de otros hallazgos electroencefalográficos, incluyendo enlentecimiento continuo, actividad rítmica generalizada, y descargas periódicas generalizadas.<sup>25</sup>

Estos estudios apoyan la alta incidencia de encefalopatía en pacientes hospitalizados con COVID-19 y la presencia de crisis sintomáticas agudas de un proceso metabólico o tóxico subyacente o una lesión primaria al SNC como una complicación de COVID-19.<sup>8</sup>

En cuanto al manejo, en crisis únicas menores de 5 minutos, no hay necesidad de tratamiento de rescate con benzodiazepinas (estos fármacos se deben usar con precaución en pacientes con compromiso de la función respiratoria). Ya que estos pacientes están críticamente enfermos, se prefiere un fármaco intravenoso. Sin embargo, como estos pacientes sufren de problemas respiratorios y/o cardíacos severos, los fármacos con efectos adversos respiratorios/cardíacos (Fenitoína, Fenobarbital, etc.) se deben prescribir de manera cuidadosa, con un monitoreo clínico apropiado. Además, los fármacos con interacciones significativas (Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital y Ácido valproico) también

deben prescribirse de manera cuidadosa.<sup>22</sup>

Y en caso de más de una crisis o estatus epiléptico, se deben aplicar los principios de manejo general de crisis continuas y estatus epiléptico. El tratamiento de rescate con benzodiazepinas y un FAE deben iniciarse para abortar las crisis y prevenir crisis futuras.<sup>22</sup>

Las crisis de nuevo inicio en estos pacientes podrían ser consideradas como sintomáticas agudas. Los pacientes con crisis sintomáticas agudas no necesitan tratamiento a largo plazo con FAE después del periodo de la enfermedad aguda, a menos que ocurra una crisis subsecuente. Debido a que el periodo de inicio de los síntomas por COVID-19 a la muerte pueden variar entre 6 a 41 días, es razonable continuar el FAE por alrededor de 6 semanas y luego disminuir y discontinuar el fármaco rápidamente en 1 a 2 semanas.<sup>22</sup>

### ***Polineuropatía y miopatía del paciente crítico***

Los pacientes en la unidad de cuidados intensivos tienen riesgo de desarrollar debilidad severa secundaria a polineuropatía del paciente crítico, miopatía del paciente crítico, o ambas, con una incidencia reportada de hasta 37 %.<sup>8</sup>

Por lo tanto, los médicos deben sospechar polineuropatía del paciente crítico o miopatía del paciente crítico en pacientes con COVID-19 que presenten sepsis o complicaciones que conduzcan a ventilación mecánica y estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos.<sup>8</sup>

En cuanto al manejo en estos casos, se da tratamiento de soporte y terapia física.<sup>8</sup>

### ***Síndrome de Guillain-Barré***

Es un trastorno autoinmune del sistema nervioso periférico generalmente con el antecedente de una infección previa. Se caracteriza por parestesias, arreflexia, y debilidad ascendente que puede llevar a falla respiratoria.<sup>8</sup>

Una serie de casos de Italia describió 5 pacientes que presentaron paraplejía, debilidad muscular facial, y arreflexia 5 a 10 días después del inicio de los síntomas de COVID-19. De ellos, 3 pacientes tuvieron

hallazgos patognomónicos de disociación albúminocitológica en el LCR. Los 5 pacientes fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa, pero después de 4 semanas solo 1 fue dado de alta y fue capaz de caminar de manera independiente.<sup>26</sup>

Una serie de casos de España reportó 2 variantes raras de síndrome de Guillain-Barré, estas fueron síndrome de Miller-Fisher y polineuritis craneal.<sup>27</sup>

### ***Deterioro neurocognitivo***

Se presenta como deterioro neurocognitivo en al menos 1 dominio después de COVID-19.<sup>8</sup>

En pacientes con COVID-19, se ha reportado frecuentemente fatiga mental e inatención leve. En una serie de casos, 179 sobrevivientes de COVID-19 hospitalizados se sometieron a una batería de valoración neurocognitiva, de morbilidad psiquiátrica y calidad de vida, administrada vía telefónica dentro de los 2 meses posteriores al alta hospitalaria. De éstos, el 59 % tuvo deterioro neurocognitivo en al menos una función, con deterioro moderado de la memoria verbal inmediata y el aprendizaje en 38 %, de la fluencia verbal en 35 %, y de la función ejecutiva en 6.1 %.<sup>28</sup>

Los factores de riesgo para deterioro neurocognitivo incluyeron infección severa por COVID-19, hipoxemia que requirió ventilación mecánica, hipoperfusión y aumento de la respuesta inflamatoria. El delirium y los síntomas relacionados al estrés, también incrementaron las probabilidades de desarrollar síntomas neurocognitivos.<sup>8</sup>

Programas de neurorrehabilitación han reportado de manera anecdótica la mejoría de los síntomas neurocognitivos al dirigirse al estado de alerta, problemas de sueño y alteraciones del comportamiento. Se requiere un seguimiento continuo para comprender completamente el pronóstico a largo plazo y el impacto psicológico de COVID-19.<sup>8</sup>

## **2. JUSTIFICACIÓN**

La pandemia por COVID-19, causada por el SARS-CoV-2, ha ocasionado un incremento súbito y sustancial a nivel mundial en las hospitalizaciones por neumonía y falla multiorgánica, resultando en una emergencia sanitaria global en curso.

