



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**Manifestaciones neurológicas por SARS-CoV 2 en pacientes hospitalizados en  
el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos” del ISSSTE de 2019 al 2021.**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DR. RODRIGO CERECEDO SOTO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. JUAN PEDRO ESPINOSA ZACARÍAS  
DRA. MARÍA SOLEDAD RUÍZ FERREIRA**



**ISSSTE**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
145.2022**

**Cd. Mx. Septiembre, 2022**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

*[Handwritten signature]*

**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL DEL ESTADO  
06 JUN 2022  
HOSP. REG. "LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS"  
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. ANDRÉS DAMIÁN NAVA CARRILLO  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**I. S. S. S. T. E.**  
DIRECCIÓN MÉDICA  
ISSSTE  
12 SEP 2022  
SUBDIRECCIÓN DE REGULACIÓN  
Y ATENCIÓN HOSPITALARIA  
**ENTRADA**

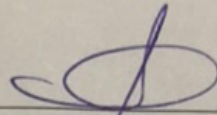
*[Handwritten signature]*

DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS  
JEFA DE ENSEÑANZA MÉDICA

*[Handwritten signature]*

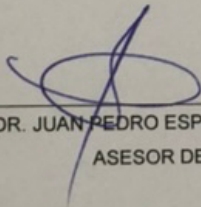
DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO

**ISSSTE**  
COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACIÓN  
01 JUN. 2022  
JEFATURA DE  
INVESTIGACIÓN



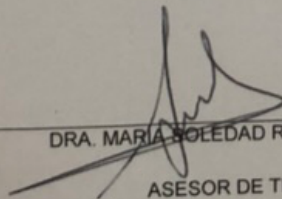
---

DR. JUAN PEDRO ESPINOSA ZACARÍAS  
PROFESOR TITULAR



---

DR. JUAN PEDRO ESPINOSA ZACARÍAS  
ASESOR DE TESIS



---

DRA. MARÍA SOLEDAD RUIZ FERREIRA  
ASESOR DE TESIS

## RESUMEN

El 31 de diciembre de 2019 China informó que en Wuhan provincia de Hubei habían aparecido varios casos de neumonía de origen desconocido cuya causa fue identificada el 7 de enero de 2020: un nuevo coronavirus inicialmente denominado 2019 *novel coronavirus* (2019-nCoV). El 11 de febrero la Organización Mundial de la Salud (OMS) pasó a denominar al nuevo virus SARS-CoV-2, por su similitud con el causante del síndrome respiratorio agudo grave que brotó en 2003, y COVID-19 (*Coronavirus Infection Disease 2019*) a la nueva enfermedad. El 30 de enero, la OMS declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional y el 11 de marzo como pandemia. En México, hasta noviembre de 2021 se han comunicado 3,332,392 casos, con 293,859 fallecimientos a consecuencia de la infección y 3,238,558 personas recuperadas. Se pretende describir las principales manifestaciones neurológicas causadas por SARS-CoV-2 en la población atendida en la Coordinación de Pediatría durante la pandemia en el período de noviembre 2019 – noviembre 2021 en el Hospital Regional ISSSE “Lic. Adolfo López Mateos” ya que este es considerado un Centro de Atención Diagnóstica y Rehabilitación (CADyR) de SARS-CoV-2, lo que permite dar atención y seguimiento de los pacientes hasta su egreso.

## **ABSTRAC**

On December 31, 2019, China reported that several cases of pneumonia of unknown origin had appeared in Wuhan, Hubei province, the cause of which was identified on January 7, 2020: a new coronavirus initially called 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). On February 11, the World Health Organization (WHO) renamed the new virus SARS-CoV-2, due to its similarity to the one that caused the severe acute respiratory syndrome that broke out in 2003, and COVID-19 (Coronavirus Infection Disease 2019) to the new disease. On January 30, the WHO declared the outbreak a Public Health Emergency of International Concern, and on March 11 a pandemic. In Mexico, until November 2021, 3,332,392 cases have been reported, with 293,859 deaths because of the infection and 3,238,558 people recovered. It is intended to describe the main neurological manifestations caused by SARS-CoV-2 in the population treated in the Pediatrics Coordination during the pandemic in the period of November 2019 - November 2021 at the ISSSE Regional Hospital " Adolfo López Mateos" since this is considered a Center for Diagnostic Care and Rehabilitation (CADyR) for SARS-CoV-2, which allows care and monitoring of patients until their discharge.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la gracia de Dios que me ha bendecido con el tesoro más valioso que puede dársele a un hijo "sus padres".

A mi mamá quien sin escatimar esfuerzo alguno sacrificó gran parte de su vida para apoyarme.

A mi hermano quien la ilusión de su vida ha sido verme convertido en un hombre de provecho.

Y a Sandi por su amor y apoyo incondicional.

Gracias.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	I
ABSTRACT.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
ANTECEDENTES.....	1
OBJETIVOS.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIONES.....	12
BIBLIOGRAFÍA.....	13



## ANTECEDENTES

El 31 de diciembre de 2019 China informó que en Wuhan provincia de Hubei habían aparecido varios casos de neumonía de origen desconocido cuya causa fue identificada el 7 de enero de 2020: un nuevo coronavirus inicialmente denominado 2019 *novel coronavirus* (2019-nCoV). El 11 de febrero la Organización Mundial de la Salud (OMS) pasó a denominar al nuevo virus SARS-CoV-2, por su similitud con el causante del síndrome respiratorio agudo grave que brotó en 2003, y COVID-19 (*Coronavirus Infection Disease 2019*) a la nueva enfermedad. El 30 de enero, la OMS declaró el brote como una Emergencia de Salud Pública de Interés Internacional, y el 11 de marzo como pandemia. [1]

En México hasta la fecha de noviembre de 2021 se han comunicado 3,332,392 casos, con 293,859 fallecimientos a consecuencia de la infección y 3,238,558 personas recuperadas. [2]

Inicialmente no se reconoció a la población pediátrica como un blanco activo en la transmisión de SARS-CoV-2 e inclusive se llegó a pensar que los niños eran inmunes a COVID-19; sin embargo, ahora se sabe que los niños pueden desarrollar la enfermedad y diseminar el virus, aunque una proporción menor de la población pediátrica sufre de morbilidad y mortalidad relacionada con la enfermedad en comparación con los adultos.

