

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS RELACIONADAS CON INFECCIÓN POR
SARS- CoV-2 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MÉDICO "LIC.
ADOLFO LÓPEZ MATEOS".**

CENTRO MÉDICO LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS

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

**PRESENTA:
M.C. CLAUDIA ESTEFANÍA GÓMEZ HERNÁNDEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
ESP. EN NEURO. ZAIRA MEDINA LÓPEZ**

**REVISORES:

DR. EN ENDOC. HUGO MENDIETA ZERON
E. EN M.I. MARIA CARMEN GARCIA ALCALA
M. EN E.C. JESUS DUARTE MOTE
E. EN M.I GRACIELA MORENO AGUILA**

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2022

**MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS RELACIONADAS CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MÉDICO “LIC. ADOLFO LÓPEZ
MATEOS”.**

Índice

	Página
1. Resumen	5
2. Antecedentes	9
3. Planteamiento del problema	23
4. Pregunta de investigación	23
5. Objetivos	24
6.1 Objetivos generales	24
6.2 Objetivos específicos	
6. Justificación	24
7. Material y Métodos	26
7.1 Tipo y diseño de estudio	26
7.2 Universo	
7.3 Muestra	
7.4 Criterios de selección	26
7.4.1 Inclusión	
7.4.2 Exclusión	
7.4.3 Eliminación	
7.5 Procedimientos	27
7.6 Diseño estadístico	27
8. Implicaciones éticas	40
9. Resultados	43
10. Discusión	49
11. Conclusiones	51

12. Recomendaciones	52
13. Referencias bibliográficas	53
14. Anexos	58

1. Resumen

Título: MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS RELACIONADAS CON INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL CENTRO MÉDICO “LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS”.

Introducción: La gravedad del proceso infeccioso por SARS COV-2, está relacionada a su amplio uso de receptores IECA, por lo que tiene amplia gama de huéspedes y un sin número de manifestaciones clínicas. Los síndromes neurológicos ocasionados por este patógeno han sido poco descritos.

Objetivo: Describir las manifestaciones neurológicas por COVID-19 en pacientes hospitalizados.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal, observacional y descriptivo de febrero de 2020 a marzo de 2021, en el que se analizaron expedientes de pacientes hospitalizados por infección aguda por SARS COV- 2 y diagnóstico de un síndrome neurológico.

Resultados. Se revisaron 600 expedientes, de los cuales solamente se incluyeron 20 pacientes, de estos el 55% fueron hombres y el restante 45% mujeres. El promedio de edad fue 55.7 ± 12.2 años, el 35% fueron defunciones, las altas por mejoría representaron el 55% y de estos, el 30% egreso con mRankin 3. Además, el 65% se reportaron con hipertensión, el 55% con diagnóstico de diabetes mellitus y un paciente con fibrilación auricular. El 25% requirió de ventilación mecánica.

Discusión. En un estudio realizado en el INNSZ, las comorbilidades asociadas a los síndromes neurológicos asociados a SARS CoV-2 más prevalentes en la población mexicana fue la obesidad, seguido de hipertensión arterial y DM2, en nuestro estudio nuestro el 65% de los pacientes cursó HAS esencial; la Enfermedad Vascul ar cerebral es uno de los síndromes neurológicos mayormente asociado a la infección por SARS CoV-2.

Conclusiones. Los síndromes neurológicos identificados en pacientes con manifestaciones pulmonares graves se presentaron como una complicación parainfecciosa relacionada con el grado de inflamación sistémica, aunque no directamente con el grado de daño pulmonar, además

identificamos manifestaciones postinfecciosas, reportando un caso de mielitis transversa aguda y encefalitis viral.

Palabras Clave: Neurocovid, síndromes neurológicos, SARS CoV-2, COVID-19.

Abstract

Title: NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS RELATED TO SARS-COV-2 INFECTION IN PATIENTS HOSPITALIZED AT THE “LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS”.

Introduction: The severity of the infectious process by SARS COV-2 is related to its wide use of ACE inhibitors, so it has a wide range of hosts and several clinical manifestations. Neurological syndromes caused by this pathogen have been poorly described.

Objective: To describe the neurological manifestations of COVID-19 in hospitalized patients.

Material and methods: A cross-sectional, observational, and descriptive study was carried out from February 2020 to March 2021, in which records of patients hospitalized for acute SARS COV-2 infection and diagnosis of a neurological syndrome were analyzed.

Results. 600 files were reviewed, of which only 20 patients were included, of these 55% were men and the remaining 45% women. The average age was 55.7 ± 12.2 years, 35% were deaths, discharges due to improvement represented 55% and of these, 30% were discharged with mRankin 3. In addition, 65% were reported with hypertension, 55% with diagnosis of diabetes mellitus and a patient with atrial fibrillation. 25% required mechanical ventilation.

Discussion: In a study conducted at the INNSZ, the most prevalent comorbidities associated with neurological syndromes associated with SARS CoV-2 in the Mexican population was obesity, followed by high blood pressure and DM2, in our study 65% of patients HAS essential course; Cerebral Vascular Disease is one of the neurological syndromes most associated with SARS CoV-2 infection.

Conclusions: The neurological syndromes identified in patients with severe pulmonary manifestations presented as a parainfectious complication related to the degree of

systemic inflammation, although not directly with the degree of pulmonary damage. In addition, we identified post-infectious manifestations, reporting a case of acute transverse myelitis and encephalitis. viral.

Keywords: Neurocovid, neurological syndromes, SARS CoV-2, COVID-19.

1. ANTECEDENTES

A fines de diciembre de 2019, varios establecimientos de salud en Wuhan, en la provincia de Hubei en China, informaron sobre varios grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida (1,2) quienes, de manera similar a los pacientes con SARS y MERS, estos mostraron síntomas de neumonía viral, que incluían fiebre, tos y malestar en el pecho y, en casos graves, disnea e infiltración pulmonar bilateral (2).

Según un estudio retrospectivo, el primer caso conocido se remonta al 8 de diciembre de 2019 y fue el 31 de diciembre, la Comisión de Salud Municipal de Wuhan notificó al público sobre un brote de neumonía de causa no identificada e informó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1,3).

Mediante la secuenciación del ARN metagenómico y el aislamiento del virus de muestras de líquido de lavado broncoalveolar de pacientes con neumonía grave, equipos independientes de científicos chinos identificaron que el agente causante de esta enfermedad emergente es un betacoronavirus que nunca se había visto, por lo que el 9 de enero de 2020 se anunció públicamente su identificación (1,3,4).

Repentinamente el número de casos confirmados aumentó, el 13 de enero de 2020 se confirmó en Tailandia el caso de un viajero de Wuhan, con miles de nuevos casos diagnosticados diariamente a fines de enero; por lo que el 30 de enero, la OMS declaró que el brote del nuevo coronavirus era una emergencia de salud pública de importancia internacional y fue el 11 de febrero cuando el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al nuevo coronavirus "SARS-CoV-2", y la OMS nombró a la enfermedad "COVID-19" (5,6).

La alta eficiencia de transmisión del SARS-CoV-2 y la abundancia de viajes internacionales permitieron una rápida propagación mundial del COVID-19, condicionando su diseminación, por lo que la OMS caracterizó oficialmente el brote mundial de COVID-19 como una pandemia el 11 de marzo de 2020 (1).

Se informa que la primera infección por COVID-19 en México se detectó en enero de 2020, a pesar de las afirmaciones de que se trataba de un error de registro. A finales de mayo el número de casos había superado los 100,000 y en noviembre llegó al millón, con un número de muertes cercano a los 100,000. Según el Dashboard en

México, del 3 de enero al 24 de noviembre de 2020 se registraron 1,041,875.0 casos confirmados de COVID-19 (11).

FISIOPATOLOGIA DE SARS-CoV-2

Los coronavirus causan enfermedades respiratorias, gastrointestinales y neurológicas, de estos, los más comunes en la práctica clínica son 229E, OC43, NL63 y HKU1, que suelen causar síntomas de resfriado común en individuos inmunocompetentes; actualmente se sabe que el SARS-CoV-2 es el tercer coronavirus que ha provocado que una enfermedad grave en los seres humanos se propague a nivel mundial en las últimas dos décadas (13).

Como un nuevo coronavirus beta, el SARS-CoV-2 comparte una identidad de secuencia genómica del 79% con el SARS-CoV y el 50% con MERS-CoV (1). El SARS-CoV-2 tiene un diámetro de 60 nm a 140 nm y picos distintivos, que van de 9 nm a 12 nm, lo que da a los viriones la apariencia de una corona solar (13). Los seis marcos de lectura abiertos funcionales (ORF) están ordenados en orden de 5' a 3': replicasa (ORF1a / ORF1b), espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). El SARS-CoV-2 utiliza el mismo receptor que el SARS-CoV, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) (1). A través de la recombinación y variación genética, los coronavirus pueden adaptarse e infectar a un nuevo huésped. Al comienzo de la infección, el SARS-CoV-2 se dirige a las epiteliales nasales, bronquiales y los neumocitos, a través de la proteína de espiga estructural viral (S) que se une al receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) (13).

El amplio uso de receptores de SARS-CoV-2 implica que puede tener una amplia gama de huéspedes, y la variada eficacia del uso de ACE2 en diferentes animales indica sus diferentes susceptibilidades a la infección por SARS-CoV-2 (1).