Las complicaciones de COVID-19 incluyen alteración en la función cardíaca, cerebral, pulmonar, hepática, renal y en el sistema de la coagulación.

Se han encontrado manifestaciones neurológicas en aproximadamente el 80 % de los pacientes hospitalizados con COVID-19; los síntomas reportados más comunes han incluido cefalea (37 %) y anosmia o ageusia (26 %), mientras que los signos y/o síndromes neurológicos más comunes han sido encefalopatía aguda (49 %), coma (17 %) y accidente cerebrovascular (6 %). La presencia de estos signos y/o síndromes se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

De acuerdo, con lo anterior, se sugiere que las manifestaciones neurológicas son prevalentes entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y están asociadas con una mayor mortalidad intrahospitalaria y secuelas, por lo que es fundamental identificarlas para iniciar un manejo oportuno y con ello prevenir secuelas.

## **3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles fueron las principales complicaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con Enfermedad por Coronavirus 2019 en el Hospital Juárez de México desde mayo de 2020 hasta mayo de 2021?

## **4. HIPÓTESIS**

Las principales complicaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con Enfermedad por Coronavirus 2019 fueron encefalopatía, trastornos neuromusculares y cerebrovasculares.

## 5. OBJETIVOS

Identificar las principales complicaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con Enfermedad por Coronavirus 2019 en el Hospital Juárez de México desde mayo de 2020 hasta mayo de 2021

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

### 6.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

**Criterios de Inclusión:** pacientes adultos, hospitalizados en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido desde mayo de 2020 hasta mayo de 2021, que cumplan con la definición de Enfermedad por Coronavirus 2019 de la OMS, valorados por el servicio de neurología por reporte de síntomas neurológicos

**Criterios de Exclusión:** pacientes en quienes se documente otra causa de infección que explique la sintomatología.

**Criterios de Eliminación:** no poder localizar el expediente del paciente.

### 6.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES

**Variable independiente:** Enfermedad por Coronavirus 2019

Definida como:

- **Confirmada:** una persona con confirmación por laboratorio de infección por SARS-CoV-2, sin importar los signos clínicos y síntomas; los exámenes confirmatorios incluyen amplificación de ácidos nucleicos o prueba validada de anticuerpos.
- **Probable:** caso sospechado en el que el examen para el virus de COVID-19 es inconcluso; o un caso sospechado en el que el examen no pudo realizarse por cualquier razón
- **Sospechada:** un paciente con enfermedad respiratoria aguda (fiebre y al menos un signo o



síntoma de dificultad respiratoria) e historia de viaje a una residencia o localidad que reporte transmisión comunitaria de COVID-19 durante los 14 días previos al inicio; o un paciente con enfermedad respiratoria aguda severa que requiere hospitalización, y en ausencia de una explicación alternativa que explique por completo la presentación clínica.

**Variable dependiente:** Complicaciones neurológicas

Definidas como aquellas manifestaciones neurológicas presentadas durante la hospitalización por COVID-19.

- **Neuropatía olfatoria:** disfunción olfatoria o del gusto.
- **Encefalopatía aguda:** alteración del estado mental.
- **Infarto cerebral agudo:** presentación aguda de déficit neurológico focal, con correlación clínica y por imagen de oclusión de un territorio vascular.
- **Hemorragia intracerebral:** evidencia por imagen de hemorragia intracerebral con correlación clínica
- **Trombosis venosa cerebral:** evidencia por imagen de trombosis venosa cerebral con correlación clínica
- **Encefalitis/meningitis:** cefalea, signos meníngeos, déficits neurológicos focales, más alteración del estado mental, apoyado con hallazgos en LCR como hiperproteíorraquia y pleocitosis linfocítica o PCR para SARS-CoV-2 positivo.
- **Desmielinización postinfecciosa:** datos clínicos compatibles con evidencia por imagen de desmielinización.
- **Crisis epiléptica:** crisis de nuevo inicio.

- **Neuropatía o miopatía del paciente crítico:** cuadriparesia en un paciente crítico con ventilación mecánica prolongada, y de ser posible, corroborada por estudios neurofisiológicos.
- **Síndrome de Guillain-Barré:** parálisis flácida aguda ascendente con o sin compromiso respiratorio.
- **Deterioro neurocognitivo:** deterioro neurocognitivo en el menos 1 dominio: ejecutivo/atención, memoria, lenguaje, visoespacial.