En un estudio de cohorte considerado el más grande publicada hasta el momento, el 1% de los niños afectados tenían menos de 10 años y el 1% tenía entre 10-18 años. [3]

Dentro de las manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad en la población general además de las respiratorias, desde el inicio destacó que el virus era neurotrópico con afectación súbita del sentido del olfato y del gusto, dirigiendo con esto la atención de la patogenia que desempeña el virus a nivel del sistema nervioso y aunque en México no se tienen estadísticas puntuales acerca de las principales manifestaciones clínicas neurológicas en pacientes pediátricos, destacan de forma general la cefalea, mareo, accidente cerebrovascular o crisis epilépticas. [3]

En una cohorte de adulto en Wuhan, el 36.4% de los pacientes con COVID-19 se observaron manifestaciones neurológicas principalmente en aquellos con infección subyacente grave sugerida por marcadores de laboratorio alterados como linfopenia, dímero D y, por lo tanto, las características neurológicas sugerir una carga de enfermedad más alta y posiblemente una carga viral más alta. [3]

La incidencia de manifestaciones neurológicas en niños con COVID-19 se informó como 9.2% en un metanálisis de 28 estudios pediátricos, con un total de 199 niños incluidos. Sin embargo, con el síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), que puede ser una respuesta inmunitaria postinfecciosa a una infección previa, la incidencia de manifestaciones neurológicas ha aumentado al 34%. [3]

En niños a nivel de sistema nervioso central (SNC) destacan la meningitis, encefalitis, encefalopatía, crisis epilépticas, accidente cerebrovascular (ACV), posible retraso en el desarrollo, anosmia y ageusia; a nivel de sistema nervioso periférico (SNP) se ha descrito el síndrome de Guillain-Barré (SGB), sistema nervioso periférico inespecífico como lesión muscular y rabdomiólisis. [3]

## GENERALIDADES.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se ha convertido en una amenaza para la salud mundial. Aunque la mayoría de los pacientes con COVID-19 manifiestan fiebre y síntomas del tracto respiratorio, la infección por SARS-CoV-2 también puede afectar otros órganos/sistemas y presentarse con manifestaciones extrarrespiratorias, incluidas las cardíacas, gastrointestinales, hepáticas, renales, neurológicas, olfativas, gustativas, síntomas oculares, cutáneos y hematológicos. En ocasiones, estos síntomas/signos extrarrespiratorios representan la presentación inicial de la infección por SARS-CoV-2, previa a la fiebre o manifestaciones respiratorias.

Se debe realizar una prueba de detección de SARS-CoV-2 cuando los pacientes tienen estas manifestaciones extrarrespiratorias, debiendo tener en cuenta los efectos adversos de los agentes anti-SARS-CoV-2 que pueden imitar las manifestaciones extrarrespiratorias de COVID-19. [4]

## FISIOPATOLOGÍA.

Dos proteínas de la membrana celular son los principales objetivos necesarios para la invasión del SARS-CoV-2: el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2). Ambas proteínas pueden expresarse dentro del SNC, aunque el grado de expresión no está claro. Los modelos animales han demostrado que las neuronas y las células gliales expresan ACE2, y algunas células gliales expresan TMPRSS2. El trabajo transcriptómico ha mostrado una expresión baja pero consistente en varias regiones del cerebro humano. Se ha demostrado ACE2 dentro de los pericitos vasculares en el bulbo olfatorio así como el neuroepitelio olfativo. En general, en este momento faltan datos humanos. La extrapolación de estos estudios de ciencia básica y animales ha llevado a los mecanismos propuestos por los cuales COVID-19 podría manifestar síntomas neurológicos, incluida la infección directa del sistema nervioso y su vasculatura, y respuestas inflamatorias secundarias a infección local y/o sistémica. Otros mecanismos propuestos incluyen más efectos indirectos a través de complicaciones cardiovasculares e hipoxia cerebral debido a insuficiencia respiratoria. Actualmente no se sabe cuál de estos mecanismos predomina en los niños, y queremos enfatizar que cada uno es una hipótesis y en gran medida no probado en este momento. [5]

Con respecto al daño viral directo a las células neurales, se ha planteado la hipótesis de que el virus invade directamente los nervios olfatorios y atraviesa el SNC a través de la lámina cribosa. Esto se ha demostrado experimentalmente en otros coronavirus, como el coronavirus humano OC43 (HCoV-OC43), que se propaga rápidamente por todo el SNC del ratón después de la inoculación intranasal, causando encefalitis y parálisis flácida transitoria. Del mismo modo, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1), que tiene un 79 % de homología con el SARS-CoV-2 y una estructura de dominio de unión al receptor muy similar, se propaga rápidamente por el cerebro de ratones transgénicos después de la inoculación intranasal. El SARS-CoV-1 también se ha encontrado con frecuencia en muestras de autopsias cerebrales de pacientes que sucumbieron al brote de SARS de 2003. Las hipótesis basadas en los mecanismos de daño del SNC por otros virus incluyen la entrega del virus por transporte retrógrado y anterógrado a través de los nervios trigémino y vago, la diseminación desde los leucocitos infectados después de pasar a través de la barrera hematoencefálica (BBB) y el despliegue desde las células epiteliales o endoteliales de la vasculatura del SNC y BBB después de la infección. El desarrollo y mantenimiento de la BBB están respaldados y regulados por astrocitos, pericitos, microglía y matriz extracelular. La BHE y sus unidades neurovasculares constituyentes cambian tanto morfológicamente como a nivel molecular con la edad. Estos cambios basados en la edad representan otro mecanismo potencial para las diferencias en los efectos neurológicos entre niños y adultos. El efecto de la infección directa por SARS-CoV-2 en la BBB proporciona un área de estudio interesante. En particular, el desarrollo microglial a lo largo de la vida puede proporcionar información sobre el mecanismo de la neuroplasticidad y el daño en la infancia, dado que la microglia adquiere un fenotipo consistente con una respuesta proinflamatoria a medida que los humanos envejecen. [5]