La patogenia de la infección por SARS-CoV-2 en los seres humanos se manifiesta como síntomas leves de insuficiencia respiratoria grave. La serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2), presente en la célula huésped, promueve la captación viral al escindir ACE2 y activar la proteína SARS-CoV-2 S, que media la entrada del coronavirus en las células huésped. ACE2 y TMPRSS 2 se expresan en

las células diana del hospedador, particularmente en las células epiteliales alveolares tipo II (1,13).

La respuesta inflamatoria viral, que consta de la respuesta inmune innata y adaptativa (que comprende la inmunidad humoral y mediada por células), alterando la linfopoyesis y aumentando la apoptosis de los linfocitos. De manera similar a otras enfermedades virales respiratorias, como la influenza, puede ocurrir linfopenia profunda en individuos con COVID-19 cuando el SARS-CoV-2 infecta y destruye las células de linfocitos T (13).

Al unirse a las células epiteliales en el tracto respiratorio, el SARS-CoV-2 comienza a replicarse y migrar hacia las vías respiratorias y entra en las células epiteliales alveolares en los pulmones. La rápida replicación del SARS-CoV-2 en los pulmones puede desencadenar una fuerte respuesta inmunitaria (1). En las etapas posteriores de la infección, cuando se acelera la replicación viral, la integridad de la barrera epitelial-endotelial se ve comprometida. Además de las células epiteliales, el SARS-CoV-2 infecta las células endoteliales capilares pulmonares, lo que acentúa la respuesta inflamatoria y desencadena una afluencia de monocitos y neutrófilos (13).

El síndrome de tormenta de citocinas causa síndrome de dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria, que se considera la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19 (14).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La infección por SARS COV-2 puede cursar asintomática o sintomática, de acuerdo con este la carga viral en el tracto respiratorio superior parece alcanzar su punto máximo alrededor del momento del inicio de los síntomas y la diseminación viral comienza aproximadamente 2 a 3 días antes del inicio de los síntomas, por lo que los portadores sintomáticos y presintomáticos pueden transmitir el SARS-CoV-2 (13).

El concepto de "paciente asintomático" puede variar entre los estudios, dependiendo de qué síntomas específicos se evaluaron; sin embargo, los pacientes con infección asintomática pueden tener anomalías clínicas objetivas. En Singapur, la transmisión

presintomática se ha descrito en grupos de pacientes con contacto cercano (p. Ej., Asistiendo a la iglesia o en clases de canto) aproximadamente de 1 a 3 días antes de que el paciente de origen desarrolle los síntomas y se cree que la transmisión presintomática es un factor importante de la propagación de SARS-CoV-2 (16,17).

Los estudios de modelos de China y Singapur estimaron el porcentaje de infecciones transmitidas por un individuo presintomático entre el 48% y el 62% y la diseminación faríngea es alta durante la primera semana de infección en un momento en el que los síntomas aún son leves, lo que podría explicar la transmisión eficiente del SARS-CoV-2, porque los individuos infectados pueden contagiar antes de darse cuenta de que están enfermos (13,18).

Sin embargo, el período de incubación medio (rango intercuartílico) (el tiempo desde la exposición hasta el inicio de los síntomas) para COVID-19 es de aproximadamente 5 (2-7) días. Aproximadamente el 97.5% de las personas que desarrollan síntomas lo harán dentro de los 11.5

días posteriores a la infección. El intervalo medio (rango intercuartílico) desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario es de 7 (3-9) días (19,20).

Dicho esto, el espectro de la infección sintomática varía de leve a crítica; de acuerdo con el Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades que incluyó aproximadamente 44,500 infecciones confirmadas con una estimación de la gravedad de la enfermedad como se muestra a continuación: Enfermedad leve (neumonía leve o nula) representa el 81% de los pacientes, Enfermedad grave (p. ej., con disnea, hipoxia, o > 50 por ciento de afectación pulmonar en las imágenes dentro de las 24 a 48 horas) se informó en el 14%, la enfermedad crítica (p. ej., con insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica) se informó solo en el 5% de la población infectada, y la tasa de letalidad fue del 2.3% (18). La gravedad de COVID-19 fue definida de acuerdo con los criterios de 2007 de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América / Sociedad Americana del Tórax. De acuerdo con lo anterior se han descrito 3 fases clínicas de COVID-19 (21), como se menciona a continuación:

1. Etapa I (infección temprana). La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las

Cuadro 1. Manifestaciones neurológicas asociadas a SARS CoV-2. (Elaboración propia)

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Encefalopatía
- (Meningo-)Encefalitis
- Anosmia/hiposmia
- Enfermedad Cerebrovascular
- Encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) post infecciosa
- Delirium
- Demencia
- Enfermedad de Parkinson
- Psicosis

SISTEMA NERVIOSO PERIFERICO

- Síndrome de Guillain Barré (SGB)
- Miopatía
- Mielitis Transversa

personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y, a menudo, inespecíficos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el SARS-CoV-2 se multiplica y establece su residencia en el huésped, centrándose en el sistema respiratorio (21).

2. Etapa II (infección leve), es una enfermedad pulmonar establecida, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón son la norma. Durante esta etapa, los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como $PaO_2 / FiO_2 < 300$ mm Hg). Las imágenes con radiografía de tórax o tomografía computarizada revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto con transaminasemia. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no de manera notable y se divide en estadio II A (afectación pulmonar sin insuficiencia respiratoria) y IIB (insuficiencia respiratoria) (21).

3. Etapa III (hiperinflamación sistémica), se manifiesta como un síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. La infección por COVID-19 da como resultado una disminución de los recuentos de células T auxiliares, supresoras y reguladoras. En esta etapa se percibe shock, vasoplejía, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. La afectación sistémica de órganos, incluso miocarditis, se manifestaría durante esta etapa (21).

En el COVID-19 grave, se produce una activación fulminante de la coagulación y el consumo de factores de coagulación. Un informe de Wuhan, China, indicó que el 71% de las 183 personas que murieron a causa del COVID-19 cumplían los criterios de coagulación intravascular diseminada (13). Los informes iniciales de Wuhan, China, demostraron un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado (aPTT) y tiempo de protrombina, y dímero D elevado, así como trombocitopenia. Los datos arrojados en autopsias recientes de Italia también observaron trombos de fibrina en los vasos arteriales pequeños pulmonares en 87% de los casos fatales examinados, lo que sugiere la contribución de la coagulación en el daño alveolar y endotelial difuso.

Estos datos sugieren claramente un estado de hipercoagulabilidad en el COVID-19 grave (15).

La infección por SARS CoV-2 (COVID-19) tiene diversas manifestaciones clínicas y aunque puede afectar cualquier sistema del cuerpo nos vamos a enfocar en el sistema nervioso central (18).

SARS CoV-2 y Afección del Sistema Nervioso Central

Las complicaciones del sistema nervioso central (SNC) asociadas con la infección por SARS-CoV-2, que afecta de forma primaria es poco común, sin embargo, se asocia con mayor frecuencia a secuelas debido a una hiperinflamación sistémica mediada por la inmunidad innata, lo que proporciona la integración teórica de datos clínicos y experimentales para dilucidar la patogénesis de estos trastornos; específicamente, cómo la hiperinflamación sistémica provocada por la inmunidad innata desadaptativa que puede afectar la función endotelial neurovascular, alterar la BHE y activar las vías de señalización inmune innatas del SNC induciendo autoinmunidad parainfecciosa, contribuyendo a las complicaciones del SNC asociadas con la infección por SARS-CoV-2 (22).

La supuesta relación entre las infecciones y la lesión cerebrovascular se ha explorado durante siglos, pero el concepto ha recuperado una urgencia particular en la era de la nueva pandemia de coronavirus que comenzó a fines de 2019. En el siglo II d.C., Galeno describió la apoplejía, el término griego para apoplejía, como causada por “alguna enfermedad inflamatoria que existe en la cabeza”, quizás la primera referencia a un accidente cerebrovascular como consecuencia de una infección. A finales del siglo XIX, los neurólogos europeos observaron el vínculo entre las infecciones agudas y los accidentes cerebrovasculares en los niños. (10)

El neurotropismo es una característica común de los tipos de coronavirus patógenos descritos anteriormente, como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo en 2002 y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio en 2012 (7). Las

dos principales hipótesis en competencia se basan en el neurotropismo y la invasión directa del SARS-CoV-2 en el SNC, y los mecanismos indirectos mediados por la tormenta de citocinas inducida por la infección sistémica del SARS-CoV-2. (7,27)

La capacidad neurotrópica del SARS-CoV-2 se ha explorado en 2 artículos. Moriguchi et al. describieron el primer caso en el que se detectó ARN de SARS-CoV-2 en LCR por rtPCR en un paciente con encefalitis en el contexto de COVID-19 (35). Paniz-Mondolfi et al. reportaron la presencia de partículas virales del SARS-CoV-2 en el citoplasma de las neuronas del lóbulo frontal, así como en las células endoteliales cerebrales en el examen post mortem de un paciente con COVID-19 que presentó confusión y encefalopatía durante el curso de la infección (36).

Además de la infección directa del SNC, la intensa respuesta inflamatoria sistémica provocada por la infección por SARS-CoV-2 puede provocar la ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), por lo que el aumento de la permeabilidad de la BHE puede permitir que las citocinas periféricas pasen al SNC y, por lo tanto, una reacción de neuroinflamación indirecta podría ser responsable de las manifestaciones neurológicas en COVID-19 (28).

