



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA DE URGENCIAS

**"MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON COVID-
19 DEL HOSPITAL GENERAL LA VILLA"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO
HOSPITAL GENERAL LA VILLA

PRESENTADO POR
DRA. KAROL DE LA CRUZ SIMÓN
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA DE URGENCIAS

DIRECTORA DE TESIS
DRA. PATRICIA RUIZ RAZO

MARZO 2021- FEBRERO 2022

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.



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.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO





GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DE LA CIUDAD DE MÉXICO

DIRECCIÓN DE FORMACIÓN, ACTUALIZACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

MEDICINA DE URGENCIAS

"MANIFESTACIONES CLÍNICAS NEUROLÓGICAS EN PACIENTES CON COVID-19 DEL HOSPITAL GENERAL LA VILLA"

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICO

HOSPITAL GENERAL LA VILLA

PRESENTADO POR

DRA. KAROL DE LA CRUZ SIMÓN

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

MEDICINA DE URGENCIAS

DIRECTORA DE TESIS

DRA. PATRICIA RUIZ RAZO

MARZO 2021- FEBRERO 2022



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



**Manifestaciones clínicas neurológicas en pacientes con COVID-19 del Hospital
General la Villa**

Autor: Dra. Karol de la Cruz Simón

Vo.Bo.

Dr. Sergio Cordero Reyes

Profesor Titular del Curso de Especialización en Urgencias Médicas

Vo.Bo.

Dra. Lilia Elena Monrroy Ramírez de Arellano

Directora de Formación, Actualización Médica e investigación,



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Secretaría de Salud de la Ciudad de México

Dra. Patricia Ruíz Razo

Medico Adscrito en el área de Urgencias del Hospital General la Villa



INDICE	PÁGINA
Resumen	7
I. Introducción	8
II. Marco Teórico y antecedentes	
Definición y epidemiología por Sars Cov 2	8
Mecanismo de infección por Sars Cov 2	11
Anormalidades neurológicas por TAC en la infección por SARS-CoV2.	17
III. Plantamiento del problema	21
IV. Justificación	22
V. Hipótesis	23
VI. Objetivo General	24
VII. Objetivo específicos	24
VIII. Metodología	25
Tipo de estudio	25
Población de estudio	25
Muestra (cálculo de muestra)	26
Tipo de muestreo y estrategia de reclutamiento	27
Variables	28
Mediciones e Instrumentos de medición	28
IX. Implicaciones éticas	34
X. Resultados	35
XI. Análisis de resultados	35
XII. Discusión	35
XIII. Conclusiones	51
XIV. Bibliografía	54
Índice de tablas	44
Índice de figuras	36
Anexos	



RESUMEN

Antecedentes. La infección por SARS-CoV2 o coronavirus-19 (COVID-19) es la pandemia mas complicada que hemos enfrentado y tiene afinidad por la mayoría de células del cuerpo incluyendo las del sistema nervioso

Objetivo. Describir las manifestaciones clínicas neurológicas en pacientes con COVID-19 del Hospital General La Villa.

Hipótesis. ¿Las manifestaciones clinicas neurologicas mas frecuentes entre los pacientes con covid 19 son enfermedades cerebrovasculares, encefalitis, convulsiones, anosmia, cefalea y disgenesia?

Metodología. Se realizará un estudio observacional, transversal, descriptivo retrospectivo a partir de expedientes de pacientes que fueron atendidos en el Hospital General La Villa por presentar COVID-19 en el periodo Junio de 2020- Junio de 2021. Una vez identificados los casos se obtendrá la siguiente información de interés: edad, sexo, severidad de la enfermedad, debut de manifestaciones neurológicas, signos y síntomas no neurológicos.

Resultados Se realizo un estudio de tipo descriptivo, observacional transversal, donde se incluyeron 118 pacientes, El 62.71% de los pacientes presentaron debut siendo de los sintomas neurologicos el mas frecuente la cefalea en un 25.24%, seguido de la anosmia en un 24.57%, y la paralisis facial en un 16.94%

Conclusiones En el presente trabajo encontramos ciertas similitudes con lo previamente descrito en la literatura, es interesante ver que si bien entre los cuadros moderados y graves la sintomatología es muy similar, en los pacientes con enfermedad severa esto cambia posicionando en primer lugar a la anosmia, lo cual podría objetivar al igual que otros autores apelando al poder neurotrópico del virus, pero que en infecciones severas al parecer pudiese comportarse como un cuadro de neuroinfeccion.



I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se identificó por primera vez en diciembre de 2019, cuando un número considerable de personas se infectó con una infección respiratoria inusual después de visitar un mercado húmedo en Wuhan, China. El Centro de Control de Enfermedades de China anunció posteriormente que la causa de esta nueva infección era una nueva cepa perteneciente a la familia de los coronavirus. El origen de esta nueva cepa ha sido rastreada hasta ser transmitida por un murciélago a un ser humano. Anteriormente, los miembros de la misma familia, el síndrome respiratorio subagudo (SARS) en 2002 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio en 2011, habían causado una importante morbilidad y mortalidad en humanos. Como se descubrió que la mayor parte de la transmisión se producía por vía respiratoria, fue extremadamente difícil rastrear y contener la enfermedad. A pesar de todas las medidas, consiguió extenderse por países y regiones y pronto fue declarada como pandemia el 11 de marzo de 2020. El virus tiene una asociación y una relación genómica con la cepa anterior, el SARS, y por ello se denominó síndrome respiratorio subagudo-coronavirus-2 (SARS-CoV-2).

El periodo de incubación del virus oscila entre 2 y 14 días y la mayoría de los síntomas se manifiestan dentro de este plazo. Un individuo puede permanecer asintomático y, sin embargo, seguir propagando la infección. Se sabe mucho sobre los síntomas comunes de la COVID-19, entre los que se incluyen fiebre, tos, mialgias y síntomas potencialmente mortales que conducen a ingresos en la unidad de cuidados intensivos (UCI), como el shock y la asistencia respiratoria. Inicialmente, la enfermedad se percibía como una enfermedad parecida a la neumonía que necesitaba asistencia respiratoria en los casos extremos que presentaban un síndrome de dificultad respiratoria aguda. Sin embargo, a medida que se va conociendo más sobre la nueva enfermedad, se están identificando muchos síntomas nuevos e inusuales de COVID-19. Entre ellos se encuentran el fallo cardíaco, neurológico, hematológico y, en casos extremos, el fallo multiorgánico que lleva a ingreso en la UCI.

Un estudio retrospectivo sobre los síntomas neurológicos debidos al COVID-19 informó de que el 36,4% (78/214) de los pacientes tuvieron complicaciones neurológicas.¹ Muchos informes de casos y estudios han documentado los síntomas neurológicos del virus. Muchos virus y otros coronavirus; el SARS y el síndrome respiratorio de Oriente Medio, se han asociado con una afectación neurológica similar. Esto también podría explicarse por la evidencia de los antígenos virales encontrados en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y en las células cerebrales. Los síntomas comunes incluyen anosmia y ageusia, trastornos cerebrovasculares y debilidad muscular, entre otros.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



Es importante que los clínicos reconozcan a los pacientes con COVID-19 que pueden tener manifestaciones neurológicas inespecíficas. Esto requerirá una profunda comprensión de los síntomas y su manejo propuesto. En este tema de investigación en protocolo de tesis de revisión, pretendemos describir los posibles mecanismos de lesión del sistema nervioso por el SARS-CoV-2, la presentación clínica de la enfermedad y las opciones de tratamiento constructivas para las complicaciones, presentadas en el Hospital General la Villa



II. MARCO TEÓRICO

1. Definición y epidemiología de infección por SARS-CoV2

La COVID-19 (coronavirus disease 2019) es la enfermedad causada por el nuevo coronavirus, coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) tuvo noticia por primera vez de la existencia de este nuevo virus el 31 de diciembre de 2019, al ser informada de un grupo de casos de «neumonía vírica» que se habían declarado en Wuhan (República Popular China)(1). El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de los β -coronavirus, los cuales son virus de ácido ribonucleico (ARN) de cadena simple, polaridad positiva, envueltos, no segmentados, con genoma de 27 a 32 kb y tamaño de 80-160 nm. Son los virus de ARN más grandes hasta ahora descubiertos y pertenecen al grupo IV de la clasificación de Baltimore(2). La proteína espiga que se encuentra en la superficie del virus, y forma una estructura en forma de barra, es la estructura principal utilizada para la tipificación, la proteína de la nucleocápside encapsula el genoma viral y puede usarse como antígeno de diagnóstico(3).

En el mundo, hasta el día de hoy (22 de junio de 2021), hay 178,932,193 casos confirmados de COVID-19 (EE.UU., India y Brasil son los países con más contagios, respectivamente), de los cuales, se han acumulado 3,876,081 muertes (principalmente en EE.UU, India y Brasil) y 2,677,908,337 dosis de vacunas administradas(4).

Al 22 de junio de 2021, los casos positivos acumulados en México ascienden a 2,478,551 y las defunciones a 231,244. El COVID-19 ha afectado a individuos de todas las edades, pero entre los 20 y 70 años se concentran la mayoría de casos. Las comorbilidades principales identificadas entre los enfermos son hipertensión, obesidad, diabetes y tabaquismo(5).



2. Mecanismo de infección por SARS-CoV2

La vía de transmisión más probable del COVID-19 es por contacto y gotas respiratorias (aerosoles), en distancias cortas (1.5 m) y también por fómites contaminados por dichos aerosoles. No puede descartarse completamente que exista cierto grado de transmisión por vía aérea. El contacto prolongado es el de mayor riesgo, siendo menos probable el contagio a partir de contactos casuales. La mayoría de los contagios se producen a partir de pacientes sintomáticos. Pueden existir contagios a partir de pacientes asintomáticos e incluso a partir de personas en periodo de incubación de la enfermedad. Este tipo de transmisión, aunque menos frecuente, supondría una complicación para el control de la enfermedad(6).

El mecanismo de infección de SARS-CoV-2 (figura 1) comienza con la unión del virión, a través de la proteína S, al receptor ACE-2 (enzima convertidora de angiotensina 2) de la célula huésped y su posterior entrada por endocitosis. El genoma RNA viral se libera al citoplasma donde se transcriben y se traducen las proteínas necesarias para la producción de las proteínas estructurales y para la replicación de su material genético. Posteriormente, el RNA replicado se asocia con la nucleocápside y se ensambla junto con las proteínas estructurales para conformar las partículas víricas que serán liberadas de la célula infectada. El sistema inmune hace frente a la infección viral mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos por parte de la inmunidad innata y por la acción de los linfocitos T y B por parte de la inmunidad humoral(7).