Además, los capilares de las estructuras circunventriculares están fenestrados fisiológicamente, lo que podría conducir a una vulnerabilidad tanto a la infección viral directa como a los insultos inflamatorios en las neuronas y la neuroglía en estas áreas. Sin embargo, este mecanismo en particular debe conducir a la cautela al interpretar los informes de antígeno viral en muestras del SNC. La migración de células inmunitarias que han engullido cualquier partícula de SARS-CoV-2 antes de ingresar al SNC podría resultar en la detección de material viral dentro del sistema nervioso. Por lo tanto, la presencia de fragmentos de proteína o ARN del SARS-CoV-2 en el SNC no implica necesariamente propiedades neuroinvasivas o neurotrópicas, ni causalidad de los síntomas neurológicos. Lo que subraya este detalle es que ninguno de los pacientes pediátricos de nuestra institución (y, hasta donde sabemos, pocos o ninguno en la literatura) tenía PCR detectable de SARS-CoV-2 en muestras de LCR. Si bien los ensayos cuantitativos de PCR con transcriptasa inversa (qRT-PCR) para el SARS-CoV-2 se usan ampliamente y tienen curvas estándar que indican los límites de detección (sensibilidad del 100 % con 100.5 copias de ARN viral por mL), cabe señalar que estas pruebas están validadas para su uso en muestras respiratorias y no en LCR. Si el SARS-CoV-2 está presente en el LCR en pacientes con manifestaciones neurológicas, queda por determinar si hay suficientes copias virales para la detección y si la punción lumbar se realiza en el momento óptimo para detectar estas copias virales. De hecho, otras modalidades de prueba, como la detección de anticuerpos, pueden ser más apropiadas. [5]

En cuanto a la lesión del endotelio vascular se tiene reportado que en COVID-19 también se ha asociado con fenómenos cerebrovasculares. Como se describió anteriormente, el SARS-CoV-2 interactúa con los receptores ACE2 expresados en las células endoteliales vasculares, que se expresan en niveles variables en el SNC. Estas interacciones entre el virus y los receptores ACE pueden desencadenar estados tanto proinflamatorios como procoagulables al iniciar vasculitis y la alteración de la integridad vascular, perpetuando la exposición de la membrana basal trombogénica y activando la cascada de la coagulación. Además, los receptores ACE-2 en el SNC regulan los sistemas simpatoadrenales. La interferencia viral con la función ACE2 en la vasculatura del SNC puede interrumpir la autorregulación de la presión arterial intracraneal y sistémica. Si bien abundan los informes de eventos trombóticos en COVID-19, con una alarma particular en pacientes más jóvenes, no está claro si las tasas de accidente cerebrovascular isquémico, incluso en adultos mayores, son muy elevadas después de ajustar otros factores de riesgo cardiovascular convencionales, como la hipertensión y la diabetes. Independientemente, estos fenómenos vasculares también se han documentado en niños y adultos jóvenes sin antecedentes médicos, incluido un niño pequeño con un accidente cerebrovascular pontino en nuestra propia institución (datos no publicados), pero esta asociación aún no se ha confirmado mediante grandes estudios o registros. [5]

La lesión inflamatoria y autoinmune se sabe que la gravedad de COVID-19 y sus secuelas se correlacionan con una inflamación aberrante y excesiva mediada por la activación inmunitaria innata y adaptativa. Estas respuestas inflamatorias parainfecciosas y posinfecciosas podrían manifestarse potencialmente como síntomas neurológicos. Se cree que MIS-C es la consecuencia de las respuestas hiperinflamatorias después de la infección por SARS-CoV-2 en individuos genéticamente susceptibles. Las investigaciones de MIS-C han informado síntomas neurológicos en el 12-58 % de los niños afectados, pero rara vez han profundizado en los tipos de síntomas o si están fuera de proporción con la gravedad de la enfermedad. Parece evidente que las respuestas metabólicas y de anticuerpos presentes en niños con SARS-CoV-2 y MIS-C difieren, y el grupo MIS-C muestra diferentes perfiles inflamatorios, subtipos de anticuerpos y menor actividad de anticuerpos neutralizantes. Los niños con respuestas retardadas de interferón (INF) tipo I y después de la infección por coronavirus pueden tener un mayor riesgo de desarrollar tormenta de citocinas y MIS-C. Altos niveles de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$  y subconjunto diferencial de células T y B, linfopenia distinta de la enfermedad de Kawasaki se observaron en niños durante la fase aguda de MIS-C. A pesar de las similitudes en la presentación entre MIS-C y la enfermedad de Kawasaki, esta diferencia en los inmunofenotipos puede explicar las discrepancias observadas en las susceptibilidades étnicas y de edad entre las dos enfermedades. Este mecanismo hipotético difiere de la mejora dependiente de anticuerpos (ADE) observada en el virus del dengue, el virus de la inmunodeficiencia humana, el virus del Ébola, el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el SARS-CoV-1. En este modelo, las inmunoglobulinas preexistentes con afinidad tanto por el virus como por los receptores Fc, puede funcionar como un puente para facilitar la captación viral y la diseminación sistémica después de la replicación. Aunque los anticuerpos contra las proteínas S del SARS-CoV-1, MERS-CoV y SARS-CoV-2 pueden reaccionar de forma cruzada, la baja propagación general de las dos enfermedades anteriores hace que se investiguen las tasas de ADE en las regiones del mundo que sufrieron estos brotes. desafiante. Sin embargo, un argumento en contra de ADE es la observación de que no se ha informado un empeoramiento de la COVID-19 en pacientes que recibieron plasma convaleciente, y que las regiones del mundo que sufrieron brotes previos de nuevos coronavirus generalmente no han experimentado una COVID-19 más grave que el resto del mundo.