Existe evidencia convincente de que el SARS-Cov-2 puede afectar el sistema nervioso y su potencial neurotrópico está cada vez más bien establecido, se propone que este virus causa daño al Sistema Nervioso Central (SNC) por una oleada de citocinas inflamatorias (principalmente interleucina-6), lo que se conoce como Síndrome de Tormenta de Citocinas (CSS), así mismo se ha sugerido que el SARS-CoV-2 podría llegar al SNC a través de la circulación o vías transcripcionales nasales superiores y al igual que muchos virus neurotrópicos se induce la producción de IL-6 a partir de células gliales (25). Por otra parte, se ha informado que el endotelio, las células gliales y las neuronas expresan el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2), lo que las convierte en un objetivo potencial del SARS-CoV-2, ya que el virus ingresa a las células a través de este receptor (7).

Los virus neurotrópicos como los coronavirus pueden llegar al SNC por transporte anterógrado y retrógrado con la ayuda de proteínas motoras Kinesinas y dineína a

través de terminaciones nerviosas sensoriales y motoras (25), especialmente a través de diferentes terminaciones nerviosas del nervio vago desde los pulmones (24,25,26). Además de esto, el SARS-CoV-2 también puede causar infección del tracto gastrointestinal y puede diseminarse al SNC a través del nervio entérico y el aferente simpático (18). Y se considera que el transporte celular exosómico también es una supuesta vía de diseminación sistémica del SARS-CoV-2 y la entrada subsiguiente al SNC (26).

Matchke et. al. realizaron una cohorte alemana en la cual evaluaron los aspectos neuropatológicos post mortem de pacientes fallecidos por infección por SARS-CoV-2 e incluyeron 43 pacientes, se analizaron las áreas más representativas y se documentó la presencia del virus por inmunohistoquímica en 40 pacientes (93%) y en 13 pacientes (48%) por qRT-PCR. De igual forma encontraron infartos isquémicos recientes en 14% con predominio en el territorio de la arteria cerebral posterior, astrogliosis en 86% independientemente de la región estudiada pero no hubo relación directa con la presencia de SARS-CoV-2. Por otro lado, resaltó la presencia de linfocitos T en la corteza frontal con predominio en el tronco encefálico e infiltración meníngea. La importancia clínica de estos hallazgos permite correlacionar de forma directa las manifestaciones con las que cursan los pacientes afectados, como la anosmia y la relación con astrogliosis del bulbo olfatorio (23).

Las manifestaciones neurológicas se pueden dividir en dos categorías: centrales y periféricas. Las manifestaciones centrales incluyen cefalea, mareos, alteración de la conciencia, encefalopatía, delirium, confusión, síncope, convulsiones, trastorno de la marcha, eventos cerebrovasculares, encefalitis y autoinmunidad post-infecciosa. Los trastornos periféricos incluyen disfunción aislada de los nervios craneales (es decir, alteración del sentido del olfato y del gusto), síndrome de Guillain-Barré y lesión muscular similar a la miositis. Aunque la mayoría de los síntomas neurológicos se desarrollan a lo largo del curso de la enfermedad, otros como los accidentes cerebrovasculares agudos pueden ser la presentación inicial (7,12).

De acuerdo con lo descrito en la revisión hecha por Fothui et al. en “*Neurobiology of COVID-19*”, se conocen tres estadios de enfermedad neurológica asociada a SARS-COV-2, las cuales se describen a continuación (33).

1. Etapa I: La extensión de la unión del SARS-Cov2 a los receptores ACE2 se limita a las células epiteliales nasales y gustativas. La tormenta de citocinas activada por el virus permanece baja y controlada. Los pacientes pueden tener sólo alteraciones del olfato o del gusto y, a menudo se recuperan sin ninguna intervención (33).
2. Etapa II: SARS-Cov-2 activa una sólida respuesta inmune, produciendo la liberación de citocinas inflamatorias, que posterior incrementando los niveles de ferritina, proteína C reactiva y dímero D, lo que se traduce en un estado de hipercoagulabilidad resultando en eventos trombóticos. Así mismo se produce mimetismo molecular lo que puede provocar afectación en los nervios craneales y periféricos (33).
3. Etapa 3: se ha descrito que la tormenta de citocinas produce alteración en la barrera hematoencefálica, propiciando la infiltración de moléculas proinflamatorias al encéfalo, produciendo edema y afectación del parénquima cerebral; manifestándose como delirium, encefalopatía y/o convulsiones o cualquiera de los espectros asociados a Neurocovid (33).

Esto es importante porque más de la mitad de los pacientes con COVID-19 (57.4%) desarrollaron al menos un síntoma neurológico, una proporción significativamente mayor que el 36.4% informado en estudios previos (7).

Según el registro ALBACOVID, los síntomas inespecíficos como mialgias (17.2%), cefalea (14.1%) y mareos (6.1%) se presentaron principalmente en las primeras etapas de la infección, por otra parte, la anosmia y disgeusia se presentaron en el 4.9% y (6.2%) respectivamente, manifestándose de forma precozmente (60% como primera manifestación clínica) y con mayor frecuencia en los casos moderados y leves. Los trastornos de la conciencia ocurrieron con frecuencia en el 19.6%, principalmente en pacientes de edad avanzada y en estadios graves y avanzados de COVID-19. Miopatía (3.1%), disautonomía (2.5%), enfermedades cerebrovasculares

(1.7%), convulsiones (0.7%), trastornos del movimiento (0.7%), encefalitis (n = 1), síndrome de Guillain-Barré (n= 1) y también se notificaron neuritis óptica (n = 1), pero con menor frecuencia (7).

Existe gran preocupación por las numerosas presentaciones clínicas de COVID-19 en el sistema nervioso como encefalitis, meningitis, enfermedad cerebrovascular aguda y síndrome de Guillain Barré, por mencionar algunos de los síndromes clínicos asociados (25), por lo que realizaremos una revisión breve del espectro de Neurocovid y su fisiopatología asociada subyacente en pacientes con COVID-19.

Es bien sabido que muchos pacientes con COVID-19 pueden desarrollar síntomas neurológicos además de síntomas respiratorios comunes según lo establecido por un estudio retrospectivo de serie de casos en Wuhan, China. (8). La presencia de ARN del SARS-CoV-2 en el líquido cefalorraquídeo se ha detectado mediante secuenciación del genoma en un paciente con meningoencefalitis clínicamente probada en Japón (25).

ENCEFALOPATÍA Y ENCEFALITIS

La encefalopatía es una disfunción cerebral difusa, en su mayoría reversible, vagamente definida, sin una causa infecciosa directa o estructural. Las infecciones sistémicas pueden desencadenar encefalopatía séptica o, en caso de insuficiencia multiorgánica, otros tipos de encefalopatía metabólica (24,26).

La encefalitis aguda puede ser causada por la infección directa del tejido cerebral con el virus. El virus puede dañar directamente las células cerebrales mediante ciclos de replicación lítica o mediante la respuesta inmunitaria citotóxica del organismo huésped. A menudo, las meninges también están implicadas, razón por la cual meningoencefalitis suele ser un término más apropiado (29).

Los síntomas de encefalopatía y encefalitis incluyen anomalías neuropsicológicas, agitación y delirio, trastornos del movimiento motor extrapiramidal, alteraciones de la coordinación, deterioro de la conciencia, ataques epilépticos y déficits neurológicos focales. La tomografía computarizada o la resonancia magnética pueden detectar

lesiones estructurales y edema cerebral. Puede mostrar edema cerebral focal y / o captación (multi) focal de contraste o también puede presentar cambios hemorrágico-necróticos. Se recomienda el análisis de LCR para excluir meningoencefalitis o para detectar marcadores destructivos después de hipoxia. El electroencefalograma debe utilizarse para controlar la disfunción cerebral difusa y para la detección de ataques epilépticos (subclínicos) o estado epiléptico.

Los virus corona humanos (HCoV-OC43) causan infecciones respiratorias leves, pero a veces muchos, como el MERS-CoV, pueden causar manifestaciones neurológicas graves como encefalomiелitis postinfecciosa diseminada aguda y encefalitis postinfecciosa del tronco encefálico debido a su potencial neurotrópico (25, 26).

Hablado acerca de encefalomiелitis diseminada aguda y la miелitis, que generalmente, se consideran enfermedades postinfecciosas, típicamente son tratadas con corticosteroides u otras inmunoterapias, en estos casos parainfecciosos, con SARS-CoV-2 detectable en la presentación, es posible que los médicos tengan que ser más cautelosos, especialmente si el virus se detecta en el LCR, porque dicho tratamiento podría disminuir la respuesta inmune del paciente al virus. (26).

SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ

También se ha descrito el síndrome de Guillain Barré (SGB) y, al igual que con otras enfermedades virales, se puede suponer una génesis postinfecciosa, que suele aparecer dentro de los 5-10 días posteriores al diagnóstico de COVID-19, sin embargo, el SGB puede desarrollarse incluso semanas después de la infección. Los síntomas varían desde déficits sensibles leves hasta tetraparesia severa. También se ha informado de afectación de pares craneales con parálisis bilateral del nervio facial, parálisis del músculo ocular o síndrome de Miller Fisher, aunque no se ha demostrado ninguna asociación entre la gravedad de la enfermedad por COV2 del SARS y la aparición o el curso del SGB. Cuando se sospecha de SGB, se recomienda probar el SARS-CoV-2 en cada nuevo diagnóstico de SGB. En el LCR, el LCR suele detectarse una "disociación albuminocitológica " con un aumento total de proteínas y un recuento de células normal o levemente aumentado (0-10 células / μ l). La síntesis de

inmunoglobulina intratecal y las bandas oligoclonales aisladas son atípicas. Además, se debe realizar una prueba serológica para anticuerpos contra gangliósidos, particularmente en casos de afectación de los nervios craneales (24).

ENFERMEDAD CEROBROVASCULAR

De acuerdo con Joost Wiersinga et al. La enfermedad cerebrovascular aguda y la encefalitis se observan con enfermedad grave (hasta en el 8% de los pacientes). Los eventos tromboembólicos venosos y arteriales ocurren en el 10% al 25% de los pacientes hospitalizados con COVID-19. Se ha descrito que los pacientes hospitalizados en terapia intensiva, los eventos venosos y tromboembólicos arteriales pueden ocurrir en hasta el 31% al 59% de los pacientes con COVID-19 (13).

Los síntomas neurológicos son comunes en el COVID-19, en un estudio retrospectivo de 214 pacientes hospitalizados con COVID-19 de Wuhan, China, el 5.7% de los pacientes graves sufrieron un accidente cerebrovascular; aunque se desconoce la incidencia precisa, el accidente cerebrovascular está emergiendo como una complicación de la pandemia de COVID-19 (8).

Se informa una mayor incidencia de accidentes cerebrovasculares, isquémicos o hemorrágicos, en individuos, comúnmente de mediana edad y ancianos, con SARS-CoV-2 en paralelo a ese en SARS-CoV. En particular, muchos de estos ictus notificados tienen factores de riesgo vascular concurrentes de ictus, como hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo e ictus previos. Sin embargo, el aumento informado de accidentes cerebrovasculares de grandes vasos entre individuos menores de 50 años y sin factores de riesgo vascular significativos previos sugiere patologías adicionales que son específicas del SARS-CoV-2. Es probable que la endotelopatía mediada por hiperinflamación esté relacionada con vías de señalización inmunes innatas aberrantes del SNC en respuesta a la hiperinflamación periférica provocada por aumentos repentinos de citocinas proinflamatorias. Las citocinas proinflamatorias pueden alterar la barrera hematoencefálica (BHE) y aumentar su permeabilidad. IL-1 β , IL-6, TNFa e IL-17 se

encuentran entre las principales citocinas efectoras que se han demostrado experimentalmente que aumentan la permeabilidad de la BHE (véase la sección de citoquinas e hiperpermeabilidad de la BHE). La entrada de citocinas proinflamatorias en el SNC puede activar las células gliales y alterar sus funciones, lo que conduce a la activación y proliferación microglial (MAP). MAP puede alterar aún más la integridad funcional y estructural de la BHE y la ruptura del hipercoagulo BHE por consumo, a su vez, puede facilitar la diafonía deletérea entre la inmunidad adaptativa innata y periférica del cerebro, creando así un medio neuroinflamatorio autopertuante. También puede dañar el endotelio neurovascular y alterar la vasodilatación dependiente del óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS). La vasodilatación reducida y la pérdida de la capacidad autorreguladora dinámica endotelial pueden disminuir la perfusión cerebral. (12)

Una de las características emergentes del COVID-19 grave es una coagulopatía que se ha denominado "coagulopatía inducida por sepsis" (SIC) con niveles elevados de dímero D y fibrinógeno elevado. Se relaciona con una respuesta inflamatoria sistémica inducida por infección con disfunción endotelial y microtrombosis con falla orgánica y generalmente sin hemorragia (9).

La patología pulmonar en un paciente con COVID-19 reveló trombosis microvascular, lo que sugiere que la trombosis microvascular pulmonar en pacientes con COVID19 puede contribuir a la insuficiencia respiratoria y al SDRA (9) por lo tanto, hay hipercoagulabilidad asociada con COVID-19 que probablemente sea una "coagulopatía inducida por sepsis" y puede predisponer a un accidente cerebrovascular. (8)

En estas condiciones, la interacción entre la inflamación sistémica, la disfunción endotelial y las cascadas de coagulación puede desempeñar un papel clave en la patogenia de los episodios tromboembólicos. La sepsis grave implica invariablemente la activación de la coagulación a través de múltiples mecanismos que implican una regulación al alza aberrante de la expresión del factor tisular en las células endoteliales vasculares y células circulantes como los monocitos, así como la inhibición de las vías anticoagulantes como el sistema fibrinolítico y el sistema

proteína C-proteína S-trombomodulina. Además, los aumentos repentinos de citocinas proinflamatorias (p. Ej., TNF-alfa, IL-1 e IL-6) y la desregulación inmunitaria después de una lesión tisular extensa pueden activar adicionalmente las vías de coagulación. Los anticuerpos antifosfolípidos, como la anticardiolipina y los anticuerpos anti- β -glicoproteína I (IgA e IgG), también pueden contribuir a la fisiopatología de la coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina y niveles elevados de dímero D y FDD) en algunos accidentes cerebrovasculares relacionados con COVID -19 (12).

2. Planteamiento del problema

Existe cada vez mayor evidencia de las manifestaciones neurológicas relacionadas con COVID-19 y sus secuelas a largo plazo. Sin embargo, la prevalencia de los diversos síndromes neurológicos es variable entre las diferentes poblaciones, por ejemplo, en la serie reportada por Mao et. al. en Wuhan, las manifestaciones neurológicas, sobre todo las enfermedades cerebrovasculares predominaron en pacientes críticamente enfermos (8), a diferencia de lo que ocurrió en Estados Unidos de América, donde los pacientes jóvenes sin otros factores de riesgo cardiovascular llegaron a presentar como manifestación inicial de COVID-19 algún evento cerebrovascular (9). De tal forma que estudiar a nuestra población resulta relevante para discernir el tipo de síndrome neurológico, la relación con la evolución de la enfermedad pulmonar y su desenlace para determinar la mejor estrategia terapéutica en nuestros pacientes. Los avances sobre el neurotropismo de SARS-CoV-2 han sido importantes, pero aún hay áreas poco claras, ya que las manifestaciones del sistema nervioso periférico no se explican por estos hallazgos y de igual manera, no siempre guardan relación con la gravedad del cuadro pulmonar. Sin embargo, sabemos que a diferencia de lo que ocurre con otros virus con potencial mecanismo de neuroinvasión como el virus de la influenza, quienes tienen infección por SARS-CoV-2, tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas como demencia, parkinsonismo, encefalopatía, enfermedad vascular cerebral e incluso padecimientos psiquiátricos como psicosis, ansiedad e insomnio (34).

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las manifestaciones neurológicas relacionadas con COVID-19 en pacientes hospitalizados en el servicio de Medicina Interna del Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos?

4. Objetivos

Objetivo general

- Describir las manifestaciones neurológicas relacionadas con COVID-19 en los pacientes hospitalizados en el Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos” en el período febrero 2020 a abril 2021.

Objetivos específicos

- Describir las manifestaciones neurológicas asociadas al sistema nervioso central y aquéllas relacionadas con el sistema nervioso periférico.
- Describir las comorbilidades de los pacientes con manifestaciones neurológicas de COVID-19.
- Conocer la escala modificada de Rankin al egreso.

5. Justificación

Desde el inicio de la pandemia, se han identificado síndromes neurológicos relacionados con COVID-19. La etiopatogenia de ellos ha sido controversial porque en los estudios histopatológicos iniciales no se documentó la presencia del virus en tejido cerebral, pero en una cohorte alemana reciente, se reportó la presencia de proteínas virales de predominio en el tallo cerebral por inmunohistoquímica e incluso se detectó al virus en el parénquima cerebral (sobre todo lóbulos frontales) mediante PCR-RT.(23) La caracterización apropiada de los pacientes con manifestaciones neurológicas de COVID-19, permitirá tener un seguimiento apropiado y contar con una estrategia terapéutica multidisciplinaria

que quizá contribuya a esclarecer algunos aspectos clave en la evolución del espectro tan heterogéneo de Neurocovid. En nuestro país existen algunos estudios que han descrito prevalencia variable de diversos síndromes neurológicos; en un estudio prospectivo, observacional, realizado en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán, en la ciudad de México, donde se incluyeron 1,235 pacientes de los cuales 1072 sujetos fueron evaluados y clasificados en aquellos con y sin enfermedad neurológica preexistente, se encontró que no existieron diferencias demográficas entre los individuos que desarrollaron alteraciones neurológicas en casa o durante su hospitalización; se notificó que 71 pacientes presentaban enfermedad neurológica preexistente. Además, se observó que la media en el tiempo de instauración de los síntomas fue de 7 días en ambos grupos. Así mismo se estableció que el 45.6% de los pacientes presentó obesidad como la comorbilidad más frecuente, seguido hipertensión y diabetes en el 30.3% y 27.9% respectivamente. También se notificó que, en aquellos conocidos con enfermedad neurológica, cursaron con empeoramiento de los síntomas neurológicos cuando presentaron síndrome de insuficiencia respiratoria aguda moderada a severa (definido por PaO_2/FiO_2 164.9 ± 81.4 vs 207.9 ± 98.6 ; $p < 0.001$) (37), nuestro centro, al ser un hospital de concentración podría tener pacientes con manifestaciones neurológicas diversas.