**Otras variables:**

- **Género:** definido como masculino o femenino según lo consignado en el expediente.
- **Edad:** definido como número de años cumplidos al momento del ingreso hospitalario.
- **Comorbilidades:** definido como enfermedades crónicas previamente diagnosticadas y consignadas en el expediente en antecedentes personales patológicos.
- **Escala SOFA:** definida como la escala desarrollada para valorar morbilidad en enfermedad crítica, asignando un puntaje de acuerdo a los valores de los siguientes criterios: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, escala de coma de Glasgow, presión arterial media o requerimiento de administración de vasopresores, bilirrubina, plaquetas y creatinina; todos estos de acuerdo a lo consignado en el expediente clínico a su ingreso.

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Escala de Medición</b>	<b>Nivel de Medición</b>
Género	Independiente	Características biológicas que incluyen caracteres primarios y secundarios que definen al humano entre hombre y mujer	Se registrará el género femenino o masculino	Cualitativa	Nominal, dicotómica
Edad	Independiente	Número de años que ha vivido una persona desde su nacimiento	Se registrará la edad expresada en años al ingreso	Cuantitativa	Discreta
Comorbilidades	Independiente	Cualquier enfermedad adicional que ha existido o que ocurre durante el curso clínico de un paciente con una enfermedad índice	Se registrarán enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular o cardíaca, malignidad u otra	Cualitativa	Nominal, politómica
Enfermedad por COVID-19	Independiente	Una persona con clínica respiratoria aguda compatible o confirmación por laboratorio de infección por SARS-CoV-2	Se registrará como confirmado, sospechoso o probable	Cualitativa	Ordinal
SOFA	Independiente	Escala desarrollada para valorar morbilidad en enfermedad crítica	Se registrará el puntaje obtenido al ingreso en números enteros	Cuantitativa	Discreta
Complicaciones neurológicas	Dependiente		Se registrará si presentó alguna de las siguientes complicaciones:	Cualitativa	Nominal, politómica

			neuropatía olfatoria, encefalopatía aguda, infarto cerebral agudo, hemorragia intracerebral, trombosis venosa cerebral, encefalitis/meni ngitis, desmielinización postinfecciosa, crisis, neuropatía o miopatía del paciente crítico, síndrome de Guillain-Barré o deterioro neurocognitivo		
--	--	--	--	--	--

#### **6.4 TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se obtendrá la información del expediente clínico y electrónico de pacientes adultos, hospitalizados en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido desde mayo de 2020 hasta mayo de 2021, que cumplan con la definición de Enfermedad por Coronavirus 2019 de la Organización Mundial de la Salud (OMS), valorados por el servicio de neurología por reporte de síntomas neurológicos. Se realizará la captura en un formato de recolección de datos, y posteriormente se analizará mediante el software IBM SPSS versión 25.

#### **7. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS**

El análisis descriptivo se realizará con el software IBM SPSS versión 25, tanto de variables cuantitativas y variables cualitativas. Se utilizarán medidas de tendencia central (media y moda) y

desviación estándar para variables cuantitativas, para las variables cualitativas se determinarán por frecuencia, porcentaje y medidas de asociación.

## **8. RECURSOS**

Expedientes en archivo clínico y electrónicos, estudios de laboratorio y gabinete en sistema electrónico, SPSS versión 25.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS**

Debido a que es un protocolo observacional, retrospectivo y transversal, no requiere de consentimiento informado, por lo que únicamente se solicitará dictamen de aprobación al Comité de Ética en investigación del Hospital Juárez de México.

## **10. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

Este protocolo no representa riesgos de bioseguridad.

## 11. RESULTADOS

### Características demográficas de los pacientes

De 2051 pacientes hospitalizados por COVID-19 entre mayo de 2020 a mayo de 2021, se solicitó valoración al servicio de neurología de 78 (3.8 %), los cuales fueron incluidos en el estudio. Sus características demográficas se muestran en la **Tabla 1**. La edad media fue de  $60.67 \pm 13.64$  años (25 – 94) y 47 (60.3 %) fueron hombres. De estos, 13 (16.7 %) con antecedente de tabaquismo y 12 (15.38 %) con padecimiento neurológico previo: enfermedad multiinfarto (4 [5.1 %]), epilepsia (3 [3.8 %]), demencia (2 [2.5 %]), hemorragia intracerebral (1 [1.2 %]), trombosis venosa cerebral (1 [1.2 %]) y metástasis cerebral (1 [1.2 %]); 49 (62.8 %) presentaban alguna de las siguientes comorbilidades: hipertensión (29 [37.1 %]), diabetes (28 [35.8 %]), fibrilación auricular (4 [5.1 %]), enfermedad renal crónica (3 [3.8 %]), cáncer (3 [3.8 %]) e infección por VIH (2 [2.5 %]). En cuanto al diagnóstico de enfermedad por COVID-19, de acuerdo a la OMS, se confirmó en 52 (66.7 %) y se consideró como probable en 26 (33.3 %). En relación al grado de disfunción orgánica, con una media de SOFA al ingreso de  $4.58 \pm 3$  puntos (1 – 15).