La hiperactividad del sistema inmunitario que parece caracterizar a MIS-C está asociada con niveles elevados de marcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva (CRP), la velocidad de sedimentación globular, el fibrinógeno, el dímero D, la ferritina, la IL-6 y la pro-calcitonina. Los altos niveles de marcadores inflamatorios innatos agudos se han asociado con lesiones neurológicas graves en adultos con COVID-19. Las citoquinas proinflamatorias, incluidas IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  e IL-17, pueden alterar la BBB, activar las células gliales e instigar aún más la neuroinflamación, lo que lleva a hiperexcitación neuronal y convulsiones, alteración funcional, fatiga, encefalopatía, pérdida de sinapsis e incluso muerte neuronal. Han surgido datos recientes que vinculan la COVID-19 grave

en adultos con autoanticuerpos contra miembros de la familia de IFN tipo I , que neutralizaron e impidieron que estas citocinas se unieran a sus receptores diana. En algunos casos, estos autoanticuerpos estaban presentes antes de la infección, lo que implica que algunos pacientes pueden tener una susceptibilidad genética o inmunológica particular a la COVID-19 grave. Queda por determinar si este mecanismo se extiende a otros fenómenos mediados por anticuerpos, como la lesión neurológica. El mimetismo molecular puede desempeñar un papel en la autoinmunidad, y un trabajo reciente ha indicado que la proteína del pico del SARS-CoV-2 tiene reacción cruzada con la proteína básica de mielina y la S100B, entre otras proteínas. La linfopenia puede ser el resultado de la supresión de la médula ósea o de la migración a los tejidos diana. La hipoxia, ya sea por enfermedad pulmonar o sistémica, también puede desencadenar una respuesta inflamatoria del SNC sin infección viral directa. Pueden producirse secuelas crónicas, como se ha observado después de pandemias virales pasadas. La neuroinflamación puede precipitar la depresión y el trastorno de estrés postraumático (TEPT) al regular al alza la degradación del triptófano, lo que resulta en una disminución secuencial en el nivel de 5-hidroxitriptamina y serotonina, así como en la desregulación de las actividades del receptor de *N* - metil - D -aspartato. El BBB se mencionó anteriormente en la discusión de la lesión viral directa, pero también puede estar involucrado en modelos inflamatorios de manifestaciones neurológicas de COVID-19. ACE2 participa en la diafonía entre los astrocitos y el endotelio para el mantenimiento de la BBB a través de la modificación postraduccional de la ocludina (un componente de la unión estrecha) y su acumulación subcelular en balsas lipídicas. La microglía asociada a vasos mantiene la integridad de la BBB directamente a través de proteínas de unión estrecha e indirectamente a través de la interacción con sus componentes celulares y no celulares. Se sabe que la microglía activada por la inflamación sistémica juega un papel importante en la interrupción de la barrera hematoencefálica. En particular, la BBB participa en múltiples procesos fisiopatológicos en enfermedades neurodegenerativas y neurodesarrollo, lo que implica efectos diferenciales según la edad del paciente. [5]

El síndrome de Guillain-Barré (GBS), es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso periférico mediada por respuestas autoinmunes posinfecciosas, se ha asociado con el SARS-CoV-2 y respondió al tratamiento típico con inmunoglobulina intravenosa. Curiosamente, la proteína espiga del SARS-CoV-2 se une a glicoproteínas y gangliósidos que contienen ácido siálico en las superficies celulares. El mimetismo molecular entre el SARS-CoV-2 y los gangliósidos en los nervios periféricos puede conducir a la autoinmunidad. Se han documentado otros coronavirus en las lesiones cerebrales en pacientes con esclerosis múltiple (MS) y se aislaron anticuerpos contra el coronavirus humano (HCoV)-OC43 y HCoV-229E del LCR en pacientes con EM. Las células T que reaccionan de forma cruzada con el coronavirus y la proteína básica de mielina también pueden contribuir a la desmielinización. [5]

Estudios anteriores han demostrado la presencia de receptores ACE2 en el sistema nervioso y en el músculo esquelético, lo que sugiere un mecanismo para la lesión neuromuscular relacionada con el SARS-CoV-2. Además de ACE2, el daño del sistema nervioso asociado con COVID-19 también puede ser causado por una lesión por infección directa, lesión hipóxica y respuestas inmunitarias. [5]

#### CUADRO CLÍNICO.

Un estudio clínico retrospectivo [4] se describen como las principales alteraciones neurológicas las lesiones del sistema nervioso central (SNC) y del sistema nervioso periférico (SNP), así como lesiones musculoesqueléticas. Los mareos y la cefalea fueron los síntomas del SNC informados con mayor frecuencia; las alteraciones del gusto y del olfato fueron los síntomas del SNP más frecuentes; además, se notificó alteración del estado de conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda, deterioro de la visión, ataxia, convulsiones y dolor neuropático, aunque estas en un pequeño porcentaje (<10% de los pacientes). Excepto por el accidente cerebrovascular y la alteración de la conciencia, que se desarrollaron en un período promedio posterior al ingreso de 8 a 10 días, la mayoría de las manifestaciones neurológicas ocurrieron dentro de un período promedio de 1 a 2 días posteriores al ingreso. Además, las manifestaciones neurológicas fueron más frecuentes en pacientes con infección grave por COVID-19 que en aquellos con enfermedad no grave (45,5 % frente a 30,2 %;  $P = 0,02$ ); los pacientes con enfermedad grave también tenían más probabilidades de tener alteración de la conciencia, enfermedad cerebrovascular aguda y lesiones del músculo

esquelético que aquellos con infección no grave. De igual manera, se informó de un caso de meningoencefalitis asociada a la infección por SARS-CoV-2 en un paciente con una presentación neurológica inicial de convulsiones y pérdida del estado de alerta.[5]

#### CONSIDERACIONES DE TRATAMIENTO.

Algunos fármacos potencialmente efectivos contra el SARS-CoV-2 tienen efectos adversos difíciles de diferenciar de las manifestaciones extrarrespiratorias de la COVID-19. La tabla 2 enumera los efectos adversos comunes de los agentes comúnmente utilizados para el tratamiento de COVID-19. Entre ellos, se ha notificado una anomalía de la función hepática (23 %) principalmente con remdesivir, mientras que no se han notificado efectos adversos importantes con favipiravir (ambos son inhibidores de la polimerasa de ARN dependientes de ARN). Por el contrario, el inhibidor de la proteasa lopinavir/ritonavir ejerce efectos adversos en el tracto gastrointestinal, como diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal, además de provocar astenia, función hepática anormal, hiperglucemia e hiperlipidemia.