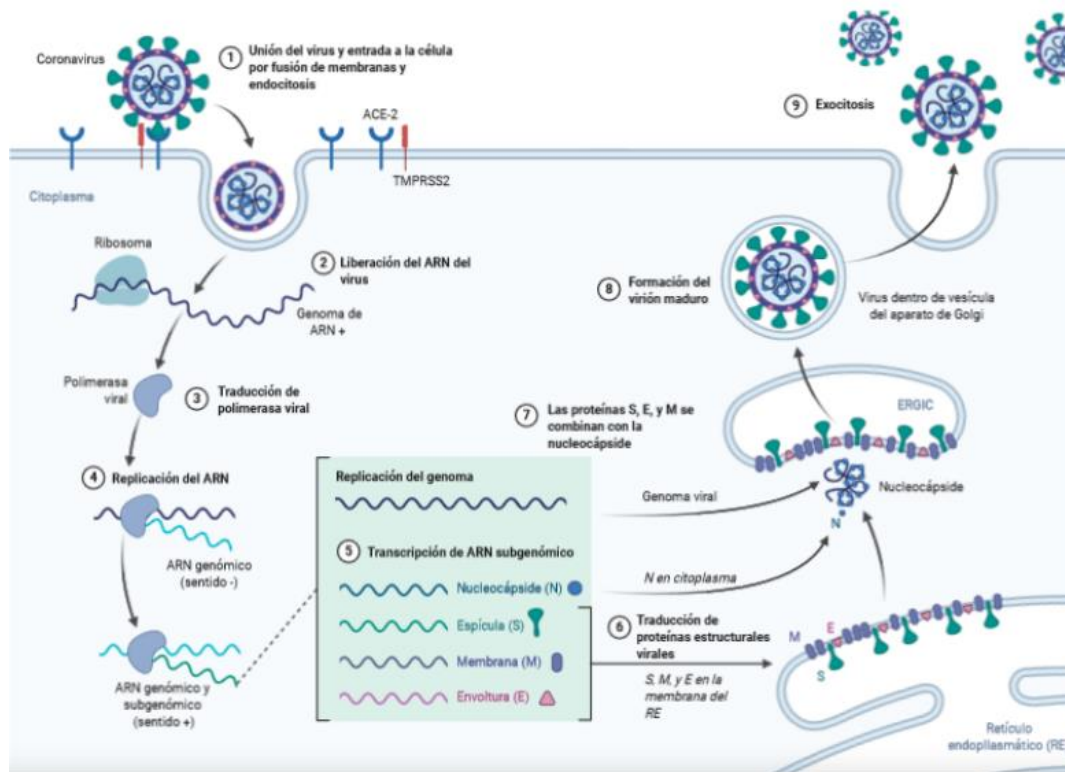


Figura 1. Mecanismo de infección del coronavirus SARS-CoV-2(8).

3. Efecto del SARS-CoV2 sobre la vasculatura y el sistema nervioso central y mecanismos de alteraciones neurológicas en COVID-19

Los síntomas neurológicos son de gran importancia ya que suelen presentarse y complicarse en casos críticos. Muchos informes y series de casos han documentado los hallazgos de complicaciones neurológicas en pacientes con COVID-19. A partir de los datos existentes, los síntomas más frecuentes en estos pacientes se clasificaron ampliamente en síntomas del sistema nervioso central (SNC), del sistema nervioso periférico y del músculo esquelético. Los síntomas del SNC incluyen meningitis, encefalitis, complicaciones cerebrovasculares, los síntomas del sistema nervioso periférico incluyen anosmia, ageusia y los síntomas musculares esqueléticos incluyen mialgias. Se postula que la causa puede ser una lesión directa del SNC a través de las vías sanguíneas y neuronales o indirectamente debido a una respuesta inmunomediada, la hipoxia causada por una disminución de la saturación de oxígeno o por la unión del SARS-CoV-2 a ACE-2 del huésped.



- *Mecanismos de alteraciones neurológicas en COVID-19*

No se sabe mucho sobre la patogenia por la cual el virus causa daño neurológico(10). Sin embargo, Wu y cols.(11) clasificaron los mecanismos en 2 vías principales: lesión directa e indirecta.

Vía directa

Esto implica una introducción directa del virus en el cerebro, ya sea a través de las vías hematógenas o neuronales. La ruta neuronal se puede dividir en rutas olfativas, respiratorias y del eje intestino-cerebro.

1. Vía hematógena: hay poca evidencia de que el SARS-CoV-2 afecte los tejidos cerebrales a través de esta vía, sin embargo, el mecanismo postulado puede explicarse por la expresión del ACE-2 en las células endoteliales de los capilares. La presencia de COVID-19 en la circulación sistémica ralentiza el movimiento de la sangre en los capilares permitiendo la unión del SARS-CoV-2 con los receptores ACE-2. Esto, a su vez, provoca un daño endotelial posterior y una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica debido a que el aumento de citocinas puede dar lugar al acceso nervioso.

2. Vía neuronal: el movimiento retrógrado o anterógrado del virus a través de diferentes nervios periféricos le brinda una posibilidad de acces. La vía más vulnerable es la vía del bulbo olfatorio, que es a través de la placa cribiforme. Como se demostró en una investigación, la eliminación de los bulbos olfatorios en modelos de ratones detuvo posteriormente la infección para que no llegara al SNC. Una vez que ingresa, se postula que causa inflamación y desmielinización.

La segunda vía neuronal importante es la vía respiratoria. Se ha encontrado la presencia de antígenos virales en el tronco encefálico, que tiene conexiones con el tracto respiratorio. La entrada del virus en el tallo cerebral podría desencadenar la muerte por alteración de estos grupos neuronales.

Además, muchos autores han sugerido que la entrada del eje intestino-cerebro es una ruta potente ya que hay una gran cantidad de receptores ACE-2 en las células epiteliales intestinales. El sistema nervioso entérico forma una extensa red de conexión entre el cerebro y las células gliales entéricas. También expresan muchas células inmunes que liberan mediadores inflamatorios, incluida la interleucina 6 (IL-6). Por lo tanto, la tormenta de citocinas con IL-6 elevada observada en la infección por COVID-19 puede provocar síntomas tardíos del SNC.



Vía indirecta

Las vías indirectas pueden clasificarse ampliamente en vías hipóxicas, inmunomediadas y del receptor ACE-2.

1. Vía hipóxica: esto se atribuye principalmente a una menor saturación de oxígeno causada por el síndrome de dificultad respiratoria aguda en pacientes (SRDA) críticos con COVID-19. La pérdida de oxígeno hace que las mitocondrias de las células cerebrales realicen un metabolismo anaeróbico. Un aumento del ácido puede provocar edema cerebral, vasodilatación cerebral e inflamación de las células cerebrales, lo que agrava aún más las complicaciones del SNC.

2. Vía inmunomediada: otros virus también han causado una mortalidad significativa debido a la insuficiencia multiorgánica inducida por el síndrome de respuesta inflamatoria grave (SRIS), al igual que el SARS-CoV-2. La activación de la respuesta inmune en el cerebro puede resultar en lesiones crónicas. Los estudios sobre células gliales han mostrado grandes cantidades de secreción de IL-6, que también se observa en la tormenta de citocinas COVID-19.

3. Vía del receptor ACE-2: las investigaciones en el cerebro humano concluyen que las células del cerebro humano, especialmente las células gliales y neuronales, expresan los receptores ACE-2 y son los posibles objetivos del SARS-CoV-2. Una vez dentro de las células neuronales, se inicia un ciclo de gemación que causa daño neuronal sin mayor inflamación, al igual que el SARS-CoV-1. Esto posteriormente causa daño al tejido nervioso.

4. Manifestaciones clínicas y patologías neurológicas en la infección por SARS-CoV2

Se ha reportado una amplia variedad de manifestaciones neurológicas y estas se pueden clasificar en tres categorías: SNC (cefalea, alteración del nivel de conciencia, enfermedad cerebrovascular y convulsiones); sistema nervioso periférico (anosmia y ageusia); y síntomas musculares-esqueléticos.

Dolor de cabeza y meningitis. La cefalea es una de las manifestaciones del SNC más frecuentes en los pacientes con COVID-19. Se ha asumido que los dolores de cabeza pueden ser sugestivos de meningitis viral en lugar de ser un síntoma constitucional.



Sin embargo, es imperativo realizar un análisis de líquido cefalorraquídeo en caso de sospecha de meningitis / encefalitis.

Encefalopatía. La encefalopatía abarca una variedad de síntomas desde leves (pérdida de memoria, cambio de personalidad) hasta graves (demencia, convulsiones, coma o muerte). La encefalopatía es una complicación poco común de las infecciones virales y conduce a resultados adversos. Dado que el SARS-CoV-2 afecta preferentemente a pacientes ancianos con enfermedades crónicas y / o enfermedades preexistentes, pacientes con síntomas respiratorios agudos y enfermedades neurológicas previas tienen un mayor riesgo de encefalopatía(9,19). Por su parte, la encefalopatía necrosante aguda es una complicación poco frecuente relacionada con la tormenta de citocinas intracraneales, esta puede causar una ruptura de la barrera hematoencefálica y la diseminación de la enfermedad(9,20).

Enfermedad cerebrovascular. El accidente cerebrovascular es otra secuela de la infección por COVID-19. El SARS-CoV-2 tiene una afinidad específica por los receptores ACE-2(21) provocando variaciones de la presión arterial en pacientes con hipertensión, aumentando el riesgo de hemorragia intracraneal. Además, algunos pacientes críticos desarrollan trombocitopenia grave, que puede aumentar el riesgo de hemorragia cerebral(16). Entre las comorbilidades se han incluido la diabetes, hipertensión y enfermedad cerebrovascular previa. Asimismo, las pruebas de laboratorio muestran niveles elevados de dímero D y proteína C reactiva. Esto indica anomalías en la coagulación junto con un estado inflamatorio alto, que potencialmente conduce a un evento cerebrovascular agudo en un promedio de 12 días después del diagnóstico de COVID-19

Anosmia y Ageusia. Los trastornos del olfato y del gusto son comunes después de las infecciones virales(23). La anosmia y la ageusia son 2 de los síntomas predominantes que presentan la mayoría de los pacientes con COVID-19. Los modelos de ratones han demostrado que el SARS-CoV-2 penetra transneuronalmente a través del bulbo olfatorio, lo que resulta en acceso y diseminación a través del cerebro. El daño al nervio olfatorio también puede ocurrir directamente, lo que refleja por qué los pacientes con COVID-19 tienen anosmia en ausencia de congestión nasal. Esto contrasta con la infección por otros virus respiratorios, en los que la anosmia se acompaña de congestión nasal. Además, las células de revestimiento de la mucosa oral expresan el receptor ACE-2, que es el receptor de la célula huésped del SARS-CoV-2. Esto facilita la penetración viral y puede ser responsable de causar ageusia.