<b>Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con COVID-19 y complicaciones neurológicas</b>	<b>No. (%)</b> <b>Total</b> <b>(N = 78)</b>
Edad, media (desviación estándar), años	60.67 ( $\pm$ 13.64)
Sexo	
- Masculino	47 (60.3)
- Femenino	31 (39.7)
Tabaquismo	13 (16.7)
Padecimiento neurológico previo	12 (15.38)
- Enfermedad multiinfarto	4 (5.1)
- Epilepsia	3 (3.8)
- Demencia	2 (2.5)
- Hemorragia intracerebral	1 (1.2)
- Trombosis venosa cerebral	1 (1.2)
- Metástasis cerebral	1 (1.2)
Comorbilidades	49 (62.8)
- Hipertensión	29 (37.1)
- Diabetes	28 (35.8)
- Fibrilación auricular	4 (5.1)
- Enfermedad renal crónica	3 (3.8)
- Cáncer	3 (3.8)
- Infección por VIH	2 (2.5)
Enfermedad por COVID-19 de acuerdo a la OMS	
- Confirmada	52 (66.7)
- Probable	26 (33.3)
- Sospechada	0 (0)
SOFA, media (desviación estándar), puntos	4.58 ( $\pm$ 3)

## Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio se muestran en la **Tabla 2**. En los pacientes con COVID-19 y complicaciones neurológicas predominaron los siguientes valores de laboratorio: bilirrubina total de 0.01 – 1 mg/dl (60 [76.9 %]), aspartato aminotransferasa >39 U/L (49 [62.8 %]), alanina aminotransferasa 10 – 49 U/L (49 [62.8 %]), calcio <8.4 mg/dl (51 [65.4 %]), cloro 98 – 109 mEq/L (50 [64.1 %]), sodio 132 – 146 mEq/L (63 [80.8 %]), potasio 3.5 – 5.5 mEq/L (69 [88.5 %]), glucosa >110 mg/dl (59 [75.6 %]), creatinina 0.5 – 1.3 mg/dl (49 [62.8 %]), creatin cinasa 32 – 294 U/L (54 [69.2 %]), leucocitos 5.2 - 12.4  $10^3$ /ul (38 [48.7 %]), hemoglobina 12 – 18 g/dL (65 [83.3 %]), plaquetas 130 - 400  $10^3$ /ul (62 [79.5 %]), neutrófilos >8  $10^3$ /ul (52 [66.7 %]), linfocitos <0.9  $10^3$ /ul (45 [57.7 %]), tiempo de protrombina >11.5 seg (72 [92.3 %]), INR >1.2 (39 [50 %]) y tiempo de tromboplastina de 20.6 - 38.6 seg (62 [79.4 %]).



<b>Tabla 2. Hallazgos de laboratorio en los pacientes con COVID-19 y complicaciones neurológicas</b>	<b>No. (%)</b> <b>Total</b> <b>(N = 78)</b>
<b>Bilirrubina total</b>	
- <0.01 mg/dl	0 (0)
- 0.01 – 1 mg/dl	60 (76.9)
- >1 mg/dl	18 (23)
<b>Aspartato aminotransferasa</b>	
- <10 U/L	0 (0)
- 10 – 39 U/L	29 (37.2)
- >39 U/L	49 (62.8)
<b>Alanina aminotransferasa</b>	
- <10 U/L	0 (0)
- 10 – 49 U/L	49 (62.8)
- >49 U/L	29 (37.2)
<b>Calcio</b>	
- <8.4 mg/dl	51 (65.4)
- 8.4 – 10.4 mg/dl	26 (33.3)
- >10.4 mg/dl	1 (1.3)
<b>Cloro</b>	
- <98 mEq/L	14 (17.9)
- 98 – 109 mEq/L	50 (64.1)
- >109 mEq/L	14 (17.9)
<b>Sodio</b>	
- <132 mEq/L	12 (15.4)
- 132 – 146 mEq/L	63 (80.8)
- >146 mEq/L	3 (3.8)
<b>Potasio</b>	
- <3.5 mEq/L	6 (7.7)
- 3.5 – 5.5 mEq/L	69 (88.5)
- >5.5 mEq/L	3 (3.8)
<b>Glucosa</b>	
- <70 mg/dl	4 (5.1)
- 70 – 110 mg/dl	15 (19.2)
- >110 mg/dl	59 (75.6)
<b>Creatinina</b>	
- <0.5 mg/dl	2 (2.6)
- 0.5 – 1.3 mg/dl	49 (62.8)
- >1.3 mg/dl	27 (34.6)