El potencial de inducir arritmia ventricular después de la prolongación del intervalo QTc debe controlarse con cautela para la hidroxicloroquina, que alcaliniza el pH en la vía endosomal temprana de entrada del SARS-CoV-2. La teicoplanina que inhibe las enzimas catepsina L/B en la vía endosomal tardía de entrada del SARS-CoV-2, es en realidad un agente antibiótico activo contra el *Staphylococcus aureus* (MRSA). Su dosificación debe prescribirse de acuerdo con el peso corporal y la tasa de depuración de creatinina. Además, se ha sugerido que el tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-interleucina-6 recetado originalmente para el tratamiento de la exacerbación aguda de la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, se use en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda y la etapa de tormenta de citocinas en COVID -19. Sin embargo, este medicamento probablemente induce una fuerte inmunosupresión. Finalmente, la depresión, la ataxia, la psicosis y las convulsiones inducidas por ivermectina, un antiparasitario de amplio espectro potencialmente eficaz contra el SARS-CoV-2, debe controlarse. [5]

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Establecer el comportamiento del virus SARS-Cov2 en el sistema nervioso central y periférico, destacando cuáles son las principales manifestaciones clínicas en pacientes pediátricos para determinar cuál es la incidencia y prevalencia de signos y síntomas que vinculen la infección por SARS-CoV-2 con la presentación clínica y/o radiológica e inmunológica, para que de esta forma se abra el paso a nueva investigación de la presentación neurológica y se puedan conocer las posibilidades de incidir de forma satisfactoria en la historia natural de la enfermedad y favorecer el proceso de recuperación de los pacientes.

### **OBJETIVO ESPECÍFICO**

Vinculación específica de infección por SARS-CoV-2 en pacientes pediátricos y alteraciones neurológicas diagnosticadas en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" ISSSTE en el período de Marzo 2020 – Noviembre de 2021 y aperturar el seguimiento de las manifestaciones crónicas a los pacientes infectados por SARS-CoV-2.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Este es un análisis de un estudio de cohorte observacional marzo 2020 y noviembre 2021. La detección se realizó en el el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos”, utilizando métodos aprobados localmente, incluida la revisión de historias clínicas y registros hospitalarios.

Para el análisis estadístico de las variables epidemiológicas se emplearán medidas de tendencia central y de dispersión como lo son: frecuencia, medias, medianas, desviaciones estándar. Lo anterior, para analizar la asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y las manifestaciones neurológicas asociadas temporalmente que se presentan con mayor frecuencia.

Analizamos retrospectivamente a los niños que tenían manifestaciones neurológicas asociadas temporalmente con la infección por SARS-CoV-2.

El análisis de datos se llevará a cabo en el programa SPSS.

### Criterios de inclusión

Se incluyeron niños menores de 18 años que ingresaron en el hospital con una afección relacionada con el SARS-CoV-2. Los casos de pacientes con SARS-CoV-2 fueron confirmados (PCR para SARS-CoV-2) o supuestos (diagnóstico clínico), pueden haber sido sintomáticos o no, y no recibieron. Se definió como presunta infección aguda por SARS-CoV-2 a un paciente que fue diagnosticado clínicamente por sospecha clínica y/o contacto estrecho positivo al virus; esta situación ocurrió con mayor frecuencia al principio de la pandemia cuando se restringieron las pruebas debido a la falta de disponibilidad de pruebas.

### Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que no ameritaron hospitalización en la coordinación de pediatría.
- Pacientes con alteraciones neurológicas no consistentes en SARS-CoV-2.

### Criterios de eliminación

- Expediente clínico incompleto o extraviado.
- Problemas en la obtención de datos.

### Recopilación de datos

Un formulario de informe de caso (CRF) con elementos de datos comunes.

Los datos que se extrajeron de la historia clínica y se ingresaron en el CRF son los siguientes: (1) datos generales del paciente (nombre, edad, género y número de expediente), (2) datos de línea de tiempo y diagnósticos (fecha y diagnóstico de ingreso, fecha y diagnóstico de egreso y días de estancia intrahospitalaria), (3) características del paciente (condición preexistente), (4) detalles de las manifestaciones neurológicas (cefalea, alteraciones del estado de conciencia, alteraciones del olfato, alteraciones visuales, alteraciones auditivas, alteraciones gustativas, alteraciones de los pares craneales, alteraciones sensitivas, alteraciones motoras en donde se abarcaron datos como tono, fuerza, reflejos de estiramiento muscular y fasciculaciones, alteraciones cerebelosas como marcha en TANDEM y ROMBERG, crisis epilépticas, eventos cerebrovasculares, síndrome de Guillain-Barré y rabdomiólisis), (5) resultados de pruebas (PCR para SARS-CoV-2, estudios de laboratorio, estudios de imagen y estudios neurofisiológicos), (6) tratamientos relacionados con SARS-CoV-2 (antiepilépticos, antiinflamatorios esteroideos, antiinflamatorios no esteroideos, anticoagulantes, antivirales, antibióticos e inmunoglobulina) y (7) resultados del paciente al alta hospitalaria (síntomas neurológicos al egreso)