Síndrome de Guillain-Barré (GBS). El GBS es una enfermedad aguda mediada por el sistema inmunitario que suele desencadenarse por diversas infecciones. Es una enfermedad de los nervios periféricos y las raíces nerviosas (polirradiculoneuropatía).



Se presenta como una parálisis progresiva, ascendente, simétrica de las extremidades flácidas, además de hiporreflexia o arreflexia, con o sin afectación de los pares craneales(26). Algunos estudios han reportado el SGB como una complicación neurológica de la infección por COVID-19.

Mialgias. Pueden atribuirse a la reacción inflamatoria causada por el SARS-CoV-2 o al daño muscular directo por el virus y los pacientes pueden experimentar dolores en las extremidades y fatiga. Los pacientes con síntomas musculares también tienden a tener niveles más altos de creatina quinasa sérica y lactato deshidrogenasa como a diferencia de aquellos sin síntomas musculares.



5. Anormalidades neurológicas por TAC en la infección por SARS-CoV2

En 2021, Ahmadi Karvigh y cols.(32) realizaron el diagnóstico de infección por COVID-19 basado en una tomografía computarizada (TAC) de tórax reportada por un radiólogo. La mayoría de los pacientes presentaron opacidades en vidrio esmerilado de moderadas a severas bilaterales en más de 2 lóbulos. Dos pacientes tenían afectación pulmonar leve. Sin embargo, no se encontró afectación alveolar severa sugestiva de SDRA. Los hallazgos de la TAC del cerebro mostraron mayormente compromiso de arterias grandes con infarto de gran tamaño, pero no hubo transformación hemorrágica en el curso de la enfermedad. Tres pacientes tenían un infarto maligno del tronco de la arteria cerebral media izquierda, 2 tenían una trombosis de la parte superior de la arteria basilar, 2 un infarto de la arteria cerebral posterior derecha, 1 tenía un accidente cerebrovascular tromboembólico de la arteria carótida interna izquierda y 2 tenían un accidente cerebrovascular embólico cariogénico debido a fibrilación auricular (Figura 2).

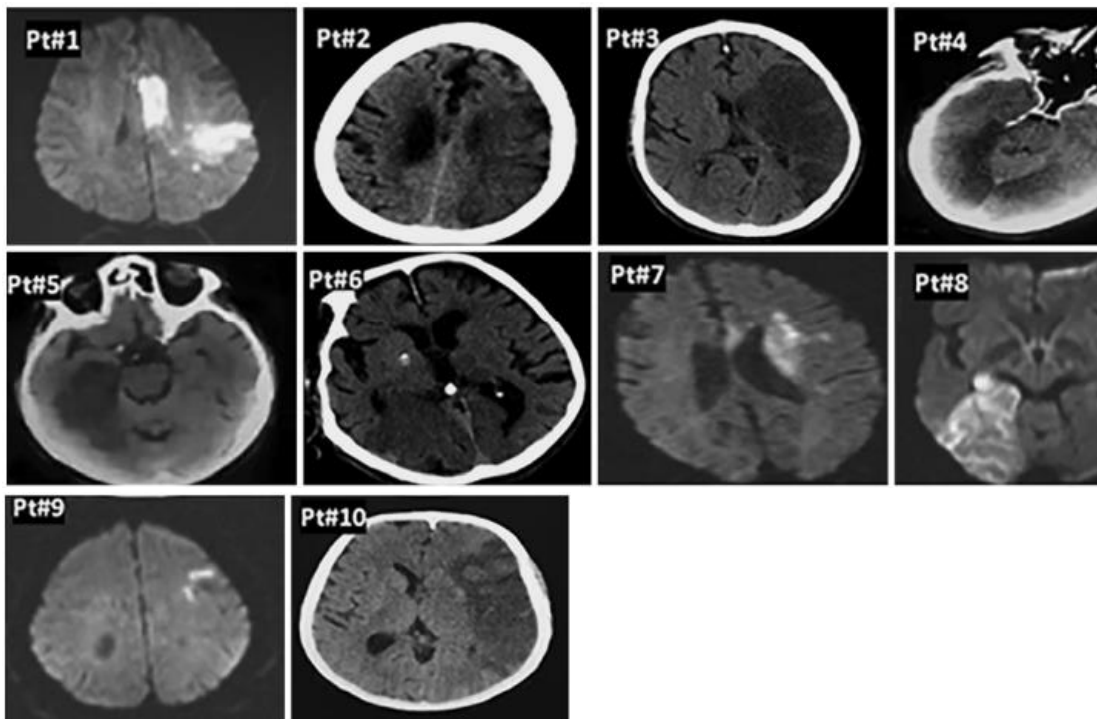


Figura 2. Hallazgos cerebrales del estudios de Ahmadi Karvigh y cols.(32). Los pacientes n. ° 2, n. ° 6 y n. ° 10 murieron. El paciente n° 4 tenía una angiografía por TAC de cerebro que mostraba la oclusión de la arteria basilar y vertebral por trombosis.



6. Estudios originales o revisiones sistemáticas previas sobre manifestaciones clínicas neurológicas

Algunos estudios previos han evaluado las manifestaciones clínicas neurológicas por COVID-19, tal como se muestra a continuación.

Dhamoon y cols. estudiaron las características y los resultados de los pacientes con COVID-19 con accidente cerebrovascular. De 277 pacientes con accidente cerebrovascular, 105 (38.0%) fueron COVID-19 positivos. En comparación con los pacientes negativos, los pacientes COVID-19 positivos tenían más probabilidades de tener una causa de accidente cerebrovascular criptogénico (51.8% vs 22.3%, $p < 0.0001$) y tenían más probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico en el temporal ($p = 0.02$), regiones parietal ($p = 0.002$), occipital ($p = 0.002$) y cerebelosa ($p = 0.028$). En los pacientes COVID-19 positivos, los marcadores de coagulación medios estaban ligeramente elevados (tiempo de protrombina 15.4 ± 3.6 segundos, tiempo de tromboplastina parcial 38.6 ± 24.5 segundos y índice internacional normalizado 1.4 ± 1.3). Los resultados fueron peores entre los pacientes COVID-19 positivos, incluida una estancia más prolongada ($p < 0.0001$), un mayor porcentaje que requirió cuidados en la unidad de cuidados intensivos ($p = 0.017$) y una mayor tasa de empeoramiento neurológico durante el ingreso ($p < 0.0001$); Además, más pacientes COVID-19 positivos sufrieron muerte intrahospitalaria (33% vs 12.9%, $p < 0.0001$). El estudio concluye que las características basales de los pacientes con accidente cerebrovascular fueron similares a las de aquellos con y sin COVID-19. Sin embargo, los pacientes con COVID-19 positivos tenían más probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular en una ubicación lobular, más comúnmente tenían una causa criptogénica y tenían peores resultados.

En 2020, Tsai y cols. revisaron e integraron las manifestaciones neurológicas de COVID-19. Se incluyeron 79 estudios para síntesis cualitativa y 63 estudios para metanálisis. Las manifestaciones neurológicas informadas fueron trastornos olfatorios / del gusto (35.6%), mialgia (18.5%), dolor de cabeza (10.7%), enfermedad vascular cerebral aguda (8.1%), mareos (7.9%), estado mental alterado (7.8%), convulsiones (1.5%), encefalitis, neuralgia, ataxia, GBS, síndrome de Miller Fisher, hemorragia intracerebral, polineuritis craneal y postura distónica. Los autores indican que las manifestaciones neurológicas en COVID-19 pueden alertar a los médicos para que dictaminen en pacientes de alto riesgo. La creciente incidencia de trastornos olfatorios / gustativos, mialgia, dolor de cabeza y enfermedad vascular cerebral aguda indica que la COVID-19 puede atacar el sistema nervioso. La secreción de citocinas y la circulación sanguínea (viremia) se encuentran entre las rutas más posibles hacia el sistema nervioso.



Por su parte, Maury y cols.(35) resumieron los datos actuales sobre manifestaciones neurológicas y enfermedades relacionadas con los coronavirus humanos. Incluyeron cinco cohortes que proporcionan datos de prevalencia de síntomas neurológicos entre un total de 2,533 pacientes COVID-19 hospitalizados y artículos centrados en pacientes COVID-19 con manifestaciones neurológicas que incluyen un total de 580 pacientes. Los síntomas neurológicos involucraron hasta el 73% de los pacientes hospitalizados por COVID-19, y fueron principalmente dolor de cabeza, mialgias y deterioro de la conciencia. Las manifestaciones del SNC notificadas en COVID-19 fueron en su mayoría encefalopatías inespecíficas que representaron entre el 13% y el 40% de todas las manifestaciones neurológicas; síndromes postinfecciosos que incluyen encefalomielitis desmielinizante aguda (ADEM, n = 13), encefalopatía necrotizante aguda (ANE, n = 4), encefalitis de Bickerstaff (n = 5), mioclonías generalizadas (n = 3) y mielitis transversa aguda (n = 7); otras encefalitis que incluyen encefalitis límbica (n = 9) y encefalitis miscelánea con hallazgos radiológicos variables (n = 26); enfermedades cerebrovasculares agudas que incluyen ictus isquémicos (entre el 1.3% y el 4.7% de los pacientes con COVID-19), ictus hemorrágicos (n = 17), trombosis venosa cerebral (n = 8) y encefalopatía posterior reversible (n = 5). Las manifestaciones del sistema nervioso periférico (SNP) informadas en COVID-19 fueron las siguientes: GBS (n = 31) y variantes que incluyen el síndrome de Miller Fisher (n = 3), polineuritis craneal (n = 2) y diplejía facial (n = 2); neuropatía oculomotora aislada (n = 6); miopatía por enfermedad crítica (n = 6). Los estudios neuropatológicos en pacientes con COVID-19 demostraron diferentes patrones de daño del SNC, principalmente cambios isquémicos y hemorrágicos con pocos casos de lesiones inflamatorias. Solo un caso sugirió infiltración de SARS-CoV-2 en células endoteliales y neurales. Encontraron 10 informes de casos o series de casos que describen 22 pacientes con manifestaciones neurológicas asociadas con otros coronavirus humanos. Entre ellos, cuatro pacientes MERS con ADEM o encefalitis de Bickerstaff, dos pacientes con SARS con encefalitis que tenían una PCR positiva para el SARS-CoV en el líquido cefalorraquídeo, cinco pacientes con accidentes cerebrovasculares isquémicos asociados con el SARS, ocho pacientes con MERS con neuromiopatía de enfermedad crítica y un paciente con MERS. con el GBS. Un estudio de autopsia en pacientes con SARS-CoV demostró la presencia del virus en el cerebro de ocho pacientes. En esta revisión, la amplia gama de manifestaciones neurológicas y enfermedades asociadas con el SARS-CoV-2 es consistente con múltiples vías patogénicas que incluyen mecanismos posinfecciosos, encefalopatías asociadas a la séptica, coagulopatía o endotelitis. Sin embargo, no hubo evidencia definitiva para apoyar la neuropatogenicidad directa del SARS-CoV-2.