De acuerdo con lo reportado por Ellul et al. en 2020, la periodicidad de la presentación de alteraciones neurológicas, entre los sujetos infectados por SARS CoV-2 puede variar entre 7 días previos a la detección de infección por COVID-19 hasta 6 semanas (26). En México, un estudio publicado por Sánchez-Morales et al. Reportó que el tiempo de instauración de la afección neurológica en niños de 11.8 días en promedio, evidenciando un tiempo de instauración de 2 semanas posteriores al inicio de la sintomatología neurológica, así mismo señala que con mayor frecuencia los pacientes fueron afectados por Síndrome de Guillain Barré (SGB), aunque también se reportaron casos de neuromielitis óptica, encefalitis y accidentes cerebrovasculares, sin embargo no fue posible determinar una relación entre la infección por SARS CoV2 y la severidad de los síndromes neurológicos,

por lo que el autor destaca la necesidad de una evaluación epidemiológica y serológica adecuada en presencia de enfermedades neurológicas (38), lo que permitirá establecer con mayor precisión estas las características clínicas de estos pacientes.

6. Material y métodos

Se realizará un estudio descriptivo, observacional, cualitativo y transversal entre febrero de 2020 a marzo de 2021, en el que se analizarán los pacientes hospitalizados por infección aguda por SARS COV- 2 en el Centro Médico Lic. Adolfo López Mateos en Toluca, Estado de México, con diagnóstico de síndrome neurológico atribuible a COVID-19.

7.1 Tipo y diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, cualitativo, transversal.

7.2 Universo

Todos los expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado o sospechoso de COVID-19, diagnosticados por PCR, prueba de antígenos o TC simple de tórax y que tengan diagnosticado un síndrome neurológico, ya sea del sistema nervioso central o periférico transversal entre febrero de 2020 a marzo de 2021.

7.3 Muestra

No se realizará muestra, pues nuestro universo es el total de expedientes que se evaluara.

7.4 Criterios de selección (Inclusión, exclusión y eliminación)

7.4.1 Criterios de inclusión

Expediente de pacientes con diagnóstico de infección por SARS-COV 2, definida al menos con sintomatología sugestiva y corroborada con alguna de las siguientes pruebas:

- a. Síntomas clínicos sugestivos de COVID-19 y PCR SARS COV-2 corroborada con la toma de muestra con hisopado nasofaríngeo.
- b. Síntomas compatibles con COVID-19 y Tomografía axial computarizada CORADS-5 y que además cumpla con lo siguiente:
 - b.1. Diagnóstico clínico de un síndrome neurológico (ya sea del sistema nervioso central o periférico) durante la hospitalización por COVID-19.
 - b.2. Pacientes hospitalizados en el servicio de medicina interna mayores de 16 años.

7.4.2 Criterios de exclusión

Pacientes con enfermedad neurológica diagnosticada previamente.

7.4.3 Criterios de eliminación

Información incompleta en el expediente clínico que no permita realizar el análisis.

7.5 Procedimientos

Se realizará una revisión sistemática de los expedientes clínicos electrónicos de los pacientes con diagnóstico de un síndrome neurológico y a través de un formato estandarizado (Hoja de recolección, anexo 1.), necesaria para el análisis estadístico de nuestra población. Evaluaremos el pronóstico de nuestros pacientes con la escala de Rankin modificada.

7.6 Diseño estadístico

Una vez recolectada la información, se estructurará una base de datos en el programa STATA Ver 15.0. Las variables cualitativas se describirán usando frecuencias absoluta y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se describirán de acuerdo con su distribución, utilizando estadística paramétrica para aquéllas de distribución normal y estadística no paramétrica según sea el caso.

7.7 Variables (Operacionalización de variables)

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de Medida	Instrumento de medición
Diagnóstico de SARS COV-2	Infección por SARS CoV-2	Se define como uno de los siguientes: 1.Síntomas clínicos sugestivos de COVID-19 y PCR SARS COV2 positiva 2.Tomografía axial computarizada CORADS-5	Cualitativa nominal	1: Tomografía computada de tórax 2: PCR SARS COV-2 3: TAC TORAX/PCR	PCR SARS COV2 y/o Tomografía de tórax del expediente clínico electrónico.
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta el momento del estudio.	Años cumplidos	Numérica discreta	Años	Expediente clínico electrónico.
Sexo	Características fenotípicas que distinguen al individuo.	Sexo biológico	Cualitativa nominal dicotómica.	1: Femenino (F) 2: Masculino (M)	Femenino (F) Masculino (M)

<p>Síndrome neurológico</p>	<p>Signos y síntomas que se presentan de manera conjunta independientemente de su etiología</p>	<p>Signos y síntomas que representan la manifestación neurológica ya sea del sistema nervioso central o periférico</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>1: Síndrome neurológico del sistema nervioso central.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Meningitis b) Encefalitis c) EVC d) ADEM e) Cefalea f) Parkinsonismo g) Demencia h) Encefalopatía <p>2. Síndrome neurológico del sistema nervioso periférico.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) SGB b) Miopatía c) Disautonomía <p>Trastornos del movimiento</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>
------------------------------------	---	--	-----------------------------	--	--

<p>Escala modificada de Rankin al egreso</p>	<p>Escala para medir el grado de discapacidad o dependencia en las actividades cotidianas</p>	<p>Unidad de medida estandarizada que permite estadificar el grado de discapacidad de un individuo.</p>	<p>Cualitativa ordinal.</p>	<p>0: No presentaron síntomas.</p> <p>1: Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas, capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.</p> <p>2: Discapacidad ligera, incapaz de llevar a cabo todas las actividades anteriores, pero capaz de cuidar de los asuntos propios sin ayuda.</p> <p>3: Discapacidad moderada, que requiere de un poco de ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda.</p> <p>4: Discapacidad moderadamente grave, no puede caminar ni atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>
---	---	---	-----------------------------	---	--

				<p>5: Discapacidad severa: confinamiento en cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.</p> <p>6: Muerte</p>	
--	--	--	--	---	--

<p>Enfermedades crónicas degenerativas</p>	<p>Enfermedad de larga duración y por lo general de progresión lenta. Afección en la función estructural de los tejidos u órganos afectados, o bien en los mecanismos de regeneración que no se deban fundamentalmente a factores psicosomáticos o bien físicos que ocasionen una falta de regeneración o un exceso descontrolado de regeneración y que empeoran con el transcurso del tiempo.</p>	<p>Conjunto de enfermedades de evolución crónica y discapacitante que condicionan la funcionalidad y el aumento en los riesgos cardiovasculares y metabólicos</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>0: Paciente sano 1: DM2 3: HAS 4: HAS/DM2 5: FA 6: Enfermedades del tejido conectivo (LES/SAF/Síndrome de Sobreposición) 7: Síndrome metabólico</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>
---	--	---	-----------------------------	--	--

<p>Ventilación mecánica invasiva</p>	<p>Herramienta de soporte vital avanzado que se utiliza en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda grave, los objetivos son la mejoría del intercambio gaseoso y la disminución del trabajo de la respiración ofreciendo apoyo ventilatorio.</p>	<p>Procedimiento que consiste en la instauración de respiración artificial a través de un ventilador mecánico</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>1: Paciente con ventilación mecánica invasiva (CVMI) 2: Paciente sin ventilación mecánica invasiva (SVMI)</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>
<p>Neuroimagen</p>	<p>Las técnicas de neuroimagen funcional comprenden la Tomografía de Emisión de Positrones (PET), la Tomografía Computarizada por Emisión de Fotón Único (SPECT), la Resonancia Magnética Funcional (RMF) y la</p>	<p>Estudio de radiología que identifica las estructuras anatómicas del sistema nervioso central</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>1: Tomografía de Cráneo Simple 2: Angiotomografía 3: Resonancia Magnética de Encéfalo 4: Angioresonancia de encéfalo.</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>

	Magnetoencefalografía, que tienen por objetivo correlacionar medidas de estructura cerebral, metabolismo o función cerebral con otros biomarcadores.				
Electroencefalograma	Estudio de neurofisiología	Gráfico en el que se registra la actividad del cerebro y es obtenido por un electroencefalógrafo.	Cualitativa ordinal.	<p>1: Electroencefalograma sin alteración.</p> <p>2: Electroencefalograma con actividad epileptógena.</p> <p>3: Electroencefalograma con disfunción cortical.</p>	Expediente clínico electrónico.

				4: Electroencefalograma con silencio eléctrico.	
Variables bioquímicas.					
Biometría hemática	Examen bioquímico que tiene como finalidad evaluar las tres líneas celulares, brindando información acerca de las alteraciones asociadas a procesos infecciosos.	Estudio bioquímico de los componentes celulares de la sangre.	Continua	1: Número de Leucocitos 2: Número de Linfocitos 3: Número de Plaquetas	Expediente clínico electrónico.