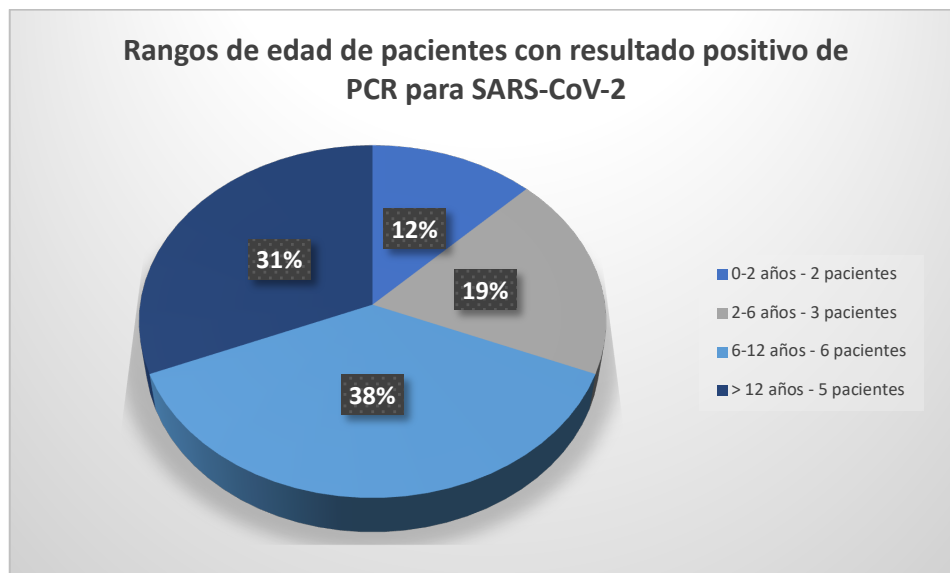
## RESULTADOS

### TOTAL DE PACIENTES HOSPITALIZADOS POR CUADRO CLÍNICO COMPATIBLE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 A QUIENES SE LES REALIZÓ PCR CON RESULTADO POSITIVO



**Gráfico 1.** De un total de 32 pacientes que ingresaron con diagnóstico de sospecha de infección por SARS-CoV-2 a los cuales se les realizó PCR, 16 presentaron prueba positiva (50%) y 16 presentaron prueba negativa (50%).

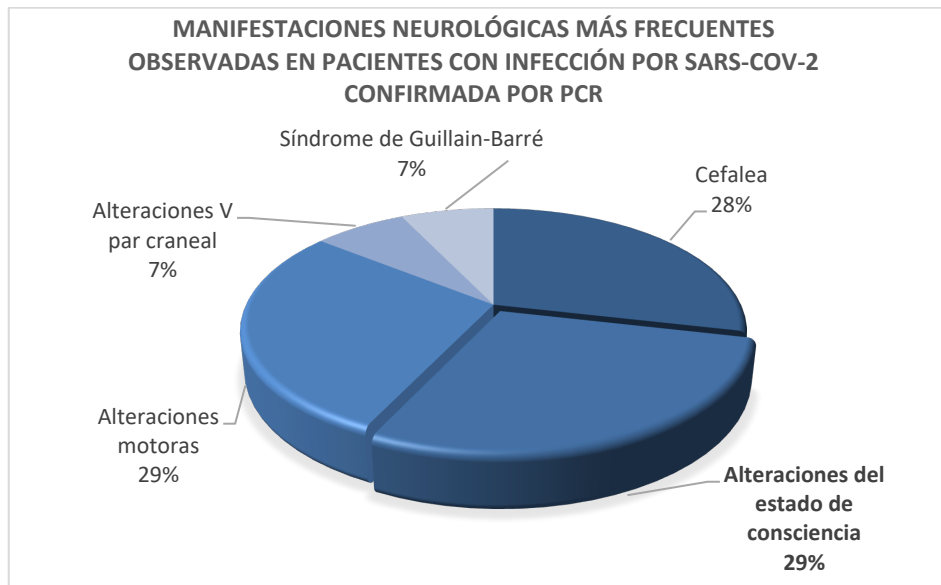
### RANGOS DE EDAD DE PACIENTES HOSPITALIZADOS CON RESULTADO POSITIVO DE PCR PARA SARS-CoV-2



**Gráfico 2.** Distribución de la prevalencia de casos con PCR positiva de acuerdo a las edades vitales en pediatría. 2 pacientes en el rango de 0-2 años, 3 pacientes en el rango de 2-6 años, 6 pacientes en el rango de 6-12 años y 5 pacientes mayores de 12 años. El gráfico muestra mayor prevalencia en el rango de edad entre 6 y 12 años que corresponde a la edad escolar.

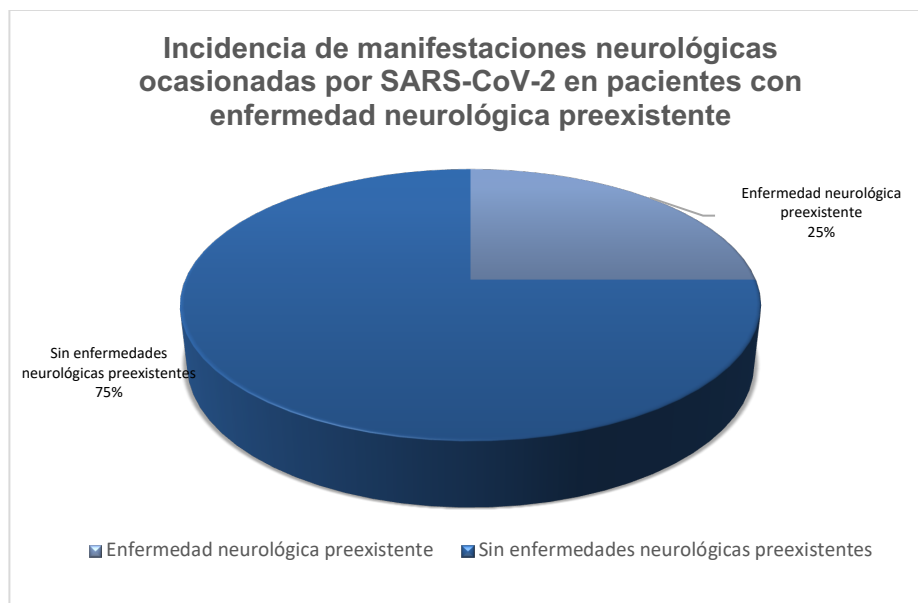


### MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS MÁS FRECUENTES OBSERVADAS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 CONFIRMADA POR PCR