Mientras que Collantes y cols.(36) determinaron las manifestaciones neurológicas y las complicaciones en COVID-19 a través de una revisión sistemática y un



metanálisis. De los 403 artículos identificados, se incluyeron 49 estudios que involucraron un total de 6,335 casos confirmados de COVID-19. El análisis de modelos de efectos aleatorios para cada síntoma neurológico mostró las siguientes estimaciones puntuales proporcionales con intervalos de confianza del 95%: "dolor de cabeza" (0.12; 0.10-0.14; I2 = 77%), "mareo" (0.08; 0.05-0.12; I2 = 82%), "dolor de cabeza y mareos" (0.09; 0.06-0.13; I2 = 0%), "náuseas" (0.07; 0.04-0.11; I2 = 79%), "vómitos" (0.05; 0.03-0.08; I2 = 74%), "náuseas y vómitos" (0.06; 0.03-0.11; I2 = 83%), "confusión" (0.05; 0.02-0.14; I2 = 86%) y "mialgia" (0.21; 0.18-0.25; I2 = 85%). La complicación neurológica más común asociada con la infección por COVID-19 fueron los trastornos vasculares (n = 23); otras afecciones asociadas fueron encefalopatía (n = 3), encefalitis (n = 1), parálisis del nervio motor ocular común (n = 1), anosmia aislada de inicio súbito (n = 1), GBS (n = 1) y el Síndrome de Miller-Fisher (n = 2). La mayoría de los pacientes con complicaciones neurológicas sobrevivieron (n = 14); un número considerable de pacientes falleció (n = 7); y el resto tuvo resultados poco claros (n = 12). Esta revisión reveló que la afectación neurológica puede manifestarse en la infección por COVID-19. Lo que inicialmente se pensó como una enfermedad principalmente respiratoria se ha convertido en una enfermedad multiorgánica de amplio espectro.

Finalmente, Khedr y cols.(37) estimaron la frecuencia de complicaciones neurológicas agudas entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 en los hospitales universitarios de Assiut y Aswan. 439 pacientes tenían COVID-19 confirmado / probable; Las manifestaciones neurológicas ocurrieron en 222. De estos, 117 tenían enfermedad neurológica aguda y el resto tenía síntomas neuropsiquiátricos inespecíficos como dolor de cabeza, vértigo y depresión. El SNC se vio afectado en 75 pacientes: 55 sufrieron un accidente cerebrovascular y los otros tuvieron convulsiones (5), encefalitis (6), encefalopatía hipóxica (4), mielopatía del cordón (2), recaída de esclerosis múltiple (2) y meningoencefalitis (1). El SNP se vio afectado en 42 pacientes: la mayoría tenían anosmia y ageusia (31) y los demás tenían GBS (4), neuropatía periférica (3), miastenia gravis (2) o miositis (2). La fiebre, los síntomas respiratorios y el dolor de cabeza fueron los síntomas generales más comunes. La hipertensión, la diabetes mellitus y la cardiopatía isquémica fueron las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con afección del SNC. En este estudio se observó que, en COVID-19, tanto el SNC como el SNP se ven afectados. El accidente cerebrovascular fue la complicación más común para el SNC y la anosmia y / o ageusia fueron comunes para las enfermedades del SNC. Sin embargo, hubo 6 casos de encefalitis, 2 casos de mielopatía medular, 2 casos de MG y 2 casos de miositis.



III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 se denomina COVID-19. El brote de COVID-19 comenzó como un grupo de enfermedades respiratorias y el primer caso se informó en Wuhan, provincia de Hubei, China, el 8 de diciembre del 2020. La OMS la declaró pandemia el 11 de marzo de 2020.

Los síntomas más comunes de COVID-19 son similares a otros coronavirus que incluyen fiebre, fatiga, tos seca, anorexia, dificultad para respirar, mialgia y dolor de cabeza. La vejez y las comorbilidades se asocian con una mayor mortalidad y morbilidad en comparación con los pacientes más jóvenes y aquellos sin comorbilidades (2).

El potencial neuroinvasivo y neurotrópico de los coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV se ha demostrado en estudios anteriores; el mismo potencial y mecanismo y manifestaciones clínicas se sugiere para el SARS-CoV-2. Las manifestaciones neurológicas notificadas de SARS-CoV, MERS-CoV y otros coronavirus incluyen neuropatía periférica, miopatías con creatinina quinasa elevada, accidente cerebrovascular de grandes vasos, neuropatía olfatoria/anosmia, meningoencefalitis, encefalomiелitis diseminada aguda postinfecciosa, la encefalitis de Bickerstaff, se superpone con el síndrome de Guillain-Barré, y el síndrome de Guillain-Barré.

Algunos estudios realizados sobre manifestaciones clínicas neurológicas en pacientes con COVID-19, como el de Khedr y cols. han reportado como manifestaciones clínicas neurológicas del sistema nervioso central la enfermedad cerebrovascular, convulsiones, encefalitis, encefalopatía hipóxica, mielopatía del cordón, recaída de esclerosis múltiple y meningoencefalitis. Como manifestaciones del sistema nervioso periférico se han reportado anosmia, ageusia síndrome de Guillain-Barré, neuropatía periférica, miastenia gravis y miositis.

Dado que aún son pocos los reportes sobre las manifestaciones neurológicas del SARS-CoV-2 y los estudios realizados hasta el momento han descrito distintas frecuencias, es de interés del presente estudio responder a la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas neurológicas en pacientes con COVID-19 del Hospital General La Villa?



IV. JUSTIFICACIÓN

La realización de este estudio es importante porque la epidemia por SARS-CoV2 se encuentra activa y estamos en la tercera ola, con un incremento reciente de casos a nivel nacional y en la Ciudad de México que a pesar de las medidas de vacunación sigue ocasionado un importante número de muertes³⁶⁻³⁸.

A través de este estudio pretendemos conocer el espectro completo de signos y síntomas neurológicos de pacientes con COVID-19 en el Hospital General la Villa; ayudándonos a saber y comunicar a la comunidad médica, académica y científica con qué frecuencia los pacientes con COVID-19 presentan alteraciones neurológicas. Esto podría ayudar a saber qué manifestaciones neurológicas pueden atribuirse a COVID-19 y podría servir con fines de enseñanza, ser la base de futuros estudios y podrían comunicarse los resultados obtenidos para beneficio de la comunidad médicas, académica y científica.

Además, es posible realizar el estudio porque el Hospital General la Villa es un hospital COVID-19 que al atender a pacientes con esta patología cuenta con la casuística suficiente para llevar a cabo el estudio.



GOBIERNO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO



V. HIPOTESIS

¿Las manifestaciones clínicas neurológicas más frecuentes entre los pacientes con Sars CoV 2 son enfermedades cerebrovasculares



OBJETIVOS

VI. Objetivo general

Describir las manifestaciones clínicas neurológicas en pacientes con COVID-19 del Hospital General La Villa.

VII. Objetivos específicos

1. Describir las características demográficas de los pacientes.
2. Conocer la severidad de la enfermedad.
3. Estimar la proporción de pacientes que debutaron con síntomas neurológicos.
4. Identificar la frecuencia de cefalea, alteraciones del nivel de conciencia, enfermedad cerebrovascular, convulsiones y encefalopatía.
5. Estimar la frecuencia de síndrome de Guillain- Barré, mareos, polineuritis, síndrome de Miller- Fisher, ataxia y encefalitis.
6. Identificar la frecuencia de neuropatía oculomotora aislada, anosmia, disgeusia, neuropatía periférica, miastenia gravis y miositis.
7. Describir la estancia hospitalaria y el desenlace del paciente.



VIII. METODOLOGÍA

Diseño de la investigación

Se realizará un estudio observacional, transversal, descriptivo, retrospectivo.

Universo de estudio

Expedientes de pacientes del Hospital General La Villa que fueron atendidos por presentar COVID-19.

Periodo del estudio

Julio de 2020- Julio de 2021.

Tamaño de la muestra

El cálculo del tamaño de muestra se estimó con la fórmula para estudios descriptivos cuya variable principal es cualitativa, esperando una frecuencia mínima de los síntomas menos frecuentes de 3% de acuerdo con reportes previos, considerando un nivel de confianza de 95% y un margen de error de 5%; de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2 (p \cdot q)}{d^2}$$

Donde,

Z_α = puntuación Z de alfa a 0.05= 1.96

p= frecuencia esperada de respuesta citogenética completa de 3%

q=100-p= 97%

d= margen de error= 3%

n=124 expedientes de pacientes



Muestreo

Se realizará un muestreo probabilístico.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de adultos mayores de 18 años.
- De ambos sexos.
- Atendidos y tratados en el Hospital General La Villa por presentar COVID-19 en el periodo Julio de 2020- Julio de 2021.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes con información requerida incompleta o con expediente extraviado.

Criterios de eliminación

- No aplica por ser un estudio retrospectivo.