<p>Química sanguínea</p>	<p>Estudio bioquímico que permite la medición y reporte de los componentes químicos disueltos en la sangre, a través de los cuales es posible realizar un análisis metabólico.</p>	<p>Estudio bioquímico que cuantifica los componentes químicos de la sangre producto del metabolismo.</p>	<p>Continua</p>	<p>1: [Glucosa] 2: [Creatinina] 3: [Urea] 4: [BUN]</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>
<p>Electrolitos séricos</p>	<p>Elementos iónicos/aniónicos medidos en suero al ingreso del paciente.</p>	<p>Cuantificación de los elementos iónicos y aniónicos presentes en la sangre.</p>	<p>Continua</p>	<p>1: [Sodio mmol/dL] 2: [Potasio mmol/dL] 3: [Cloro mmol/dL]</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>
<p>Proteína C reactiva</p>	<p>Marcador no específico de inflamación, la cual es sintetizada por los hepatocitos y es elevado en varias condiciones inflamatorias. La</p>	<p>Marcador de inflamación sistémica.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>1: Positiva 2: Negativo</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>

	<p>síntesis de la PCR está inducida por la liberación de interleucinas 1 (IL-1) y la interleucina 6 (IL-6).</p>				
<p>Tiempos de Coagulación</p>	<p>Pruebas bioquímicas, que determinan el tiempo de formación de coágulos, permiten determinar alteraciones en tiempo de sangrado.</p>	<p>Estudio bioquímico que tiene por objeto medir el tiempo de sangrado en segundos.</p>	<p>Continua</p>	<p>1: TP en segundos 2: TTP en segundos 3: INR en %</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>
<p>Dímero D</p>	<p>Producto de degradación de la proteína fibrina detectado cuando el trombo, en un proceso de</p>	<p>Producto de degradación de la fibrina.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>1: Positivo 2: Negativo</p>	<p>Expediente clínico electrónico.</p>

	coagulación, es proteolizado por la plasmina.				
Análisis de líquido cefalorraquídeo.	Grupo de pruebas de laboratorio que miden elementos químicos y celulares en el líquido cefalorraquídeo.	Análisis celular y bioquímico de los componentes del líquido cefalorraquídeo	Continua	1: Número de Leucocitos 2: [Glucosa] 3: [DHL] 4: [Proteínas] 5: Numero de creneozados	Expediente clínico electrónico.

7. Implicaciones éticas

De acuerdo con en el análisis estadístico de la información obtenida de los expedientes electrónicos de aquellos pacientes con diagnóstico de síndrome neurológico asociado a COVID-19, se prevé la necesidad de realizar seguimiento posterior de los casos identificados con complicaciones neurológicas secundarias al proceso infeccioso de COVID-19. Se cuenta con los consentimientos informados al ingreso hospitalario de los pacientes evaluados en este estudio.

Tipo de investigación (De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud*)

		*Requieren Consentimiento Informado			
Sin riesgo	X	Riesgo mínimo		Riesgo mayor al mínimo	

De acuerdo con la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su título segundo “De los aspectos éticos de la investigación en los seres humanos”, capítulo I, artículo 17 y con la declaración de Helsinki de 1975 enmendada en 1989, códigos y normas Internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica el estudio fue considerado sin riesgo para el sujeto de investigación; ya que no influye en el tratamiento realizado en los pacientes.

Por tratarse de un estudio con riesgo menor al mínimo, de acuerdo al artículo 23 de la misma Ley y el comité revisor podrá autorizar el estudio sin solicitar consentimiento informado ya que se considera investigación sin riesgo toda vez que se trata de un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Se guardará la privacidad de cada uno de los pacientes y de los datos recolectados que pudieran tener una implicación personal, según la NOM para investigación.

Los datos solo serán utilizados para fines estadísticos, sin atentar contra la integridad de los pacientes. En caso de advertirse algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación o el sujeto así lo manifieste, será suspendida la investigación de inmediato, esto apegado al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, publicada en el Diario Oficial de la Federación, publicada el 7 de febrero de 1984 y a la Norma oficial Mexicana NOM- 012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 26 de noviembre del 2012.

9. Resultados

Se revisaron 600 expedientes, de los cuales solamente se incluyeron 20 pacientes, quienes cursaron con información completa y presentaron un síndrome neurológico relacionado con COVID-19, de estos pacientes 55% (n=11) fueron hombres y el restante 45% (n=9) fueron mujeres. El promedio de edad fue 55.7 ± 12.2 años (edad mínima 34 y máxima 77 años), el 35% (n=7) fueron defunciones, las altas por mejoría 55% (n=11), el 25% (N=5) ameritaron ventilación mecánica. En la Tabla 2 se describen los síndromes neurológicos de cada uno de nuestros pacientes, de acuerdo con nuestros hallazgos evidenciamos dos grandes grupos los de etiología vascular del sistema nervioso central 65% (n=13), se reportaron 10 eventos isquémicos y 3 hemorrágicos, y los secundarios a inflamación del sistema nervioso central o periférico 35% (n=7). Se identificaron 14 síndromes neurológicos como parte de la manifestación de la para y post infecciosa de la enfermedad ocasionada por SARS CoV-2.

Se evidencio que el 30% de los pacientes (n=6) egreso a casa con escala mRankin igual a 3 puntos, por otra parte, el 35% de los pacientes falleció ventilado con complicaciones propias de enfermedad por SARS CoV-2 dentro de las cuales infecciones, choque séptico y complicaciones pulmonares, todos con diagnóstico de enfermedad cerebrovascular hemorrágica. En la tabla 1 se muestra las frecuencias y porcentajes de la escala mRankin al egreso.

mRankin	Frecuencia	Porcentaje
0	0	0%
1	0	0%
2	0	0%
3	6	30%
4	5	25%
5	2	10%
6	7	35%

De acuerdo con nuestro análisis el 65% (n=13) se reportaron con hipertensión, el 55% (n=11) contaban con el diagnóstico de diabetes mellitus y sólo un 1 paciente se reportó con fibrilación auricular, 25% (n=5) requirieron de ventilación mecánica.

Tabla 1. Síndromes neurológicos relacionados con COVID-19

No.	Síndrome neurológico	Etiología	Neuroimagen
1	Afasia y encefalopatía	Inflamatorio	IRM normal
2	Encefalopatía y Crisis epiléptica	Encefalopatía / epilepsia	TAC simple de cráneo normal
3	Síndrome frontal	EVC isquémico	EVC isquémico ACM en segmento M2 bilateral de 2/3
4	EVC isquémico lacunar (territorio limítrofe)	EVC isquémico	Infarto lacunar limítrofe
5	Síndrome de hipertensión intracraneal	EVC isquémico	Infarto ACMD 2/3
6	Síndrome piramidal izquierdo	EVC Isquémico lacunar (territorio limítrofe)	Infarto lacunar limítrofe
7	Síndrome piramidal izquierdo y disartria (NIHSS 10)	EVC isquémico	Infarto ACM anterior región cortical < 1/3
8	Coma	Hemorragia subaracnoidea espontánea FISHER IV	EVC hemorrágico con origen en cerebral posterior subaracnoidea FISHER IV
9	Estado epiléptico parcial	Crisis convulsiva origen focal, sin pérdida del estado de alerta de origen motor mioclónica, secundariamente generalizada	IRM encéfalo simple normal
10	Síndrome convulsivo de inicio tardío y déficit neurológico focal (NIHSS 10)	EVC isquémico NIHSS 10 puntos / epilepsia	Infarto cerebral de circulación posterior derecho 2/3 y colpocefalia
11	Afasia motora y síndrome piramidal	Infarto frontal izquierdo	Infarto ACM izquierda 2/3 y cerebral posterior con transformación hemorrágica

12	Coma	Estado comatoso/ infartos frontales	Infartos ACM 1/3 bilateral frontal
13	Coma	Anisocoria Hematoma epidural	Infarto ACPD + lesiones extra axiales (hemorragia subdural posterior occipital derecha)
14	Cuadriparesia flácida arrefléctica	Síndrome de Guillain Barré	NA
15	Cuadriparesia flácida arrefléctica	Síndrome de Guillain Barré	NA
16	Síndrome piramidal	EVC isquémico bulbar lateral	Infarto isquémico hemisferio cerebeloso del lado izquierdo PICA - ECA
17	Coma (Deterioro rostro-caudal)	EVC isquémico con transformación hemorrágica.	Infarto extenso ACMD 2/3 y posterior con transformación hemorrágica
18	Síndrome piramidal	EVC hemorrágico	Hemorragia del núcleo lenticular (hematoma parenquimatoso) de pequeño calibre, estadio subagudo
19	Síndrome confusional agudo y crisis epiléptica	Psicosis + Síndrome convulsivo + Síndrome Pancerebeloso.	IRM encéfalo normal / tractografía normal
20	Síndrome medular transverso	Mielitis transversa (post-inflamatoria)	IRM normal

En la tabla 3 podremos observar la relación de pacientes con síndrome neurológico y diagnóstico de infección aguda por SARS CoV-2 o estado postinfeccioso, estableciendo de esta manera que la severidad de la enfermedad pulmonar no guarda una relación directa con el síndrome neurológico, sin embargo, en el análisis del estado clínico del paciente, se observa que todos los pacientes incluidos en nuestro estudio fueron hospitalizados por causa de enfermedad moderada y severa.