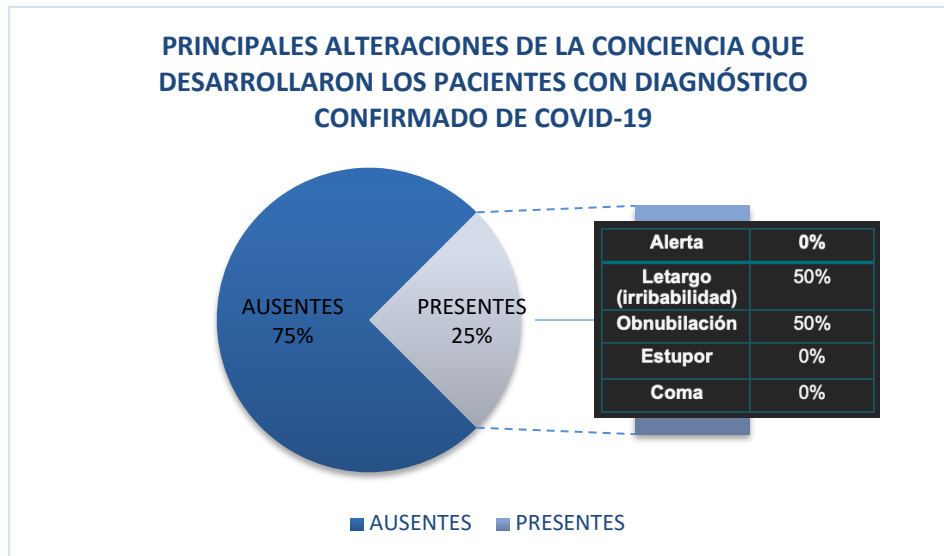
**Gráfico 3.** De las principales manifestaciones neurológicas reportadas en pacientes pediátricos con infección por SARS-CoV-2; las alteraciones del estado de consciencias, la cefalea, las alteraciones motoras, alteración del V par craneal (trigémico) y el síndrome de Guillain – Barré fueron las más frecuentes.

### INCIDENCIA DE MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS OCASIONADAS POR SARS-CoV-2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD NEUROLÓGICA PREEXISTENTE



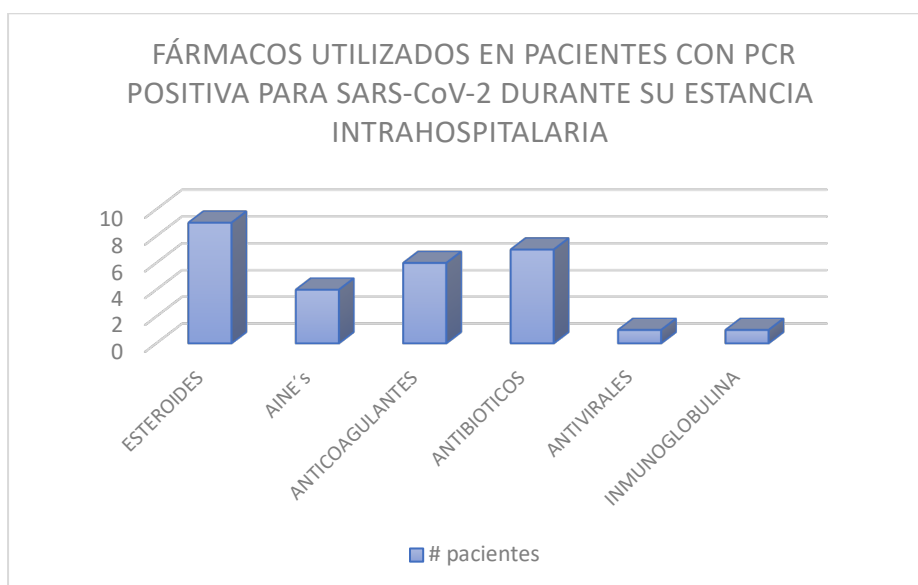
**Gráfico 4.** Se muestra el porcentaje de pacientes que presentaron manifestaciones neurológicas los cuales ya tenían diagnosticada alguna enfermedad neurológica preexistente, siendo este del 25%.

**PRINCIPALES ALTERACIONES DE LA CONSCIENCIA QUE PRESENTARON LOS PACIENTES DURANTE SU EVOLUCIÓN DURANTE SU ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA**



**Gráfico 5.** Se muestra que el 25% de los pacientes hospitalizados presentaron alteraciones del estado de consciencia y que dentro de este 25%, las alteraciones del estado de consciencia con mayor prevalencia fueron el letargo o irritabilidad (50%) y la obnubilación (50%).

**TRATAMIENTO EMPLEADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CONFIRMADA POR PCR PARA SARS-CoV-2 DURANTE SU ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA**



**Gráfico 6.** Muestra el tratamiento farmacológico empleado en los pacientes hospitalizados con resultado de PCR positivo para SARS-CoV-2. De un total de 16 pacientes, 9 requirieron el uso de antiinflamatorios esteroideos, 5 pacientes antiinflamatorios no esteroideos, 7 el uso de anticoagulantes, 1 el uso de antiviral y 1 de inmunoglobulina.