Descripción del estudio

1. Este estudio será sometido a revisión por el Comité de Investigación del Hospital General La Villa.
2. Tras su aprobación se identificarán todos los casos de pacientes que fueron atendidos y tratados por COVID-19 durante el periodo de estudio.
3. Del total de casos, se seleccionarán probabilísticamente un total de 124 casos mediante tabla de números aleatorios.
4. Se solicitarán expedientes para obtener la siguiente información de interés, incluyendo: edad, sexo, severidad de la enfermedad, debuto de manifestaciones neurológicas, signos y síntomas no neurológicos, cefalea, alteración del nivel de conciencia, enfermedad cerebro vascular, convulsiones, encefalopatía, encefalitis, neuropatía oculomotora aislada, anosmia, disgeusias, neuropatía periférica, miositis, estancia intrahospitalaria y desenlace
5. Finalmente, los datos serán capturados en SPSS para realizar el análisis estadístico, obtener resultados del proyecto y realizar una tesis de especialidad.



VARIABLES

Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidades de medición	Tipo de Variable
Edad	Tiempo en años que ha transcurrido desde el nacimiento hasta la inclusión en el estudio	Tiempo de vida del paciente registrada en el expediente	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Variable genética y biológica que divide a las personas en hombre y mujer	Sexo registrado en el expediente del paciente	Hombre Mujer	Cualitativa nominal
Severidad de la enfermedad	Nivel de severidad del COVID-19, de acuerdo a los criterios de la OMS. Leve: pacientes sintomáticos que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia. Moderada: adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) pero sin signos de neumonía grave. Grave: adolescente o adulto con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones / min; dificultad respiratoria severa; o SpO2 <90% en aire ambiente.	Gravedad del COVID-19 reportada en el expediente.	Leve Moderada Severa	Cualitativa ordinal



	Crítico: pacientes con SDRA, sepsis o shock séptico.			
Debutó con manifestación neurológica	Momento de la aparición de los primeros signos de la enfermedad	Si el paciente tuvo como presentación de la enfermedad manifestaciones neurológicas registradas en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Signos y síntomas no neurológicos	Elementos que se identifican durante un examen físico o en una prueba de laboratorio que indica la posibilidad de que una persona tenga un padecimiento	Manifestaciones clínicas del paciente relacionadas al COVID-19 diferentes a las neurológicas registradas en el expediente	Fiebre Tos Odinofagia Dermatitis Síndrome de dificultad respiratoria Dolor torácico Otra	Cualitativa nominal
Cefalea	Sensación dolorosa localizada en la bóveda craneal, parte alta del cuello o nuca y mitad superior de la cara	Si el paciente presentó cefalea, según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Alteración de nivel de conciencia	Situación de un paciente en relación a su capacidad para interactuar con el entorno y comprender la realidad; su afectación puede provocar la pérdida de funciones motores conscientes e inconscientes.	Si el paciente presentó alteración del estado de conciencia según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Enfermedad cerebrovascular	Disminución de flujo sanguíneo en el cerebro, acompañada de alteraciones cerebrales de	Si el paciente presentó enfermedad cerebrovascular,	Sí No	Cualitativa nominal



	manera momentánea o permanente	según lo registrado en el expediente		
Convulsiones	Alteración eléctrica repentina y no controlada en el cerebro. Puede provocar cambios en el comportamiento, los movimientos, y en los niveles de conciencia	Si el paciente presentó convulsiones según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Encefalopatía	Cualquier alteración de la estructura o función del sistema nervioso central	Si el paciente presentó encefalopatía según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Síndrome de Guillain-Barré	Afección rara por la que el sistema inmunitario del cuerpo ataca los nervios y la médula espinal	Si el paciente presentó síndrome de Guillain Barré según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Mareo	Falsa sensación de que tú o el entorno están girando o moviéndose	Si el paciente presentó mareos según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Polineuritis	Inflamación de varios nervios periféricos al mismo tiempo	Si el paciente presentó polineuritis según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Síndrome Miller-Fisher	Enfermedad aguda paralítica autoinmune desmielinizante causada por la afección de los nervios craneales y periféricos	Si el paciente presentó síndrome Miller-Fisher según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Ataxia	Falta de control muscular o de coordinación de los movimientos voluntarios	Si el paciente presentó ataxia según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Encefalitis	Proceso inflamatorio causado por la infecciones en el tejido nervioso	Si el paciente presentó encefalitis	Sí No	Cualitativa nominal



		según lo registrado en el expediente		
Neuropatía oculomotora aislada	Afectación de nervios oculomotores que se acompaña de paresia ipsilateral	Si el paciente presentó neuropatía oculomotora según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Anosmia	Pérdida o disminución del sentido del olfato	Si el paciente presentó anosmia según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Disgeusia	Alteración del sentido del gusto	Si el paciente presentó disgeusia según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Neuropatía periférica	la disfunción de alguno de los nervios del sistema nervioso periférico que produce dolor, adormecimiento, cosquilleo, hinchazón y debilidad muscular en distintas partes del cuerpo	Si el paciente presentó neuropatía periférica según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Miastenia gravis	Anticuerpos producidos por el sistema inmunitario de una persona que impiden ciertas interacciones entre los nervios y los músculos. Causa debilidad en los brazos y las piernas, problemas de visión y párpados o cabeza caídos.	Si el paciente presentó miastenia gravis según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Miositis	Condición que causa inflamación en uno o más músculos esqueléticos	Si el paciente presentó miositis según lo registrado en el expediente	Sí No	Cualitativa nominal
Estancia hospitalaria	Número de días que, en promedio, permanecen los	Total de días que el paciente permaneció	Número de días	Cuantitativa discreta



	pacientes internados en el hospital	hospitalizado según lo reportado en el expediente		
Desenlace	Evento clínico, médico, quirúrgico o de cualquier índole, que busca medir la efectividad y seguridad del tratamiento o intervención	Desenlace del cuadro clínico del paciente relacionado con su padecimiento COVID-19	Muerte Alta con secuelas Alta sin secuelas	Cualitativa nominal



DESCRIPCIÓN DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizará en el programa SPSS v.25 para Mac, y consistirá en una parte descriptiva.

Para el análisis descriptivo de los resultados se utilizarán frecuencias absolutas y porcentajes para analizar variables cualitativas; para las variables cuantitativas se utilizarán medias con desviaciones estándar o medianas con rango intercuartil, según la distribución de los datos.

Se utilizarán tablas y gráficos para presentar la información, según corresponda.



IX. IMPLICACIONES ÉTICAS

El proyecto de investigación se someterá a evaluación por los Comités Locales de Investigación y Bioética en Salud para su valoración y aceptación.

Se tomará en consideración el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud en su artículo 17, que lo clasifica como sin riesgo ya que se obtendrá la información de registros electrónicos y es por tanto un estudio retrospectivo.

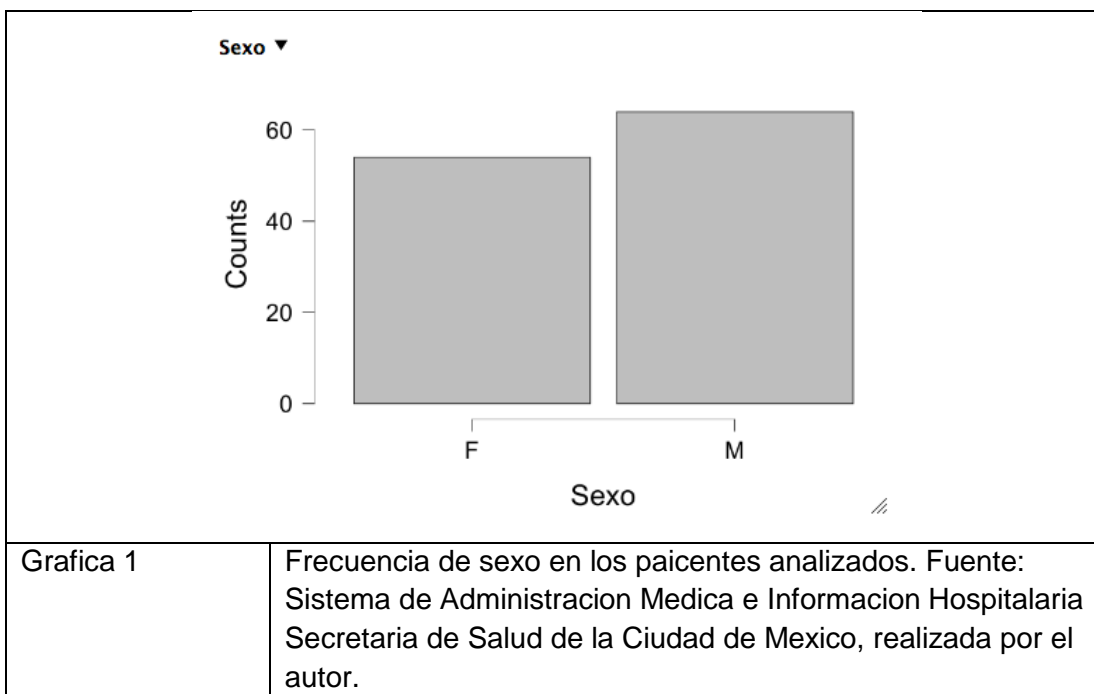
Se hará correcto uso de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

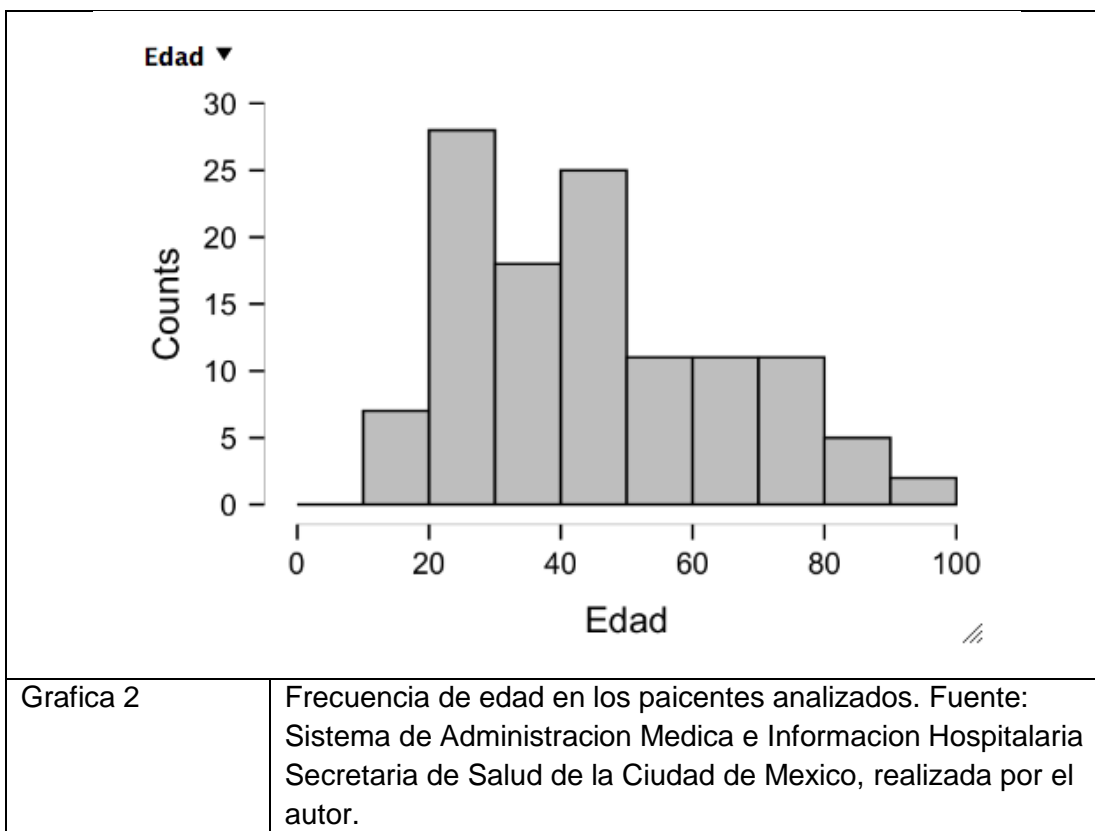
Se solicita dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