<b>Tabla 2. (Continuación) Hallazgos de laboratorio en los pacientes con COVID-19 y complicaciones neurológicas</b>	<b>No. (%)</b> <b>Total</b> <b>(N = 78)</b>
<b>Creatin cinasa</b>	
- <32 U/L	6 (7.7)
- 32 – 294 U/L	54 (69.2)
- >294 U/L	18 (23.1)
<b>Leucocitos</b>	
- <5.2 10 <sup>3</sup> /ul	4 (5.1)
- 5.2 - 12.4 10 <sup>3</sup> /ul	38 (48.7)
- >12.4 10 <sup>3</sup> /ul	36 (46.2)
<b>Hemoglobina</b>	
- <12 g/dL	10 (12.8)
- 12 – 18 g/dL	65 (83.3)
- >18 g/dL	3 (3.8)
<b>Plaquetas</b>	
- <130 10 <sup>3</sup> /ul	7 (9)
- 130 - 400 10 <sup>3</sup> /ul	62 (79.5)
- >400 10 <sup>3</sup> /ul	9 (11.5)
<b>Neutrófilos</b>	
- <1.9 10 <sup>3</sup> /ul	0 (0)
- 1.9 - 8 10 <sup>3</sup> /ul	26 (66.7)
- >8 10 <sup>3</sup> /ul	52 (66.7)
<b>Linfocitos</b>	
- <0.9 10 <sup>3</sup> /ul	45 (57.7)
- 0.9 - 5.2 10 <sup>3</sup> /ul	33 (42.3)
- >5.2 10 <sup>3</sup> /ul	0 (0)
<b>Tiempo de Protrombina</b>	
- <9.3 seg	0 (0)
- 9.3 - 11.5 seg	6 (7.7)
- >11.5 seg	72 (92.3)
<b>INR</b>	
- <0.8	0 (0)
- 0.8 - 1.2	39 (50)
- >1.2	39 (50)
<b>Tiempo de Tromboplastina</b>	
- <20.6 seg	7 (9)
- 20.6 - 38.6 seg	62 (79.4)
- >38.6 seg	9 (11.5)

### Complicaciones neurológicas y mortalidad

Las complicaciones neurológicas y mortalidad se muestran en la **Tabla 3**. Las complicaciones neurológicas fueron: encefalopatía aguda (28 [35.8 %]), infarto cerebral agudo (19 [24.3 %]), neuropatía o miopatía del paciente crítico (13 [16.6 %]), encefalopatía anoxo isquémica (7 [8.9 %]), crisis epilépticas (4 [5.1 %]), trastornos del movimiento (3 [3.8 %]), encefalitis/meningitis (3 [3.8 %]), hemorragia intracerebral (2 [2.5 %]), neuroinfección por citomegalovirus (1 [1.2 %]), hemorragia subaracnoidea (1 [1.2 %]) y trombosis venosa cerebral (1 [1.2 %]). De estos, 44 (56.4 %) pacientes fallecieron, y la media de días de estancia hospitalaria fue de  $30.66 \pm 24.63$  días (1 – 113).

<b>Tabla 3. Complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 y mortalidad</b>	<b>No. (%) Total (N = 78)</b>	<b>No. (%) Defunciones (N = 44)</b>
Complicaciones neurológicas		
- Encefalopatía aguda	28 (35.8)	11 (25)
- Infarto cerebral agudo	19 (24.3)	11 (25)
- Neuropatía o miopatía del paciente crítico	13 (16.6)	7 (15.9)
- Encefalopatía anoxo isquémica	7 (8.9)	7 (15.9)
- Crisis epilépticas	4 (5.1)	2 (4.5)
- Trastornos del movimiento	3 (3.8)	1 (2.2)
- Encefalitis/meningitis	3 (3.8)	2 (4.5)
- Hemorragia intracerebral	2 (2.5)	1 (2.2)
- Neuroinfección por citomegalovirus	1 (1.2)	0 (0)
- Hemorragia subaracnoidea	1 (1.2)	1 (2.2)
- Trombosis venosa cerebral	1 (1.2)	1 (2.2)

## 12. DISCUSIÓN

En el presente estudio, el 3.8% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentaron alguna complicación neurológica, una frecuencia menor a lo previamente reportado en diferentes estudios, con rangos desde 13.5 % hasta 80 %.<sup>1, 4, 12, 29, 30, 31</sup> Similar a otros estudios, la mayoría de nuestros pacientes fueron hombres,<sup>1, 12, 30, 31</sup> con edad similar a la cohorte neurológica de COVID-19 GCS-NeuroCOVID,<sup>30</sup> pero mayor que la primera serie de casos reportada en China<sup>4</sup> y que un estudio realizado en México,<sup>31</sup> y menor que el registro europeo ENERGY.<sup>30</sup>

En cuanto a antecedentes, con un porcentaje similar de tabaquismo a la cohorte de COVID-19 GCS-NeuroCOVID,<sup>30</sup> y un porcentaje ligeramente mayor de pacientes con complicación neurológica previa a un estudio realizado en México,<sup>31</sup> pero menor que otros estudios.<sup>30</sup> Acerca de las diferentes comorbilidades, en nuestro estudio se documentó por orden de frecuencia: hipertensión, diabetes, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, cáncer e infección por VIH, conforme a lo reportado en otros estudios.<sup>4, 12, 30, 31</sup> En relación al grado de disfunción orgánica, con SOFA similar a lo reportado en un estudio realizado en Corea del Sur.<sup>32</sup>