*Nota: los pacientes requirieron uso concomitante de diversos fármacos.*

## DISCUSIÓN

Se captaron 32 pacientes menores de 18 años con diagnóstico de ingreso hospitalario de COVID-19 en el Hospital Regional "Lic. Regional Adolfo López Mateos" ISSSTE en un período comprendido entre marzo de 2020 a noviembre de 2021 y confirmación o descarte mediante PCR para la detección del virus SARS-CoV-2, de los cuales 50% resultaron con prueba positiva. Gráfico 1

[1] Las manifestaciones neurológicas que con mayor frecuencia se detectaron fueron las alteraciones del estado de consciencia (29%), alteraciones motoras (29%) y cefalea (29%), siendo estas tres las más prevalentes; las que se presentaron con menor prevalencia fueron la afección del V par craneal manifestado por alteraciones del gusto (7%) y el síndrome de Guillain-Barré (7%). gráfico 3 Un estudio inicial de la ciudad de Wuhan, China, de 214 pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2 informó que más de un tercio (36,4 %) de los pacientes tenían algún grado de compromiso neurológico, lo que sugiere que esto puede ser un componente de la enfermedad que no se notifica y se pasa por alto curso. [5] Collantes, en una revisión sistemática y metanálisis reporto que los síntomas neurológicos como dolor de cabeza, mialgia, mareos y náuseas están presentes en COVID-19; 1 de cada 10 pacientes. [6]

[2] La frecuencia de afecciones neurológicas graves fue baja, con expresión en forma del Síndrome de Guillain-Barré (7%). A pesar del inicio inconsistente de los síntomas en relación con el diagnóstico de COVID-19, es tranquilizador que la mayoría de los informes describan características clínicas consistentes de debilidad marcada de las extremidades inferiores sobre las extremidades superiores y pérdida de los reflejos tendinosos profundos con anomalías sensoriales variables [6]

[3] Los niños escolares (6-12 años) gráfico 2 y aquellos con condiciones preexistentes específicas gráfico 4 tuvieron un mayor riesgo de complicaciones graves (25%), siendo posible que los niños con condiciones neurológicas preexistentes tengan reservas cognitivas y funcionales disminuidas y, por lo tanto, menos tolerancia a las agresiones sistémicas comunes a los pacientes hospitalizados. Los estudios publicados actuales han sugerido que la participación neurológica en la patogénesis del SARS-CoV-2 parece estar asociada con una infección más "grave" y la mortalidad posterior. Sin embargo, actualmente, no se ha atribuido una causa y un efecto directos al deterioro neurológico en pacientes con SARS-CoV-2 y esta relación podría explicarse de manera igualmente plausible por la asociación con otras fallas de sistemas multiorgánicos. [7]

[4] La prevalencia de alteraciones del estado de consciencia que presentaron los pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado por PCR de COVID-19 fue del 25% y dentro de este 25%, se observaron que las más frecuentes fueron irritabilidad (50%) y somnolencia (50%). Gráfico 5.

[5] De un total de 16 pacientes hospitalizados con resultado de PCR positivo para SARS-CoV-2, 9 requirieron el uso de antiinflamatorios esteroideos, 5 requirieron antiinflamatorios no esteroideos, 7 requirieron el uso de anticoagulantes, 1 requirió el uso de antiviral y 1 requirió el uso de inmunoglobulina; siendo importante mencionar que los pacientes requirieron uso concomitante de diversos fármacos. Gráfico 6

## CONCLUSIONES

Múltiples informes tanto en adultos como en niños han asociado a COVID-19 con una variedad de alteraciones neurológicas centrales y periféricas, hasta manifestaciones de mayor gravedad.

En este trabajo de investigación realizado en pacientes hospitalizados se concluyó que a diferencia de la población adulta en la que predomina la enfermedad pulmonar, la enfermedad causada por SARS-CoV-2 (COVID-19) infantil grave parece más tipificada por una respuesta inflamatoria inmunomediada, por lo que las manifestaciones extrapulmonares son más frecuentes en la edad pediátrica, con respecto a las alteraciones neurológicas respaldadas por los datos obtenidos de registros de nuestra propia institución se concluyó lo siguiente: los pacientes pediátricos con enfermedad COVID-19 confirmada presentaron en algún momento de su estancia intrahospitalaria alguna manifestación neurológica, siendo las más frecuentes las alteraciones del estado de consciencia, la cefalea y las alteraciones motoras y que el riesgo de gravedad se correlaciona con el antecedente personal de enfermedades preexistente y edad, de acuerdo con los registros en los formularios de caso (CFR).

Al igual que muchas enfermedades inmunomediadas, los síntomas pueden persistir mucho después de que el desencadenante viral agudo haya desaparecido y pueden manifestarse de maneras sorprendentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez-Oro R, Torres Nuez J, Martínez-Sanz G. La radiología en el diagnóstico de la neumonía por SARS-CoV-2 (COVID-19). *Med Clin (Barc)*. 2020; 15(1):36 – 40.
2. Woordometers.info [citado el 28 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.wordometers.info/coronavirus/>.
3. Govil-Dalela T, Sivaswamy L. Neurological effects of COVID-19 in children. *Pediatr Clin North Am*. 2021; 68(5): 1081-91.
4. Chih-Cheng Lai, Wen-Chien Ko, Ping-Ing Lee, Shio-Shin Jean, Po-Ren Hsueh. Extra-respiratory manifestations of COVID-19. *International Journal of Antimicrobial Agents*. Volume 56, Issue 2, (2020) 106024.
5. Jieru E. Lin, Arsenoi Asfour, Taylor B. Sewell, Benjamin Hooe, Patrice Pryce, Chelsea Earley, Min Ye Shen, Mallory Kerner-Rossi, Kiran T. Thakur, Wendy S. Vargas, Wendy G. Silver, Andrew S. Geneslaw. Neurological issues in children with COVID-19. *Neuroscience Letters*. Volume 743. [2021]. 135567. ISSN 0304-3940,
6. Whittaker A, Anson M, Harky A. Neurological Manifestations of COVID-19: A review. *Acta Neurol Scand*. 2020;00:1–9
7. Collantes, M., Espiritu, A., Sy, M., Anlacan, V., & Jamora, R. (2021). Manifestaciones neurológicas en la infección por COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Revista Canadiense de Ciencias Neurológicas / Revista Canadien Des Sciences Neurologiques*, 48 (1), 66-76.