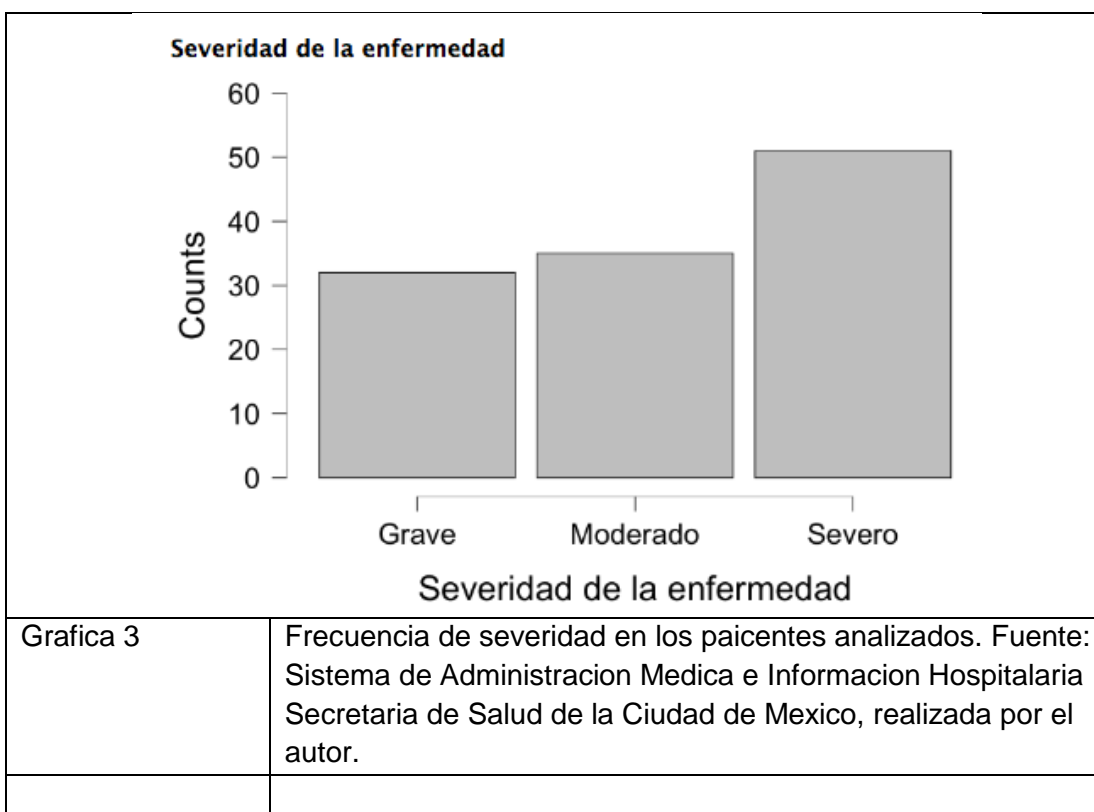


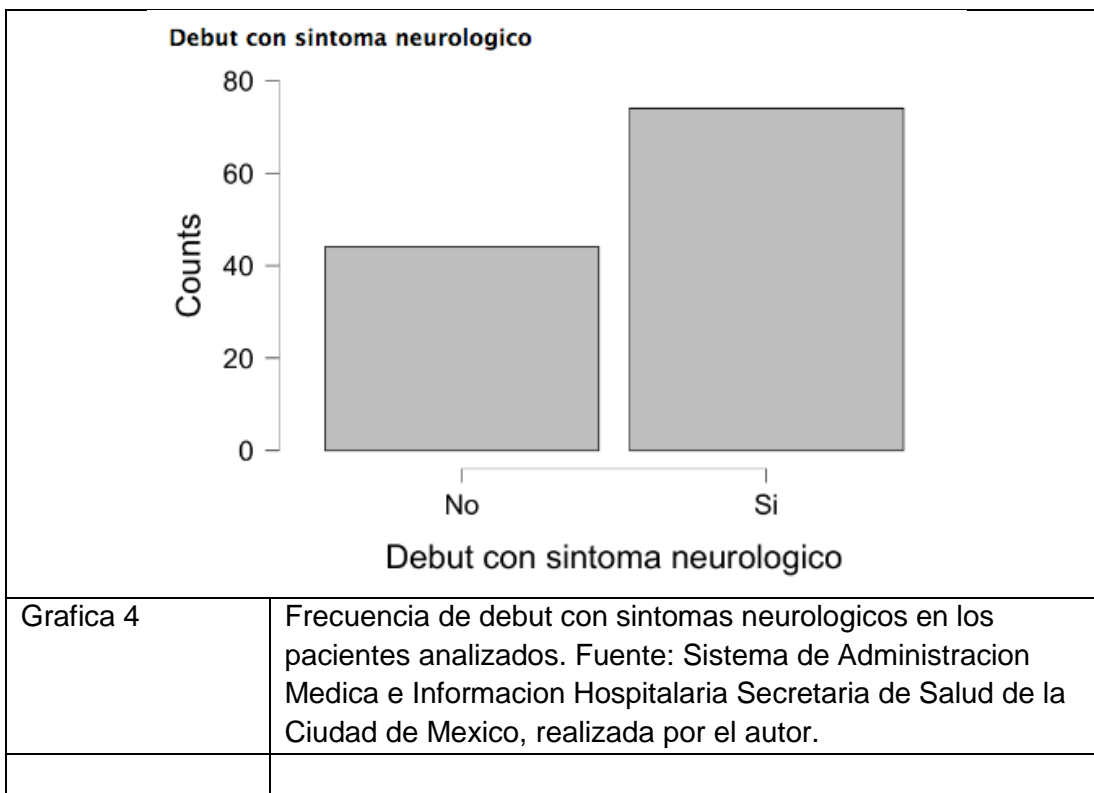
X y XI. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

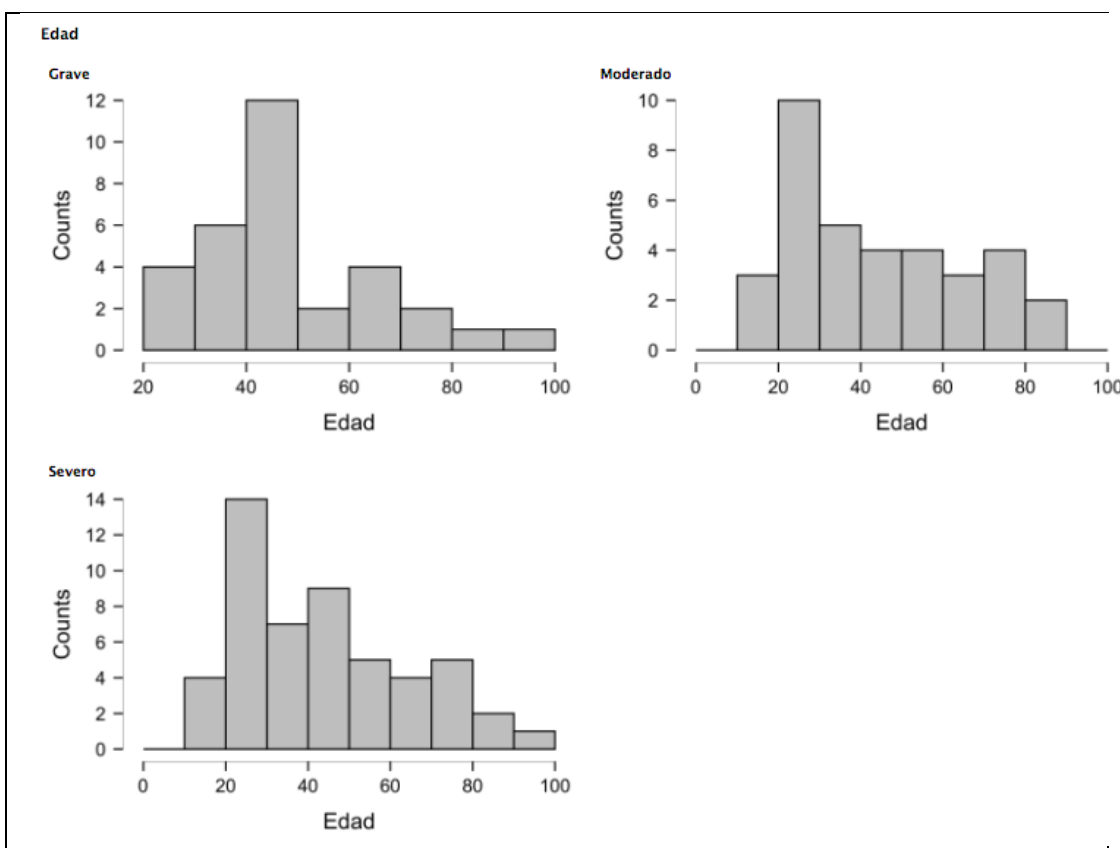
Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional transversal, donde se incluyeron 118 pacientes, del total de estos pacientes el 54.23% fueron hombres, mientras que el 45.76% fueron mujeres (gráfica 1), con una edad promedio de 45.13 años (± 19.81), la distribución de la edad se puede observar en la gráfica 2, en el análisis general se encontró que la mayoría de pacientes atendidos cursaron con un cuadro severo (43.22%), seguido de cuadros moderados (29.66%) y por último cuadros graves (27.11%), no se atendieron pacientes leves por obvios motivos (gráfica 3). En la sintomatología general el síntoma más observado fue la fiebre en un 27.11%, seguido en orden descendente por diarrea (26.27%), seguido de tos y disnea ambos en un 14.40% (tabla 1). El 62.71% de los pacientes presentaron debut de la infección con algún síntoma neurológico cualquiera que este fuera (gráfica 4), siendo de los síntomas neurológicos el más frecuente la cefalea en un 25.24%, seguido de la anosmia en un 24.57%, y la parálisis facial en un 16.94% (tabla 2).