En nuestros hallazgos de laboratorio, las principales alteraciones fueron neutrofilia y linfopenia, en relación a lo reportado en estudios previos de manifestaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19,<sup>4, 31</sup> así como hallazgos típicos en pacientes con COVID-19, como aspartato aminotransferasa elevada y tiempo de protrombina prolongado,<sup>2, 33</sup> sin embargo, en mayor porcentaje, además de hipocalcemia, un hallazgo bioquímico frecuente con posible implicación pronóstica<sup>34</sup> e hiperglucemia, esta última asociada a peor pronóstico.<sup>35</sup>

Finalmente, las complicaciones neurológicas más frecuentes fueron encefalopatía aguda y enfermedad cerebrovascular, principalmente infarto cerebral agudo, similar a lo reportado en otros estudios,<sup>4, 30, 31</sup> sin embargo, con porcentajes diferentes a los reportados en un meta-análisis reciente realizado por Vitalakumar et al,<sup>36</sup> reflejando una alta heterogeneidad entre los distintos estudios; y con un mayor

porcentaje de defunciones.<sup>30, 31</sup> Probablemente estas han sido las complicaciones más frecuentes, ya que, como se ha descrito, se ha planteado una hipótesis primaria neuroinvasiva donde SARS-CoV-2 ingresa al sistema nervioso central directamente a través del bulbo olfatorio, y mecanismos sistémicos secundarios como citocinas inflamatorias, hipoxemia y estrés oxidativo, que son ocasionados por un síndrome de dificultad respiratoria aguda, resultando en encefalopatía primaria y secundaria respectivamente,<sup>1</sup> asimismo, se deben considerar en este contexto como factores que pueden contribuir, el uso de medicamentos como sedantes, anticolinérgicos y corticoesteroides, así como la ventilación mecánica y el aislamiento;<sup>29</sup> y en el caso de enfermedad cerebrovascular, SARS-CoV-2 puede infectar las células endoteliales resultando en disfunción endotelial y complicaciones micro y macrovasculares tanto arteriales como venosas, además, COVID-19 particularmente causa una coagulopatía inducida por sepsis, que está caracterizada por tiempo de protrombina elevado, como se observó en nuestros pacientes, así como dímero-D elevado y trombocitopenia sin hipofibrinogenemia.<sup>1</sup>

### **13. CONCLUSIONES**

En nuestro estudio, se encontró una menor frecuencia de complicaciones neurológicas en pacientes hospitalizados con COVID-19, esto probablemente asociado a que solo se incluyeron los pacientes a los que se solicitó valoración por el servicio de neurología. Las principales complicaciones fueron encefalopatía aguda y enfermedad cerebrovascular con predominio de infarto cerebral agudo, seguida de neuropatía o miopatía del paciente crítico, con mortalidad mayor en comparación con otros estudios. Es probable que no se reporten todos los casos que presenten complicaciones neurológicas, por lo que es fundamental su reconocimiento inmediato para un manejo oportuno, y con esto prevenir secuelas a largo plazo y disminuir la mortalidad.

#### 14. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19). *J Neurol*. 2021 Jan 23:1–13. doi: 10.1007/s00415-021-10406-y. Epub ahead of print. PMID: 33486564; PMCID: PMC7826147.
2. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi:10.1001/jama.2020.12839
3. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020 Sep;19(9):767-783. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32622375; PMCID: PMC7332267.
4. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
5. Vonck K, Garrez I, De Herdt V, Hemelsoet D, Laureys G, Raedt R, Boon P. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of the severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2. *Eur J Neurol*. 2020 Aug;27(8):1578-1587. doi: 10.1111/ene.14329. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32416028; PMCID: PMC7276727.
6. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Apr 1;11(7):995-998. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32167747; PMCID: PMC7094171.

7. Garg RK, Paliwal VK, Gupta A. Encephalopathy in patients with COVID-19: A review. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):206-222. doi: 10.1002/jmv.26207. Epub 2020 Jul 11. PMID: 32558956.
8. Hassett CE, Gedansky A, Migdady I, Bhimraj A, Uchino K, Cho SM. Neurologic complications of COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020 Nov 23;87(12):729-734. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc058. PMID: 32847818.
9. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, Dequanter D, Blecic S, El Afia F, Distinguin L, Chekkoury-Idrissi Y, Hans S, Delgado IL, Calvo-Henriquez C, Lavigne P, Falanga C, Barillari MR, Cammaroto G, Khalife M, Leich P, Souchay C, Rossi C, Journe F, Hsieh J, Edjlali M, Carlier R, Ris L, Lovato A, De Filippis C, Coppee F, Fakhry N, Ayad T, Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Aug;277(8):2251-2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32253535; PMCID: PMC7134551.
10. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020 Jul;60(7):1415-1421. doi: 10.1111/head.13856. Epub 2020 May 27. PMID: 32412101; PMCID: PMC7272895.
11. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Koralnik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Nov;7(11):2221-2230. doi: 10.1002/acn3.51210. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33016619; PMCID: PMC7664279.
12. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, González E, Redondo-Peñas I, Perona-Moratalla AB, Del Valle-Pérez JA, Gracia-Gil J, Rojas-Bartolomé L, Feria-Vilar I, Monteagudo M, Palao M, Palazón-García E, Alcahut-Rodríguez C, Sopelana-Garay D, Moreno Y, Ahmad J, Segura T. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry.