Tabla3. Pruebas diagnósticas

# PACIENTE	TAC-TÓRAX CORADS	PCR
1	C-3	NEGATIVO
2	C-4	POSITIVO
3	C-4	NEGATIVO
4	C-3	NEGATIVO
5	C-4	POSITIVO
6	C-5	POSITIVO
7	C-5	POSITIVO
8	C-5	POSITIVO
9	C-4	INDETERMINADA
10	C-5	POSITIVO
11	C-5	POSITIVO
12	C-2	POSITIVO
13	C-3	NEGATIVO
14	C-1	ANTIGENOS (+)
15	C-5	POSITIVO
16	C-3	POSITIVO
17	C-1	NEGATIVO
18	C-1	POSITIVO
19	C-5	NEGATIVO
20	C-1	ANTICUERPOS (+)

A continuación, se describen 2 casos clínicos relevantes en nuestra población, su importancia radica en la relación a su temporalidad infección-manifestación clínica.

Caso clínico 1.

Se trata de mujer de 34 años, ama de casa, escolaridad secundaria, diestra. Niega toxicomanías, Sedentaria. No ha tenido inmunizaciones recientes. Sin enfermedades crónicas no transmisibles, negó antecedentes alérgicos. Antecedente realizaron colecistectomía hace 2 años sin complicaciones. No historia de transfusiones. Sin antecedentes traumáticos. En noviembre 2020 padeció COVID-19 leve, permaneció en aislamiento casero durante 14 días y recibió tratamiento sintomático sin complicaciones. Permaneció asintomática hasta junio de 2020 que dos familiares de primer grado tuvieron COVID-19 y ella acudió a su cuidado, la paciente presentó fiebre de 38.5 grados, tos y malestar general durante 5 días, su saturación al aire ambiente se mantuvo en 94% durante la evolución del padecimiento y tuvo PCR para SARS-CoV-2 (+) al cuarto día de evolución. Dos semanas después presentó alteraciones de la conducta,

Tabla 4. Complemento Diagnóstico	
Biometría Hemática	<ul style="list-style-type: none">• Leucocitos 19.3×10^3• Neutrófilos 16.7×10^3• Linfocitos 0.9×10^3• Hb 16.7g/dL• Hto 49.4%• VCM 91.8 fl• HCM 31.1• Plaquetas 296 000.
Coagulación	<ul style="list-style-type: none">• INR 1.2 %• TP 13.3 seg• TPT 41.1 seg
Química Sanguínea	<ul style="list-style-type: none">• Acido úrico 12.4 mg/dL.• BUN 49 mg/dL.• Colesterol 182mg/dL.• Creatinina 2.6 mg/dL.• Glucosa 133mg/dL.• Triglicéridos 126mg/dL.• Urea 105mg/dL.
Punción Lumbar:	<ul style="list-style-type: none">• Citológico:• Transparente• Incoloro• Leucocitos 73• Linfocitos 5 cel/c• Segmentados 95% • Citoquímico:• Glucosa 76• LDH 24• Proteínas 30mg/dL• Tinta China: negativo.
Velocidades de neuroconducción:	<ul style="list-style-type: none">• Polineuropatía axonal motora sensitiva, reflejo H anormal sugestivo de radiculopatía S1 bilateral. Conducción anormal de la vía somatosensorial por fallo de la conducción a partir del nivel medular de manera bilateral, conducción anormal de la vía piramidal por fallo de la conducción hacia los miotomos C8-T1 y S1 bilateral.
Grupo sanguíneo y Rh:	<ul style="list-style-type: none">• A - Positivo

irritabilidad, presenta inversión del ciclo sueño-vigilia, alucinaciones auditivas, agresividad verbal heterodirigida, lenguaje soez y una crisis tónico-clónica generalizada con trauma lingual y relajación de esfínter vesical de dos minutos de duración, post-ictal caracterizado por somnolencia y amnesia del evento. Sus familiares comenzaron a notar que la paciente caminaba con marcha inestable y por este motivo acudió a valoración por Neurología. A la exploración neurológica se encontró paciente alerta, desorientada en tiempo y espacio, lenguaje hipofónico. Tenía nistagmo vertical presente en reposo, sin fatigabilidad. No había otras alteraciones en los nervios craneales. Fuerza 5/5 generalizado. Reflejos de Estiramiento Muscular +++/++++ en hemicuerpo izquierdo y ++/++++ en hemicuerpo derecho con clonus aquileo izquierdo y respuesta plantar extensora ipsilateral, la respuesta plantar fue flexora del lado derecho. Sensibilidad impresionaba con hipoestesia al tacto fino en hemicuerpo izquierdo. Ataxia troncal con disimetría y disinergia en miembros torácicos. Ataxia de la marcha con lateropulsión indistinta.

Caso Clínico 2.

Hombre de 43 años, escolaridad secundaria, chofer, lateralidad derecha. Sin carga genética relevante. No presenta enfermedades crónico-degenerativas ni infecciosas transmisibles.

Sin enfermedades crónicas degenerativas, apendicetomía abierta hace 10 años, fractura de clavícula izquierda con RAFI y material de osteosíntesis hace 5 años. Sin tabaquismo negado, alcoholismo social cada mes llegando a la embriaguez, niega toxicomanías. Esquema de vacunación incompleto, sin vacunación para covid-19. Curso con infección por SARS CoV-2 en mayo, diagnosticado por PCR positiva, con necesidad de O2 suplementario en domicilio. Acude a urgencias refiriendo distensión abdominal, fiebre no cuantificada y edema en extremidades, que se acompaña con de retención aguda de orina, ausencia de evacuaciones y no canaliza gases. Refiere historia de 10 días con debilidad progresiva de la fuerza en miembros pélvicos y 4 días previos presenta incapacidad para la deambulación.

Exploración neurológica: Funciones mentales normales, craneales con hipoacusia izquierda con relación a malformación de nacimiento, nistagmo evocado por la mirada posiblemente con relación a dicho problema, fuerza: miembros torácicos 4+/5 proximal y distal miembros pélvicos 0/5 proximal y distal, REM +++/++++ con abdominocutáneos superficiales y profundos ausentes. Respuesta plantar extensora bilateral, sensibilidad; anestesia en T6, no hay alteración cerebelosa, signos meníngeos ausentes, marcha: no valorable. Se obtienen los siguientes controles bioquímicos a su ingreso. Por lo que se sospecha mielitis transversa, se realizan los siguientes paraclínicos como complemento diagnóstico (Tabla 4).

Se inicia manejo con esteroide sistémico en bolos (metilprednisolona 1g/5días), cursando con notable mejoría de disartria y remisión de debilidad de músculos respiratorios. Al cuarto bolo de esteroide se aprecia disminución de debilidad (fuerza 2/5 en miembros pélvicos), REM +++/++++ en 4 extremidades, persiste con control de esfínteres, a su egreso mRankin 3. Se egresa a domicilio al completar tratamiento de esteroide para seguimiento por consulta externa.

10. Discusión

Los síndromes neurológicos relacionados con COVID-19 más frecuentes en nuestra población incluyeron síndromes del Sistema Nervioso Central (n=18) y únicamente dos pacientes correspondieron al sistema nervioso periférico. Es posible que este hallazgo sea explicado porque únicamente incluimos pacientes hospitalizados e incluso en estado crítico. En marzo de 2020, el Hospital Beijing Ditan reporto por primera vez un caso de encefalitis de origen viral asociado a infección por SARS CoV-2, esta asociación fue posible gracias al aislamiento del SARS-CoV-2 en líquido cefalorraquídeo a través de su secuencia genómica (39). La encefalitis se refiere a las lesiones inflamatorias en el parénquima cerebral causadas por patógenos, incluido el daño neuronal y las lesiones del tejido nervioso. Se caracteriza por un inicio agudo y los síntomas comunes incluyen dolor de cabeza, fiebre (principalmente fiebre alta), vómitos, convulsiones y trastornos de la conciencia (40). De igual forma, en nuestro estudio incluimos pacientes con otras manifestaciones como crisis epilépticas de forma aislada y encefalitis en el contexto de infección por SARS CoV-2, en quienes se realizo

diagnóstico clínico. Ya se han descrito en la literatura casos de encefalitis y meningoencefalitis asociada a SARS CoV-2, en los cuales no ha sido posible aislar la presencia de este virus en líquido cefalorraquídeo, por la pobre cantidad de viriones dentro del mismo además de ser una técnica de difícil acceso, por lo que la manifestaciones clínico-patológicas de esta entidad son suficiente evidencia para su diagnóstico (39). Existen diversas teorías que establecen que la neuroinvasión al SNC vine precedida por la presencia del receptor ACE2, ya se ha descrito que los virus pueden migrar infectando terminaciones nerviosas sensoriales o motoras, logrando un transporte neuronal retrógrado o anterógrado a través de las proteínas motoras, dineína y quinesinas, por otra parte la irrupción de la barrera hematoencefálica ocasiona la presencia de moléculas proinflamatorias que pudieran ser la causa de las manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas, sin embargo, los hallazgos del LCR y de la autopsia no brindan un apoyo consistente para la invasión directa del SNC. Entonces, los síntomas neurológicos relacionados con el SARS-CoV-2 pueden ser las consecuencias de diferentes mecanismos (39,41).