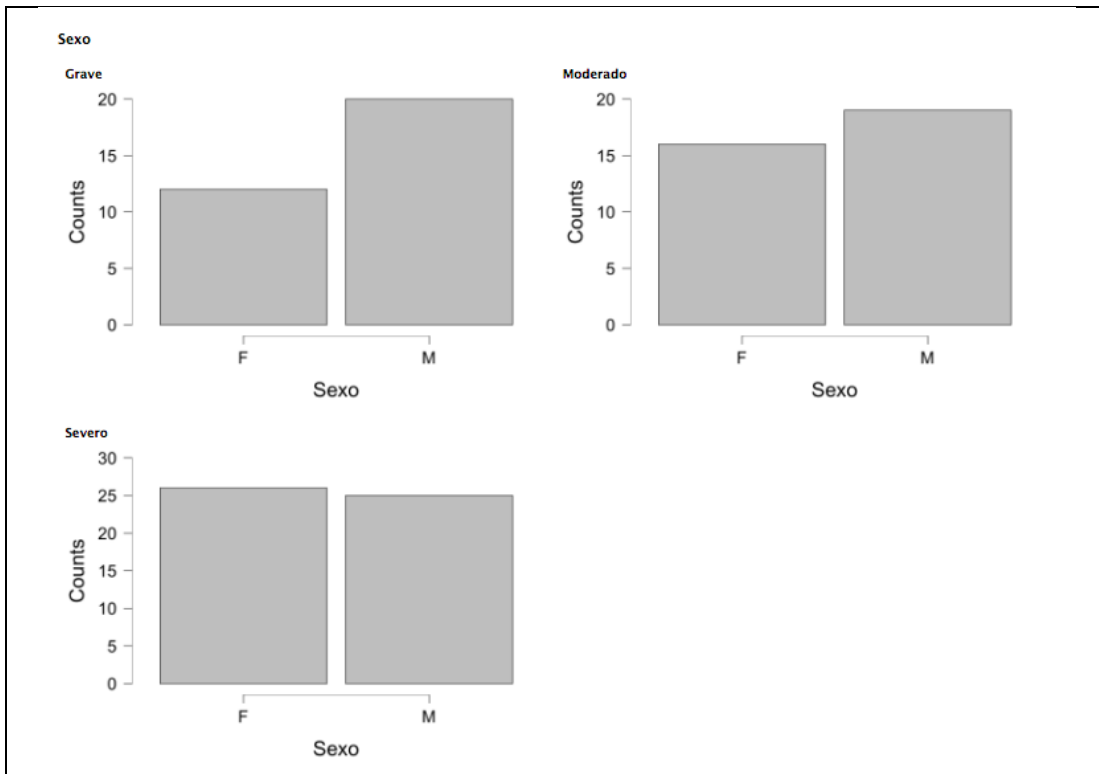






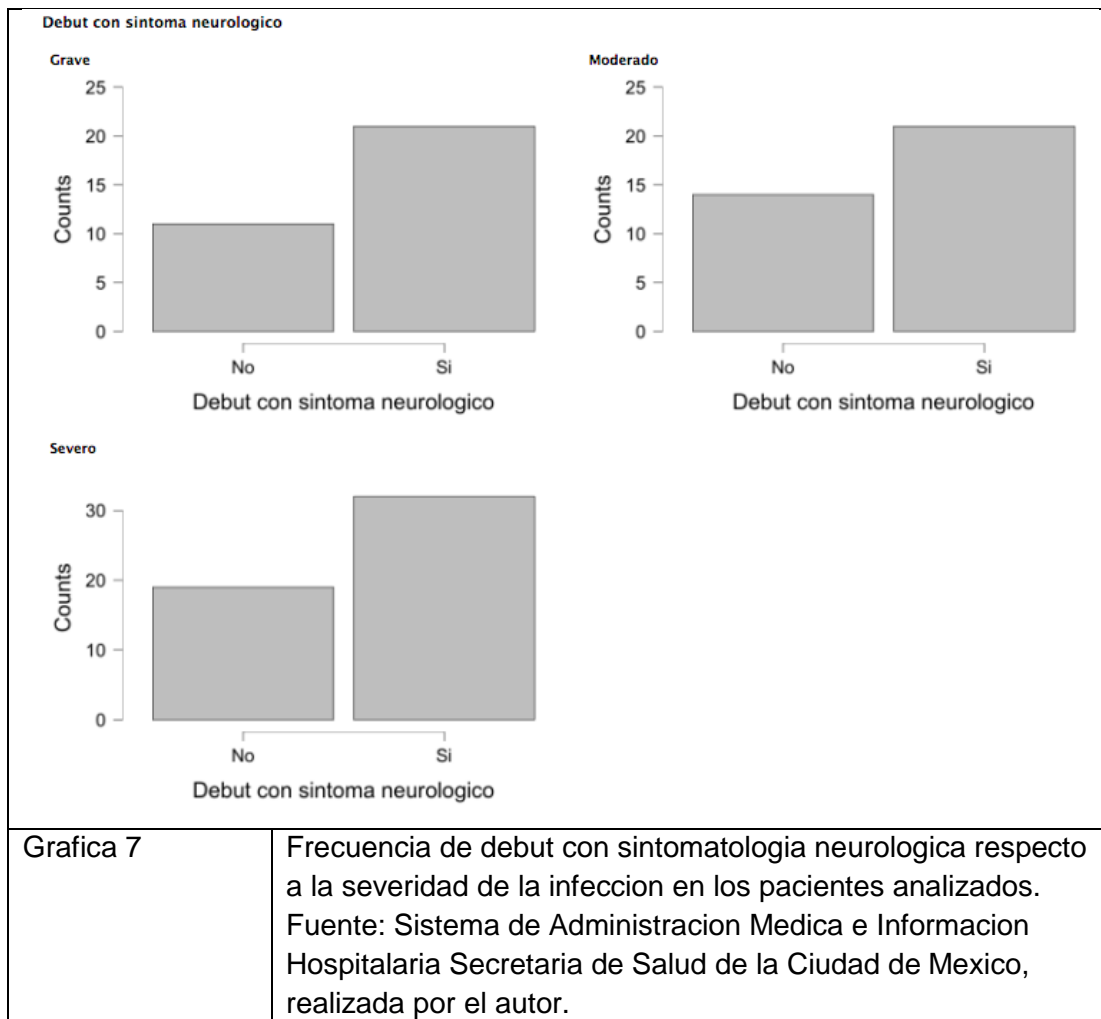
Grafica 5

Frecuencia de la edad respecto a la severidad de la infección en los pacientes analizados. Fuente: Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria Secretaría de Salud de la Ciudad de México, realizada por el autor.



Grafica 6

Frecuencia del sexo respecto a la severidad de la infección en los pacientes analizados. Fuente: Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria Secretaría de Salud de la Ciudad de México, realizada por el autor.





En el grupo de pacientes con enfermedad moderada el síntoma neurológico mas observado fue la cefalea, seguido de la parálisis facial, anosmia y vértigo (tabla 3). En la sintomatología neurológica observada, se encontró que los pacientes con severidad de la enfermedad grave el síntoma mas observado fue la cefalea, seguido de la anosmia y afasia global, y vértigo y parálisis facial (tabla 4). Mientras que en los pacientes con enfermedad severa se encontró que el síntoma cardinal fue la anosmia (31.7%), seguido de la cefalea, parálisis facial y afasia global (tabla 5).



Frecuencias de Signos y síntomas no neurológicos		
Signos y síntomas no neurológicos	Frecuencia	Porcentaje
Anorexia	12	10.169
Diarrea	31	26.271
Disnea	17	14.407
Dolor abdominal	8	6.78
Fiebre	32	27.119
Mialgias	1	0.847
Tos	17	14.407
Total	118	100

Tabla 1

Frecuencia de síntomas no neurológicos en los pacientes analizados. Fuente: Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria Secretaría de Salud de la Ciudad de México, realizada por el autor.



Frecuencias de Síntomas neurológicos		
Síntomas neurológicos	Frecuencia	Porcentaje
Afasia de wernicke	1	0.847
Afasia global	18	15.254
Anosmia	29	24.576
Cefalea	30	25.424
Disartria	1	0.847
Hemianopsia	1	0.847
Hemiplegia	1	0.847
Hipoacusia	1	0.847
Parálisis facial	20	16.949
Parestesias	1	0.847
Vertigo	15	12.712
Total	118	100

Tabla 2 Frecuencia de los síntomas neurológicos en los pacientes analizados. Fuente: Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria Secretaría de Salud de la Ciudad de México, realizada por el autor.



Se realizó un subanálisis de acuerdo a la gravedad del cuadro de la infección por SARS CoV2 en los pacientes analizados en el cual se encontró que aunque si bien el rango de los promedios de edad no guardan una relacion estadísticamente significativa ($p= 0.38$) los pacientes con enfermedad grave presentaban edades mas avanzadas en promedio que aquellos con infeccion moderada o severa, 48.78 vs 43.14 y 44.21 años respectivamente (grafica 5). En tanto al sexo en los cuadros moderados y graves fueron mas afectados los hombres, mientras que en los cuadros severos el grupo mas afectado fue el de las mujeres (grafica 6). En los pacientes graves se encontró que el 65.62% debuto con algún síntoma neurológico, mientras que en los cuadros moderados fue de un 60%, y para los severos hasta un 62.74% (grafica 7).