Neurology. 2020 Aug 25;95(8):e1060-e1070. doi: 10.1212/WNL.0000000000009937. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32482845; PMCID: PMC7668545.

13. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, De Leacy RA, Shigematsu T, Ladner TR, Yaeger KA, Skliut M, Weinberger J, Dangayach NS, Bederson JB, Tuhim S, Fifi JT. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32343504; PMCID: PMC7207073.
14. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, MacDonald V, Green L, Sivapalaratnam S, Pasi KJ, MacCallum P. Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 16;383(3):288-290. doi: 10.1056/NEJMc2013656. Epub 2020 May 5. PMID: 32369280; PMCID: PMC7217555.
15. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):2064-2065. doi: 10.1111/jth.14867. Epub 2020 May 11. PMID: 32324958; PMCID: PMC7264773.
16. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, Chen H, Ding X, Zhao H, Zhang H, Wang C, Zhao J, Sun X, Tian R, Wu W, Wu D, Ma J, Chen Y, Zhang D, Xie J, Yan X, Zhou X, Liu Z, Wang J, Du B, Qin Y, Gao P, Qin X, Xu Y, Zhang W, Li T, Zhang F, Zhao Y, Li Y, Zhang S. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32268022; PMCID: PMC7161262.
17. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, Kucher N, Studt JD, Sacco C, Bertuzzi A, Sandri MT, Barco S; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital



in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.

18. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32291094; PMCID: PMC7146714.
19. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, Wang D, Mao L, Jin H, Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020 Sep;5(3):279-284. doi: 10.1136/svn-2020-000431. Epub 2020 Jul 2. PMID: 32616524; PMCID: PMC7371480.
20. Tu TM, Goh C, Tan YK, Leow AS, Pang YZ, Chien J, Shafi H, Chan BP, Hui A, Koh J, Tan BY, Umapathi NT, Yeo LL. Cerebral Venous Thrombosis in Patients with COVID-19 Infection: a Case Series and Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Dec;29(12):105379. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105379. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33254369; PMCID: PMC7538072.
21. Ye M, Ren Y, Lv T. Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain Behav Immun.* 2020 Aug;88:945-946. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.017. Epub 2020 Apr 10. PMID: 32283294; PMCID: PMC7146652.
22. Asadi-Pooya AA. Seizures associated with coronavirus infections. *Seizure.* 2020 Jul;79:49-52. doi: 10.1016/j.seizure.2020.05.005. Epub 2020 May 11. PMID: 32416567; PMCID: PMC7212943.
23. Hepburn M, Mullaguri N, George P, Hantus S, Punia V, Bhimraj A, Newey CR. Acute Symptomatic Seizures in Critically Ill Patients with COVID-19: Is There an Association?

Neurocrit Care. 2021 Feb;34(1):139-143. doi: 10.1007/s12028-020-01006-1. PMID: 32462412; PMCID: PMC7253233.

24. Galanopoulou AS, Ferastraoaru V, Correa DJ, Cherian K, Duberstein S, Gursky J, Hanumanthu R, Hung C, Molinero I, Khodakivska O, Legatt AD, Patel P, Rosengard J, Rubens E, Sugrue W, Yozawitz E, Mehler MF, Ballaban-Gil K, Haut SR, Moshé SL, Boro A. EEG findings in acutely ill patients investigated for SARS-CoV-2/COVID-19: A small case series preliminary report. *Epilepsia Open*. 2020 May 17;5(2):314-324. doi: 10.1002/epi4.12399. Erratum in: *Epilepsia Open*. 2020 Dec 25;: PMID: 32537529; PMCID: PMC7289172.
25. Louis S, Dhawan A, Newey C, Nair D, Jehi L, Hantus S, Punia V. Continuous electroencephalography characteristics and acute symptomatic seizures in COVID-19 patients. *Clin Neurophysiol*. 2020 Nov;131(11):2651-2656. doi: 10.1016/j.clinph.2020.08.003. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32949985; PMCID: PMC7448875.
26. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, Franciotta D, Baldanti F, Daturi R, Postorino P, Cavallini A, Micieli G. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Jun 25;382(26):2574-2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32302082; PMCID: PMC7182017.
27. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez-Guerrero A, Rodrigo-Rey S, San Pedro-Murillo E, Bermejo-Guerrero L, Gordo-Mañas R, de Aragón-Gómez F, Benito-León J. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020 Aug 4;95(5):e601-e605. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32303650.
28. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Luperdi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P, Fedec L, Bouzas L, Yépez K, Ferrando A, Hervás D, Zaldívar E, Reyes S, Berk M, Menéndez R. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*.