Antes de la pandemia reciente, se reportaron pocos casos de coronavirus asociados a SGB, pero una revisión sistemática señaló un aumento significativo del número de pacientes con SGB después de la pandemia de COVID-19, con mayor prevalencia entre los pacientes de mayor edad (edad media de 60 años) que con más jóvenes (edad media de 40 años) (41). En nuestro estudio se identificaron 2 pacientes con síndrome de Guillain Barré como manifestación inicial de la infección por SARS CoV-2, sin afectación respiratoria significativa, ambos con variedad AMSAN y quienes recibieron tratamiento médico a base de plasmaféresis, egresando con mRankin 3, durante su evaluación fueron considerados como manifestaciones parainfecciosas secundarias a la presencia por SARS CoV-2. El SGB asociado a la infección por SARS-CoV-2 puede seguir el típico patrón postinfecciosa, con informe que indica que también es posible en niños. GBS también se ha informado como parte del "síndrome largo de COVID-19". Sin embargo, también hay informes de que el GBS es una parálisis parainfecciosa asociada con una infección viral. Casi todos los casos informados tienen un inicio agudo a los pocos días del inicio de la infección viral. (41)

De acuerdo con un estudio realizado en el INNSZ, las comorbilidades asociadas a los síndromes neurológicos asociados a SARS CoV-2 mas prevalentes en la población Mexicana fue la obesidad, seguido de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo2, en nuestro estudio nuestro el 65% de los pacientes cursó hipertensión arterial esencial; Se ha descrito en que la enfermedad cerebrovascular es uno de los síndromes neurológicos, con mayormente asociado a la infección por SARS CoV-2, sin predominio por algún genero, sin embargo aunque los primeros reportes de enfermedad en cerebrovascular se describieron en pacientes jóvenes no se descarta la presencia de este síndrome cerebrovascular en pacientes mayores de 50 años previamente sanos sin comorbilidades. Por otro lado, la enfermedad vascular cerebral isquémica de vasos grandes fue una de las manifestaciones principales en nuestra serie, lo cual concuerda con otro trabajo realizado en el INNSZ. Sabemos que los mecanismos por los cuales se producen los eventos trombóticos en pacientes jóvenes con COVID-19 son diversos e incluyen la presencia de coagulopatía relacionada con COVID-19, que se ha relacionado con estado de hiperinflamación.

Por otra parte, se han descrito pocos casos de enfermedades inflamatorias asociadas a SARS CoV-2 posteriores al proceso infeccioso agudo y las cuales no guardan relación con la severidad de la enfermedad pulmonar, incluso en ausencia de esta, se observó así mismo que la mayoría de nuestros pacientes egreso a casa con mRankin 3 al egreso y esto no estuvo relacionado con la severidad de las manifestaciones pulmonares, con las cuales cursó durante su estancia hospitalaria.

Limitaciones del estudio

Estudio retrospectivo, serie de casos, que no seguimiento de los pacientes, así mismo la posibilidad de realizar estudios especializados como PCR RT en liquido cefalorraquídeo y IRM de encéfalo por las restricciones en el uso de algunas instalaciones además del traslado de los pacientes.

11. Conclusiones.

Las manifestaciones neurológicas relacionadas infección a COVID-19 no fueron relacionadas con la severidad de la enfermedad, en su mayoría el curso natural de la enfermedad llevo al paciente al egreso hospitalario con mRankin de 3, así mismo fue posible evaluar pacientes con manifestaciones neurológicas post COVID-19, con diagnóstico de infección por SARS CoV-2 a través de pruebas PCR y antígenos séricos al momento del diagnóstico del síndrome neurológico, por lo que se establece la ausencia de infección aguda no descarta la etiología infecciosa.

12. Recomendaciones

El desarrollo de nuevos estudios clínicos sobre las manifestaciones neurológicas del sistema nervioso central, así como el seguimiento a largo plazo de los pacientes evaluados en este estudio, podría ser beneficioso para el enriquecimiento de nuestro conocimiento sobre el tiempo de evolución y su relación con los síndromes de Long-Haul COVID-19 y COVID-19 crónico, así mismo permitirá establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas en la población afectada por las diversas condiciones neurológicas que pueden complicar su evolución.

Consideramos oportuno, la realización de estudios anatomopatológicos en aquellos pacientes que por desgracia no sobreviven a la infección aguda por SARS CoV-2, ya que permitiría comprender con mayor precisión el comportamiento inflamatorio de la enfermedad, así como su asociación en la fisiopatología de los diversos síndromes neurológicos.

13. Referencias bibliográficas (Formato Vancouver)

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-154. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33024307/>
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
4. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [published correction appears in *Nature.* 2020 Apr;580(7803):E7]. *Nature.* 2020;579(7798):265-269. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015508/>
5. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007143/>
6. Eurosurveillance Editorial Team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern. *Euro Surveill.* 2020;25(5):200131e. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32019636/>

7. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology*. 2020;95(8):e1060-e1070. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482845/>
8. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683-690. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32275288/>
9. Hess DC, Eldahshan W, Rutkowski E. COVID-19-Related Stroke. *Transl Stroke Res*. 2020;11(3):322-325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378030/>
10. Elkind MSV, Boehme AK, Smith CJ, Meisel A, Buckwalter MS. Infection as a Stroke Risk Factor and Determinant of Outcome After Stroke. *Stroke*. 2020;51(10):3156-3168. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32897811/>
11. University JH COVID-19 Dashboard by Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (2020)
12. Lancet COVID-19 Commissioners, Task Force Chairs, and Commission Secretariat. Lancet COVID-19 Commission Statement on the occasion of the 75th session of the UN General Assembly [published correction appears in *Lancet*. 2020 Oct 10;396(10257):1070]. *Lancet*. 2020;396(10257):1102-1124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941825/>
13. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648899/>
14. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in *Lancet*. 2020 Jan

30;:]. *Lancet*.

2020;395(10223):497-

506. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31986264/>

15. Bohn MK, Hall A, Sepiashvili L, Jung B, Steele S, Adeli K. Pathophysiology of COVID-19: Mechanisms Underlying Disease Severity and Progression. *Physiology (Bethesda)*. 2020;35(5):288-301. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32783610/>
16. Wang Y, Liu Y, Liu L, Wang X, Luo N, Li L. Clinical Outcomes in 55 Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Who Were Asymptomatic at Hospital Admission in Shenzhen, China. *J Infect Dis*. 2020;221(11):1770-1774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32179910/>
17. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. 2020;63(5):706-711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32146694/>
18. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32091533/>
19. Fang B, Meng QH. The laboratory's role in combating COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):400-414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662342/>
20. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598831/>
21. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in U.S. Children and Adolescents. *N Engl J Med*. 2020;383(4):334-346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32598831>

22. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):231. Published 2020 Aug 6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758257/>
23. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020;19(11):919-929. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031735/>
24. Berlit P, Bösel J, Gahn G, et al. "Neurological manifestations of COVID-19" - guideline of the German society of neurology. *Neurol Res Pract*. 2020;2:51. Published 2020 Dec 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33283160/>
25. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol*. 2020;11:518. Published 2020 May 22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574248/>
26. Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol*. 2020;19(9):767-783. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32622375/>
27. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(11):636-644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839585/>
28. Platt MP, Bolding KA, Wayne CR, et al. Th17 lymphocytes drive vascular and neuronal deficits in a mouse model of postinfectious autoimmune encephalitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(12):6708-6716. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161123>
29. Fan M, Qiu W, Bu B, et al. Risk of COVID-19 infection in MS and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(5):e787. Published 2020 Jun 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286663/>

30. Klok FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-147. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291094/>
31. Altable M, de la Serna JM. Cerebrovascular disease in COVID-19: Is there a higher risk of stroke?. *Brain Behav Immun Health.* 2020;6:100092. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32835295/>
32. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382(20):e60. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343504/>
33. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3-19. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32538857/>
34. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416-427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836148/>
35. Moriguchi T, Harii N, Goto J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020;94:55-58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251791/>
36. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol.* 2020;92(7):699-702. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32314810/>
37. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020;95(8):e1060-e1070. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32482845/>
38. Sánchez-Morales AE, Urrutia-Osorio M, Camacho-Mendoza E, et al. Neurological manifestations temporally associated with SARS-CoV-2 infection in pediatric patients in Mexico. *Childs Nerv Syst.* 2021;37(7):2305-2312. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33751228/>

39. Ye, M., Ren, Y., & Lv, T. (2020). Encephalitis as a clinical manifestation of COVID-19. *Brain, behavior, and immunity*, 88, 945–946. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.017>
40. Ellul, M., & Solomon, T. (2018). Acute encephalitis - diagnosis and management. *Clinical medicine (London, England)*, 18(2), 155–159. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-2-155>
41. Shoraka, S., Ferreira, M., Mohebbi, S. R., & Ghaemi, A. (2021). SARS-CoV-2 Infection and Guillain-Barré Syndrome: A Review on Potential Pathogenic Mechanisms. *Frontiers in immunology*, 12, 674922. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.674922>

14. Anexos

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN PROTOCOLO NEUROCOVID

Nombre			
EXPEDIENTE			
Edad			
Sexo			
Fecha de Ingreso			
Fecha de Egreso			
Días de Estancia Hospitalaria			
Alta	Defunción	Mejoria	
TAC-TORAX CORADS			
NEUROIMAGEN			
PCR			
Ventilación mecánica invasiva			
Escala de Ranking modificada al egreso			
Laboratorios			
Enfermedades Crónico Degenerativas	HAS	DM	FA OTRA
Tipo de Síndrome Neurológico			