Frecuencia de Sintomas neurologicos en pacientes con enfermedad moderada		
Cefalea	9	25.714
Paralisis facial	8	22.857
Anosmia	7	20
Vertigo	6	17.143
Afasia global	5	14.286
Afasia de wernicke	0	0
Disartria	0	0
Hemianopsia	0	0
Hemiplegia	0	0
Hipoacusia	0	0
Parestesias	0	0
Total	35	100

Tabla 3 Frecuencia de los sintomas neurologicos en los pacientes con enfermedad moderada analizados. Fuente: Sistema de Administracion Medica e Informacion Hospitalaria Secretaria de Salud de la Ciudad de Mexico, realizada por el autor.



Frecuencia de Síntomas neurológicos en pacientes con enfermedad grave		
Síntomas neurológicos	Frecuencia	Porcentaje
Cefalea	10	31.25
Afasia global	6	18.75
Anosmia	6	18.75
Parálisis facial	4	12.5
Vertigo	4	12.5
Afasia de Wernicke	1	3.125
Parestesias	1	3.125
Disartria	0	0
Hemianopsia	0	0
Hemiplegia	0	0
Hipoacusia	0	0

Tabla 4 Frecuencia de los síntomas neurológicos en los pacientes con enfermedad grave analizados. Fuente: Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria Secretaría de Salud de la Ciudad de México, realizada por el autor.



Frecuencia de Síntomas neurológicos en pacientes con enfermedad severa		
Anosmia	16	31.373
Cefalea	11	21.569
Parálisis facial	8	15.686
Afasia global	7	13.725
Vertigo	5	9.804
Disartria	1	1.961
Hemianopsia	1	1.961
Hemiplegia	1	1.961
Hipoacusia	1	1.961
Afasia de wernicke	0	0
Parestesias	0	0
Total	51	100

Tabla 5 Frecuencia de los síntomas neurológicos en los pacientes con enfermedad severa analizados. Fuente: Sistema de Administración Médica e Información Hospitalaria Secretaría de Salud de la Ciudad de México, realizada por el autor.



Se realizó un análisis de acuerdo a la distribución de probabilidad mediante el test de ji cuadrada (χ^2), inicialmente en el supuesto que el debut con síntomas neurológicos se relacionara con la severidad del cuadro presentado por los pacientes, sin embargo no se encontró diferencia estadísticamente significativa que apoye esta hipótesis ($p=0.893$) (grafico 8).

Severidad de la enfermedad	Debut con sintoma neurologico		Total
	No	Si	
Grave	11	21	32
Moderado	14	21	35
Severo	19	32	51
Total	44	74	118

Chi-Squared Tests			
	Value	df	p
χ^2	0.226	2	0.893
N	118		

Grafico 8.	Prueba de ji cuadrada para distribucion de probabilidad de la presentacion de la enfermedad con respecto al debut con sintomatologia neurologica. Fuente: Sistema de Administracion Medica e Informacion Hospitalaria Secretaria de Salud de la Ciudad de Mexico, realizada por el autor.
------------	---



XIII. CONCLUSIONES.

En el presente trabajo encontramos ciertas similitudes con lo previamente descrito en la literatura, como el sexo que diversos autores han reportado una predilección por el sexo masculino, pero es notable que la edad en nuestra población es significativamente menor a la reportada por países europeos o asiáticos e incluso de población norteamericana. Por las características donde se realizó el trabajo no se analizaron casos con enfermedad leve, ya que estos no cumplen con criterios para mantener la hospitalización, sin embargo esta podría ser una ventana a nuevas perspectivas de investigación ya que como bien observamos algunos pacientes cursan con sintomatología leve o totalmente inespecífica para la infección por SARS CoV2. Una buena parte de la población analizada presenta como primer síntoma alguna manifestación neurológica, esto altamente relacionado con el neurotrofismo del virus y su gran capacidad de adhesión a las células neuronales. Es interesante ver que si bien entre los cuadros moderados y graves la sintomatología es muy similar, en los pacientes con enfermedad severa esto cambia posicionando en primer lugar a la anosmia, lo cual podría objetivar al igual que otros autores apelando al poder neurotrópico del virus, pero que en infecciones severas al parecer pudiese comportarse como un cuadro de neuroinfección, hablando así mismo de una mayor infectividad a otras áreas de la economía de los pacientes con infección por SARS CoV2.

Aunque si bien el presente trabajo tiene ciertas limitantes metodológicas, las conclusiones parciales de este son altamente inquietantes e invitan a continuar fomentando la investigación en esta área novísima del conocimiento médico, por lo cual se invita a los lectores de este trabajo a continuar la línea de investigación acerca de las manifestaciones neurológicas y el neurotrofismo en la infección por SARS CoV2 en pacientes mexicanos.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Abril 2021	Mayo 2021	Junio - Julio 2021	Agosto 2021	Septiembre 2021	Octubre 2021	Noviembre 2021
- Reconocimiento de la problemática. - Planteamiento del problema. - Búsqueda de la bibliografía. - Redacción del protocolo.	X						
- Revisión de protocolo con asesor. - Correcciones.		X					
- Registro ante el comité. - Correcciones.			X	X			
- Recolección de datos					X		
- Base de datos y captura de datos					X		
- Completar tamaño de la muestra					X		
- Recolección y análisis de resultados - Base de datos y análisis estadístico						X	
- Redacción de resultados. - de discusión y conclusiones. - Informe técnico						X	
- Redacción de escrito final. - Redacción de manuscrito. - Presentación de seminario.							X
- Culminación de la tesis por escrito y encuadernado y/o empastado.							X



XIV. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. 12 de octubre de 2020 | Q&A. 2020 [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
2. Aguilar Gómez NE, Hernández Soto AA, Ibanes Gutiérrez C. Características del SARS-CoV-2 y sus mecanismos de transmisión. *Rev Latinoam Infectología Pediátrica*. 2020;33(3):143–8.
3. Pérez Abreu MR, Gómez Tejeda JJ, Dieguez Guach RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev Habanera Ciencias Médicas*. 2020;19(2).
4. John Hopkins University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at John Hopkins University [Internet]. 2021. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
5. Secretaría de Salud. Datos sobre Coronavirus. Covid-19 México: Información General. 2021.
6. Trilla A. One world, one health: The novel coronavirus COVID-19 epidemic TT - Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020/02/21. 2020 Mar 13;154(5):175–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093921>
7. Pastian-Soto G. Bases genéticas y moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de patogénesis y de respuesta inmune. *Int J Odontostomatol*. 2020;14(3):331–7.
8. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). In: *Statpearls* [internet]. StatPearls Publishing; 2020.
9. Khan AR, Farooqui MO, Jatoi NN, Jawaid S, Mahdi D, Khosa F. Neurological Manifestations of SARS-CoV-2: A Narrative Review. *Neurologist* [Internet]. 2020 Dec 30;26(1):15–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33394906>
10. Singh AK, Bhushan B, Maurya A, Mishra G, Singh SK, Awasthi R. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020/05/26. 2020 Jul;33(4):e13591–e13591. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32412679>
11. Wu Y, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;87:18–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120303573>
12. 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* [Internet]. 2020/03/13. 2020 Apr 1;11(7):995–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167747>
13. Esposito G, Pesce M, Seguella L, Sanseverino W, Lu J, Sarnelli G. Can the enteric nervous system be an alternative entrance door in SARS-CoV2 neuroinvasion? *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020;87:93–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159120306449>
 14. Conde Cardona G, Quintana Pájaro LD, Quintero Marzola ID, Ramos Villegas Y, Moscote Salazar LR. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci* [Internet]. 2020/04/08. 2020 May 15;412:116824. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299010>
 15. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–90.
 16. Jin H, Hong C, Chen S, Zhou Y, Wang Y, Mao L, et al. Consensus for prevention and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19) for neurologists. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(2).
 17. Nath A. Neurologic complications of coronavirus infections. *Neurology*. 2020;94(19):809–10.
 18. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 May 1;94:55–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062>
 19. Filatov A, Sharma P, Hindi F, Espinosa PS. Neurological Complications of Coronavirus Disease (COVID-19): Encephalopathy. *Cureus* [Internet]. 2020 Mar 21;12(3):e7352–e7352. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32328364>
 20. Rossi A. Imaging of Acute Disseminated Encephalomyelitis. *Neuroimaging Clin N Am* [Internet]. 2008;18(1):149–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1052514907001281>
 21. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov. *Bioryxiv*. 2020. DOI <https://doi.org/10.1101/202001>. 2020;26.
 22. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020;5(3).
 23. Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K-B. Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2012/04/26. 2011;10:Doc04–Doc04. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22558054>
 24. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2020 May



- 11;35(18):e174–e174. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32383370>
25. Patel A, Charani E, Ariyanayagam D, Abdulaal A, Denny SJ, Mughal N, et al. New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Sep 1;26(9):1236–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.05.026>
26. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2011/03/21. 2011;36(2):123–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21422765>
27. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2020 Jun 1;76:233–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.04.062>
28. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* [Internet]. 2020/04/01. 2020 May;19(5):383–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246917>
29. Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, Gapeni I, Pedrotti G, Cozzio S, et al. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol Sci* [Internet]. 2020;41(6):1351–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04449-8>
30. Virani A, Rabold E, Hanson T, Haag A, Elrufay R, Cheema T, et al. Guillain-Barré Syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *IDCases* [Internet]. 2020;20:e00771. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250920300792>
31. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med* [Internet]. 2020/04/17. 2020 Jun 25;382(26):2574–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302082>
32. Ahmadi Karvigh S, Vahabizad F, Banihashemi G, Sahraian MA, Gheini MR, Eslami M, et al. Ischemic Stroke in Patients with COVID-19 Disease: A Report of 10 Cases from Iran. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2020/12/15. 2021;50(2):239–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321492>
33. Dhamoon MS, Thaler A, Gururangan K, Kohli A, Sisniega D, Wheelwright D, et al. Acute Cerebrovascular Events With COVID-19 Infection. *Stroke* [Internet]. 2021 Jan 1;52(1):48–56. Available from: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031668>
34. Tsai S-T, Lu M-K, San S, Tsai C-H. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol* [Internet]. 2020 May 19;11:498. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574246>



35. Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, de Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2020/12/16. 2021;177(1–2):51–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446327>
36. Collantes ME V, Espiritu AI, Sy MCC, Anlacan VMM, Jamora RDG. Neurological Manifestations in COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2020/07/15. 2021 Jan;48(1):66–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665054>
37. Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Deaf E, Hassan HM, Amin MT, Soliman RK, et al. Surveillance Study of Acute Neurological Manifestations among 439 Egyptian Patients with COVID-19 in Assiut and Aswan University Hospitals. *Neuroepidemiology* [Internet]. 2021/02/25. 2021;55(2):109–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33631765>