2021 Feb 3;10.1111/joim.13262. doi: 10.1111/joim.13262. Epub ahead of print. PMID: 33533521; PMCID: PMC8013333.

29. Nath A. Neurologic Manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Continuum (Minneap Minn)*. 2021 Aug 1;27(4):1051-1065. doi: 10.1212/CON.0000000000000992. PMID: 34623104.
30. Chou SH, Beghi E, Helbok R, Moro E, Sampson J, Altamirano V, Mainali S, Bassetti C, Suarez JI, McNett M; GCS-NeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2112131. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131. PMID: 33974053; PMCID: PMC8114143.
31. Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, Michel-Chávez A, González-Duarte A, Vega-Boada FA, Reyes-Melo I, Jiménez-Ruiz A, Chávez-Martínez OA, Rebolledo-García D, Marché-Fernández OA, Sánchez-Torres S, García-Ramos G, Cantú-Brito C, Chiquete E. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One*. 2021 Apr 8;16(4):e0247433. doi: 10.1371/journal.pone.0247433. PMID: 33831042; PMCID: PMC8031187.
32. Park J, Kwon YS, Kim HA, Kwon DH, Hwang J, Jang SH, Park H, Sohn SI, Choi HA, Hong JH. Clinical Implications of Neurological Comorbidities and Complications in ICU Patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2021 May 25;10(11):2281. doi: 10.3390/jcm10112281. PMID: 34070236; PMCID: PMC8197394.

33. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:475-482. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.019. Epub 2020 Aug 14. PMID: 32798514; PMCID: PMC7426219.
34. di Filippo L, Doga M, Frara S, Giustina A. Hypocalcemia in COVID-19: Prevalence, clinical significance and therapeutic implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Apr 13:1–10. doi: 10.1007/s11154-021-09655-z. Epub ahead of print. PMID: 33846867; PMCID: PMC8041474.
35. Ceriello A. Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Sep;167:108383. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108383. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32853690; PMCID: PMC7445137.
36. D V, Sharma A, Kumar A, Flora SJS. Neurological Manifestations in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *ACS Chem Neurosci*. 2021 Aug 4;12(15):2776-2797. doi: 10.1021/acscchemneuro.1c00353. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34260855; PMCID: PMC8291134.

## 15. BIBLIOGRAFÍA

- Collantes MEV, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci.* 2021 Jan;48(1):66-76. doi: 10.1017/cjn.2020.146. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32665054; PMCID: PMC7492583.
- Nepal G, Rehrig JH, Shrestha GS, Shing YK, Yadav JK, Ojha R, Pokhrel G, Tu ZL, Huang DY. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review. *Crit Care.* 2020 Jul 13;24(1):421. doi: 10.1186/s13054-020-03121-z. PMID: 32660520; PMCID: PMC7356133.
- Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19. *Neurol Int.* 2021 Mar 9;13(1):102-119. doi: 10.3390/neurolint13010010. PMID: 33803475; PMCID: PMC8006051.
- Shehata GA, Lord KC, Grudzinski MC, Elsayed M, Abdelnaby R, Elshabrawy HA. Neurological Complications of COVID-19: Underlying Mechanisms and Management. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 15;22(8):4081. doi: 10.3390/ijms22084081. PMID: 33920904; PMCID: PMC8071289.
- Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020 Aug;267(8):2179-2184. doi: 10.1007/s00415-020-09929-7. Epub 2020 May 26. PMID: 32458193; PMCID: PMC7249973.
- Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020 Oct;41(10):2657-2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3. Epub 2020 Jul 28. PMID: 32725449; PMCID: PMC7385206.

- Najjar S, Najjar A, Chong DJ, Pramanik BK, Kirsch C, Kuzniecky RI, Pacia SV, Azhar S. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020 Aug 6;17(1):231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0. PMID: 32758257; PMCID: PMC7406702.
- Achar A, Ghosh C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Relevance. *Cells*. 2020 Oct 27;9(11):2360. doi: 10.3390/cells9112360. PMID: 33120941; PMCID: PMC7692725.
- Misra S, Kolappa K, Prasad M, Radhakrishnan D, Thakur KT, Solomon T, Michael BD, Winkler AS, Beghi E, Guekht A, Pardo CA, Wood GK, Hsiang-Yi Chou S, Fink EL, Schmutzhard E, Kheradmand A, Hoo FK, Kumar A, Das A, Srivastava AK, Agarwal A, Dua T, Prasad K. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021 Oct 11:10.1212/WNL.0000000000012930. doi: 10.1212/WNL.0000000000012930. Epub ahead of print. PMID: 34635561.
- Josephson SA, Kamel H. Neurology and COVID-19. *JAMA*. 2020 Sep 22;324(12):1139-1140. doi: 10.1001/jama.2020.14254. PMID: 32960246.